

В. Л. БЫКОВ

ЦИТОЛОГИЯ
И
ОБЩАЯ ГИСТОЛОГИЯ

Функциональная морфология клеток и тканей человека

Учебник для студентов медицинских институтов

СОТИС
Санкт-Петербург
2002

Список основных сокращений

АПК	— антиген-представляющие клетки
аЭПС	— агранулярная (гладкая) эндоплазматическая сеть
БГЛ	— большие гранулярные лимфоциты
БМЕ	— базовая многоклеточная единица (перестройки кости)
ГАГ	— гликозаминогликаны
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	— гиперчувствительность немедленного типа
грЭПС	— гранулярная (шероховатая) эндоплазматическая сеть
ИЛ	— интерлейкин
ИФН	— интерферон
КМБ	— костный морфогенетический белок
КОЕ	— колониобразующие единицы
КСФ	— колониестимулирующий фактор
ЛНП	— липопротеины низкой плотности
ЛОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ПНС	— периферическая нервная система
СКК	— стволовая клетка крови
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СЭМ (РЭМ)	— сканирующая (растровая) электронная микроскопия
ТКР	— Т-клеточные рецепторы
ТРФР	— тромбоцитарный фактор роста
ТФР	— трансформирующий фактор роста
ТЭМ (ПЭМ)	— трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия
ФАТ	— фактор агрегации тромбоцитов
ФНО	— фактор некроза опухолей
ЦНС	— центральная нервная система
ШИК	— Шиффа (реактив) — йодная кислота
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
Ig	— иммуноглобулин
МНС	— главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex) НК-клетки — натуральные (естественные) киллеры

Глава 1

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ГИСТОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ, ИХ МЕСТО В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ГИСТОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ

Гистология человека (от греч. histos — ткань, logos — учение) — фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая *микроскопическое строение и жизнедеятельность тканей, образующих его тело, т.е. тканевой уровень организации живого*. В более широком смысле, предмет ее изучения охватывает также микроскопическое строение и жизнедеятельность органов человека. Гистология как наука и как учебная дисциплина традиционно объединяет два раздела: *общую гистологию и частную гистологию*.

Общая гистология изучает *основные, фундаментальные свойства важнейших групп тканей, являясь, по сути, биологией тканей*.

Частная гистология человека изучает *особенности структурно-функциональной организации и взаимодействия тканей в составе конкретных органов, тесно смыкаясь с микроскопической анатомией*, предметом которой является исследование *микроскопического строения органов*. Таким образом, главным объектом изучения общей и частной гистологии человека служат его *ткани*.

Вместе с тем, следует отметить, что выделение в предмете разделов общей и частной гистологии, хотя и удобно для его изучения, все же весьма условно: в разделе общей гистологии традиционно изучаются объекты, обладающие *органный структурой* — сухожилия, связки, хрящи, кости, суставы, скелетные мышцы. Более того, анализ *общих* вопросов организации тканей базируется на обобщении сведений о *частных* тканевых системах и иллюстрируется примерами деятельности клеток и тканей конкретных органов.

Курс гистологии в медицинском ВУЗе в качестве основных разделов, помимо собственно гистологии, включает в себя учение о клетке — *цитологию*, а также учение о пренатальном развитии организма — *эмбриологию*.

Цитология (от греч. cytos, или kytos — клетка), или **биология клетки** — *наука о закономерностях строения, развития и жизнедеятельности клетки*. Термин "биология клетки" в последние годы в зарубежной литературе практически полностью вытеснил первый в тех случаях, когда речь идет об изучении фундаментальных закономерностей строения и функции клетки. Термин "цитология" стал обычно использоваться более ограниченно для обозначения прикладных диагностических исследований клеточного материала. В отечественной научной и учебной литературе преобладает применение термина "цитология" в обоих указанных значениях. Цитологию, подобно гистологии, иногда подразделяют на общую и частную.

Общая цитология изучает *наиболее общие структурно-функциональные свойства, присущие всем клеткам организма*.

Частная цитология рассматривает *специфические характеристики клеток конкретных тканей и органов, обусловленные особенностями их развития, жизнедеятельности и выполняемых функций*.

Поскольку изучение тканей и органов человека возможно лишь на основе правильных представлений о строении, функциях и взаимоотношениях образующих их клеток, в учебном курсе раздел общей цитологии всегда предшествует изложению материала общей гистологии. Частная цитология обычно не выделяется в самостоятельный раздел курса и изучается при рассмотрении тем общей и частной гистологии.

Всесторонняя оценка свойств тканей и клеток требует знания их *развития*, в том числе источников и особенностей развития в *пренатальном периоде*, которое изучается *эмбриологией* (от греч. embryo — зародыш). Таким образом, гистология неразрывно связана со смежными науками — цитологией и эмбриологией, с которыми она оперирует едиными понятиями и представлениями.

ГИСТОЛОГИЯ И ЦИТОЛОГИЯ КАК МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Гистологию и цитологию традиционно относят к *морфологическим* (от греч. morphe — форма) наукам, и в прежние годы они в значительной мере имели *описательный* характер. Хотя исследователи и клиницисты всегда пытались сопоставлять морфологические данные с результатами физиологических и биохимических исследований с целью выявления *морфофункциональных корреляций*, изучение клеток и тканей принятыми гистологическими или цитологическими методами раньше не давало непосредственной информации о функциональном состоянии клеток, тканей и органов.

В последние десятилетия, однако, возможности гистологии и цитологии уже более не ограничиваются изучением лишь собственно микроскопического или ультрамикроскопического строения тканей и клеток, а позволяют непосредственно оценивать и их *функциональные характеристики*. Это стало осуществимым благодаря широкому применению мощного арсенала разнообразных современных морфологических методов — цитохимии, иммуноцитохимии, автордиографии, гибридизации *in situ* и др. (см. главу 2). Многие представления современной гистологии и, в особенности, цитологии углублены и расширены результатами исследований с использованием молекулярно-биологических методов. Последние, хотя в большинстве и не являются морфологическими, дают ценную информацию о закономерностях важнейших процессов, протекающих в ядре, цитоплазме и на поверхности клетки, которая учитывается при анализе результатов цитологических и гистологических

исследований. Из сказанного очевидно, что *современные гистология и цитология представляют собой не сугубо морфологические, а морфофункциональные научные дисциплины.*

Понятие о гистологии и цитологии как о *функциональной морфологии тканей и клеток* включает не только знание функции их отдельных структурных компонентов, но и представления о закономерностях и особенностях их строения и деятельности в различных функциональных состояниях (традиционно обозначаемые понятиями *гистофизиологии и цитофизиологии*): при росте и развитии, повышенной и сниженной активности, восстановлении после повреждения, старении и др.

В соответствии со сказанным выше, в настоящей книге строение клеток и тканей рассматривается в неразрывном единстве с их функцией и деятельностью их отдельных компонентов, а также с учетом их развития, перестройки и пластичности в различных условиях и регенерации.

МЕСТО ГИСТОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Гистология и цитология в настоящее время являются важной частью *медицинского образования*. Знания о структуре и деятельности тканей и клеток, получаемые в курсе цитологии и общей гистологии, насущно необходимы для последующего освоения курса частной гистологии. Они создают основу для изучения других *фундаментальных медико-биологических дисциплин* (физиологам, биохимии, патологической физиологии, иммунологии, фармакологии).

Вместе с тем, понимание причин, механизмов и следствий заболеваний все в большей степени основывается на знании гистологии, ультраструктуры и биологии клетки. Поэтому правильные представления о структурно-функциональной организации клеток и тканей человека, а также об их участии в важнейших механизмах биологических процессов создает *основу* для понимания *патогенеза и морфогенеза заболеваний человека*. Тем самым современные гистология и цитология обеспечивают необходимый базис для успешного освоения клинических предметов и выполняют роль *интегративных наук*, осуществляющих *связь между медико-биологическими и клиническими дисциплинами* и способствующих формированию врачебного мышления.

Данные *гистологических и цитологических исследований* все более широко используются в *клинической диагностике* различных заболеваний. Это происходит как в результате технического совершенствования и *повышения информативности морфологических методов*, так и благодаря достижениям эндоскопии и других приемов, позволяющих получить материал для исследования практически из любого участка тела. Оценка характера изменений строения клеток, тканей и органов при патологических процессах, осуществляемая в ходе *диагностических гисто- и цитопатологических исследований*, требует глубокого знания их нормального строения с учетом индивидуальных, возрастных, функциональных и топографических особенностей. Внедрение в медицинскую практику новых морфофункциональных методов, основанных на достижениях современной иммунологии и молекулярной биологии, в еще большей степени повышает эффективность и диагностическую ценность цито-гистологических методов.

В последние десятилетия значительное развитие получили *методы биотехнологии*, использующие, наряду с разнообразными микроорганизмами, культуры тканей (в том числе и человека) для синтеза различных *биологически активных веществ*. Изучение поведения клеток и тканей в культуре, а также влияния различных факторов на показатели жизнедеятельности и синтетической активности клеток *in vitro* имеет большое биологическое и медицинское значение, так как оно (1) углубляет имеющиеся знания о биологии клеток и тканей человека, (2) способствует более эффективному и целенаправленному воздействию на функции тканей и клеток и (3) дает возможность получения биологически активных веществ в значительных количествах для использования в терапии, диагностике и профилактике заболеваний.

Наконец, в самые последние годы сформировалось и получило мощное развитие новое направление *биоинженерии*, использующее *знания, накопленные в области гистологии и цитологии в целях медицины* — **тканевая инженерия**. Задачей этого быстро совершенствующегося направления является *выращивание в искусственных условиях клеток, тканей и органов человека* для последующей трансплантации и замещения поврежденных в результате травмы или заболевания. Полученные результаты и имеющиеся тенденции развития методов тканевой инженерии свидетельствуют о большой перспективности этого направления для практической медицины.

МЕТОДЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Гистология и цитология располагают разнообразным арсеналом как классических, так и современных *методов*, направленных на изучение *строения и функций клеток, тканей и органов*. Цитологические и гистологические методы исследования получают все большее распространение и в *клинической диагностике* различных заболеваний. В этой связи вопросы взятия, обработки и изучения материала для цитологического и гистологического исследования, рассматриваемые ниже, имеют не только теоретическое, но и сугубо прикладное, *клиническое*, значение. В последние годы особую роль в раскрытии закономерностей деятельности органов, тканей и клеток играют новые морфофункциональные методы, использующие достижения современной биохимии, физики, иммунологии и молекулярной биологии — *цито- и гистохимические, иммуноцитото- и гистохимические, автордиографические, метод гибридизации in situ* и др. Использование методов *электронной микроскопии* позволяет с высоким разрешением выявить тонкие структурные детали на различных уровнях — от клеточного до макромолекулярного. Указанные современные методы из области научных исследований активно проникают в практическую клиническую диагностику.

Размеры объектов и их деталей, изучаемые с использованием цитологических и гистологических методов, обычно столь малы, что невидимы невооруженным глазом. Они составляют преимущественно *микрометры (мкм) в световой микроскопии* и *нанометры (нм) в электронной микроскопии*. Широко используемая ранее единица ангстрем (Å), равная 10^{-1} нм в настоящее время более не применяется.

Соотношения между величинами линейных единиц измерения, наиболее часто используемых в гистологии и цитологии:

1 миллиметр (1 мм)	$= 10^{-3}$ м	$= 10^3$ мкм	$= 10^6$ нм	$= 10^7$ Å
1 микрометр (1 мкм)	$= 10^{-6}$ м	$= 10^{-3}$ мм	$= 10^3$ нм	$= 10^4$ Å
1 нанометр (1 нм)	$= 10^{-9}$ м	$= 10^{-6}$ мм	$= 10^{-3}$ мкм	$= 10$ Å
1 ангстрем (1 Å)	$= 10^{-10}$ м	$= 10^{-7}$ мм	$= 10^{-4}$ мкм	$= 10^{-1}$ нм

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И КЛЕТОК ПОД СВЕТОВЫМ МИКРОСКОПОМ

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взятие материала для гистологического исследования производится путем *биопсии* (от греч. bios — жизнь и orsis — зрение) — извлечения кусочка изучаемого органа (*биоптата*) из живого организма в целях *прижизненной диагностики*. Биоптат часто получают из внутренних органов при *эндоскопии* (от греч. endo — внутри, skopeo — смотреть) — исследовании полых органов с помощью гибких трубчатых приборов, снабженных освещением, оптическими системами и дополнительными приспособлениями (в частности, для взятия цитологического и гистологического материала). Материал для гистологического исследования в целях посмертной диагностики получают также при патологоанатомическом вскрытии — *аутопсии* (от греч. autos — сам и orsis — зрение, т.е. увиденное собственными глазами). В экспериментальных исследованиях получают ткани и органы лабораторных животных (целиком или в виде фрагментов). После взятия материала его подвергают специальной обработке для подготовки к последующему микроскопическому исследованию.

Подготовка материала к гистологическому исследованию. Основным методом в гистологических исследованиях является изучение *окрашенных срезов* различных тканей и органов. Традиционный способ подготовки материала для получения постоянного гистологического препарата включает:

- (1) *фиксацию материала*,
- (2) *проводку (обезвоживание)*,
- (3) *заливку (уплотнение)*,
- (4) *приготовление гистологических срезов (резку)*,
- (5) *окрашивание срезов*,
- (6) *заклочение срезов*.

1. Фиксация гистологического материала (от лат. fixatio — закрепление) осуществляется для "закрепления" его прижизненного строения. Она предотвращает разложение извлеченных из организма тканей под действием собственных фер-

ментов (процесс *аутолиза* — от греч. *autos* — сам и *lysis* — распад), а также ферментов микроорганизмов и способствует сохранению целостности клеточных и тканевых структур. Воздействуя на ткани, фиксатор (например, формалин, спирт, пикриновая кислота или различные сложные смеси веществ), вызывает необратимую коагуляцию белков и быструю гибель клеток. Наиболее часто используют *иммерсионную фиксацию* — погружение (иммерсию — от лат. *immersio* — погружение) кусочка органа в раствор фиксатора; в экспериментальных условиях фиксатор нередко вводят через сосудистую систему (*перфузионная фиксация* — от лат. *perfusio* — вливание).

Хотя исследования фиксированного материала проводятся не на живых, а на мертвых тканях и клетках, при оптимальной фиксации они сохраняют морфологические особенности, свойственные живым объектам. Благодаря этому на основании анализа фиксированного материала можно делать заключения о *прижизненном* строении клеток и тканей. При фиксации материала, как и на всех дальнейших этапах его подготовки к исследованию, возможно появление *артефактов*.

Артефакты (от лат. *arte* — искусство и *factum* — продукт) — признаки, возникающие в структуре клеток и тканей в результате вмешательства исследователя на различных этапах обработки материала и отсутствующие в них прижизненно. При анализе конкретного объекта предпочтительно использование методов, дающих минимально выраженные артефакты. Типичным артефактом фиксации, в особенности, в спиртовых растворах, служит *сжатие* клеток и тканей.

2. Проводка (обезвоживание) материала осуществляется путем последовательного помещения кусочка в спирты возрастающих концентраций для удаления из него воды. Она необходима для выполнения следующего этапа обработки материала — его заливки.

3. Заливка (уплотнение) материала достигается путем пропитывания обезвоженного кусочка *затвердевающими средами*: расплавленным *парафином*, *целлоидином* или *специальной пластической массой*. В результате заливки после охлаждения парафина или полимеризации пластмассы кусочек ткани (блок) становится достаточно плотным для получения тонких срезов при резке.

4. Подготовка гистологических срезов (резка) осуществляется на специальном приборе (*микротоме*) с помощью особых стальных *ножей — бритв* (рис. 2-1). При этом обычно получают *срезы* залитого в парафин или другую среду материала толщиной 5 - 7 мкм (в оптимальном варианте — *серийные*, т.е. следующие один за другим в виде непрерывной ленты).

Резка замороженного материала (затвердевшего при быстром охлаждении углекислотой или погружением в жидкий азот) позволяет получить тонкие срезы, минуя этап заливки. Она производится на *замораживающем микротоме* (микротоме, снабженном замораживающим устройством) или в *криостате* (специальном холодильном шкафу с помещенным в него микротомом). Благодаря своей скорости этот метод используется для *экспресс-диагностики* (в частности, в ходе выполнения хирургических операций, когда дальнейший характер вмешательства может определяться поставленным гистологическим диагнозом). Он применяется также в тех случаях, когда фиксация тканей нежелательна, например, при *гистохимических и иммуногистохимических исследованиях* (см. ниже). При проведении этих исследований важно, что нефиксированный материал, замороженный в жидком азоте, может храниться в нем неопределенно долго без изменения содержания, распределения и активности всех биологических веществ.

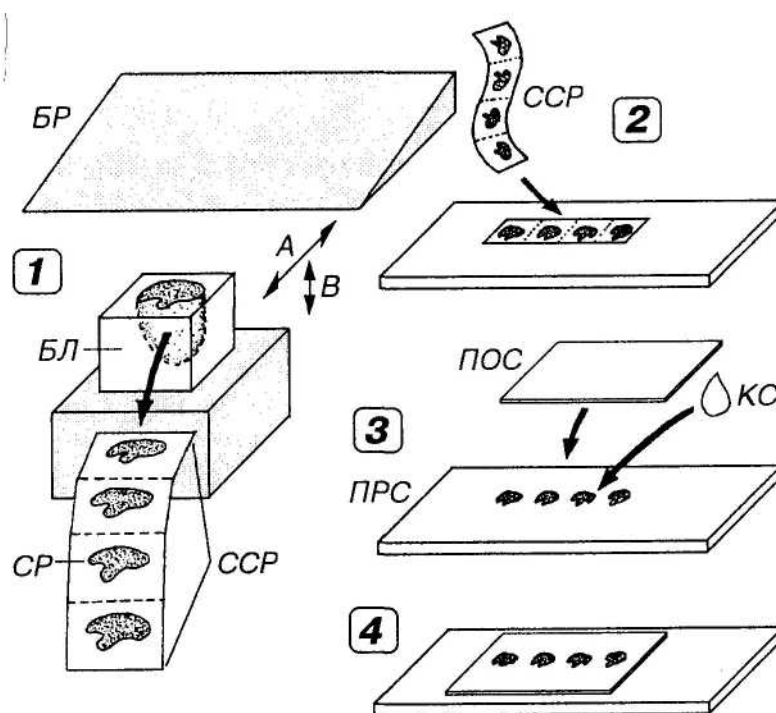


Рис. 2-1. *Приготовление постоянного гистологического препарата из кусочка ткани, залитого в затвердевающую среду.* Фиксированный и залитый в парафин, целлоидин или пластмассу кусочек ткани — блок (БЛ) — режут с помощью стальной бритвы (БР) на специальном приборе — микротоме (1). Для получения среза (СР) по оси А в различных конструкциях микротомов перемещается либо БР, либо БЛ, тогда как второй элемент остается неподвижным. Толщина СР определяется величиной шага взаимного смещения БЛ и БР по оси В. СР в виде серии (ССР) далее монтируют на предметное стекло (ПРС), подвергают депарафинированию (или удалению пластмассы) и окрашивают (2). Далее СР обезвоживают, просветляют, заключают в прозрачную консервирующую среду (КС) — бальзам или синтетическую смолу — и закрывают сверху покровным стеклом (ПОС) — (3). В результате получают постоянный гистологический препарат (4).

5. Окрашивание срезов обычно производится после их *монтирования* (приклеивания) на предметное стекло и удаления из них парафина (*депарафинирования*). Окрашивание позволяет выявить различные структурные компоненты тканей и клеток благодаря их неодинаковому сродству к *гистологическим красителям*.

Гистологические красители разделяются на две главные группы — *основные и кислые*.

Основные красители (например, гематоксилин, толуидиновый и метиленовый синий, азур II) активно связываются со структурами, содержащими кислоты (например, ДНК и РНК) и несущими отрицательный заряд. Способность окрашиваться основными красителями называется *базофилией* (от греч. basis — основание и philia — любовь), а структуры, связывающие эти красители — *базофильными*. Базофилией в клетке обладает ядро (вследствие высокого содержания ДНК и РНК), а также цитоплазма — при высоком содержании в ней рибосом или гранулярной (шероховатой) эндоплазматической сети (грЭПС). Базофильно может окрашиваться межклеточное вещество некоторых тканей (например, хрящевой).

Метахромазия (от греч. meta — изменение и chroma — краска) — изменение цвета отдельных основных красителей, (например, толуидинового синего, азура II или тионина) при их связывании с некоторыми структурами, обладающими специфическими химическими свойствами (обычно высокой концентрацией сульфатированных гликозаминогликанов). Способностью окрашиваться *метахроматически* обладают гранулы базофильных лейкоцитов и тучных клеток, а также основное вещество хряща. Указанные красители окрашивают другие базофильные структуры в тех же тканях в обычный свойственный им цвет (*ортохроматически* — от греч. orthos — правильный и chroma — краска).

Кислые красители (например, эозин, эритрозин, оранж G, лихтгрюн) связываются с различными структурами, несущими положительный заряд. Способность окрашиваться кислыми красителями называется *оксифилией, или ацидофилией* (от греч. oxus или лат. acidus — кислый и греч. philia — любовь), а структуры, связывающие эти красители — *оксифильными, или ацидофильными*. Оксифилия свойственна цитоплазме клеток (в особенности, при высоком содержании в ней митохондрий и некоторых белковых секреторных гранул), эритроцитам (благодаря высокой концентрации в них гемоглобина). Оксифильно окрашивается цитоплазма мышечных клеток сердца (кардиомиоцитов), мышечных волокон скелетной мускулатуры, некоторые компоненты межклеточного вещества (например, коллагеновые волокна).

Комбинированное окрашивание препаратов основано на использовании как *основных*, так и *кислых* красителей, обладающих контрастирующими цветами. Наиболее распространенная обзорная окраска гистологических препаратов сочетает *гематоксилин* (основной краситель) с *эозином* (кислым красителем).

Избирательное (элективное, специальное) окрашивание препаратов, в отличие от *общезорных методов*, выявляет не общую морфологическую картину, а какие-то *конкретные структуры*, обладающие высоким сродством к определенным красителям. Так, для избирательного выявления в тканях *эластических элементов* (волокон, мембран) применяют окраску *орсеином*; *жировые клетки и липидные включения* в различных клетках окрашивают *суданом III или четырехокисью осмия*; *ретикулярные волокна, нервные и некоторые эндокринные клетки* — *импрегнацией* (от лат. impregnate — пропитывание) *солями серебра*. Способы избирательного выявления отдельных тканевых и клеточных структур тесно смыкаются с *цитохимическими методами*, обладающими более высокой специфичностью выявления конкретных веществ (см. ниже).

6. Заключение (монтирование) срезов в прозрачную застывающую *консервирующую среду* — смолу хвойных деревьев (бальзам) или синтетические среды — осуществляется после их обезвоживания и просветления. На постоянном гистологическом препарате срез ткани располагается на предметном стекле, сверху закрыт покровным стеклом (см. рис. 2—1) и окружен заливочной средой, обладающей коэффициентом преломления световых лучей, близким к таковому у стекла.

Взятие материала для диагностического цитологического исследования обычно осуществляется путем получения *мазка, соскоба, отпечатка или смыва* с поверхности доступных слизистых оболочек (например, полости рта или влагалища) и кожи, а при использовании современных клинических методов *эндоскопии* — и с поверхности глубоко лежащих слизистых оболочек (например, пищевода, желудка, мочевого пузыря). Материал может быть получен также методом *тонкоигольной аспирационной биопсии* — путем пункции тонкой иглой и отсасывания (*аспирации* — от лат. ad — к и spigare — дуть) клеточного субстрата из определенного органа или его участка (например, щитовидной железы или лимфатического узла). В некоторых случаях пользуется толстой иглой (например, для получения костного мозга).

Подготовка материала к цитологическому исследованию включает: его *нанесение тонким слоем на предметное стекло, фиксацию, окрашивание и заключение* (при необходимости приготовления постоянного препарата). Указанные этапы аналогичны таковым при приготовлении гистологического препарата (см. выше), однако благодаря тонкости мазка обычно требуются значительно меньше времени.

ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цито- и гистохимические методы исследования направлены на выявление в клетках и тканях *конкретных химических веществ* (например, железа, кальция, белков, липидов, нуклеиновых кислот, гликогена, ферментов) или *химических групп* (например, альдегидных, сульфгидрильных, аминогрупп). Они основаны на *специфическом* связывании красителей с определенными химическими соединениями (например, РНК и ДНК) или образовании окрашенных продуктов из неокрашенных в участке расположения искомого вещества (например, фермента) в результате гистохимической реакции его выявления. Материал, предназначенный для изучения цито- и гистохимическими методами, следует фиксировать способом, максимально *сохраняющим* выявляемое вещество; предпочтительно в этих целях использовать замороженный нефиксированный материал. Методами цито- и гистохимии изучают распределение и оценивают содержание в клетках и неклеточных компонентах тканей веществ, относящихся к различным группам — ДНК и РНК, белков, аминокислот, липидов, углеводов, минеральных веществ, оценивают активность ферментов.

ШИК- или (PAS)-реакция — пример одного из наиболее широко используемых гистохимических методов. Название метода происходит от сокращения терминов **Шиффа** (реактив) — **Иодная Кислота** (по англ. Periodic Acid Schiff) — Метод используется для выявления соединений, богатых углеводными группами — гликогена, гликопротеинов, мукопротеинов, протеогликанов и др. Он основан на окислении йодной кислотой гидроксильных групп сахаров до альдегидных, с которыми связывается бесцветный реактив Шиффа (содержащий фуксин), превращаясь в стабильное соединение красного цвета.

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуноцитохимические и иммуногистохимические методы обеспечивают наиболее *специфическое* выявление веществ в клетках и тканях. Они основаны на обработке мазков или срезов *маркированными специфическими антителами* к выявляемому веществу, которое служит *антигеном*. При использовании *прямого метода* происходит реакция специфического связывания маркированных антител непосредственно с искомым веществом (рис. 2-2). При *непрямом* (более чувствительном) методе немаркированные *первичные антитела* взаимодействуют с искомым *антигеном*, а далее их выявляют с помощью *вторичных меченых антител* (для которых первичные служат антигенами). Маркировка антител производится путем их конъюгации с *флуоресцентными красителями* (родамином, флюоресцеином), *ферментами* (пероксидазой хрена, щелочной фосфатазой, которые далее выявляются цитохимически) или *электронно-плотными частицами* (ферритином, коллоидным золотом).

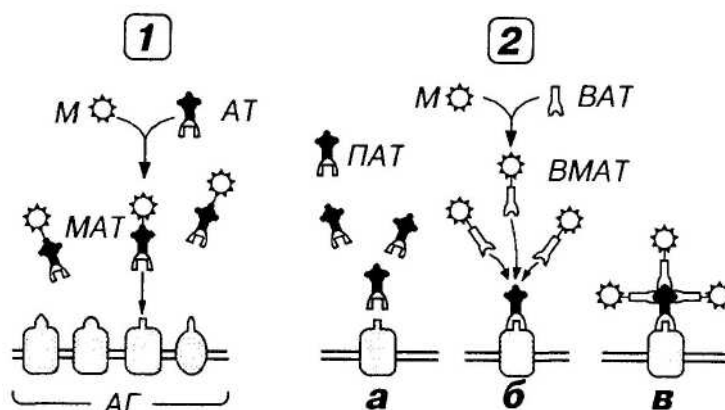


Рис. 2—2. Иммуноцитохимическое выявление веществ в клетках и тканях. 1 — прямой метод: специфические антитела (АТ) к исследуемому веществу — антигену (АГ) — конъюгируют с маркером (М), получая маркированные АТ (МАТ), которые специфически связываются с искомым АГ. 2 — непрямой метод: (а) клетки (ткань) обрабатывают первичными (немечеными) АТ (ПАТ), ПАТ специфически связываются с АГ, после чего клетки обрабатывают вторичными мечеными АТ (ВМАТ), полученными путем конъюгации вторичных (немеченых) АТ (ВАТ) с М (б). Поскольку для ВАТ роль АГ играют ПАТ, они специфически связываются с ними (в), тем самым косвенно выявляя и искомым АГ. Чувствительность непрямого метода выше, чем прямого, так как он обеспечивает связывание большего количества маркера с выявляемым веществом.

Очевидно, что фиксация и проводка материала должны обеспечить *сохранность* искомого вещества. С помощью описанных методов производится *идентификация клеток* различных типов по их маркерным признакам, изучаются *синтетические и секреторные процессы*, выявляются *гормоны и их рецепторы*.

МЕТОД ГИБРИДИЗАЦИИ IN SITU

Метод гибридизации in situ позволяет выявить определенную *последовательность нуклеотидов в молекуле РНК или ДНК* и благодаря этому изучить *локализацию генов и продуктов их транскрипции*. Он основан на *специфическом связывании (гибридизации)* участков ДНК или РНК с соответствующими маркированными фрагментами РНК или ДНК (*зондами*), которые содержат последовательности нуклеотидов, *комплементарные* искомым.

МЕТОД АВТОРАДИОГРАФИИ

Метод автордиографии (или радиоавтографии) основан на выявлении локализации в тканях введенных в них веществ, меченных радиоактивными изотопами. Меченое вещество вводится непосредственно в организм экспериментального животного или в инкубационную среду *in vitro*, в которую помещают свежееудаленный кусочек ткани (в последнем варианте допустимо использование тканей человека). Срезы материала, содержащего меченое вещество, в темноте покрывают фотозмульсией, которая после определенной экспозиции оказывается засвеченной в участках расположения радиоактивного изотопа. При проявке эмульсии серебро, выпавшее в таких участках, имеет вид зерен (*треков* — от англ. track — след). Полученный препарат (*радиоавтограф*) окрашивается и имеет вид обычного гистологического среза, однако содержащиеся в его определенных участках *зерна серебра* выявляют локализацию меченого вещества. В качестве изотопов наиболее часто используют ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{127}I , ^{131}I .

Автордиография позволяет проследить ход включения меченого предшественника в макромолекулы и транспорт последних в клетках и тканях. Этим методом получены основополагающие данные о процессах синтеза и секреции различных веществ, локализации рецепторов, делении клеток и кинетике клеточных популяций.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОКРАШИВАНИЯ НЕФИКСИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ

Витальная окраска. Некоторые красители (например, трипановый синий, литиевый кармин, тушь) не являются токсическими по отношению к живым клеткам и не разрушаются ими. Они представляют собой не истинные растворы, а взвесь частиц. При их введении в организм (чаще всего в кровь) эти красители активно захватываются фагоцитирующими клетками и накапливаются в них, тем самым, маркируя эти клетки.

Суправитальная окраска основана на связывании некоторых красителей с компонентами живых клеток, извлеченных из организма. Так, митохондрии окрашиваются янусом зеленым, нервные клетки и волокна — метиленовыми синим, фагосомы нейтрофильных гранулоцитов крови — нейтральным красным. Незрелые эритроциты (ретикулоциты) идентифицируются путем суправитальной окраски крезиловым или метиленовым синим (см. главу 7). Метод применяется в специальных целях.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ КЛЕТОК, ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ВНЕ ОРГАНИЗМА

Культивирование (эксплантация) клеток, тканей и органов (или их фрагментов) в условиях *in vitro* производится для изучения влияния различных факторов на их рост, дифференцировку, синтетические, секреторные и др. процессы. Совместное культивирование эксплантатов различных тканей или эмбриональных зачатков (*ко-культивирование*) позволяет проанализировать их индуцирующее влияние друг на друга.

Культивирование осуществляется в специальных приборах в условиях стерильности с использованием питательных сред и определенного газового состава. Для получения культуры клеток их предварительно выделяют из органов и тканей путем дозированной ферментной и механической обработки. Клетки в культуре могут находиться во взвешенном состоянии (*суспензионные культуры*) или расти по твердому субстрату. Первичные культуры клеток, непосредственно выделенных из различных органов, обычно гибнут в течение нескольких недель. Получены стандартные перевиваемые (*стабильные*) линии генетически измененных (*трансформированных*) клеток (например, клеточная линия HeLa), которые могут сохраняться при пересеве в течение десятков лет и служить удобным объектом для цитологических, фармакологических, токсикологических, микробиологических и др. исследований. В последние годы клеточные и тканевые культуры стали использовать в целях биотехнологии и биоинженерии (получение клеточного или тканевого материала для трансплантации, синтез биологически активных веществ, продукция моноклональных антител и др.).

МЕТОДЫ МИКРОСКОПИРОВАНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Световая микроскопия

Стандартная световая микроскопия осуществляется путем изучения препарата в проходящем свете. Свет в световом (светооптическом) микроскопе собирается в конденсоре и пропускается через препарат, изменяясь за счет различия свойств образующих его структур. Далее свет входит в объектив, в фокальной плоскости которого формируется изображение. Окуляр увеличивает это изображение и направляет его в глаз (рис. 2-3). Главными характеристиками микроскопа служат его разрешающая способность и увеличение.

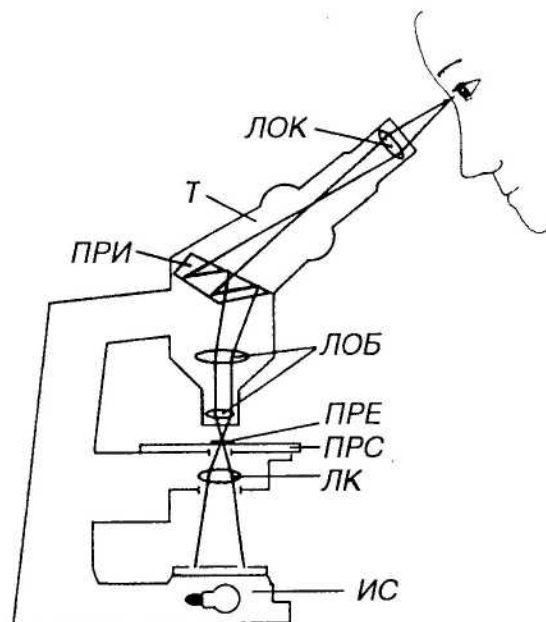


Рис. 2-3. Оптическая схема светового микроскопа. Свет, излучаемый источником света (ИС) — обычно электрической лампочкой — собирается линзами конденсора (ЛК) и пропускается через изучаемый препарат (ПРЕ), который располагается на предметном столике (ПРС). Далее свет направляется в линзы объектива (ЛОБ), в фокальной плоскости которого формируется изображение. Преломляясь в призме (ПРИ), лучи через тубус (Т) проецируются в линзы окуляра (ЛОК), который увеличивает сформированное изображение и направляет его в глаз.

Разрешающая способность (разрешение) микроскопа — минимальное расстояние между двумя точками объекта, которые видны в нем раздельно. Она обуславливается объективом и зависит от длины световой волны (повышаясь с ее укорочением) и от особой оптической характеристики объектива — *числовой апертуры* (увеличиваясь по мере ее нарастания). Теоретическое разрешение светового микроскопа составляет 0.2 мкм , практически оно обычно равно 0.4 мкм .

Увеличение микроскопа оценивается *соотношением* между *линейными размерами* создаваемого им *изображения* изучаемого объекта и *самого объекта*. Оно рассчитывается как произведение увеличений объектива и окуляра. Общее увеличение светооптического микроскопа равно $2000-2500$, однако полезное увеличение (способствующее выявлению деталей объекта) составляет до 1500 раз.

Специальные методы световой микроскопии

Темнопольная микроскопия (микроскопия в темном поле) основана на использовании *специального* конденсора, обеспечивающего освещение препарата косыми лучами, не попадающими в объектив. В отсутствие объектов поле зрения представляется темным. При их наличии часть света отражается ими в объектив, в результате чего их изображение обнаруживается в окуляре. Метод позволяет выявить структуры, размеры которых лежат за пределами разрешения светового микроскопа. Он может использоваться для изучения живых клеток.

Фазово-контрастная микроскопия основана на неодинаковом изменении *фазы* световых лучей при их прохождении через различные структуры изучаемого объекта. Фазово-контрастный микроскоп преобразует незаметные для человеческого глаза фазовые различия в амплитудные. Этот метод дает возможность непосредственного изучения живых клеток без их фиксации и окрашивания.

Поляризационная микроскопия используется для изучения структур, обладающих свойствами *анизотропии* или двойного лучепреломления. В поляризационном микроскопе на объект направляется поляризованный пучок света, который в дальнейшем пропускается через анализатор (расположенный между объективом и окуляром) — устройство, определяющее отклонения плоскости поляризации света вследствие его прохождения через объект. Тем самым выявляется закономерное пространственное расположение молекул в объекте.

Ультрафиолетовая микроскопия связана с освещением изучаемого объекта *ультрафиолетовыми лучами*, которые избирательно поглощаются его структурными компонентами. Благодаря тому, что ультрафиолетовые лучи имеют более короткую длину волны по сравнению с лучами видимой части спектра, разрешающая способность микроскопа повышается примерно вдвое. Невидимое изображение в ультрафиолетовом микроскопе преобразуется в видимое с помощью люминесцентного экрана или других устройств.

Флуоресцентная (люминесцентная) микроскопия использует способность некоторых веществ излучать видимый свет при освещении объекта ультрафиолетовыми лучами (*аутофлуоресценция*). В некоторых случаях (например, при выявлении катехоламинов методом Фалька) флуоресценция возникает после предварительной химической обработки ткани.

Применяют также *флуоресцентные красители (флюорохромы)*, связывающиеся с различными структурами или веществами в клетках и межклеточном веществе. Так, акридиновый оранжевый, связываясь с ДНК, дает свечение желто-зеленого цвета, а с РНК — красно-оранжевого. Флуоресцентные красители связывают (*конъюгируют*) со специфическими антителами для выявления соответствующих антигенов в тканях иммуногистохимическими методами (см. выше).

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНЫХ И ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР

Морфометрические методы

Морфометрические методы представляют собой совокупность приемов, позволяющих дать *количественную оценку* параметров клеточных и тканевых структур на гистологических или цитологических препаратах (или их фотографиях). Путем использования этих методов определяют такие параметры, как, например, диаметр, высоту, толщину, площадь сечения, количество объектов на единице площади, их форму и др. При морфометрии объектов на гистологических препаратах необходимо учитывать, что *оцениваемые параметры относятся не к собственно тканевым компонентам, а к их сечениям на срезах*. Морфометрические методы могут использоваться при изучении объектов не только под световым микроскопом, но и на электронно-микроскопическом уровне (см. ниже).

Стереологические методы, в отличие от стандартных морфометрических, позволяют путем специальных приемов и расчетов определить истинные (*трехмерные*) параметры объектов (например, их относительный объем, содержание в единице объема и др.), исходя из оценки на срезах их линейных и плоскостных параметров.

Ручная морфометрия основана на проведении подсчетов визуально, непосредственно под микроскопом или на микрофотографиях с использованием линеек, сеток (в том числе в виде окулярных вставок) и других приспособлений.

Методы полуавтоматического и автоматического анализа изображения с применением компьютеров получили широкое распространение благодаря своей высокой производительности. Они позволяют быстро количественно оценить большое число признаков на изучаемом препарате и по их совокупности идентифицировать различные структуры (например, типы клеток по распределению хроматина в их ядрах).

Приборные микроскопические методы для количественной оценки гистохимических и иммуногистохимических реакций

Цитофотометрия — количественный приборный метод, дающий возможность оценить *содержание* исследуемого вещества в структурных элементах тканей и клеток. Измерения производятся на специальном приборе — *цитофотометре* — путем оценки *оптической плотности* окрашенного *продукта гистохимической реакции* выявления изучаемого вещества в пределах определенной площади препарата (*зонда*) при шине световой волны, соответствующей максимуму поглощения использованного красителя. При измерении содержания ДНК полученные данные сопоставляют с результатами измерений в заведомо диплоидных клетках (например, в покоящихся лимфоцитах), что позволяет оценивать результаты в единицах плоидности.

Проточная цитометрия, или флоу-цитометрия (от англ. flow поток) — высокоэффективный приборный количественный метод оценки содержания веществ в клетках, находящихся в суспензиях.

Подготовка клеток к анализу заключается в их окрашивании с использованием флюоресцирующих красителей в цитохимических или (иммуно)цитохимических реакциях (см. выше). В последнем случае красители конъюгированы со специфическими антителами. При работе тканями их предварительно *обрабатывают ферментами* для разрушения межклеточных связей и получения клеточных суспензий.

Окраска клеток флюоресцирующими красителями используется для маркировки искомого вещества. Некоторые вещества можно непосредственно выявить путем цитохимической реакции с избирательно связывающимся с ними красителем (например, ДНК с помощью бромида этидия). Для маркировки других веществ клетки обрабатывают специфическими антителами, с которыми конъюгированы флюоресцирующие красители. При этом маркированные антитела связываются с соответствующими клеточными антигенами (веществами) в результате иммуноцитохимической реакции.

Проточный цитометр (флоу-цитометр) с высокой скоростью попускает суспензию окрашенных клеток через узкую капиллярную трубку, освещенную лучом лазера. Уровень флюоресценции каждой клетки или ее ядра (соответствующий содержанию исследуемого вещества) последовательно регистрируется с помощью специальных детекторов со скоростью до нескольких десятков тысяч клеток в 1 мин. с построением соответствующих *гистограмм* (графиков распределения) содержания вещества. В некоторых случаях через капилляр пропускают неокрашенные клетки (форменные элементы крови) и оценивают распределение их размеров и формы.

Клеточная сортировка позволяет выделить клетки с определенными *маркерными признаками (или их сочетанием)* из клеточной суспензии. Процедура реализуется с использованием специального прибора — *сортера (клеточного анализатора)*, работающего по принципу проточного цитометра, но с возможностью формирования *мелких капель*, содержащих отдельные клетки, которые, в зависимости от наличия маркировочного сигнала, сортируются и направляются в различные контейнеры.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И КЛЕТОК

ПОД ЭЛЕКТРОННЫМ МИКРОСКОПОМ

В настоящее время в научных исследованиях и клинической диагностике широкое применение нашли два метода электронной микроскопии — *трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия* и *сканирующая (растровая) электронная микроскопия*, использующие соответствующие микроскопы — *ТЭМ (ПЭМ) и СЭМ (РЭМ)*.

ТРАНСМИССИОННАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

Трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия основана на использовании пучка электронов, излучаемого *электронной пушкой* внутри колонны микроскопа в условиях высокого ускоряющего напряжения (40-100 кВ) и глубокого вакуума (10^{-4} мм рт. ст.). Фокусировка пучка осуществляется электромагнитными линзами, играющими роль *конденсора, объектива и проектора*. После прохождения через изучаемый объект, помещенный в колонну и обладающий в различных своих участках неравномерной электронной плотностью, пучок электронов направляется на флюоресцирующий экран и создает плоскостное изображение объекта, которое фотографируется на пластинку или пленку (рис. 2-4).

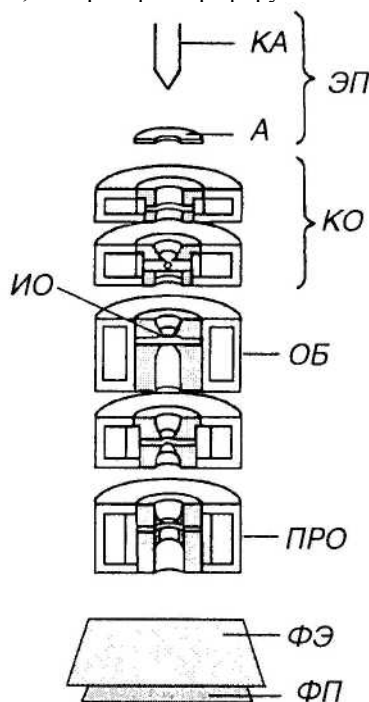


Рис. 2—4. Схема устройства трансмиссионного электронного микроскопа. Пучок электронов излучается электронной пушкой (ЭП), включающей катод (КА) и анод (А), фокусируется электромагнитными линзами конденсора (КО), объектива (ОБ) и проектора (ПРО). После прохождения через изучаемый объект (ИО) пучок электронов направляется на флюоресцирующий экран (ФЭ), создавая изображение объекта, которое регистрируется на фотопластинке или фотопленке (ФП).

ТЭМ дает возможность изучения объектов, размеры которых лежат как в пределах разрешения светового микроскопа, так и далеко за ними вплоть до уровня макромолекул). Его разрешение теоретически достигает 0.002 нм, однако практически составляет $0.2-0.5$ нм, а для большинства биологических объектов — $1-2$ нм. Увеличение *ТЭМ* равно $100-200$ тыс. раз.

Высоковольтный ТЭМ (с ускоряющим напряжением до 1000 кВ) обеспечивает более высокую скорость движения электронов, которые глубже проникают в объект. Этот микроскоп дает очень высокое разрешение и позволяет использовать более толстые срезы (до нескольких микрометров).

Взятие и обработка материала для исследования в трансмиссионном электронном микроскопе

Взятие материала для электронно-микроскопического исследования осуществляется так же, как и для описанного выше гистологического. Однако кусочки ткани имеют очень мелкие размеры (обычно 1-2 мм); после извлечения они должны немедленно помещаться в фиксатор во избежание аутолитических изменений и высыхания.

Фиксация материала производится чаще всего *глутаральдегидом*; предпочтительно использование перфузионного метода. Дополнительная фиксация (*постфиксация*) производится *четырёхокисью осмия*, который одновременно *окрашивает* клеточные структуры.

Заливка материала осуществляется в полимеризующиеся синтетические *эпоксидные смолы*.

Резка залитого материала производится на специальном приборе — *ультратоме* с помощью *стеклянных или алмаз-*

ных ножей. Толщина получаемых ультратонких срезов составляет 30-50 нм (необходимость получения очень тонких срезов обусловлена низкой проникающей способностью электронов).

Полутонкие срезы (толщиной 0.5-1 мкм), обычно изготавливают на ультратоме перед получением ультратонких срезов. Их окрашивают толуидиновым синим и изучают под светооптическим микроскопом для ориентировки в изучаемом объекте. Поскольку такие препараты по качеству значительно превосходят обычные, полученные путем резки на микротоме залитого в парафин материала, поэтому их нередко специально готовят для использования в исследованиях, выполняемых на уровне светового микроскопа.

Окрашивание (контрастирование) срезов выполняют с помощью солей тяжелых металлов (свинца, осмия, урана и др.), которые в различной степени связываются с отдельными структурными компонентами, придавая им неодинаковую электронную плотность. Окрашенные ультратонкие срезы помещают на металлическую сетку и изучают в ТЭМ.

СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

Сканирующая (растровая) электронная микроскопия основана на сканировании электронным пучком поверхности изучаемого объекта, что достигается благодаря его отклонению специальным устройством (дефлектором). Вторичные электроны, рассеиваемые или излучаемые поверхностью объекта, воспринимаются детектором и фокусируются на экране СЭМ, создавая ее трехмерное изображение (рис. 2—5). Разрешение СЭМ ниже, чем ТЭМ и составляет около 3—10 нм, его увеличение равно 20 тыс. раз.

Обработка материала для исследования в СЭМ включает его фиксацию, высушивание и напыление на его поверхность металлов (золота, палладия или др.).

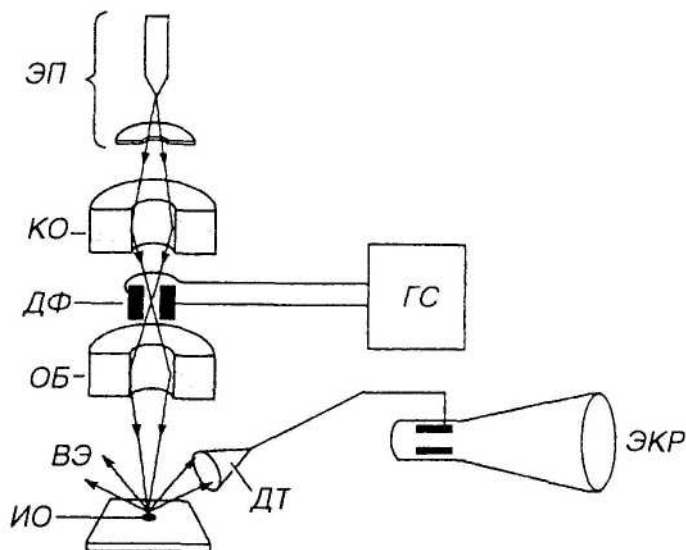


Рис. 2-5. Схема устройства сканирующего электронного микроскопа Пучок электронов, излучаемых электронной пушкой (ЭП), фокусируется электромагнитными линзами конденсора (КО) и объектива (ОБ). Он сканирует поверхность изучаемого объекта (ИО) благодаря его отклонению дефлектором (ДФ), который получает сигнал от генератора сканирования (ГС). Вторичные электроны (ВЭ), излучаемые поверхностью ИО, воспринимаются детектором (ДТ) и фокусируются на экране (ЭКР), создавая ее трехмерное изображение.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Электронно-микроскопическая цитохимия, электронно-микроскопическая иммуноцитохимия и электронно-микроскопическая автордиография представляют собой адаптацию соответствующих методов, начально разработанных для светооптической микроскопии, к использованию на электронно-микроскопическом уровне. Они позволяют выявлять различные вещества и изучать процессы метаболизма на уровне отдельных клеток и их компонентов. Очевидно, что для выявления продуктов цитохимических реакций и маркеров, используемых в иммуноцитохимических реакциях, выполняемых на электронно-микроскопическом уровне, они должны обладать высокой электронной плотностью.

Электронно-микроскопический микроанализ (рентгеновский микроанализ) — метод, обеспечивающий выявление и количественную оценку содержания различных химических элементов в ультратонких или гистологических срезах, а также образцах, подготовленных для СЭМ. Основан на бомбардировке объекта узким пучком электронов, которая вызывает излучение им вторичных электронов и рентгеновских лучей. Последние улавливаются специальным детектором, который определяет их спектр, характерный для каждого химического элемента.

Методы замораживания-скалывания и замораживания-скалывания-травления дают возможность изучения внутренней структуры мембран и поверхности мембранных структур клетки.

Метод замораживания-скалывания основан на быстром замораживании клеток в присутствии криопротектора

при температуре жидкого азота (-196°C) и *раскалывании* в вакууме с помощью ножа. На поверхность *скола*, который часто проходит *через гидрофобную середину билипидного слоя мембран*, напыляют платину, органический материал удаляют, а полученный препарат (*реплику*) изучают под электронным микроскопом.

Метод замораживания-скалывания-травления используется для изучения наружной поверхности клеточных мембранных структур. В соответствии с этим методом, после быстрого замораживания и раскалывания блока производится его *травление* — сушка в вакууме для удаления воды. На протравленную поверхность напыляют платину и полученную реплику изучают под электронным микроскопом.

ЦИТОЛОГИЯ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КЛЕТКИ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТКИ И ЕЕ КОМПОНЕНТЫ

Клетка — элементарная структурная, функциональная и генетическая единица в составе всех растительных и животных организмов. Организм взрослого человека состоит примерно из 10^{13} клеток, которые подразделяют более чем на 200 типов, существенно различающихся своими структурными и функциональными особенностями. Вместе с тем, клетки всех типов характеризуются сходством общей организации и строения важнейших компонентов.

Компоненты клетки. Каждая клетка состоит из двух основных компонентов — ядра и цитоплазмы. В ядре находятся хромосомы, содержащие генетическую информацию, которая в результате процесса *транскрипции* постоянно избирательно считывается и направляется в цитоплазму, где она контролирует ход многообразных процессов жизнедеятельности клетки, в частности, сбалансированные процессы синтеза, *анаболизма* (от греч. *anabole* — повышение), и разрушения, *катаболизма* (от греч. *kataballo* — разрушаю). Указанные процессы осуществляются в цитоплазме благодаря взаимодействию ее компонентов.

Компоненты цитоплазмы. Цитоплазма отделена от внешней (для данной клетки) среды *внешней клеточной мембраной* (*плазмолеммой*) и содержит *органеллы и включения* (рис. 3—1), погруженные в *гиалоплазму* (*клеточный матрикс*).

Органеллы — постоянно присутствующие в цитоплазме структуры, специализированные на выполнении определенных функций в клетке. Они подразделяются на *органеллы общего значения* и *специальные органеллы*.

(1) *органеллы общего значения* имеются во всех клетках и необходимы для обеспечения их жизнедеятельности. К ним относятся митохондрии, рибосомы, эндоплазматическая сеть (ЭПС), комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы, клеточный центр, компоненты цитоскелета;

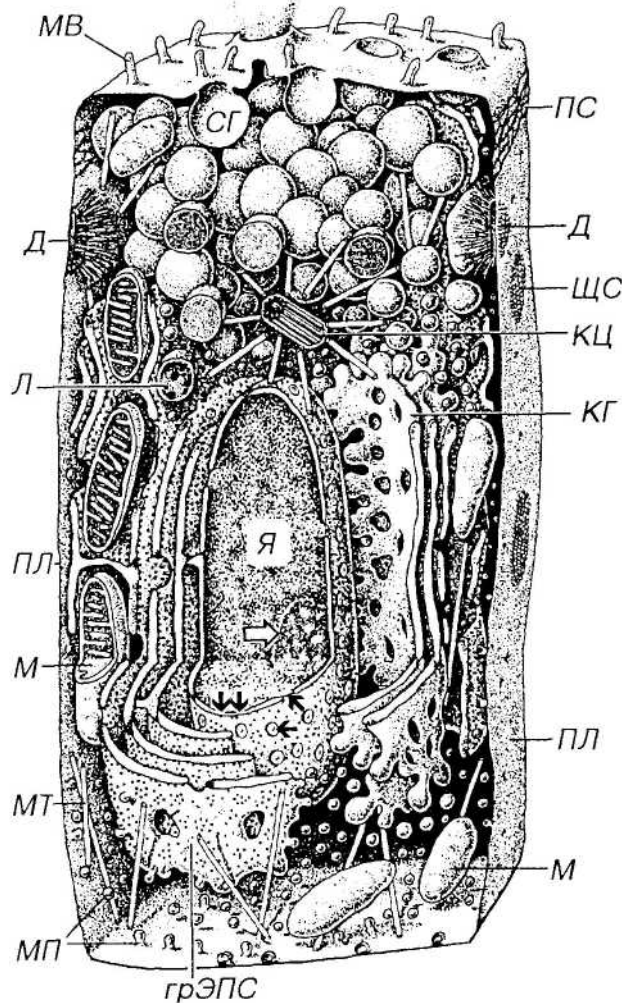


Рис. 3—1. Схема строения клетки (по R.V.Krstic, 1976). Я — ядро; ядрышко показано светлой стрелкой, кариолемма — двойными черными стрелками, ядерные поры — отдельными черными стрелками, М — митохондрии, КГ — комплекс Гольджи, СГ — секреторные гранулы, Л — лизосома, КЦ — клеточный центр, МТ — микротрубочки, ПЛ — плазмолемма, МП — микропиноцитозные пузырьки, МВ — микроворсинки, ПС — плотное соединение, ЩС — щелевое соединение, Д — десмосома.

(2) *специальные органеллы* имеются лишь в некоторых клетках и обеспечивают выполнение их специализированных функций. К ним относят реснички, жгутики, микроворсинки, миофибриллы, акросому (спермиев). Специальные органеллы образуются в ходе развития клетки как производные органелл общего значения.

В состав многих органелл входит *элементарная биологическая мембрана*, поэтому органеллы подразделяют также на *мембранные и немембранные*. К мембранным органеллам относятся митохондрии, ЭПС, комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы, к немембранным — рибосомы, клеточный центр, реснички, микроворсинки, жгутики, компоненты цитоскелета.

Функциональные системы (аппараты) клетки — комплексы органелл, которые под контролем ядра обеспечивают выполнение важнейших функций клетки. Выделяют: (1) *синтетический аппарат*; (2) *энергетический аппарат*; (3) *аппарат внутриклеточного переваривания* (эндосомально-лизосомальный); (4) *цитоскелет*.

Включения — временные компоненты цитоплазмы, образованные в результате накопления продуктов метаболизма клеток. Подразделяются на несколько типов (см. ниже).

Помимо структур цитоплазмы, которые можно четко отнести к органеллам или включениям, в ней имеется огромное количество разнообразных транспортных пузырьков, обеспечивающих не только перенос веществ между различными компонентами клетки, но и их частичное преобразование (*процессинг*) благодаря наличию ферментов в мембране, которая образует их стенку.

Мембранные структуры (компоненты) клетки — совокупное название различных структур цитоплазмы и ядра: плазмолеммы, ряда органелл, включений, транспортных пузырьков, а также ядерной оболочки (кариолеммы), в состав которых входят клеточные мембраны. Последние в различных мембранных структурах клетки организованы сходным образом, однако существенно различаются, в первую очередь, составом мембранных белков, определяющим специфику их функций.

Гиалоплазма (клеточный сок, цитозоль, клеточный матрикс) — внутренняя среда клетки, на которую приходится до 55% ее общего объема. Она представляет собой сложную прозрачную коллоидную систему, в которой взвешены органеллы и включения, и содержит различные биополимеры: белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, а также ионы. Претерпевает превращения по типу гель-золя. В гиалоплазме происходит большая часть реакций *межклеточного обмена*.

ПЛАЗМОЛЕММА

Плазмолемма (внешняя клеточная мембрана, цитолемма, плазматическая мембрана) занимает в клетке пограничное положение и играет роль полупроницаемого селективного барьера, который, с одной стороны, отделяет цитоплазму от окружающей клетку среды, а с другой обеспечивает ее связь с этой средой.

Функции плазмолеммы определяются ее положением и включают:

1. Распознавание данной клеткой других клеток и прикрепление к ним;
2. Распознавание клеткой межклеточного вещества и прикрепление к его элементам (волоконкам, базальной мембране);
3. Транспорт веществ и частиц в цитоплазму и из нее (посредством ряда механизмов);
4. Взаимодействие с сигнальными молекулами (гормонами, медиаторами, цитокинами и др.) благодаря наличию на ее поверхности специфических рецепторов к ним;
5. Движение клетки (образование псевдо-, фило- и ламеллоподий) — благодаря связи плазмолеммы с сократимыми элементами цитоскелета.

Структура плазмолеммы. Плазмолемма — самая толстая из клеточных мембран (7,5-11 нм); под электронным микроскопом она, как и другие клеточные мембраны, имеет вид *трехслойной структуры*, представленной двумя электронно-плотными слоями, которые разделены светлым слоем. Ее молекулярное строение описывается *жидкостно-мозаичной моделью*, согласно которой она состоит из *липидного (фосфолипидного) бислоя*, в который погружены и с которым связаны молекулы *белков*.

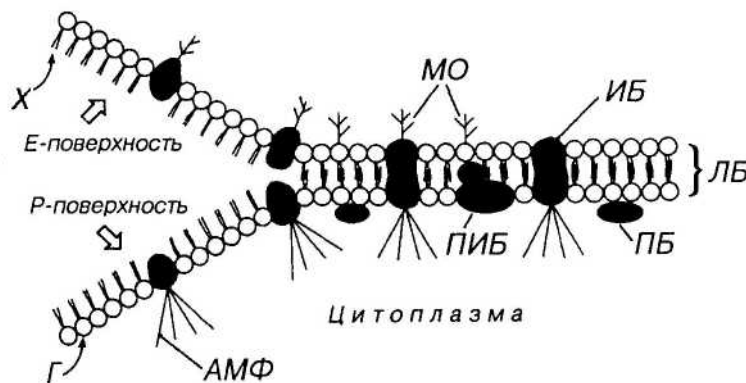


Рис. 3—2. Плазмолемма, ЛБ — липидный бислой; Г — головки (липидных молекул), Х — хвосты, ИБ — интегральные белки, ПИБ — полунтегральные белки, ПБ — периферические белки, МО — молекулы олигосахаридов, связанные с белками и липидами, АМФ — актиновые микрофиламенты, связанные с белками плазмолеммы. Слева показаны поверхности мембраны, выявляемые в результате ее расщепления при замораживании—скалывании.

Липидный бислой представлен преимущественно молекулами *фосфатидилхолина (лецитина)* и *фосфатидилэтаноламина (цефалина)*, состоящими из *гидрофильной (полярной) головки* и *гидрофобного (неполярного) хвоста*. В состав большинства мембран входит также *холестерин (холестерол)*. В мембране гидрофобные цепи обращены внутрь бислоя, а гидрофильные головки — наружу (рис.3-2). Состав липидов каждой из половин бислоя неидентичен. Липиды обеспечивают основные физико-химические свойства мембран, в частности, их *текучесть* при температуре тела. Некоторые липиды (*гликолипиды*) связаны с олигосахаридными цепями, которые выступают за пределы наружной поверхности плазмолеммы, придавая ей асимметричность. Электронно-плотные слои соответствуют расположению гидрофильных участков липидных молекул.

Мембранные белки составляют более 50% массы мембраны и удерживаются в липидном бислое за счет гидрофобных взаимодействий с молекулами липидов. Они обеспечивают *специфические свойства мембраны* (типы белков и их содержание в мембране отражают ее функцию) и играют различную биологическую роль (*переносчиков, ферментов, рецепторов и структурных молекул*). По своему расположению относительно липидного бислоя мембранные белки разделяются на две основные группы — *интегральные* и *периферические* (см. рис. 3—2).

Периферические белки прочно связаны с поверхностью мембраны и обычно находятся вне липидного бислоя.

Интегральные белки либо полностью (собственно интегральные белки), либо частично (*полунтегральные белки*) погружены в липидный бислой; часть белков целиком пронизывает всю мембрану (*трансмембранные белки*). Интегральные белки плазмолеммы хорошо выявляются при использовании *метода замораживания-скалывания*. При этом плоскость скола обычно проходит через гидрофобную середину бислоя, разделяя его на два листка — наружный и внутренний (см. рис. 3-2). Интегральные белки имеют вид округлых *внутримембранных частиц*, большая часть которых связана с *Р-поверхностью* (от англ. protoplasmic) — протоплазматической, т.е. ближайшей к цитоплазме поверхности скола (наружной поверхности внутреннего листка), меньшая — на *Е-поверхности* (от англ. external) — наружной, более близкой к внешней среде поверхности скола (внутренней поверхности наружного листка).

Часть белковых частиц связана с молекулами олигосахаридов (*гликопротеины*), которые выступают за пределы наруж-

ной поверхности плазмолеммы, другая имеет липидные боковые цепи (*липопротеины*). Молекулы олигосахаридов связаны также с липидами в составе *гликолипидов*. Углеводные участки гликолипидов и гликопротеинов придают поверхности клетки отрицательный заряд и образуют основу так называемого *гликокаликса* (от греч. glykos — сладкий и calyx — оболочка), который выявляется под электронным микроскопом в виде рыхлого слоя умеренной электронной плотности, покрывающего наружную поверхность плазмолеммы. Эти углеводные участки играют роль *рецепторов*, обеспечивающих *распознавание клеткой соседних клеток и межклеточного вещества*, а также *адгезивные взаимодействия* с ними. В состав гликокаликса некоторые авторы включают, помимо углеводных компонентов, периферические мембранные белки и полуинтегральные белки, функциональные участки которых находятся в надмембранной зоне (например, иммуноглобулины). В гликокаликсе находятся *рецепторы гистосовместимости*, некоторые *ферменты* (часть которых может производиться не самой клеткой, а адсорбироваться на ее поверхности), *рецепторы гормонов*.

Белковые молекулы мозаично распределены в липидном бислое, однако они не жестко фиксированы в нем, а напротив, могут *перемещаться* в его плоскости. В некоторых условиях определенные белки способны накапливаться в отдельных участках мембраны, образуя агрегаты. Перемещение белковых частиц, по-видимому, не является произвольным, а контролируется внутриклеточными механизмами, в которых участвуют *микрофиламенты* (см. цитоскелет), прикрепленные к некоторым интегральным белкам, связанным с Р-поверхностью (см. рис. 3—2).

Мембранный транспорт веществ может включать однонаправленный перенос молекулы какого-то вещества или совместный транспорт двух различных молекул в одном или противоположных направлениях.

Пассивный транспорт включает *простую и облегченную диффузию* — процессы, которые не требуют затраты энергии. Механизмом *простой диффузии* осуществляется перенос мелких молекул (например, O_2 , H_2O , CO_2); этот процесс мало специфичен и протекает со скоростью, пропорциональной градиенту концентрации транспортируемых молекул по обеим сторонам мембраны. *Облегченная диффузия* осуществляется через каналы и (или) белки—переносчики, которые обладают специфичностью в отношении транспортируемых молекул. В качестве ионных каналов выступают трансмембранные белки, образующие мелкие водные поры, через которые по электрохимическому градиенту транспортируются мелкие водорастворимые молекулы и ионы. Белки-переносчики также являются трансмембранными белками, которые претерпевают обратимые изменения конформации, обеспечивающие транспорт специфических молекул через плазмолемму. Они функционируют в механизмах как пассивного, так и активного транспорта.

Активный транспорт является энергозатратным процессом, благодаря которому перенос молекул осуществляется с помощью *белков—переносчиков* против электрохимического градиента. Примером механизма, обеспечивающего противоположно направленный активный транспорт ионов, служит натриево-калиевый насос (представленный белком-переносчиком $Na^+-K^+-ATФазой$), благодаря которому ионы Na^+ выводятся из цитоплазмы, а ионы K^+ одновременно переносятся в нее. Этот механизм обеспечивает поддержание *постоянства объема клетки* (путем регуляции осмотического давления), а также *мембранного потенциала*. Активный транспорт глюкозы в клетку осуществляется белком—переносчиком и сочетается с однонаправленным переносом иона Na^+ .

Облегченный транспорт ионов опосредуется особыми трансмембранными белками — *ионными каналами*, обеспечивающими избирательный перенос определенных ионов. Эти каналы состоят из *собственно транспортной системы* и *воротного механизма*, который открывает канал на некоторое время в ответ на (а) изменение мембранного потенциала, (б) механическое воздействие (например, в волосковых клетках внутреннего уха), (в) связывание *лиганда* (сигнальной молекулы или иона).

Эндоцитоз. Транспорт макромолекул в клетку осуществляется с помощью механизма *эндоцитоза* (от греч. endo — внутрь и cytos — клетка). Материал, находящийся во внеклеточном пространстве, захватывается в области впячивания (инвагинации) плазмолеммы, края которого смыкаются с формированием *эндоцитозного пузырька* или *эндо—сомы* — мелкого сферического образования, герметически окруженного мембраной (рис. 3—3 и 3—5). Далее содержимое эндосомы подвергается внутриклеточной переработке (*процессингу*). В частности, в эндосоме в условиях закисления среды происходит отделение лиганда от рецептора (последний в дальнейшем используется повторно) — см. ниже. Разновидностями эндоцитоза служат *пиноцитоз* и *фагоцитоз*.

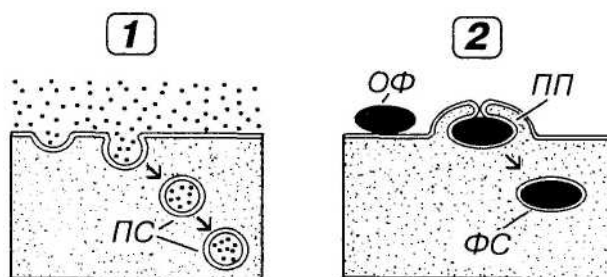


Рис. 3—3. Пиноцитоз (1) и фагоцитоз (2). ПС — пиносомы, ОФ — объект фагоцитоза, ПП — псевдоподии, ФС — фагосома.

Пиноцитоз (от греч. pinein — пить и cytos — клетка) — захват и поглощение клеткой жидкости и (или) растворимых веществ; подразделяется на *макропиноцитоз* (диаметр эндосом 0.2-0.3 мкм) и *микропиноцитоз* (диаметр эндосом — 70-100 нм).

Фагоцитоз (от греч. phagein — поедать и cytos — клетка) — захват и поглощение клеткой плотных, обычно крупных (размером более 1 мкм) частиц; обычно сопровождается образованием выпячиваний цитоплазмы — *псевдоподий*, охваты-

вающих объект фагоцитоза и смыкающихся над ним (см. рис. 3—3).

Рецепторно-опосредованный эндоцитоз. Эффективность эндоцитоза существенно увеличивается, если он опосредован мембранными *рецепторами*, которые связываются с молекулами поглощаемого вещества или молекулами, находящимися на поверхности фагоцитируемого объекта — *лигандами* (от лат. ligare — связывать). В дальнейшем (после поглощения вещества) комплекс рецептор-лиганд расщепляется, и рецепторы могут вновь возвратиться в плазмолемму.

Примером рецепторно-опосредованного взаимодействия может служить фагоцитоз лейкоцитом бактерии (см. рис. 7—8). Поскольку на плазмолемме лейкоцита имеются *рецепторы к иммуноглобулинам* (антителам), скорость фагоцитоза резко возрастает, если поверхность бактерии покрыта антителами *опсонинами* — от греч. opson — приправа).

Окаймленные пузырьки и ямки. Рецепторы макромолекул в плазмолемме, перемещаясь латерально по клеточной поверхности, могут, связывая свои лиганды, *накапливаться* в области формирующихся *эндоцитозных ямок*. Очень часто вокруг таких ямок и образующихся из них пузырьков со стороны цитоплазмы собирается сетевидная оболочка из белка *клатрина*, которая на срезах имеет вид щетинистой каемки (рис. 3-4). В покрытых клатриновой оболочкой (*окаймленных*) ямках рецепторные белки мембраны вытесняют все остальные; таким образом ямки действуют как *приспособления для накопления и сортировки молекул*. Этим механизмом достигается и значительная экономия в ходе процесса эндоцитоза: для поглощения определенного количества молекул лиганда требуется значительно меньше пузырьков, чем было бы в случае диффузного распределения комплексов рецептор-лиганд.

Окаймленная ямка достигает своего максимального размера (около 0.3 мкм) в течение 1 мин и превращается в *окаймленный пузырек*. Его содержимое может подвергаться процессингу лишь после того, как через несколько секунд он утратит клатриновую оболочку. Если она сохраняется, пузырек не способен сливаться с другими структурами (аналогичными пузырьками, лизосомами), и его содержимое остается неизменным. Окаймленные эндоцитозные пузырьки транспортируют иммуноглобулины, белки желточных включений (в цитоплазму овоцитов), факторы роста, липопротеины низкой плотности (ЛНП). Некоторые транспортные мембранные пузырьки в цитоплазме окружены неклатриновой белковой оболочкой.

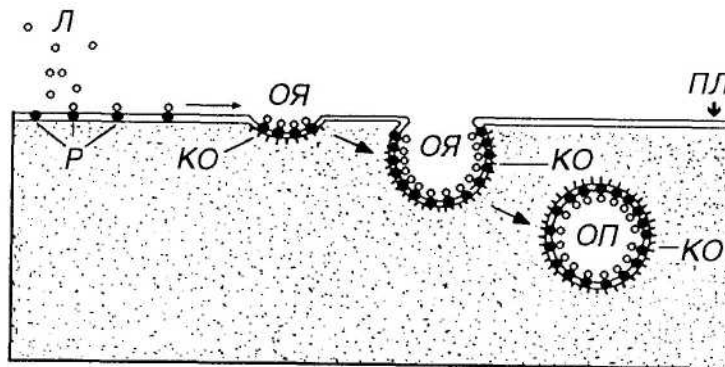


Рис. 3—4. *Рецепторно-опосредованный эндоцитоз.* ПЛ — плазмолемма, Л — лиганд, Р — рецепторы, ОЯ — окаймленная ямка, ОП — окаймленный пузырек, КО — клатриновая оболочка.

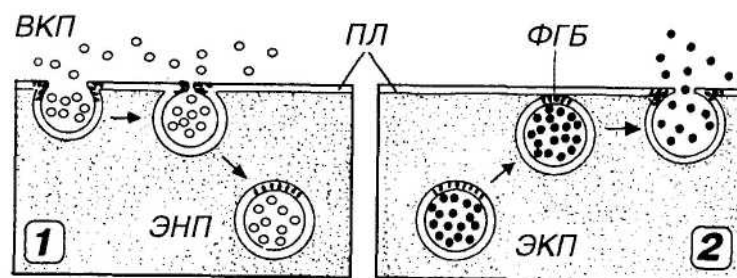


Рис. 3—5. *Эндоцитоз (1) и экзоцитоз (2).* ВКП — внеклеточное пространство, ПЛ — плазмолемма, ЭНП — эндоцитозный пузырек, ЭКП — экзоцитозный пузырек, ФГБ — фузогенные белки.

Нарушение транспорта ЛНП описанным механизмом при врожденном наследственном заболевании — *семейной гиперхолестеринемии* — обусловлено отсутствием или наличием дефектных рецепторов ЛНП, неспособных связывать лиганд или накапливаться в окаймленных ямках. При этом поглощение клетками холестерина, поступающего с ЛНП, ослаблено, а его уровни в крови резко повышены, вызывая быстрое развитие атеросклероза и смерть больных в молодом возрасте от ишемической болезни сердца.

Экзоцитоз (от греч. exo — наружу и cytos — клетка) — процесс, обратный эндоцитозу, при котором мембранные *экзоцитозные пузырьки* приближаются к плазмолемме и сливаются с ней своей мембраной, которая встраивается в плазмолемму. При этом содержимое пузырьков (продукты собственного синтеза клетки или транспортируемые ею молекулы, непереваренные и вредные вещества и др.) выделяется во внеклеточное пространство (см. рис. 3—5).

Судьба выделяемых экзоцитозом синтезированных клеткой молекул неодинакова: (1) прикрепляясь к клеточной по-

верхности, они могут становиться *периферическими белками* (например, антигенами); (2) они могут войти в состав *межклеточного вещества* (например, коллаген и гликозаминогликаны); (3) попадая во внеклеточную жидкость, они могут выполнять роль *сигнальных молекул* (гормоны, цитокины).

Трансцитоз (от лат. trans — сквозь, через и греч. cytos — клетка) процесс, характерный для некоторых типов клеток, *объединяющий признаки эндоцитоза и экзоцитоза*. На одной поверхности клетки формируется *эндоцитозный пузырек*, который переносится к противоположной поверхности клетки и, становясь *экзоцитозным пузырьком*, выделяет свое содержимое во внеклеточное пространство. Процессы трансцитоза протекают очень активно в цитоплазме плоских клеток, выстилающих сосуды (*эндотелиоцитах*), особенно в капиллярах. В этих клетках пузырьки, сливаясь, могут образовывать временные *трансцеллюлярные каналы*, через которые транспортируются водорастворимые молекулы.

Ход образования эндоцитозных пузырьков опосредуется особыми (*фузогенными* — от лат. fusio — слияние) мембранными белками, которые концентрируются в участках инвагинации плазмолеммы. Эти же белки при экзоцитозе способствуют слиянию мембраны пузырька с плазмолеммой (см. рис. 3—5). Важную роль в процессах эндоцитоза и экзоцитоза играют элементы цитоскелета, в частности, микрофиламенты и микротрубочки (см. ниже).

Баланс процессов эндоцитоза и экзоцитоза. Эндоцитоз вследствие постоянной отшнуровки пузырьков с поверхности плазмолеммы должен приводить к уменьшению ее площади при одновременном увеличении объема клетки. Так, например, в макрофагах за 1 ч за счет эндоцитоза вносится до 25% объема цитоплазмы, а за 0.5 ч общая площадь поверхности эндоцитозных пузырьков составляет 100% площади плазмолеммы. При *экзоцитозе*, напротив, постоянно происходит увеличение площади плазмолеммы вследствие встраивания в нее мембраны экзоцитозных пузырьков. Так, в секреторной клетке ацинуса поджелудочной железы совокупная площадь мембраны секреторных гранул в 30 раз больше, чем поверхность плазмолеммы.

Вместе с тем, в действительности, активные процессы эндоцитоза и экзоцитоза не приводят к существенным изменениям площади поверхности плазмолеммы, так как они *уравновешиваются* формированием экзоцитозных и эндоцитозных пузырьков, соответственно, компенсирующим происходящую потерю мембраны или ее увеличение за счет противоположно направленного процесса. Эти явления отражают постоянно происходящий в клетке круговорот мембран, который получил название "*мембранного конвейера*".

Мембранные рецепторы являются преимущественно гликопротеинами, которые расположены на поверхности плазмолеммы клеток и обладают способностью высокоспецифически связываться со своими *лигандами*. Они выполняют ряд **функций**:

- (1) *регулируют проницаемость плазмолеммы*, изменяя конформацию белков и ионных каналов;
- (2) *регулируют поступление некоторых молекул в клетку*;
- (3) *действуют как датчики*, превращая *внеклеточные сигналы* во *внутриклеточные*;
- (4) *связывают молекулы внеклеточного матрикса с цитоскелетом*; эти рецепторы, называемые *интегринами*, играют важную роль в формировании контактов между клетками и клеткой и компонентами межклеточного вещества.

Рецепторы, связанные с каналами, взаимодействуют с сигнальной молекулой (*нейромедиатора*), которая временно открывает или закрывает воротный механизм, в результате чего инициируется или блокируется транспорт ионов через канал.

Каталитические рецепторы включают *внеклеточную часть* (собственно рецептор) и *цитоплазматическую часть*, которая функционирует как *протеинкиназа* (посредством таких рецепторов на клетки воздействуют инсулин и некоторые факторы роста).

Рецепторы, связанные с G-белками — трансмембранные белки, ассоциированные с ионным каналом или ферментом, — состоят из *рецептора*, взаимодействующего с сигнальной молекулой (*первый посредник*), и *G-белка* (гуанозин трифосфат-связывающего регуляторного белка), включающего несколько компонентов), который передает сигнал на связанный с мембраной фермент (*аденилат циклазу*) или *ионный канал*, вследствие чего активируется *второй внутриклеточный посредник* — чаще всего циклический АМФ (цАМФ) или Ca^{2+} . Около 80% всех гормонов и нейромедиаторов действуют через рецепторы, связанные с эффекторными механизмами посредством G-белков.

В составе плазмолеммы находятся *интегрины*, называемые *клеточными адгезионными молекулами (КАМ)* — трансмембранные белки, служащие *рецепторами* для внеклеточных фибриллярных макромолекул *фибронектина* и *ламелина* (см. рис. 10—9). Фибронектин связывается с клетками и молекулами внеклеточного матрикса (коллагеном, гепарином, фибрином). Таким образом, фибронектин играет роль *адгезионного мостика* между клеткой и компонентами межклеточного вещества. Между тем, внутриклеточная часть молекулы интегрин через ряд других белков (талин, винкулин и α -актинин) связана с цитоскелетом.

Поверхностный аппарат клетки выделяется некоторыми авторами, которые рассматривают его как структурно и функционально единое образование, состоящее из трех компонентов: (1) *надмембранного комплекса (гликокаликса)*, (2) *плазмолеммы* и (3) *подмембранного комплекса* (см. рис. 3-17). Первые два компонента описаны выше. Подмембранный комплекс образован специализированной периферической частью цитоплазмы, прилегающей к плазмолемме (*кортикальный слой*) и содержащей элементы *цитоскелета* (см. ниже), преимущественно *актиновые микрофиламенты*. Более глубоко располагаются *промежуточные филаменты* и *микротрубочки*. Благодаря сокращению сети микрофиламентов, связанных с белками плазмолеммы, происходят изменения формы клетки и ее отдельных участков, формирование псевдоподий, выростов, перемещение клетки в пространстве.

СИНТЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КЛЕТКИ

Синтетический аппарат клетки включает органеллы, участвующие в синтезе различных веществ, которые могут в дальнейшем использоваться самой клеткой или выделяться ею во внеклеточное пространство. Деятельность синтетического аппарата клетки, располагающегося в ее цитоплазме, контролируется ядром благодаря активности находящихся в нем генов. В синтетический аппарат входят *рибосомы, эндоплазматическая сеть (ЭПС) и комплекс Гольджи*.

Рибосомы

Рибосомы — мелкие (диаметр — 15-30 нм) плотные немембранные органеллы, обеспечивающие синтез белка путем соединения аминокислот в полипептидные цепочки. Информация о синтезе приносится к рибосомам *информационной РНК (иРНК)*, которая образуется в ядре в ходе считывания (*транскрипции*) фрагментов генетической информации с ДНК. Синтетически активная клетка содержит несколько миллионов рибосом (например, в клетке печени их число составляет 10^7), на которые приходится около 5% ее сухой массы.

Каждая рибосома состоит из двух асимметричных *субъединиц*: *малой*, связывающей РНК, и *большой*, катализирующей образование пептидных цепей (рис. 3-6). По форме малая субъединица напоминает телефонную трубку, большая — ковш. Субъединицы образованы *рибосомальными РНК (рРНК)*, на которые приходится около 50% их массы, и особыми *белками* (до 80 различных видов). Первые образуются в ядрышке, белки же синтезируются в цитоплазме, после чего транспортируются в ядро, где связываются с рРНК. В дальнейшем субъединицы по отдельности через ядерные поры направляются из ядра в цитоплазму, где они участвуют в синтезе белка.

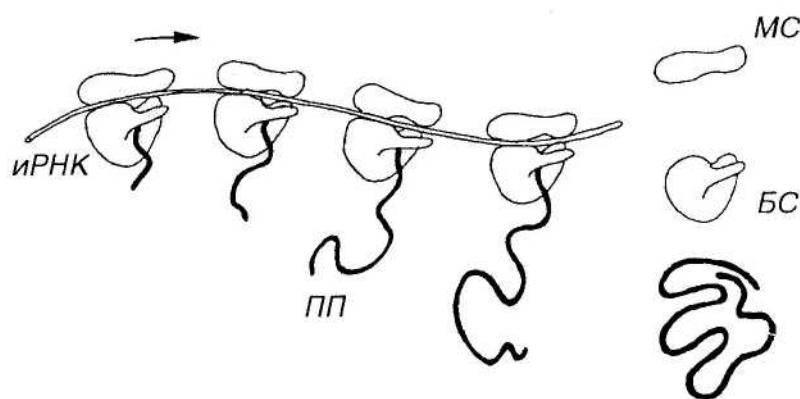


Рис. 3—6. Синтез белка на полирибосоме. Молекула синтезируемого полипептида (ПП) удлиняется по мере движения рибосом (Р), образующих полирибосому, по иРНК (направление показано стрелкой). По завершении синтеза ПП отделяется от Р, которые диссоциирует на две субъединицы — малую (МС) и большую (БС).

Рибосомы могут встречаться в цитоплазме поодиночке (в этом случае они функционально неактивны) или формировать скопления, которые называются *полирибосомами (полисомами)*. В последних отдельные рибосомы (в количестве 3—30) удерживаются общей нитью иРНК толщиной 1.5 нм (см. рис. 3—6). Информация, переносимая иРНК, кодирует последовательность аминокислот в белке соответствующей последовательностью нуклеотидов. Рибосомы переводят (*транслируют*) эту генетическую информацию в реальную последовательность аминокислот в ходе белкового синтеза.

Функционально неактивные (нетранслирующие) рибосомы постоянно обмениваются своими субъединицами; их сборка происходит в начале синтеза белка, а по завершении синтеза одного полипептида они вновь обратимо диссоциируют.

Синтез белка рибосомой (см. рис. 3—6) начинается со связывания малой субъединицы с участком иРНК; далее рибосома передвигается вдоль цепи иРНК, причем на каждом этапе происходит специфическое присоединение к рибосоме молекулы *транспортной РНК (тРНК)*, антикодон которой комплементарен соответствующему кодону иРНК. В полипептид включается около 20 аминокислот в 1 секунду; белковая молекула среднего размера синтезируется за 20—60 с. Когда образование белковой цепочки завершается, субъединицы диссоциируют, освобождаясь от иРНК. Пока продолжается синтез белка данной рибосомой, новая рибосома занимает освобождающееся на иРНК место. По этой причине активно транслируемая иРНК находится в полисомах. Средняя продолжительность существования синтезированной белковой молекулы варьирует от нескольких минут до нескольких месяцев и даже лет, составляя в среднем около 2 сут.

Белки, которые после синтеза остаются в гиалолазме (цитоплазматическом матриксе) клетки и далее используются ею, обычно синтезируются на *свободных полисомах*. Полисомы, которые своими большими субъединицами *прикреплены к мембранам ЭПС*, синтезируют белки, накапливающиеся в просвете цистерн ЭПС и в дальнейшем либо секретируемые клеткой, либо запасаемые ею внутри гранул (например, лизосомальные ферменты). На полисомах, связанных с мембранами ЭПС, синтезируется также большая часть интегральных мембранных белков. Будет ли белок синтезироваться на ЭПС или на свободных полисомах, зависит от характера начально образуемого отдела полипептидной цепи (*сигнальной последовательности или пептида*).

Присутствие значительного числа рибосом в цитоплазме клеток, активно синтезирующих белок, придает ей при исследовании на светооптическом уровне *базофилью*.

Эндоплазматическая сеть

Эндоплазматическая сеть (ЭПС) — органелла, обеспечивающая синтез углеводов, липидов и белков, а также начальные посттрансляционные изменения последних. Она имеет мембранное строение и состоит из системы уплощенных, удлиненных, трубчатых и везикулярных образований. Название органеллы обусловлено характером связи этих элементов друг с другом, образующих в цитоплазме непрерывную трехмерную сеть, элементы которой лишь на отдельных срезах могут иметь вид изолированных структур. Мембрана ЭПС тоньше, чем плазмолемма и содержит более высокую концентрацию белка, что связано с наличием в ней многочисленных ферментных систем. Степень развития ЭПС и особенности ее строения варьируют в различных клетках и зависят от их функции. Выделяют две разновидности ЭПС: *гранулярную ЭПС (грЭПС)* и *гладкую, или агранулярную ЭПС (аЭПС)*, которые связаны друг с другом в области перехода, называемой *переходной (транзитной) ЭПС* (рис. 3—7).

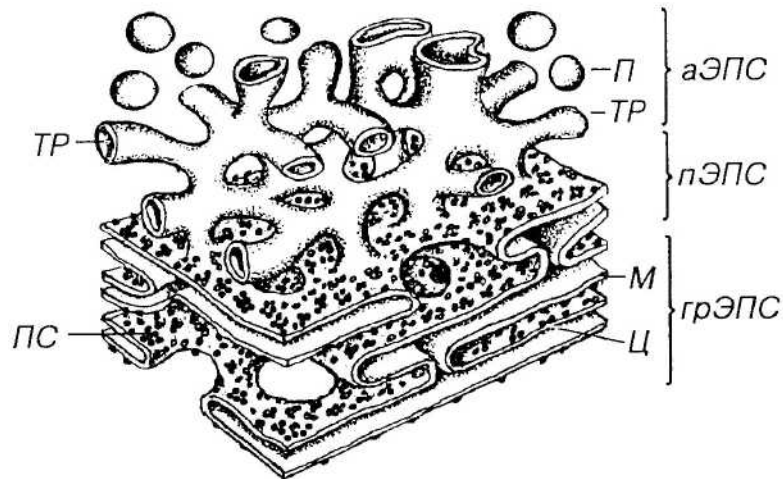


Рис. 3—7. Эндоплазматическая сеть. грЭПС: ПС — полисомы, М — мембрана, Ц — цистерны; аЭПС: ТР — трубочка, П — пузырьки; пЭПС — переходная ЭПС.



Рис. 3—8. Синтез белка на гранулярной эндоплазматической сети. БСР — большая субъединица рибосомы, МСР — малая субъединица рибосомы, РФ — рибофорины, СРЧ — сигнал—распознающая частица, ПБ — причальный белок, СК — сигнальные кодоны (иРНК), СП — сигнальный пептид, СПД — сигнальная пептидаза, П — пептид (продукт синтеза). Светлая стрелка — связывание БСР с РФ, темная стрелка — связывание СРЧ с ПБ.

Гранулярная ЭПС обеспечивает (1) биосинтез всех мембранных белков и белков, предназначенных для экспорта из клетки, и (2) начальное гликозилирование и посттрансляционные изменения белковых молекул. Гранулярная ЭПС образована уплощенными мембранными цистернами и трубочками, на наружной поверхности которых располагаются рибосомы и полисомы, придающие мембранам зернистый (гранулярный) вид (см. рис. 3—7 и 3—8), что и отражено в названии органеллы. Мембраны грЭПС содержат особые белки, которые обеспечивают (1) связывание рибосом и (2) уплощение цистерн. Полость грЭПС содержит рыхлый материал умеренной плотности (продукты синтеза) и сообщается с перинуклеарным пространством (см. ниже). Благодаря грЭПС происходит отделение (*сегрегация*) вновь синтезированных белковых молекул от гиалоплазмы.

Синтез белка на грЭПС начинается на свободных полисомах, которые в дальнейшем связываются с мембранами ЭПС (см. рис. 3-8). На первом этапе взаимодействия иРНК с рибосомами происходит образование особого *сигнального пептида* (длиной 20-25 аминокислот), связывающегося с рибонуклеопротеидным комплексом — *сигнал—распознающей частицей (СРЧ)*. Присоединение СРЧ к сигнальному пептиду угнетает дальнейший синтез белка до тех пор, пока комплекс СРЧ-полисома не свяжется со специфическим рецептором на мембране ЭПС — *причальным белком* (docking protein в англоязычной литературе). После связывания с рецептором СРЧ отделяется от полисом, что разблокирует синтез белковой молекулы. В мембране грЭПС имеются интегральные рецепторные белки *рибофорины*, обеспечивающие прикрепление больших субъ-

единиц рибосом. Эти белки не диффундируют в область аЭПС и формируют гидрофобные каналы в мембране, служащие для проникновения вновь синтезированной белковой цепочки в просвет грЭПС, что, наряду с рибофоринами, способствует удержанию рибосом на поверхности мембран грЭПС.

В просвете грЭПС сигнальный пептид отщепляется особым ферментом *сигнальной пептидазой*, которая располагается на внутренней поверхности мембраны. В ходе продолжающейся трансляции внутри цистерны грЭПС накапливается белок, который приобретает вторичную и третичную структуру, а также подвергается начальным *посттрансляционным изменениям* — *гидроксилированию, сульфатированию и фосфорилированию*. Наиболее важным из этих изменений является *гликозилирование* — присоединение к белкам олигосахаридов с образованием *гликопротеинов*, которое происходит перед секретацией или транспортом большинства белков к другим участкам внутри клетки (комплексу Гольджи, лизосомам или плазмолемме). В отличие от них, растворимые белки гиалоплазмы не гликозилированы. Гликозилирование обеспечивается связанным с мембраной ферментом *гликозилтрансферазой*, переносящим олигосахарид.

Хотя грЭПС присутствует во всех клетках (за исключением спермиев), степень ее развития существенно варьирует. Она особенно хорошо развита в клетках, *специализирующихся на белковом синтезе*, например, в эпителиальных железистых клетках ацинусов поджелудочной железы (вырабатывающих пищеварительные ферменты), фибробластах (синтезирующих коллаген и ряд других белков), плазматических клетках (продуцирующих иммуноглобулины). Для всех этих клеток характерна *выраженная базофилия цитоплазмы* в области расположения элементов грЭПС. В нейронах отдельным компактным скоплением цистерн грЭПС на светооптическом уровне соответствуют очерченные участки базофилии цитоплазмы, которые в совокупности называются *хроматофильной субстанцией* или *тельцами Ниссля*.

Агранулярная (гладкая) ЭПС представляет собой трехмерную замкнутую *сеть мембранных анастомозирующих трубочек, канальцев, цистерн и пузырьков* диаметром 20-100 нм, на поверхности которых рибосомы отсутствуют (см. рис. 3-7), что определило ее название. Соответственно, на мембранах аЭПС отсутствуют рецепторы, связывающие субъединицы рибосом (рибофорины). Предполагают, что аЭПС образуется в результате формирования выростов грЭПС, мембрана которых утрачивает рибосомы.

Функции аЭПС включают: (1) *синтез липидов*, в том числе мембранных (ферменты липидного синтеза располагаются на наружной — обращенной в сторону гиалоплазмы — поверхности мембраны аЭПС), (2) *синтез гликогена*, (3) *синтез холестерина*, (4) *детоксикацию* эндогенных и экзогенных веществ, (5) *накопление ионов Ca^{2+}* , (6) *восстановление кариолеммы в телофазе митоза* (эта функция оспаривается авторами, считающими, что кариолемма восстанавливается за счет мембранных пузырьков, на которые она ранее распалась). Помимо указанных основных функций, в некоторых типах клеток аЭПС выполняет ряд дополнительных — например, в мегакариоцитах (гигантских клетках костного мозга) ее элементы образуют *демаркационные каналы*, разделяющие формирующиеся тромбоциты.

Способность аЭПС к накоплению ионов Ca^{2+} обусловлена наличием: (1) *кальциевого насоса в ее мембране*, который обеспечит транспорт этих ионов из гиалоплазмы внутрь цистерн аЭПС; (2) *кальций—связывающих белков* (кальсеквестрина в мышечных клетках, кальретикулина — преимущественно в неммышечных и др.), которые в просвете цистерн образуют комплекс с ионами Ca^{2+} и (3) *кальциевых каналов в мембране аЭПС*, которые осуществляют выведение Ca^{2+} в гиалоплазму. Механизмы действия кальциевых каналов неодинаковы в клетках разных типов. Функция накопления ионов Ca^{2+} особенно выражена в мышечных клетках, в которых специализированная аЭПС (именуемая *саркоплазматической сетью*) обеспечивает мышечное сокращение путем накопления и выделения значительных количеств ионов Ca^{2+} , связывающихся с особыми белками.

Обычно аЭПС в цитоплазме занимает меньший объем, чем грЭПС, однако она очень хорошо развита в клетках, *синтезирующих стероиды, триглицериды и холестерин*. Так, аЭПС занимает значительную часть объема цитоплазмы в клетках, которые активно продуцируют стероидные гормоны (клетки коркового вещества надпочечника, интерстициальные glandулоциты яичка (клетки Лейдига), клетки желтого тела яичника (лютеоциты) и др. Она также хорошо развита в клетках печени (гепатоцитах), где ее ферменты участвуют в процессах окисления, конъюгации и метилирования, которые обеспечивают нейтрализацию и детоксикацию ряда гормонов и вредных веществ (алкоголя, инсектицидов и др.).

Переходная (транзиторная) ЭПС — участок перехода грЭПС в аЭПС у формирующейся поверхности комплекса Гольджи. В области переходной ЭПС трубочки распадаются на отдельные фрагменты, образующие окаймленные транспортные пузырьки, которые переносят материал из ЭПС в комплекс Гольджи (рис. 3—9).

Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи — сложно организованная *мембранная органелла*, образованная тремя основными элементами — (1) *стопкой уплощенных мешочков (цистерн)*, (2) *пузырьками* и (3) *вакуолями, или секреторными пузырьками* (см. рис. 3—1 и 3—9). Комплекс этих элементов называется *диктиосомой* (от греч. diktyon — сеть); в некоторых клетках имеются множественные диктиосомы (до нескольких сотен). В специализированных секреторных клетках комплекс Гольджи располагается надъядерно под апикальной частью клетки, через которую происходит выделение секрета механизмом экзоцитоза. Нередко он лежит у ядра вблизи центриолей, в некоторых клетках его компоненты рассеяны по всей цитоплазме.

1. *Цистерны* имеют вид изогнутых дисков ("блюдец") диаметром 0.5—5 мкм и образуют стопку из 3—30 элементов, разделенных пространством 15—30 нм; выпуклой стороной стопка обычно обращена к ядру, вогнутой — к плазмолемме.

Каждая группа цистерн внутри стопки отличается особым составом ферментов, определяющим характер реакций процессинга белков. Периферические отделы цистерн несколько расширены, от них отщепляются пузырьки и вакуоли. Механизм, удерживающий стопку в виде единого образования, неизвестен. При наличии в клетке множественных диктиосом их цистерны связаны друг с другом системой анастомозирующих и ветвящихся трубочек.

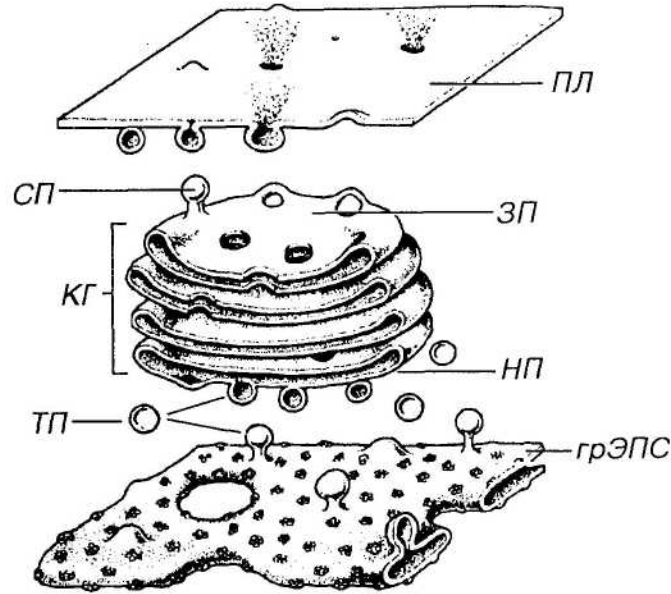


Рис. 3—9. Синтетический аппарат клетки: грЭПС продуцирует белки, которые переносятся к незрелой поверхности (НП) комплекса Гольджи (КГ). От зрелой поверхности (ЗП) отделяются секреторные пузырьки (СП), содержимое которых выделяется за пределы клетки при слиянии мембраны СП с плазмолеммой (ПЛ).

2. Пузырьки — сферические окруженные мембраной элементы диаметром 40-80 нм с содержимым умеренной плотности; образуются путем отщепления от цистерн.

3. Вакуоли — крупные (диаметр — 0.1—1.0 мкм), окруженные мембраной сферические образования, отделяющиеся от цистерны на зрелой поверхности комплекса Гольджи (см. ниже) в некоторых железистых клетках. Они содержат секреторный продукт умеренной плотности, находящийся в процессе конденсации (конденсирующие вакуоли).

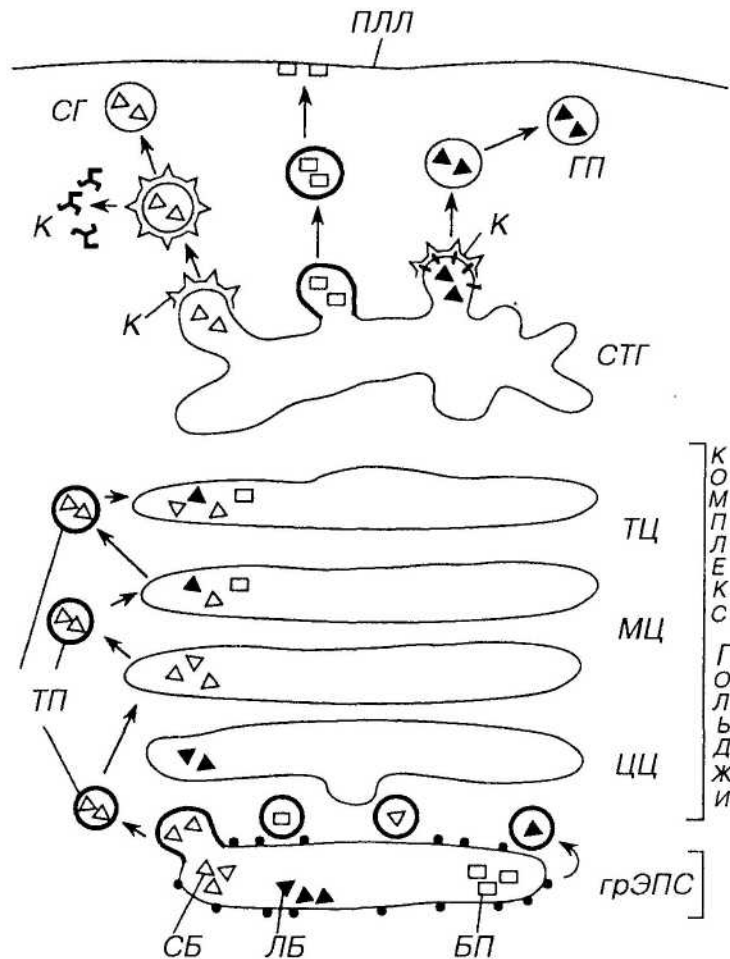


Рис. 3—10. *Синтетический аппарат клетки (схема)*. ГрЭПС (синтез и начальный процессинг белков): СБ — секреторные белки, ЛБ — лизосомальные белки, БП — белки плазмолеммы; комплекс Гольджи (процессинг белков): ТП — транспортные пузырьки, ЦЦ — цис-цистерны (комплекс Гольджи), МЦ — медиальные цистерны, ТЦ — трансцистерны, СТГ — сеть транс-Гольджи (сортировка белков), К — клатрин, СГ — секреторная гранула, ПЛ — первичная лизосома, ПЛЛ — плазмолемма, К — клатрин.

Полярность комплекса Гольджи. Комплекс Гольджи представляет собой *поляризованную структуру*, в которой выделяют *две поверхности*, обладающие структурными и функциональными различиями:

(а) **ЦИС-** (от лат. *cis* — по эту сторону), *незрелую, формирующуюся* — выпуклой формы, обращенную к ЭПС и связанную с системой мелких (транспортных) пузырьков, отщепляющихся от ЭПС;

(б) **ТРАНС-** (от лат. *trans* — по ту сторону), *зрелую* — вогнутой формы, обращенную к плазмолемме и связанную с отделяющимися от цистерн вакуолями. Между цистернами цис- и транс-поверхностей располагаются цистерны медиальной части комплекса Гольджи.

Транспорт веществ в комплексе Гольджи. Белки проникают в стопку цистерн комплекса Гольджи из транспортных пузырьков с *цис-поверхности*, а выходят в вакуолях с *транс-поверхности*; каким образом осуществляется их перенос внутри комплекса, в ходе которого происходит их процессинг, остается неизвестным. Возможные пути этого транспорта описываются двумя моделями:

1) **модель перемещения цистерн** постулирует, что за счет слияния транспортных пузырьков на цис-поверхности непрерывно происходит *новообразование* цистерн (что легло в основу термина "*формирующаяся поверхность*"), в дальнейшем *сдвигающихся* к транс-поверхности, по достижении которой они распадаются на вакуоли ("*зрелая поверхность*"). Согласно этой модели, одни операции процессинга сменяются другими при перемещении самой цистерны по ходу изменений ее состава. Транспорт веществ из одной цистерны в другую, в соответствии с описанной моделью, отсутствует;

2) **модель везикулярного транспорта** предполагает, что цистерны *не меняют своего расположения* (остаются постоянно на своем месте), а *продукты синтеза переносятся* от цис- к транс-поверхности в пузырьках (везикулах), которые отпочковываются от предшествующей цистерны, сливаясь с последующей.

Функции комплекса Гольджи:

1. **синтез полисахаридов и гликопротеинов** (гликокаликса, слизи);

2. **процессинг молекул:** включение углеводных компонентов в гликопротеины, транспортируемые из грЭПС (*терминальное гликозилирование*), добавление фосфатных групп (*фосфорилирование*), жирных кислот (*ацилирование*), сульфатных остатков (*сульфатирование*), частичное расщепление белковых молекул (*протеолитическая доработка*). Каждый из указанных этапов процессинга веществ внутри комплекса Гольджи осуществляется в топографически определенном его компоненте (цис-, медиальных или транс-цистернах, а также сети транс-Гольджи);

3. **конденсация секреторного продукта** (в конденсирующих вакуолях) и образование секреторных гранул;

4. **обеспечение новообразованных гранул мембраной** (синтезированной в ЭПС) и упаковка в нее секреторных продуктов; в процессе секреции эта мембрана встраивается в плазмолемму, увеличивая площадь ее поверхности;

5. **сортировка белков на транс-поверхности** (*в сети транс-Голь-джи*) перед их окончательным транспортом. Направление последующего транспорта различных белков из комплекса Гольджи зависит от особенностей их гликозилирования, фосфорилирования и сульфатирования. Сортировка производится посредством специфических мембранных рецепторных белков, которые распознают сигнальные участки на макромолекулах и направляют их в соответствующие пузырьки.

Транспорт белков из комплекса Гольджи осуществляется в составе трех важнейших потоков (рис. 3—10): (1) в гидролазные пузырьки (*ранее называемые первичными лизосомами*) — начально в виде окаймленных пузырьков, (2) в плазмолемму (в составе окаймленных пузырьков) и (3) в секреторные гранулы (в виде окаймленных пузырьков, утрачивающих в дальнейшем оболочку).

АППАРАТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПЕРЕВАРИВАНИЯ: ЭНДОСОМЫ И ЛИЗОСОМЫ

Аппарат внутриклеточного переваривания представлен системой особых органелл — мембранных пузырьков с кислым содержимым — *эндосом* (от греч. *endo* — внутри и *soma* — тело) и *лизосом* (от греч. *lysis* — разрушение и *soma* — тело), которые *обеспечивают катаболические процессы в цитоплазме клетки* (рис. 3—11). **Функция аппарата внутриклеточного переваривания** состоит в *регулируемом внутриклеточном расщеплении макромолекул внеклеточного и внутриклеточного происхождения*.

Содержание эндосом и лизосом неодинаково в клетках различных типов; оно максимально в тех из них, которые активно осуществляют пиноцитоз и фагоцитоз с последующим перевариванием захваченного материала (в фагоцитах, остеокластах, антиген-представляющих клетках некоторых эпителиоцитах).

Объединение эндосом и лизосом в единую систему основано на наличии в их мембране АТФ-зависимого *протонного насоса*, вызывающего *закисление* среды внутри этих органелл. Низкие значения pH *активируют ферменты* — *кислые гидролазы*, которые транспортируются особыми *гидролизными пузырьками*, образующимися в комплексе Гольджи.

Мембрана эндосом и лизосом (толщиной около 6 нм) помимо наличия *протонного насоса* обладает рядом других важ-

ных свойств: (1) она содержит *рецепторы*, обуславливающие ее *связывание* с мембраной гидролазных и транспортных пузырьков, а также фагосом, (2) обеспечивает свободную *диффузию низкомолекулярных продуктов переваривания* макромолекул в гиалоплазму, (3) в неповрежденном состоянии представляет собой *барьер, резистентный к действию литических ферментов и препятствующий их утечке* в гиалоплазму.

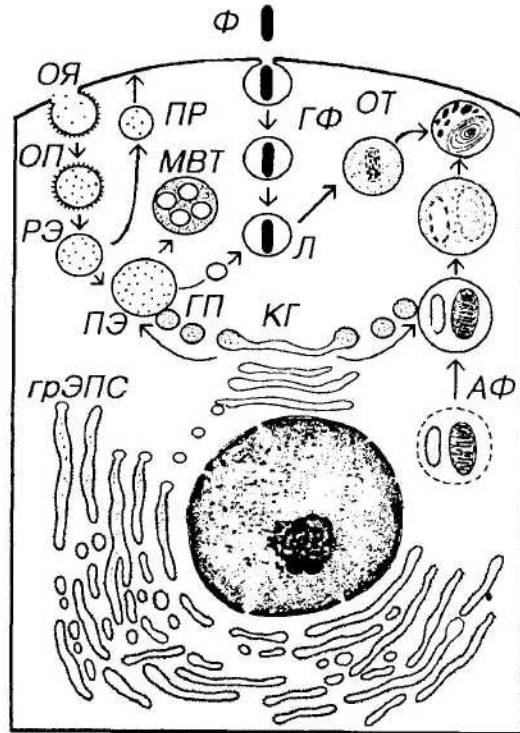


Рис. 3—11. Аппарат внутриклеточного переваривания: эндосомы и лизосомы. КГ — комплекс Гольджи, ГП — гидролазные пузырьки, ОЯ — окаймленная ямка, ОП — окаймленный пузырек, РЭ — ранняя эндосома, ПР — пузырек рециклирования, ПЭ — поздняя эндосома, Л — лизосома, ГФ — гетерофагосома, АФ — аутофагосома, ОТ — остаточное тельце, МВТ — мультивезикулярное тельце.

Эта мембрана *стабилизируется* гормонами *кортикостероидами*, а ее *повреждение* (в результате осмотического воздействия, замораживания—оттаивания, действия ультразвука, высокой температуры, некоторых веществ и др.) приводит к *разрушению клетки* вследствие самопереваривания литическими ферментами.

Эндосомы

Эндосомы — мембранные пузырьки с постепенно закисляющимся содержимым, которые обеспечивают *перенос макромолекул* с поверхности клетки в лизосомы и их *частичный или полный гидролиз* на стадиях, *предшествующих лизосомальному уровню деградации*. В связи с указанными свойствами совокупность эндосом в настоящее время считают не просто механизмом транспорта веществ в клетке (как полагали ранее), а частью системы их переваривания ("*внутриклеточного пищеварительного тракта*"), в которую входят также лизосомы.

Процесс переноса веществ системой эндосом (по эндоцитозному пути) может протекать (а) с *полным перевариванием макромолекул*, (б) с их *частичным расщеплением* или (в) *без изменений* по ходу транспорта в лизосому. Способность к перевариванию в эндосомах обеспечивается благодаря тому, что *кислые гидролазы* вносятся в эндоцитозный путь уже на самых ранних его этапах.

Путь транспорта и деградации веществ в клетке можно описать последовательностью: *ранняя (периферическая) эндосома* → *поздняя (перинуклеарная) эндосома* → *лизосома*.

Условия расщепления макромолекул на указанном пути их переноса последовательно становятся все более *жесткими*. Эндосомы обеспечивают сравнительно *мягкий контролируемый прелизосомальный этап переваривания*, который необходим и достаточен для *легко расщепляемых веществ и комплексов*. Наибольшая *активность и степень деградации веществ* характерна для лизосом, куда переносятся *наименее перевариваемые материалы*. Благодаря такому устройству клетка располагает органеллами с *широким спектром условий расщепления веществ*.

Механизм перемещения веществ по эндоцитозному пути остается недостаточно понятным и описывается двумя моделями.

(1) *модель челночных пузырьков* основана на представлении о переносе поглощенных веществ между стабильными органеллами посредством *транспортных пузырьков*;

(2) *модель созревания* предполагает последовательное *превращение* ("созревание") одной органеллы в другую в пределах указанного пути (компоненты, необходимые для процесса созревания, например, гидролазы, доставляются пузырьками,

сливающимися с созревающими эндосомами).

Ранние (периферические) эндосомы являются мембранными пузырьками на *ранних* этапах после их отделения от плазмолеммы (но уже после утраты первоначально имевшейся клатриновой оболочки). Они располагаются неподалеку от плазмолеммы в *периферических* отделах цитоплазмы (см. рис. 3-11). В них в условиях *слабокислой* среды (рН 6.0) осуществляется *ограниченное и регулируемое* переваривание макромолекул протеазами, которые были внесены в эндосому, по-видимому, еще на этапе ее формирования. В ранней эндосоме происходит *отщепление лигандов от рецепторов* с их *сортировкой* и возможным *возвращением* последних в специальных пузырьках в плазмолемму для повторного цикла их использования (*рециклирования* — от англ. recycling). В частности, в эндосоме происходит расщепление комплексов *рецептор-гормон* (для пептидных гормонов), *рецептор-фактор роста*, *антиген-антитело*, а также ограниченный протеолиз (*процессинг*) *антигенов, инактивация или активация* ряда молекул. В этой связи раннюю эндосому называют также *CURL* (сокр. от англ. *Compartment for Uncoupling Receptors and Ligands* — компартмент для разделения рецепторов и лигандов).

Поздние (перинуклеарные) эндосомы получили свое название благодаря тому, что они образуются *позднее* ранних и располагаются в глубоких отделах цитоплазмы *вблизи ядра*. Они достигают диаметра 600—800 нм и характеризуются сравнительно плотным матриксом. Их отличает от ранних эндосом *более кислое* содержимое (рН 5.5) и более *глубокий* уровень переваривания ферментами. В них из ранних эндосом поступают продукты (лиганды), которые должны подвергнуться расщеплению. Большая часть этих продуктов, а также ферменты в дальнейшем будут направлены в *лизосому* (см. рис. 3—11). Предполагают, однако, что некоторые молекулы могут рециклироваться из поздней эндосомы в раннюю или даже направляться в плазмолемму.

Терминология отдельных компонентов системы эндосом и лизосом еще окончательно не сложилась в связи с активно проводимыми в настоящее время исследованиями в этой области и пересмотром некоторых ранее принятых представлений. Поэтому *поздние эндосомы* некоторые авторы именуют *эндолизосомами*, или *ранними лизосомами* (поскольку они активно участвуют в процессах расщепления веществ). Иногда *эндолизосомы* выделяют в качестве последнего *самостоятельного* прелизосомального компонента, входящего в эндоцитозный путь.

Лизосомы ранее традиционно подразделялись на первичные (неактивные) и вторичные (активные). В настоящее время в связи с усложнением представлений о системе эндосом и лизосом использование этих терминов считается более нецелесообразным.

Гидролазные пузырьки (ранее называвшиеся первичными лизосомами) — округлые мембранные органеллы диаметром до 200–400 нм с мелкозернистым плотным матриксом, содержащие литические ферменты в *неактивной форме*. В большинстве клеток они имеют очень малые размеры (порядка 50 нм), а их надежная идентификация возможна лишь путем демонстрации содержащихся в них ферментов. В *фагоцитах* они достигают наиболее крупных размеров (до 500 нм). Их перемещение в цитоплазме контролируется микротрубочками. Гидролазные пузырьки участвуют в *транспорте литических ферментов в эндоцитозный путь из сети транс-Гольджи*, где они подвергаются окончательным химическим преобразованиям и упаковываются в мембраны.

Литические ферменты гидролазных пузырьков синтезируются и накапливаются в ЭПС, далее переносятся в комплекс Гольджи, где модифицируются и упаковываются в мембранные пузырьки, окруженные клатриновой оболочкой, впоследствии исчезающей. Они содержат олигосахаридные цепочки, имеющие маркер, благодаря которому они направляются не по общему секреторному пути, а сегрегируются в гидролазных пузырьках. В настоящее время известно около 60 таких ферментов; все они представляют собой *кислые гидролазы* (гидролитические ферменты с оптимумом рН~5) и включают протеазы, нуклеазы, гликозидазы, липазы, фосфорилазы, фосфатазы и сульфатазы. Ферментный состав гидролазных пузырьков, эндосом и лизосом неодинаков в клетках разных типов; он может различаться даже в отдельных эндосомах и лизосомах одной клетки. Около 20% литических ферментов встроено в мембрану гидролазных пузырьков и временно инактивировано в ней благодаря связи с липидами, примерно 80% находится в матриксе и также инактивировано вследствие отсутствия кислой среды и наличия в их молекуле углеводов. При случайной утечке небольшого количества ферментов из пузырьков отсутствие кислой среды в гиалоплазме защищает ее от разрушения.

Лизосомы (ранее называемые вторичными лизосомами) — органеллы, активно участвующие в *завершающих этапах процесса внутриклеточного переваривания* захваченных клеткой макромолекул посредством широкого спектра литических ферментов при низких значениях рН (5.0 и ниже). Они формируются с участием *поздних эндосом*. Диаметр лизосом обычно составляет 0.5–2 мкм, а их форма и структура могут существенно варьировать в зависимости от характера перевариваемого материала. Как и в случае гидролазных пузырьков, они достоверно идентифицируются только на основании выявления в них *гидролитических ферментов*. Название отдельных видов лизосом основано на наличии в их просвете морфологически распознаваемого материала;

в его отсутствие используется общий термин *лизосома*. После переваривания содержимого лизосомы образующиеся низкомолекулярные вещества диффундируют через ее мембрану в гиалоплазму.

1) **Фаголизосома** формируется путем слияния *поздней эндосомы* или *лизосомы* с *фагосомой*, называемой также *гетерофагосомой* (от греч. heteros — другой, phagein — поедать и soma — тело) — мембранного пузырька, содержащего материал, захваченный клеткой извне и подлежащий внутриклеточному перевариванию; процесс разрушения этого материала называется *гетерофагией*;

2) **Аутофаголизосома** образуется при слиянии *поздней эндосомы* или *лизосомы* с *аутофагосомой* (от греч. autos —

сам, phagein — поедать и soma — тело) — мембранным пузырьком, содержащим собственные компоненты клетки, подлежащие разрушению. Процесс переваривания этого материала называют *аутофагией*. Источником мембраны, окружающей клеточные компоненты, служит гРЭПС.

3) Мультивезикулярное тельце (от лат. multi — много и vesicula пузырек) представляет собой крупную (диаметром 200—800 нм) сферическую окруженную мембраной вакуоль, содержащую мелкие (40—80 нм) пузырьки, погруженные в светлый или умеренно плотный матрикс. Оно образуется в результате слияния ранних эндосом с поздней, причем мелкие пузырьки формируются, вероятно, путем отпочковывания внутрь от мембраны вакуоли. Матрикс тельца содержит литические ферменты и, очевидно, обеспечивает постепенное разрушение внутренних пузырьков.

4) Остаточные тельца — лизосомы, содержащие *непереваренный материал*, которые могут длительно находиться в цитоплазме или выделять свое содержимое за пределы клетки. Распространенным типом остаточных телец в организме человека являются *липофусциновые гранулы* — мембранные пузырьки диаметром 0.3—3 мкм, содержащие труднорастворимый коричневатый эндогенный пигмент *липофусцин*. Под электронным микроскопом липофусциновые гранулы представляют собой структуры переменной формы, содержащие липидные капли, плотные гранулы и пластинки. В связи с их накоплением в некоторых клетках (нейронах, кардиомиоцитах) при старении, липофусцин рассматривают как "*пигмент старения*" или "*изнашивания*".

Секреция лизосомальных ферментов за пределы клетки осуществляется у остеокластов — клеток, разрушающих костную ткань, а также фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов) при внеклеточном переваривании различных объектов. Избыточная секреция этих ферментов может приводить к повреждениям окружающих тканей.

Роль гетерофагии в нормальной деятельности клеток и значение ее нарушений. Гетерофагия играет очень важную роль в функции клеток всех тканей и органов. Дефицит тех или иных лизосомальных ферментов (обычно обусловленный наследственными аномалиями) может приводить к развитию ряда заболеваний, вызванных накоплением в клетках непереваренных веществ (чаще всего гликогена, гликолипидов, гликозаминогликанов), которые нарушают их функцию (*болезни накопления*). При наиболее распространенных заболеваниях, относящихся к этой группе, повреждаются нейроны, макрофаги, фибробласты и остеобласты, что клинически проявляется разнообразными по тяжести нарушениями строения и функции скелета, нервной системы, печени, селезенки.

В почке в результате гетерофагии клетки захватывают белки из просвета канальцев и расщепляют их до аминокислот, которые далее возвращаются в кровь. Гетерофагия в клетках щитовидной железы (*тироцитах*) обеспечивает отщепление йодсодержащих гормонов от белковой матрицы и последующее всасывание их в кровь. Нарушение процесса гетерофагии в указанных клетках вызывает тяжелые расстройства функции этих органов.

Особое значение гетерофагия имеет для клеток, осуществляющих защитную функцию, в основе деятельности которых лежит поглощение извне и переваривание частиц или веществ. Так, *фагоциты* (*макрофаги и нейтрофильные лейкоциты*) захватывают и переваривают микроорганизмы, попадающие в ткани макроорганизма или на их поверхность (например, эпителии слизистых оболочек). При отсутствии или недостаточной активности лизосомальных ферментов, разрушающих микробы (например, при ряде генетически обусловленных нарушений), эти клетки неспособны эффективно осуществлять защитные функции, что приводит к развитию тяжелых хронических воспалительных заболеваний.

Наиболее *патогенные* микроорганизмы ускользают от повреждающего действия фагоцитов, осуществляя это различным образом. Так, одни (например, возбудитель *проказы*) обладают *устойчивостью* к действию лизосомальных ферментов; другие микробы (например, возбудитель *туберкулеза*) способны подавлять процесс слияния фагосом с лизосомами, некоторые могут ускользать от разрушения, *разрывая мембраны фагосом или лизосом*.

Роль аутофагии в нормальной деятельности клеток и значение ее нарушений. Аутофагия обеспечивает постоянное обновление ("*омоложение*") клеточных структур благодаря перевариванию участков цитоплазмы, митохондрий, скоплений рибосом, фрагментов мембраны (убыль которых компенсируется их новообразованием). Этот процесс обновления в клетке тонко отрегулирован, причем каждый ее компонент имеет определенную продолжительность жизни. Так, в нейронах пожилого человека, которые функционировали на протяжении многих десятилетий, большинство органелл не старше 1 мес. В клетках печени (гепатоцитах) большая часть цитоплазмы разрушается менее, чем за 1 нед. В некоторых случаях аутофагия может служить реакцией клетки на недостаточное питание. Частным случаем аутофагии является *кринофагия* (от греч. krinein — отделяю, секретирую) — лизосомальное разрушение избытка невыведенного секрета в железистых клетках.

ПЕРОКСИСОМЫ

Пероксисомы (микротельца) по своему строению сходны с лизосомами. Они представляют собой мембранные сферические или удлинённые пузырьки диаметром 0.05—1.5 мкм с умеренно плотным однородным или мелкозернистым содержимым (*матриксом*), в котором иногда выявляется более плотная *сердцевина* (*нуклеоид*), имеющая кристаллическое строение и состоящая из фибрилл и трубочек. Мелкие пероксисомы (*микрпероксисомы*) диаметром 0.05—0.25 мкм встречаются во всех клетках, крупные (*макрпероксисомы*) диаметром 0.3—1.5 мкм — в гепатоцитах, макрофагах, клетках проксимальных почечных канальцев. Число пероксисом варьирует в клетках разных типов; в гепатоцитах оно составляет в среднем 500, а занимаемый ими относительный объем — около 2% объема клетки. Пероксисомы обновляются каждые 5-6 дней.

Матрикс пероксисом содержит до 15 ферментов, состав которых может варьировать. Наиболее важные из них — пероксидаза, каталаза (на которую приходится до 40% общего белка органеллы), оксидаза D-аминокислот и уратоксидаза. *Нуклеоид пероксисомы* соответствует области конденсации ферментов.

Образование пероксисом происходит в ЭПС, путем отпочковывания от элементов аЭПС; их ферменты синтезируются частично в грЭПС, частично — в гиалоплазме. По некоторым представлениям, пероксисомы образуются вследствие расщепления ранее существующих, растущих благодаря постоянному поступлению ферментов. Мембрана пероксисомы высокопроницаема для ионов и низкомолекулярных субстратов.

Функции пероксисом. Пероксисомы (наряду с митохондриями) — *главный центр утилизации кислорода в клетке*. В результате окисления аминокислот, углеводов и других соединений в клетках образуется сильный окислитель — *перекись водорода* (H_2O_2), которая далее благодаря действию *каталазы* пероксисом распадается с выделением кислорода и воды. Пероксисомы защищают клетку от действия перекиси водорода, оказывающей сильный повреждающий эффект.

Крупные пероксисомы печени и почек играют важную роль в *обезвреживании* ряда веществ. Например, в них окисляется около 50% поглощенного этилового спирта. Помимо реакций детоксикации, ферменты пероксисом катализируют расщепление жирных кислот, участвуют в ряде катаболических и анаболических реакций, в частности, в обмене аминокислот, оксалата и полиаминов. Некоторые из этих реакций протекают исключительно в пероксисомах, отчего их повреждение может привести к серьезным обменным нарушениям.

В настоящее время открыт новый класс наследственных заболеваний человека, насчитывающий не менее 12 нозологических единиц — *пероксисомные болезни*, развитие которых обусловлено дефектом активности пероксисом. При этих болезнях поражаются различные органы, часто развиваются тяжелые нарушения нервной системы, вызывающие смерть больных в детском возрасте.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КЛЕТКИ: МИТОХОНДРИИ

Митохондрии представляют собой *мембранные полуавтономные органеллы, обеспечивающие клетку энергией*, получаемой благодаря процессам окисления и запасаемой в виде *фосфатных связей АТФ*. Митохондрии также участвуют в биосинтезе стероидов, окислении жирных кислот и синтезе нуклеиновых кислот.

Митохондрии могут иметь эллиптическую, сферическую, палочковидную, нитевидную и др. формы, которые могут изменяться в течение определенного времени. Их размеры составляют 0.2-2 мкм в ширину и 2-10 мкм в длину, а количество в различных клетках варьирует в широких пределах, достигая в наиболее активных 500-1000. В клетках печени (*гепатоцитах*) их число составляет около 800, а занимаемый ими объем равен примерно 20% объема цитоплазмы. На светооптическом уровне митохондрии выявляются в цитоплазме специальными методами и имеют вид мелких зерен и нитей (что обусловило их название — от греч. *mitos* — нить и *chondros* — зерно).

В цитоплазме митохондрии могут располагаться диффузно, однако обычно они *сосредоточены в участках максимального потребления энергии*, например, вблизи ионных насосов, сократимых элементов (миофибрилл), органелл движения (аксоном спермия, ресничек), компонентов синтетического аппарата (цистерн ЭПС).

Митохондрии состоят из *наружной и внутренней мембран*, разделенных *межмембранным пространством*, и содержат *митохондриальный матрикс*, в который обращены складки внутренней мембраны — *кристы* (рис. 3—12).

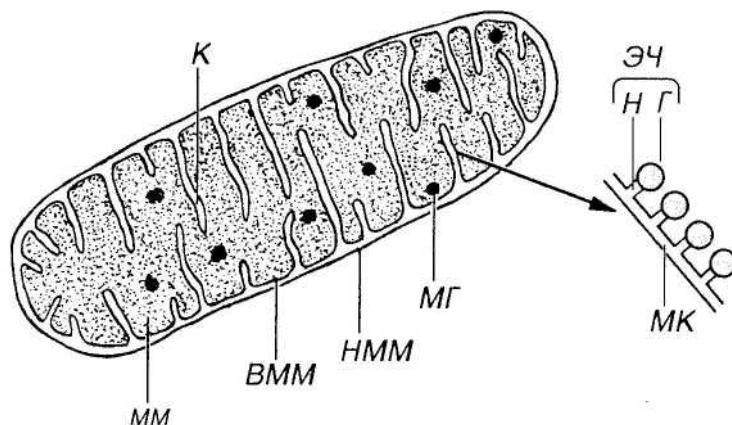


Рис. 3—12. Митохондрия. НММ — наружная митохондриальная мембрана, ВММ — внутренняя митохондриальная мембрана, К — кристы, ММ — митохондриальный матрикс, МГ — митохондриальные гранулы, МК — мембрана кристы, ЭЧ — элементарные частицы, Г — головка, Н — ножка.

(1) наружная митохондриальная мембрана напоминает плазмолемму и обладает высокой проницаемостью для молекул массой до 10 килодальтон, проникающих из цитозоля в межмембранное пространство. Она содержит много молекул специализированных *транспортных белков* (например, *порин*), которые формируют широкие гидрофильные каналы и обеспечивают ее высокую проницаемость, а также небольшое количество *ферментных систем*. На ней находятся *рецепторы*, распознающие белки, которые переносятся через обе митохондриальные мембраны в особых точках их контакта • *зонах слипания*.

(2) внутренняя митохондриальная мембрана отделена от наружной *межмембранным пространством* шириной 10-20 нм, которое содержит небольшое количество ферментов. В ее состав входят белки трех типов: *(а) транспортные белки, (б) ферменты дыхательной цепи и сукцинатдегидрогеназа (СДГ), (в) комплекс АТФ-синтетазы*. Низкая проницаемость внутренней мембраны для мелких ионов из-за высокого содержания фосфолипида кардиолипина имеет большое значение для функции митохондрий, так как она обеспечивает возможность создания электрохимических градиентов при продукции высокоэнергетических метаболитов клетки.

Кристы — складки внутренней мембраны толщиной 20 нм; располагаются чаще всего перпендикулярно длиннику митохондрии, но могут лежать и продольно. Их число и площадь пропорциональны активности митохондрии. На кристах находятся *элементарные (грибовидные) частицы*, называемые также *оксисомами* или *F₁-частицами*, в количестве 10⁴-10⁵, состоящие из *головки* диаметром 9 нм и *ножки* толщиной 3 нм (см. рис 3-12). На них происходит *сопряжение* процессов окисления и фосфорилирования. В области округлой головки частицы осуществляется *синтез АТФ из АДФ*. Разобщение метаболических процессов окисления и фосфорилирования приводит к образованию значительного количества *тепла* вместо накопления энергии в форме макроэргических соединений. Такое разобщение характерно, например, для митохондрий клеток бурой жировой ткани, специализированной на продукции тепла (*термогенезе*). Оно обусловлено присутствием в них особого белка *UCP* (сокр. от англ. uncoupling protein — разобщающий белок), или *термогенина*, варианты которого в последние годы обнаружены в митохондриях клеток различных тканей. Высказано предположение, что склонность к развитию некоторых метаболических заболеваний, например, *ожирения*, может определяться нарушениями выработки или функции этих белков.

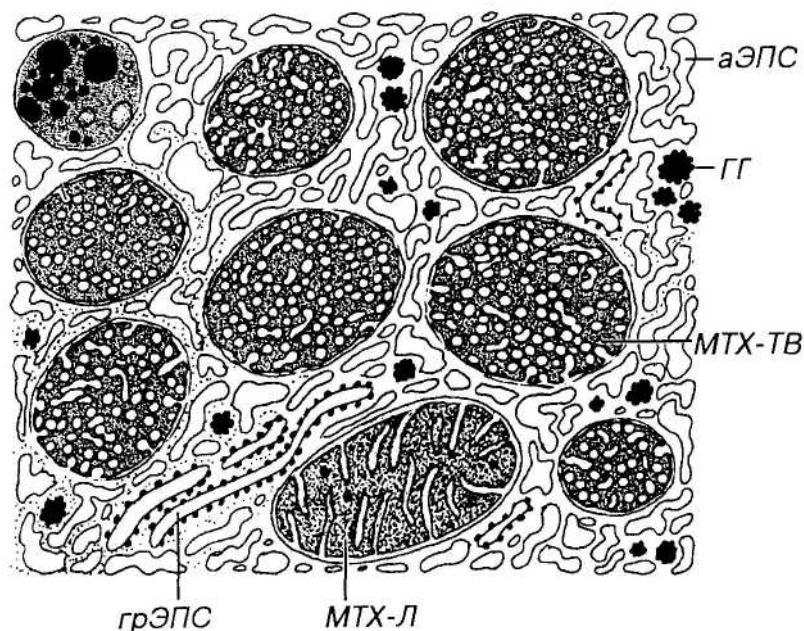


Рис. 3—13. Участок цитоплазмы, содержащий митохондрии различных типов. МТХ—Л — митохондрия с ламеллярными кристами, МТХ—ТВ — митохондрия с тубулярно-везикулярными кристами, Л — лизосома, ГГ — гранулы гликогена.

Форма крист — в митохондриях большинства клеток — *пластинчатая (ламеллярная)*; в некоторых клетках встречаются кристы в виде трубочек и пузырьков — *тубулярно-везикулярные кристы* (рис. 3—13). Последний вариант характерен для клеток, синтезирующих *стероидные гормоны* (клетки коркового вещества надпочечников, фолликулярные клетки и клетки желтого тела яичника, клетки Лейдига яичка). В таких клетках ферменты стероидогенеза локализуются частично в аЭПС, а частично — на внутренней митохондриальной мембране. В ходе синтеза стероидов промежуточные продукты неоднократно перемещаются между этими органеллами.

(3) митохондриальный матрикс — гомогенное мелкозернистое вещество умеренной плотности, заполняющее полость (*внутреннюю камеру*) митохондрии и содержащее несколько сотен *ферментов*: растворимые ферменты цикла Кребса (за исключением СДГ), ферменты, участвующие в окислении жирных кислот, ферменты белкового синтеза. В матриксе находятся также *митохондриальные рибосомы*, *митохондриальные гранулы* и *митохондриальная ДНК* (что отличает митохондрии от всех остальных органелл).

Митохондриальные рибосомы имеют вид мелких плотных гранул, распределенных в матриксе. Белки, образующие эти рибосомы, лишь частично продуцируются в самой митохондрии.

Митохондриальные гранулы — частицы высокой электронной плотности диаметром 20—50 нм с мелкозернистой или пластинчатой структурой, разбросанные по митохондриальному матриксу, содержащие ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также другие дивалентные катионы. Функция гранул выяснена не полностью; предполагается, что их катионы необходимы для поддержания активности митохондриальных ферментов.

Митохондриальная ДНК (мтхДНК) — образует *собственный геном митохондрий*, на который приходится около 1% общего содержания ДНК в клетке и который включает 37 генов (в ядре клеток человека насчитывают примерно 100 тыс. генов). МтхДНК — кольцевой формы двунитчатая молекула ДНК длиной 5.5 мкм и толщиной 2 нм (в каждой митохондрии имеется 2-10 таких молекул). Она сходна с бактериальной ДНК и отличается от ядерной ДНК генетическим кодом, низким содержанием некодирующих последовательностей и отсутствием связи с гистонами.

Генетическая информация мтхДНК обеспечивает синтез лишь 5-6% митохондриальных белков, в частности, большей части ферментов электронтранспортной системы и некоторых ферментов синтеза АТФ. Синтез других белков и репликация митохондрий контролируются ядерной ДНК. МтхДНК кодирует иРНК, тРНК и рРНК, формируя, таким образом, частично независимую от ядра *систему репликации, транскрипции и трансляции*. Вместе с тем, синтез мтхДНК и РНК зависит от ферментов, которые являются продуктами ядерных генов. Большая часть рибосомальных белков митохондрий синтезируется в цитоплазме, а затем транспортируется в митохондрии. Область митохондрии, содержащая мтхДНК, иногда выявляется в матриксе как тонкофибрилярная зона низкой плотности (*нуклеоид*).

Наследование мтхДНК у многих видов, включая человека, происходит *только от матери* (мтхДНК отца исчезает при образовании эмбриона).

Повреждение мтхДНК и митохондриальные болезни. МтхДНК часто испытывает *повреждения*, что объясняется ее расположением непосредственно в митохондриальном матриксе, где она постоянно подвергается *окислительному стрессу* высокой интенсивности из-за образования в нем значительного количества биоокислителей (перекиси водорода и реактивных радикалов кислорода). Вследствие этого частота мутаций мтхДНК в 10 раз выше, чем ядерной, что усугубляется отсутствием защитных белков, контроля репликации и неэффективной репарацией. Мутации мтхДНК вызывают ряд заболеваний (так называемых "*митохондриальных болезней*") с широким спектром клинических проявлений (слепота, глухота, нарушения движения, сердечная недостаточность, диабет, патология печени и почек и др.). Симптомы большинства митохондриальных болезней проявляются с возрастом, что, вероятно, обусловлено накоплением мутаций, связанных с "окислительными ударами" по мтхДНК. Так как биоокислители генерируются в максимальных количествах при окислительном фосфорилировании, чаще поражаются органы, наиболее нуждающиеся в энергии, продуцируемой митохондриями (ЦНС, сердце, скелетные мышцы, почки, печень, островки Лангерганса). Диагноз некоторых митохондриальных болезней может быть поставлен при изучении биоптата мышечной ткани, в котором выявляются аномальные митохондрии.

Жизненный цикл митохондрий сравнительно короткий (около 10 сут); их разрушение происходит путем аутофагии, а гибнущие органеллы замещаются новыми, которые формируются путем *перешнуровки преусуществующих*. Репликация мтхДНК происходит в любые фазы клеточного цикла независимо от репликации ядерной ДНК.

ЦИТОСКЕЛЕТ

Цитоскелет представляет собой сложную динамичную систему *микротрубочек, микрофиламентов, промежуточных филаментов и микротрабекул*. Указанные компоненты цитоскелета являются *немембранными органеллами*; каждый из них образует в клетке *трехмерную сеть* с характерным распределением, которая взаимодействует с сетями из других компонентов. Они входят также в состав ряда других более сложно организованных органелл (ресничек, жгутиков, микроворсинок, клеточного центра) и клеточных соединений (десмосом, полудесмосом, опоясывающих десмосом).

Основные функции цитоскелета:

- *поддержание и изменение формы клетки;*
- *распределение и перемещение компонентов клетки;*
- *транспорт веществ в клетку и из нее;*
- *обеспечение подвижности клетки;*
- *участие в межклеточных соединениях.*

Микротрубочки

Микротрубочки — наиболее крупные компоненты цитоскелета. Они представляют собой полые цилиндрические образования, имеющие форму трубочек, длиной до нескольких микрометров (в жгутиках более 50 им) диаметром около 24—25 нм, с толщиной стенки 5 им и диаметром просвета 14—15 нм (рис. 3—14).

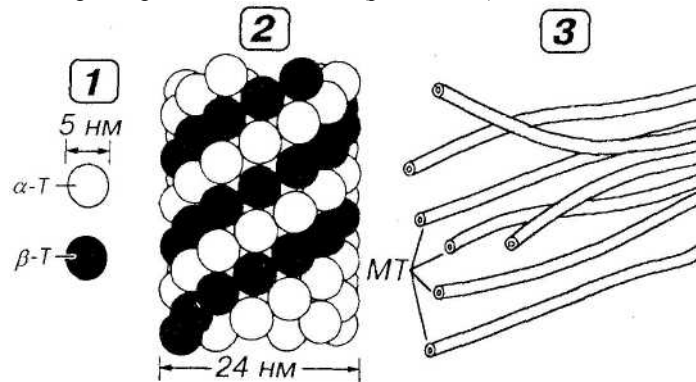


Рис. 3—14. *Строение микротрубочки.* 1 — мономеры тубулина, образующие протофиламенты, 2 — микротрубочка, 3 — пучок микротрубочек (MT).

Стенка микротрубочки состоит из спиралевидно уложенных нитей — протофиламентов толщиной 5 нм (которым на поперечном разрезе соответствуют 13 субъединиц), образованных димерами из белковых молекул *α*— и *β*—тубулина.

Функции микротрубочек:

- (1) *поддержание формы и полярности клетки, распределения ее компонентов,*
- (2) *обеспечение внутриклеточного транспорта,*
- (3) *обеспечение движения ресничек, хромосом в митозе (формируют ахроматиновое веретено, необходимое для клеточного деления),*
- (4) *образование основы других органелл (центриолей, ресничек).*

Расположение микротрубочек. Микротрубочки располагаются в цитоплазме в составе нескольких систем:

- a) в виде отдельных элементов, разбросанных по всей цитоплазме и формирующих сети;*

б) в пучках, где они связаны тонкими поперечными мостиками (в отростках нейронов, в составе митотического веретена, манжетки сперматиды, периферического "кольца" тромбоцитов);

в) частично сливаясь друг с другом с формированием *пар*, или *дублетов* (в аксонеме ресничек и жгутиков), и *триплетов* (в базальном тельце и центриоли).

Образование и разрушение микротрубочек. Микротрубочки представляют собой лабильную систему, в которой имеется равновесие между их постоянной сборкой и диссоциацией. У большинства микротрубочек один конец (обозначаемый как "—") закреплен, а другой ("+") свободен и участвует в их удлинении или деполимеризации. Структурами, обеспечивающими образование микротрубочек, служат особые мелкие сферические тельца — *сателлиты* (от англ. satellite — спутник), отчего последние называют *центрами организации микротрубочек (ЦОМТ)*. Сателлиты содержатся в *базальных тельцах ресничек и клеточном центре* (см. рис. 3—15 и 3—16). После полного разрушения микротрубочек в цитоплазме они отрастают от клеточного центра со скоростью около 1 мкм/мин., а их сеть вновь восстанавливается менее, чем за полтора часа. К ЦОМТ относят также и центромеры хромосом.

Связь микротрубочек с другими структурами клетки и между собой осуществляется посредством ряда белков, выполняющих различные функции. (1) Микротрубочки с помощью вспомогательных белков *прикреплены* к другим клеточным компонентам. (2) По своей длине микротрубочки образуют многочисленные боковые выросты (которые состоят из белков, ассоциированных с микротрубочками) длиной до нескольких десятков нанометров. Благодаря тому, что такие белки последовательно и обратимо связываются с органеллами, транспортными пузырьками, секреторными гранулами и другими образованиями, микротрубочки (которые сами не обладают сократимостью) обеспечивают *перемещение* указанных структур по цитоплазме. (3) Некоторые белки, ассоциированные с микротрубочками, *стабилизируют* их структуру, а связываясь с их свободными краями, *препятствуют деполимеризации*.

Угнетение самосборки микротрубочек посредством ряда веществ, являющихся *ингибиторами митоза* (колхицин, винбластин, винкристин), вызывает *избирательную гибель быстроделющихся клеток*. Поэтому некоторые из таких веществ успешно используются для *химиотерапии опухолей*. Блокаторы микротрубочек нарушают также транспортные процессы в цитоплазме, в частности, секрецию, аксонный транспорт в нейронах. Разрушение микротрубочек приводит к изменениям формы клетки и дезорганизации ее структуры и распределения органелл.

Клеточный центр (цитоцентр)

Клеточный центр образован двумя полыми цилиндрическими структурами длиной 0.3—0.5 мкм и диаметром 0.15—0.2 мкм — *центриолями*, которые располагаются вблизи друг друга во взаимно перпендикулярных плоскостях (рис. 3—15). Каждая центриоль состоит из 9 *триплетов* частично слившихся микротрубочек (А, В и С), связанных поперечными белковыми мостиками ("ручками"). В центральной части центриоли микротрубочки отсутствуют (по некоторым данным, здесь имеется особая центральная нить), что описывается общей формулой $(9 \times 3) + 0$. Каждый триплет центриоли связан со сферическими тельцами диаметром 75 нм — *сателлитами*; расходящиеся от них микротрубочки образуют *центросферу*.

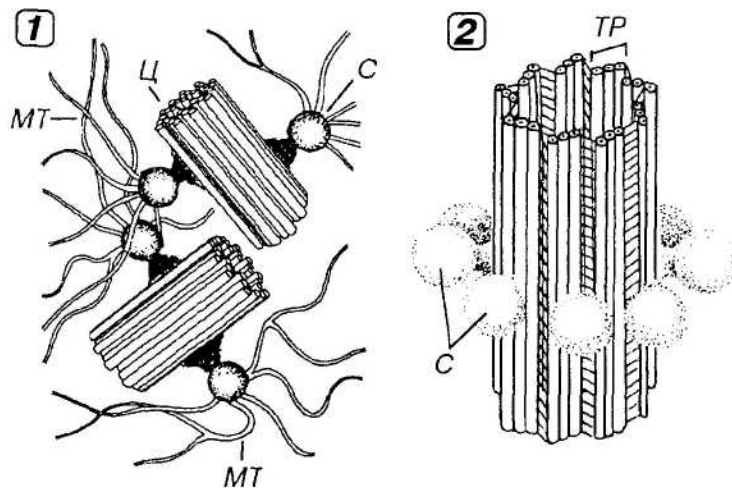


Рис. 3—15. *Клеточный центр (1) и структура центриоли (2)*. Клеточный центр образован парой центриолей (Ц), расположенных во взаимно—перпендикулярных плоскостях. Каждая Ц состоит из 9 связанных друг с другом триплетов (ТР) микротрубочек (MT). С каждым ТР посредством ножек связаны сателлиты (С) — глобулярные белковые тельца, от которых отходят MT.

В неделящейся клетке выявляется одна пара центриолей (*диплосома*), которая обычно располагается вблизи ядра. Перед делением в S-периоде интерфазы происходит *дупликация центриолей* пары, причем под

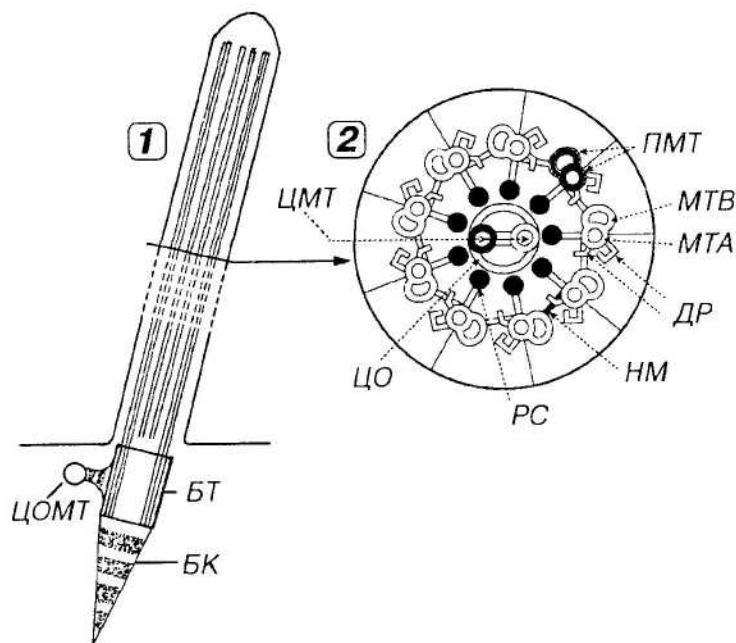


Рис. 3—16. Ресничка. 1 — продольный срез, 2 — поперечный срез. БТ — базальное тельце (образовано триадами микротрубочек), ЦОМТ — центр организации микротрубочек, БК — базальный корешок, ПЛ — плазмолемма, МТА — микротрубочка А, МТВ — микротрубочка В, ПМТ — периферические микротрубочки, ЦМТ — центральные микротрубочки, ЦО — центральная оболочка, ДР — динеиновые ручки, РС — радиальные спицы, НМ — нексिनные мостики.

прямым углом к каждой зрелой (*материнской*) центриоли формируется новая (*дочерняя*), незрелая *процентриоль*, в которой вначале имеются лишь 9 единичных микротрубочек, позднее превращающихся в триплеты. Пары центриолей далее расходятся к полюсам клетки, а во время митоза они служат *центрами образования микротрубочек ахроматинового веретена деления*.

Реснички и жгутики

Реснички и жгутики — органеллы специального значения, участвующие в процессах движения, — представляют собой выросты цитоплазмы, основу которых составляет *каркас из микротрубочек*, называемый *осевой нитью*, или *аксонемой* (от греч. axis — ось и пета — нить). Длина ресничек равна 2—10 мкм, а их количество на поверхности одной реснитчатой клетки может достигать нескольких сотен. В единственном типе клеток человека, имеющих жгутик — спермиях — содержится только по одному жгутику длиной 50-70 мкм.

Аксонема образована 9 периферическими парами микротрубочек и одной центрально расположенной парой; такое строение описывается формулой $(9 \times 2) + 2$ (рис. 3—16). Внутри каждой периферической пары за счет частичного слияния микротрубочек одна из них (А) полная, а вторая (В) — неполная (2—3 димера общие с микротрубочкой А).

Центральная пара микротрубочек окружена *центральной оболочкой*, от которой к периферическим дублетам расходятся *радиальные спицы*. Периферические дублеты связаны друг с другом мостиками *нексина*, а от микротрубочки А к микротрубочке В соседнего дублета отходят "ручки" из белка *динеина* (см. рис. 3—16), который обладает активностью АТФазы.

Биение реснички и жгутика обусловлено скольжением соседних дублетов в аксонеме, которое опосредуется движением динеиновых ручек. Мутации, вызывающие изменения белков, входящих в состав ресничек и жгутиков, приводят к различным нарушениям функции соответствующих клеток. При *синдроме Картагенера (синдроме неподвижных ресничек)*, обычно обусловленном отсутствием динеиновых ручек, больные страдают хроническими заболеваниями дыхательной системы (связанными с нарушением функции очищения поверхности респираторного эпителия) и бесплодием (вследствие неподвижности спермиев).

Базальное тельце, по своему строению сходное с центриолью, лежит в основании каждой реснички или жгутика. На уровне апикального конца тельца микротрубочка С триплета заканчивается, а микротрубочки А и В продолжают соответствующие микротрубочки аксонемы реснички или жгутика. При *развитии* ресничек или жгутика базальное тельце играет роль матрицы, на которой происходит сборка компонентов аксонемы.

Микрофиламенты

Микрофиламенты — тонкие белковые нити диаметром 5—7 нм, лежащие в цитоплазме *поодиночке, в виде сетей или пучками*. В скелетной мышце тонкие микрофиламенты образуют упорядоченные *пучки*, взаимодействуя с более толстыми миофиламентными.

Кортикальная (терминальная) сеть — зона сгущения микрофиламентов под плазмолеммой, характерная для большинства клеток. В этой сети микрофиламенты переплетены между собой и "сшиты" друг с другом с помощью особых *белков*, самым распространенным из которых является *филамин*. Кортикальная сеть препятствует резкой и внезапной деформации клетки при механических воздействиях и обеспечивает плавные изменения ее формы путем перестройки, которая облегчается *актин—растворяющими (преобразующими) ферментами*.

Прикрепление микрофиламентов к плазмолемме осуществляется благодаря их связи с её интегральными ("якорными") белками (*интегринами*) — непосредственно или через ряд промежуточных белков — *таллин*, *винкулин* и *а-актинин* (см. рис. 10—9). Помимо этого, актиновые микрофиламенты прикрепляются к трансмембранным белкам в особых участках плазмолеммы, называемых *адгезионными соединениями*, или *фокальными контактами*, которые связывают клетки друг с другом или клетки с компонентами межклеточного вещества.

Актин — основной белок микрофиламентов — встречается в мономерной форме (*G*-, или *глобулярный актин*), которая способна в присутствии цАМФ и Ca^{2+} полимеризоваться в длинные цепи (*F*-, или *фибриллярный актин*). Обычно молекула актина имеет вид двух спирально скрученных нитей (см. рис. 10—9 и 13—5).

В микрофиламентах актин взаимодействует с рядом *актин-связывающих белков* (до нескольких десятков видов), выполняющих различные функции. Некоторые из них регулируют степень полимеризации актина, другие (например, *филамин* в кортикальной сети или *фимбрин* и *виллин* в микроворсинке) способствуют связыванию отдельных микрофиламентов в системы. В немышечных клетках на актин приходится примерно 5—10% содержания белка, лишь около половины его организовано в филаменты. Микрофиламенты более устойчивы к физическим и химическим воздействиям, чем микротрубочки.

Функции микрофиламентов:

- (1) обеспечение сократимости мышечных клеток (при взаимодействии с миозином);
- (2) обеспечение функций, связанных с кортикальным слоем цитоплазмы и плазмолеммой (экзо— и эндоцитоз, образование псевдоподий и миграция клетки);
- (3) перемещение внутри цитоплазмы органелл, транспортных пузырьков и других структур благодаря взаимодействию с некоторыми белками (миниmioзином), связанными с поверхностью этих структур;
- (4) обеспечение определенной жесткости клетки за счет наличия кортикальной сети, которая препятствует действию деформаций, но сама, перестраиваясь, способствует изменениям клеточной формы;
- (5) формирование сократимой перетяжки при цитотомии, завершающей клеточное деление;
- (6) образование основы ("каркаса") некоторых органелл (микроворсинок, стереоцилий).
- (7) участие в организации структуры межклеточных соединений (опоясывающих десмосом).

Микроворсинки — пальцевидные выросты цитоплазмы клетки диаметром 0,1 мкм и длиной 1 мкм, основу которых образуют актиновые микрофиламенты. Микроворсинки обеспечивают многократное увеличение площади поверхности клетки, на которой происходит *расщепление и всасывание веществ*. На апикальной поверхности некоторых клеток, активно участвующих в указанных процессах (в эпителии тонкой кишки и почечных канальцев) имеется до нескольких тысяч микроворсинок, образующих в совокупности *щеточную каймку*.

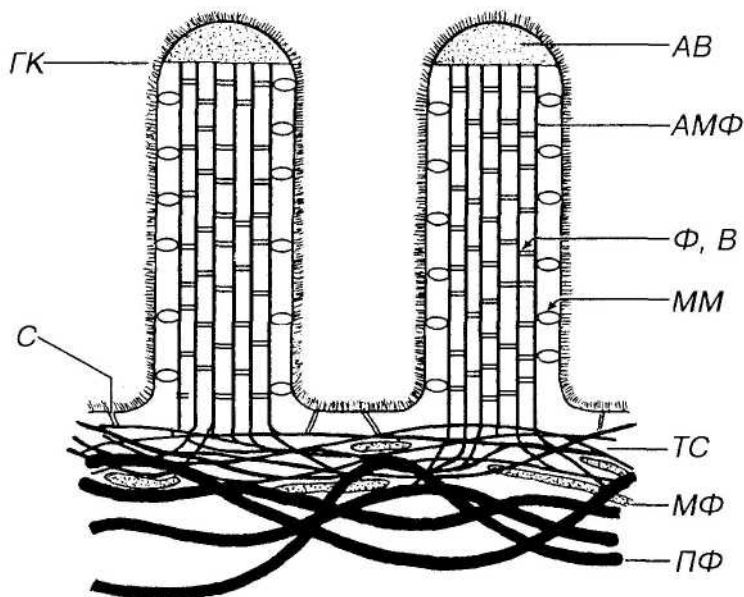


Рис. 3—17. Схема ультраструктурной организации микроворсинки. АМФ — актиновые микрофиламенты, АВ — аморфное вещество (апикальной части микроворсинки), Ф, В — фимбрин и виллин (белки, образующие поперечные сшивки в пучке АМФ), ММ — молекулы миниmioзина (прикрепляющие пучок АМФ к плазмолемме микроворсинки), ТС — терминальная сеть АМФ, С — спектриновые мостики (прикрепляют ТС к плазмолемме), МФ — миозиновые филаменты, ПФ — промежуточные филаменты, ГК — гликокаликс.

Каркас каждой микроворсинки образован *пучком, содержащим около 40 микрофиламентов*, лежащих вдоль ее длинной оси (рис. 3—17). В *апикальной части* микроворсинки этот пучок закреплен в *аморфном веществе*. Его жесткость обусловлена поперечными сшивками из белков *фимбрина* и *виллина*, изнутри пучок прикреплен к плазмолемме микроворсинки особыми белковыми мостиками (*молекулами миниmioзина*). У основания микроворсинки микрофиламенты пучка вплетаются в *терминальную сеть*, среди элементов которой имеются *миозиновые филаменты*. Взаимодействие актиновых и миозиновых филаментов терминальной сети, вероятно, обуславливает тонус и конфигурацию микроворсинки.

Стереоцилии — видоизмененные длинные (в некоторых клетках — ветвящиеся) микроворсинки — выявляются значительно реже, чем микроворсинки и, подобно последним, содержат пучок микрофиламентов.

Промежуточные филаменты

Промежуточные филаменты — прочные и устойчивые в химическом отношении белковые нити толщиной около 10 нм (что является *промежуточным* значением между толщиной микротрубочек и микрофиламентов). Они встречаются в клетках разных тканей (см. ниже) и располагаются *в виде трехмерных сетей* в различных участках цитоплазмы, окружают ядро, входят в состав десмосом и полудесмосом эпителиальных клеток (в плазмолемме которых они закреплены посредством трансмембранных белков), лежат по всей длине отростков нейронов. Промежуточные филаменты образованы нитевидными белковыми молекулами, сплетенными друг с другом наподобие каната.

Функции промежуточных филаментов изучены недостаточно; установлено, однако, что они не влияют ни на движение, ни на деление клетки. К их основным функциям относятся:

(1) *структурная* — поддерживающая и опорная, обеспечение распределения органелл по определенным участкам цитоплазмы;

(2) *обеспечение равномерного распределения сил деформации* между клетками ткани, что препятствует повреждению отдельных клеток (благодаря связи промежуточных филаментов с трансмембранными белками десмосом и полудесмосом);

(3) *участие в образовании рогового вещества* в эпителии кожи; в эпителиальных клетках связываются с другими белками и образуют непроницаемые барьеры (роговые чешуйки), являются главным компонентом волос и ногтей;

(4) *поддержание формы отростков нервных клеток* и фиксация трансмембранных белков (в частности, ионных каналов);

(5) *удержание миофибрилл в мышечной ткани* и прикрепление их к плазмолемме, что обеспечивает их сократительную функцию.

Очевидно, что функции, отмеченные цифрами (2) - (5), служат лишь частными проявлениями более общей структурной функции (1) в различных тканях.

В *поврежденной клетке* сеть промежуточных филаментов (в отличие от других компонентов цитоскелета) *спадается и концентрируется вокруг ядра*, связывая поврежденные органеллы и белковые агрегаты. Формируется своеобразная структура, которая наподобие кокона концентрирует поврежденные компоненты клетки для последующего уничтожения путем их внутриклеточного переваривания. В ходе восстановления структуры и функции клетки после повреждения сеть промежуточных филаментов вновь разворачивается по всей цитоплазме. В отличие от микрофиламентов и микротрубочек, для образования промежуточных филаментов не требуется АТФ, причем они не подвергаются постоянной сборке и диссоциации, а представляют собой менее лабильные и сравнительно устойчивые структуры.

Распределение промежуточных филаментов различных классов в клетках и тканях человека

Классы промежуточных филаментов	Типы клеток и тканей
(цито-)кератиновые (тонофиламенты)	<i>Эпителиальные</i>
десминовые	<i>мышечные ткани — гладкие (кроме миоцитов сосудов) и поперечнополосатые</i>
виментиновые	<i>различные клетки мезенхимного происхождения: фибробласты, макрофаги, остеобласты, хондробласты, эндотелий и гладкие миоциты сосудов</i>
нейрофиламенты	<i>нейроны</i>
глиальные (содержат глиальный фибриллярный кислый белок)	<i>глиальные клетки (астроциты, олигодендроглиоциты)</i>
ламины (образуют кариоскелет)	<i>все типы клеток</i>

Классы промежуточных филаментов и их идентификация. Несмотря на то, что строение промежуточных филаментов в клетках различных типов сходно, они *существенно различаются по своей молекулярной массе и химической природе*, что может быть продемонстрировано иммуноцитохимическими методами с антителами к промежуточным филаментам различных классов. Различают *6 основных классов промежуточных филаментов* (см. выше). В цитоплазме большинства клеток содержится лишь один их класс; в части клеток выявляются два класса, из которых один является основным.

Идентификация классов промежуточных филаментов имеет важное значение в *диагностике опухолей* для выявления тканевой принадлежности опухолевых клеток, что может определить выбор лечения и прогноз. Наибольшее диагностическое значение имеет выявление *цитокератинов, десмина и глиального фибриллярного кислого белка*, которые служат *маркерами опухолей* эпителиального, мышечного и глиального происхождения. Менее отчетливые результаты дает обнаружение виментина, который *экспрессируется и коэкспрессируется* (экспрессируется в сочетании с белками других классов промежуточных филаментов) многими типами клеток. Существенную информацию о степени поражения эпителия можно получить путем определения экспрессии *молекулярных форм кератинов*, специфичных для клеток конкретной локализации и уровня дифференцировки. Таким путем можно установить, например, *ранние предраковые изменения* в эпителии, не выявляемые стандартными морфологическими методами.

Микротрабекулы

Микротрабекулы — наименее изученная система цитоскелета, само существование которой оспаривается многими исследователями. Предполагают, что три описанные выше системы филаментов пронизываются и объединяются некоей четвертой системой, названной *микротрабекулярной сетью*. Последняя выявляется при высоковольтной электронной микроскопии как система нитей неравномерной толщины (2—10 нм), связывающая три системы цитоскелета, различные органеллы и плазмолемму. В "узлах" микротрабекулярной сети располагаются свободные рибосомы и полисомы. Белок, образующий микротрабекулярную сеть, не идентифицирован. Высказываются предположения о том, что эта сеть представляет собой *артефакт*, возникающий в результате преципитации и коагуляции белков при фиксации цитоплазмы клетки.

ВКЛЮЧЕНИЯ

Включения цитоплазмы — временные ее компоненты, обусловленные накоплением продуктов метаболизма клеток. Традиционно подразделяются на *трофические, секреторные, экскреторные и пигментные*.

Трофические включения разделяют в зависимости от природы накапливаемого вещества. *Липидные включения* встречаются в виде липидных капель (особенно крупных в жировых клетках), которые располагаются в цитоплазме по отдельности или сливаются друг с другом. Их вид на электронно-микроскопических фотографиях варьирует в зависимости от способа фиксации. На гистологических препаратах они обычно имеют вид светлых ("пустых") вакуолей, так как при стандартных методах обработки ткани липиды растворяются. Липидные капли служат источником веществ, используемых в качестве энергетических субстратов; в некоторых клетках (например, продуцирующих стероидные гормоны) они могут содержать субстраты, необходимые для последующего синтеза. Из *углеводных трофических включений* наиболее распространены *гранулы гликогена*, представляющего собой полимер глюкозы. Они встречаются в виде плотных гранул диаметром 20—30 нм (*0-частиц*), которые часто образуют скопления (*розетки*), называемые *α-частицами* (см. рис. 3—13). Гранулы гликогена часто расположены вблизи аЭПС и используются в качестве источника энергии.

Секреторные включения обычно имеют вид мембранных пузырьков, содержащих секретируемый клеткой продукт; в мембране могут находиться *ферменты, осуществляющие конечный процессинг продукта* по мере перемещения пузырька к плазмолемме. Избыток неустраиваемого секреторного продукта поглощается и разрушается в цитоплазме клетки механизмом *кринофагии* (см. выше).

Экскреторные включения по своему строению сходны секреторными, однако они содержат вредные продукты метаболизма, подлежащие удалению из клетки.

Пигментные включения представляют собой скопления *эндогенных или экзогенных пигментов*, которые могут окружаться мембраной. К наиболее распространенным эндогенным пигментам относятся *гемоглобин* (растворен в цитоплазме эритроцитов, переносит кислород), *гемосидерин* (продукт обмена гемоглобина, накапливается в макрофагах в виде мелких плотных частиц *ферритина*), *меланин* (синтезируется в пигментных клетках — меланоцитах, в которых он накапливается и химически созревает в окруженных мембраной гранулах — меланосомах), *липофусцин* (пигмент старения, накапливается в виде мембранных гранул с плотным содержимым, в котором определяются липидные капли).

ЯДРО КЛЕТКИ

Ядро является важнейшим компонентом клетки, содержащим ее *генетический аппарат*.

Функции ядра:

1. хранение генетической информации (в молекулах ДНК, находящихся в хромосомах);
2. реализацию генетической информации, контролирующей осуществление разнообразных процессов в клетке — от синтетических до запрограммированной гибели (апоптоза);
3. воспроизведение и передачу генетической информации (при делении клетки).

Обычно в клетке имеется только одно ядро, однако встречаются *многоядерные клетки*, которые образуются вследствие деления клеток, не сопровождающегося *цитотомией*, или слияния нескольких одноядерных клеток (последние правильнее называть *симпластами*).

Форма ядра различных клеток неодинакова: встречаются клетки с округлым, овальным, бобовидным, палочковидным, многолопастным, сегментированным ядром; нередко на поверхности ядра имеются вдавления. Чаще всего форма ядра в целом соответствует форме клетки: оно обычно сферическое в клетках округлой или кубической формы, вытянутое или эллипсоидное в призматических клетках, уплощенное — в плоских.

Расположение ядра варьирует в разных клетках; оно может лежать в центре клетки (в клетках округлой, плоской, кубической или вытянутой формы), у ее базального полюса (в клетках призматической формы) или на периферии (например, в жировых клетках).

Величина ядра относительно постоянна для каждого типа клеток, однако она может меняться в определенных пределах, увеличиваясь при усилении функциональной активности клетки и уменьшаясь при ее угнетении.

Компоненты ядра. В ядре неделящейся (*интерфазной*) клетки выявляются *кариолема* (*ядерная оболочка*), *хроматин*, *ядрышко* и *кариоплазма* (*ядерный сок*). Как будет видно из дальнейшего изложения,

хроматин и ядрышко представляют собой не самостоятельные компоненты ядра, а являются морфологическим отражением *хромосом*, присутствующих в интерфазном ядре, но не выявляемых в качестве отдельных образований.

Ядерная оболочка

Ядерная оболочка (кариолема) на светооптическом уровне практически не определяется; под электронным микроскопом обнаруживается, что она состоит из *двух мембран* — *наружной и внутренней*, — разделенных полостью шириной 15–40 нм (*перинуклеарным пространством*) и смыкающихся в области *ядерных пор* (рис. 3-18 и 3-19).

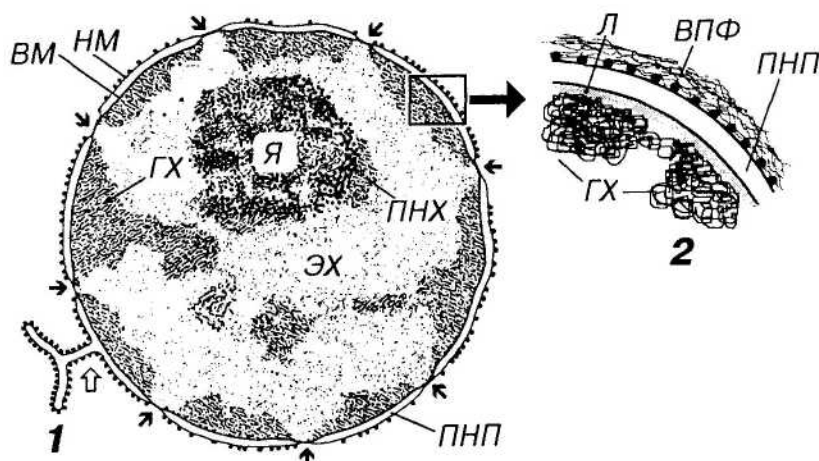


Рис. 3—18. Ядро клетки — общий вид (1) и участок ядерной оболочки (2). ГХ — гетерохроматин, ЭХ — эухроматин, Я — ядрышко, ПНХ — перинуклеолярный хроматин, НМ — наружная мембрана ядерной оболочки, ВМ — внутренняя мембрана, ПНП — перинуклеарное пространство, ВПФ — виментиновые промежуточные филаменты, Л — ламина. Черными стрелками показаны ядерные поры, белой — участок соединения ядерной оболочки с грЭПС.

Наружная мембрана составляет единое целое с мембранами грЭПС — на ее поверхности имеются рибосомы, а перинуклеарное пространство соответствует полости цистерн грЭПС и может содержать синтезированный материал. Со стороны цитоплазмы наружная мембрана окружена рыхлой сетью промежуточных (*виментиновых*) филаментов (см. рис. 3—18).

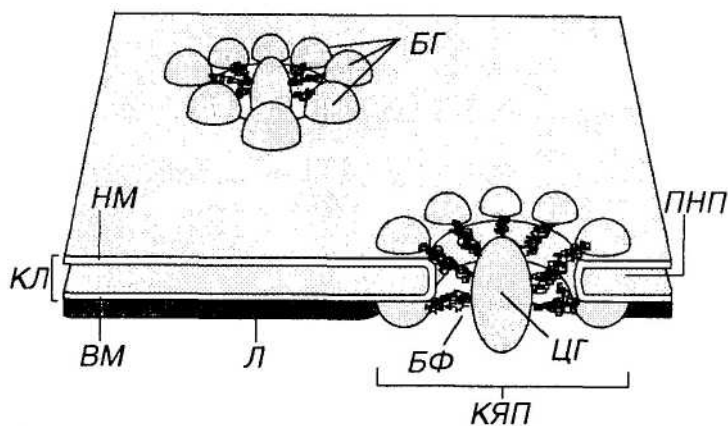


Рис. 3—19. Комплекс ядерной поры (КЯП). БГ — белковые гранулы, БФ — белковые фибриллы, ЦГ — центральная гранула, КЛ — кариолемма: НМ — наружная мембрана (рибосомы на ее поверхности не показаны), ВМ — внутренняя мембрана кариолеммы, Л — ламина, ПНП — перинуклеарное пространство.

Внутренняя мембрана — гладкая, ее интегральные белки связаны с ядерной пластинкой — *ламиной* — слоем толщиной 80—300 нм, состоящим из переплетенных промежуточных филаментов (*ламино*в), образующих кариоскелет. Ламина играет очень важную роль в: (1) поддержании *формы* ядра; (2) упорядоченной укладке *хроматина*; (3) структурной организации *поровых комплексов*; (4) *формировании кариолеммы* при делении клеток.

Ядерные поры занимают 3—35% поверхности ядерной оболочки. Они более многочисленны в ядрах интенсивно функционирующих клеток и отсутствуют в ядрах спермиев. Поры (см. рис. 3—19) содержат два параллельных кольца (по одному с каждой поверхности кариолеммы) диаметром 80 нм, которые образованы *8 белковыми гранулами*. От этих гранул к центру сходятся *фибриллы*, формирующие *перегородку (диафрагму)* толщиной около 5 нм, в середине которой лежит *центральная гранула* (по некоторым представлениям, это — транспортируемая через пору субъединица рибосомы). Совокупность структур, связанных с ядерной порой, называется *комплексом ядерной поры*. Последний образует водный канал диаметром 9 нм, по которому движутся мелкие водорастворимые молекулы и ионы. Гранулы поровых комплексов структурно связаны с белками ядерной ламины, которая участвует в их организации.

Ядерная оболочка в клетках животных и человека содержит до 2000—4000 поровых комплексов. В ядро из цитоплазмы через них поступают синтезированные белки, в обратном направлении переносятся молекулы РНК и субъединицы рибосом.

Функции комплекса ядерной поры:

1. *Обеспечение регуляции избирательного транспорта* веществ между цитоплазмой и ядром.
2. *Активный перенос в ядро белков*, имеющих особую маркировку в виде так называемой последовательности ядерной локализации — Nuclear Localization Sequence (NLS), распознаваемой рецепторами NLS (в комплексе поры).
3. *Перенос в цитоплазму субъединиц рибосом*, которые, однако, слишком велики для свободного прохождения пор; их транспорт, вероятно, сопровождается изменением конформации порового комплекса.

Хроматин

Хроматин (от греч. *chroma* — краска) мелкие зернышки и глыбки материала, который обнаруживается в ядре клеток и окрашивается основными красителями. Хроматин состоит из *комплекса ДНК и белка* и соответствует хромосомам, которые в интерфазном ядре представлены длинными, тонкими перекрученными нитями и неразличимы как индивидуальные структуры. Выраженность спирализации каждой из хромосом неодинакова по их длине. Различают два вида хроматина — *эухроматин* и *гетерохроматин*.

Эухроматин соответствует сегментам хромосом, которые *дестигализованы и открыты для транскрипции*. Эти сегменты *не окрашиваются* и не видны в световой микроскоп.

Гетерохроматин соответствует *конденсированным, плотно скрученным сегментам хромосом* (что делает их *недоступными для транскрипции*). Он *интенсивно окрашивается* основными красителями, и в световом микроскопе имеет вид гранул.

Таким образом, *по морфологическим признакам ядра (соотношению содержания эу- и гетерохроматина) можно оценить активность процессов транскрипции, а, следовательно, синтетической функции клетки*. При ее повышении это соотношение изменяется в пользу эухроматина, при снижении — нарастает содержание гетерохроматина. При полном подавлении функции ядра (например, в поврежденных и гибнущих клетках, при ороговении эпителиальных клеток эпидермиса — кератиноцитов, при образовании ретикулоцитов крови) оно уменьшается в размерах, содержит только гетерохроматин и окрашивается основными красителями интенсивно и равномерно. Такое явление называется *кариотикнозом* (от греч. *karion* — ядро и *tykno* — уплотнение).

Распределение гетерохроматина (топография его частиц в ядре) и соотношение содержания эу- и гетерохроматина характерны для клеток каждого типа, что позволяет осуществлять их *идентификацию* как визуально, так и с помощью автоматических анализаторов изображения. Вместе с тем, имеются определенные общие *закономерности распределения гетерохроматина* в ядре: его скопления располагаются *под кариолеммой*, прерываясь в области пор (что обусловлено его связью с ламинной) и вокруг ядрышка (*перинуклеолярный гетерохроматин*), более мелкие глыбки разбросаны по всему ядру (см. рис. 3—18).

Тельце Барра — скопление гетерохроматина, соответствующее одной X-хромосоме у особой женского пола, которая в

интерфазе плотно скручена и неактивна. В большинстве клеток оно лежит у кариолеммы, а в Гранулоцитах крови имеет вид маленькой добавочной дольки ядра ("барабанной палочки"). Выявление тельца Барра (обычно в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта) используется как диагностический тест для определения генетического пола (обязателен, в частности, для женщин, участвующих в Олимпийских Играх).

Упаковка хроматина в ядре. В деконденсированном состоянии длина одной молекулы (двойной спирали) ДНК, образующей каждую хромосому, равна в среднем, около 5 см, а общая длина молекул ДНК всех хромосом в ядре (диаметром около 10 мкм) составляет более 2 м (что сравнимо с укладкой нити длиной 20 км в теннисный мячик диаметром около 10 см), а в S-период интерфазы — более 4 м. Конкретные механизмы, препятствующие спутыванию этих нитей во время транскрипции и репликации, остаются нераскрытыми, однако очевидна необходимость *компактной упаковки молекул ДНК*. В клеточном ядре это осуществляется благодаря их связи со специальными основными (*гистоновыми*) белками. Компактная упаковка ДНК в ядре обеспечивает:

- (1) *упорядоченное расположение* очень длинных молекул ДНК в небольшом объеме ядра;
- (2) *функциональный контроль активности генов* (вследствие влияния характера упаковки на активность отдельных участков генома).

Уровни упаковки хроматина (рис. 3—20). Начальный уровень упаковки хроматина, обеспечивающий образование *нуклеосомной нити* диаметром 11 нм, обусловлен намоткой двойной нити ДНК (диаметром 2 нм) на блоки дисковидной формы из 8 гистоновых молекул (*нуклеосомы*). Нуклеосомы разделены короткими участками свободной ДНК. Второй уровень упаковки также обусловлен гистонами и приводит к скручиванию нуклеосомной нити с формированием *хроматиновой фибриллы* диаметром 30 нм. В интерфазе хромосомы образованы хроматиновыми фибриллами, причем каждая хроматида состоит из одной фибриллы. При дальнейшей упаковке хроматиновые фибриллы образуют *петли* (*петельные домены*) диаметром 300 нм, каждый из которых соответствует одному или нескольким генам, а те, в свою очередь, в результате еще более компактной укладки, формируют участки конденсированных хромосом, которые выявляются лишь при делении клеток.

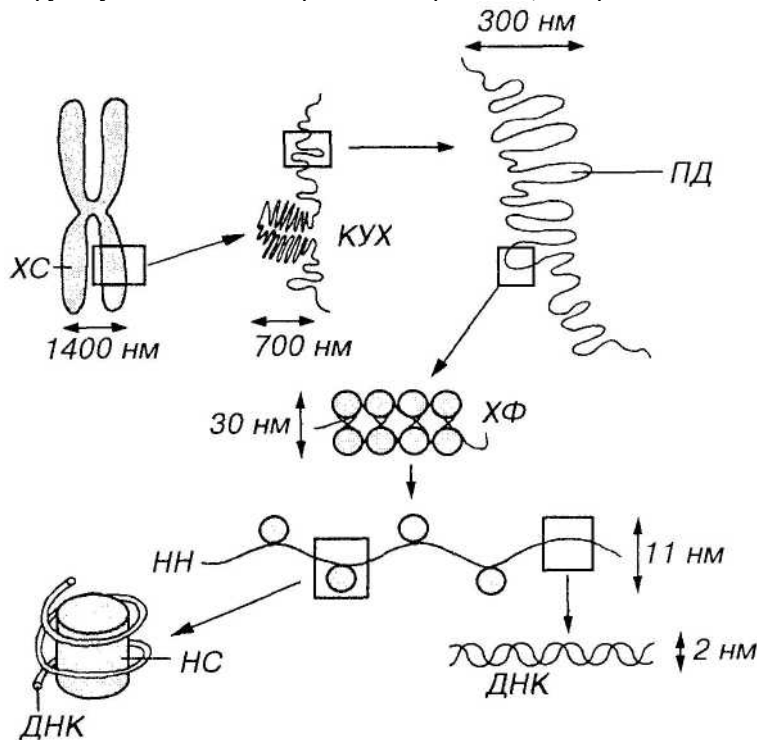


Рис. 3—20. Уровни упаковки хроматина в ядре клетки. Двойная спираль ДНК образует нить диаметром 2 нм, которая намотана на блоки дисковидной формы — нуклеосомы (НС), входящие в состав нуклеосомной нити (НН) диаметром 11 нм. Скрученная НН образует хроматиновую фибриллу (ХФ) диаметром 30 нм, которая формирует петельные домены (ПД) диаметром 300 нм. Более плотно упакованные ПД образуют конденсированные участки хромосомы (КУХ) диаметром 700 нм, являющиеся частью метафазной хромосомы (ХС) размером около 1400 нм.

В хроматине ДНК связана помимо гистонов также и с *негистоновыми белками*, которые *регулируют активность генов*. Вместе с тем, и гистоны, ограничивая доступность ДНК для других ДНК-связывающих белков, могут участвовать в регуляции активности генов.

Функция хранения генетической информации в ядре в неизменном виде имеет исключительно важное значение для нормальной жизнедеятельности клетки и всего организма. Подсчитано, что при репликации ДНК и в результате ее повреждений внешними факторами в каждой клетке человека ежегодно происходят изменения 6 нуклеотидов. Возникшие повреждения молекул ДНК могут исправляться в результате процесса *репарации* или путем *замены* после *распознавания* и *маркировки* соответствующего участка.

В случае невозможности репарации ДНК при слишком значительных повреждениях включается *механизм запрограммированной гибели клетки* (см. ниже). В этой ситуации "поведение" клетки можно оценить как своего рода "альтруистиче-

ское самоубийство": ценой своей гибели она спасает организм от возможных негативных последствий репликации и амплификации поврежденного генетического материала.

Способность к репарации ДНК у взрослого человека снижается примерно на 1% с каждым годом. Это снижение может отчасти объяснить, почему старение является фактором риска развития злокачественных заболеваний. *Нарушения процессов репарации ДНК* характерно для ряда наследственных болезней, при которых резко *повышены* как *чувствительность к повреждающим факторам*, так и *частота развития злокачественных новообразований*.

Функция реализации генетической информации в интерфазном ядре осуществляется непрерывно благодаря процессам *транскрипции*. Геном млекопитающих содержит около 3×10^9 нуклеотидов, однако не более 1% его объема кодирует важные белки и принимает участие в регуляции их синтеза. Функции основной некодирующей части генома неизвестны.

При транскрипции ДНК образуется очень крупная молекула РНК (*первичный транскрипт*), которая связывается с ядерными белками с образованием *рибонуклеопротеинов (РНП)*. В первичном РНК-транскрипте (как и в матричной ДНК) имеются дискретные значащие последовательности нуклеотидов (*экзоны*), разделенные длинными некодирующими вставками (*интронами*). Процессинг РНК-транскрипта включает отщепление интронов и стыковку экзонов — *сплайсинг* (от англ. splicing — сращивание). При этом очень крупная молекула РНК превращается в достаточно мелкие молекулы иРНК, отделяющиеся от связанных с ними белков при переносе в цитоплазму.

Ядрышко

Ядрышко образовано специализированными участками (*петлями*) хромосом, которые называются *ядрышковыми организаторами*. У человека такие участки имеются в пяти хромосомах — 13-й, 14-й, 15-й, 21-й и 22-й, где располагаются многочисленные копии генов, кодирующих рибосомальные РНК (рРНК). Ядрышко исчезает в профазе митоза, когда ядрышковые организаторы "растаскиваются" в ходе конденсации соответствующих хромосом, вновь формируясь в телофазе.

Функции ядрышка заключаются в *синтезе рРНК* и ее сборке в *предшественники рибосомальных субъединиц*.

При *транскрипции генов ядрышковых организаторов* начально формируется очень крупная молекула предшественника рРНК, которая связывается с белками, синтезированными в цитоплазме и импортированными в ядро с образованием РНП. Далее предшественник расщепляется на 3 вида РНК, которые выявляются в рибосомах. Два из них соединяются с добавочными белковыми молекулами, образуя предшественники *большой субъединицы рибосомы*, третий формирует предшественник *малой субъединицы*. Предшественники рибосомальных субъединиц далее по отдельности транспортируются через ядерные поры в цитоплазму, где окончательно созревают.

Ядрышко выявляется в интерфазном ядре на светооптическом уровне как мелкая плотная гранула диаметром 1—3 мкм, *интенсивно окрашивающаяся основными красителями*. Оно располагается в центре ядра или эксцентрично, содержит *высокие концентрации РНП*. *Размеры и число ядрышек* увеличиваются при повышении функциональной активности клетки. Особенно крупные ядрышки характерны для эмбриональных и активно синтезирующих белки клеток, а также клеток быстрорастущих злокачественных опухолей.

Под электронным микроскопом в ядрышке обнаруживают три компонента — *фибриллярный, гранулярный и аморфный*.

1. Фибриллярный компонент состоит из множества тонких (диаметром 5—8 нм) нитей и располагается преимущественно во внутренней части ядрышка. Он представлен преимущественно *совокупностью первичных транскриптов рРНК*.

2. Гранулярный компонент образован скоплением плотных частиц диаметром 10—20 нм, которые соответствуют *наиболее зрелым предшественникам субъединиц рибосом*.

3. Аморфный компонент, в отличие от первых двух, окрашивается бледно. Он содержит *участки расположения ядрышковых организаторов* (по некоторым данным, они сосредоточены в фибриллярном компоненте) со специфическими РНК—связывающими белками и крупными петлями ДНК, активно участвующими в транскрипции рибосомальной РНК.

Фибриллярный и гранулярный компоненты ядрышка образуют так называемую *ядрышковую нить (нуклеолонему)* толщиной 60—80 нм, которая в пределах ядрышка формирует широкопетлистую сеть, выделяющуюся большей плотностью на фоне менее плотного матрикса. Ядрышко окружено *перинуклеолярным хроматином*, небольшое количество хроматина проникает с периферии внутрь ядрышка (*интрануклеолярный хроматин*).

Кариоплазма

Кариоплазма (ядерный сок) — жидкий компонент ядра, в котором располагаются хроматин и ядрышко. Содержит воду и ряд растворенных и взвешенных в ней веществ: РНК, гликопротеинов, ионов, ферментов, метаболитов. Некоторые авторы разделяют понятия *кариоплазмы* и *ядерного матрикса*; к последнему помимо кариоплазмы относят также и *кариоскелет*, состоящий из *ламинаы и фибриллярной сети, пронизывающей ядро*.

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Функция воспроизведения и передачи генетической информации обеспечивается в ходе клеточного цикла.

Клеточный цикл — совокупность явлений между двумя последовательными делениями клетки или между ее образованием и гибелью. Клеточный цикл включает собственно *митотическое деление* и *интерфазу* — промежуток между делениями (рис. 3—21).

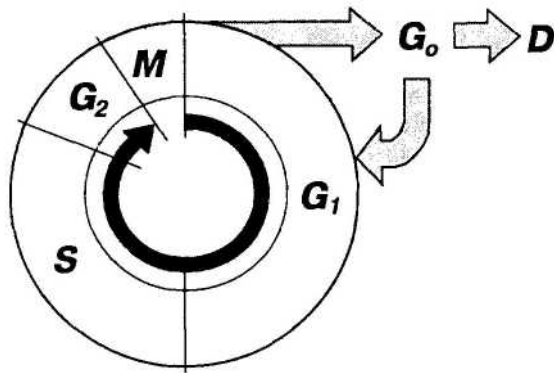


Рис. 3—21. Клеточный цикл. G₁, S, G₂ и G₀ — периоды интерфазы, M — митоз, D — гибель клетки.

Интерфаза

Интерфаза значительно более длительна, чем митоз (обычно занимает не менее 90% всего времени клеточного цикла) и подразделяется на три периода: *пресинтетический* или *постмитотический* (G₁), *синтетический* (S) и *постсинтетический* или *премитотический* (G₂).

1. Пресинтетический или постмитотический (G₁-) период (от англ. gap — промежуток) наступает сразу же после митотического деления клетки и характеризуется активным ростом клетки и синтезом белка и РНК, благодаря чему клетка достигает нормальных размеров и восстанавливает необходимый набор органелл. G₁-период длится от нескольких часов до нескольких дней. В течение этого периода синтезируются особые "запускающие" белки (trigger proteins), или активаторы S-периода. Они обеспечивают достижение клеткой определенного порога (точки R — рестрикции или ограничения), после которого она вступает в S-период.

Контроль, осуществляемый на уровне точки R (при переходе из G₁ в S), ограничивает возможность нерегулируемого размножения клеток. Проходя эту точку, клетка переключается на последующую репликацию внутренними факторами клеточного цикла, которая обеспечивает закономерное завершение ее деления.

Если клетка не достигает точки R, она выходит из цикла и вступает в период репродуктивного покоя (G₀) для того, чтобы (в зависимости от причин остановки): (1) дифференцироваться и выполнять свои специфические функции, (2) выжить в условиях недостаточности питательных веществ или факторов роста, (3) осуществить репарацию поврежденной ДНК. Клетки одних тканей при соответствующей стимуляции вновь способны возвращаться из периода (G₀) в клеточный цикл, других — утрачивают эту способность по мере дифференцировки.

2. Синтетический (S-) период характеризуется удвоением со держания (репликацией) ДНК и синтезом белков, в частности, гистонов, которые поступают в ядро из цитоплазмы и обеспечивают нуклеосомную упаковку вновь синтезированной ДНК. В результате происходит удвоение числа хромосом. Одновременно удваивается число центриолей. S-период длится у большинства клеток 8-12 часов.

3. Постсинтетический или премитотический (G₂-) период следует за S-периодом и продолжается вплоть до митоза (часто обозначаемого буквой M). В течение этого периода клетка осуществляет непосредственную подготовку к делению. Происходит созревание центриолей, запасается энергия, синтезируются РНК и белки (в частности, тубулин), необходимые для процесса деления. Длительность G₂-периода составляет 2-4 часа. Возможность выхода клетки из G₂-периода в G₀-период с последующим возвращением в G₂-период в настоящее время большинством авторов отрицается.

Контроль вступления клетки в митоз осуществляется двумя специальными факторами с противоположно направленными эффектами: митоз тормозится до момента завершения репликации ДНК M-задерживающим фактором и индуцируется M-стимулирующим фактором. Действие последнего проявляется лишь в присутствии других белков — циклинов (синтезируются на протяжении всего цикла и распадаются в середине митоза).

Деление клеток

Митоз (от греч. mitos — нить), называемый также *кариокинезом*, или *непрямым делением* клеток, является универсальным механизмом деления клеток. Митоз следует за G₂-периодом и завершает клеточный цикл. Он длится 1-3 часа и обеспечивает равномерное распределение генетического материала в дочерние клетки. Митоз включает 4 основные фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 3—22).

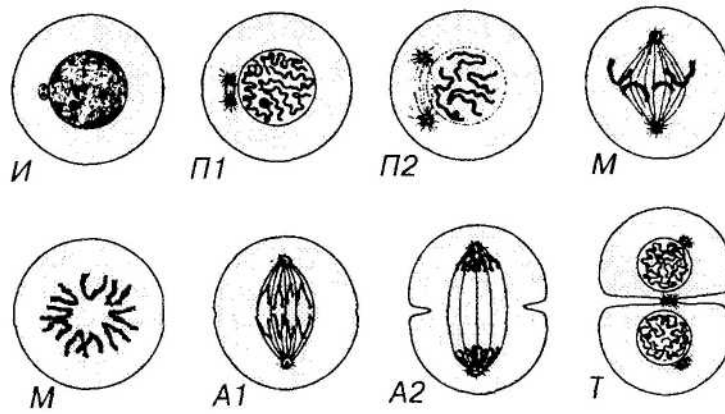


Рис. 3—22. Митотическое деление клеток. И — интерфаза, П1 — профаза (ранняя), П2 — профаза (поздняя), М — метафаза (экваториальная пластинка и материнская звезда). А1 — анафаза (ранняя), А2 — анафаза (поздняя), Т — телофаза.

Профаза начинается с конденсации хромосом, которые становятся видимыми в световой микроскоп как нитевидные структуры. Каждая хромосома состоит из двух параллельно лежащих *сестринских хроматид*, связанных в области *центромеры*. *Ядрышко* и *ядерная оболочка* к концу фазы исчезают (последняя распадается на мембранные пузырьки, сходные с элементами ЭПС, а поровый комплекс и ламина диссоциируют на субъединицы. Кариоплазма смешивается с цитоплазмой. Центриоли мигрируют к *противоположным полюсам* клетки и дают начало *нитям митотического веретена* (*ахроматинового веретена*). В области центромеры образуются особые белковые комплексы — *кинетохоры*, к которым прикрепляются некоторые микротрубочки веретена (*кинетохорные микротрубочки*); показано, что кинетохоры сами способны индуцировать сборку микротрубочек и поэтому могут служить центрами организации микротрубочек. Остальные микротрубочки веретена называются *полюсными*, так как они протягиваются от одного полюса клетки к другому; лежащие вне веретена микротрубочки, расходящиеся радиально от клеточных центров к плазмолемме, получили наименование *астральных* или *микротрубочек (нитей) сияния*.

Метафаза соответствует *максимальному уровню конденсации хромосом*, которые *выстраиваются в области экватора митотического веретена*, образуя картину *экваториальной (метафазной) пластинки* (вид сбоку) или *материнской звезды* (вид со стороны полюсов). Хромосомы перемещаются в экваториальную плоскость и удерживаются в ней благодаря сбалансированному натяжению кинетохорных микротрубочек. Сестринские хроматиды к концу этой фазы разделяются щелью, однако удерживаются в области центромеры.

Анафаза начинается с *синхронного расщепления всех хромосом на сестринские хроматиды* (в области центромеры) и *движения дочерних хромосом к противоположным полюсам* клетки, которое происходит вдоль микротрубочек веретена со скоростью 0.2-0.5 мкм/мин. Сигнал к началу анафазы включает резкое (на порядок) повышение концентрации Ca^{2+} в гиалоплазме, выделяемого мембранными пузырьками, образующими скопления у полюсов веретена. Механизм движения хромосом в анафазе окончательно не выяснен, однако установлено, что в области веретена помимо актина имеются такие белки как миозин и динеин, а также ряд регуляторных белков и Ca^{2+} -АТФаза. По некоторым наблюдениям, оно обусловлено укорочением (разборкой) микротрубочек, прикрепленных к кинетохорам. Анафаза характеризуется удлинением митотического веретена за счет некоторого расхождения полюсов клетки. Она завершается скоплением на полюсах клетки двух идентичных наборов хромосом, которые образуют картины звезд (*стадия дочерних звезд*). В конце анафазы благодаря сокращению актиновых микрофиламентов, концентрирующихся по окружности клетки (*сократимое кольцо*), начинает образовываться *клеточная перетяжка*, которая углубляясь, в следующей фазе приведет к цитотомии.

Телофаза — конечная стадия митоза, в течение которой *реконструируются ядра дочерних клеток и завершается их разделение*. Вокруг конденсированных хромосом дочерних клеток из мембранных пузырьков (по другим данным, из аЭПС) восстанавливается кариолемма, с которой связывается формирующаяся ламина, вновь появляются ядрышки, которые образуются из участков соответствующих хромосом. Ядра клеток постепенно увеличиваются, а хромосомы прогрессивно деспирализуются и исчезают, замещаясь картиной хроматина интерфазного ядра. Одновременно происходит углубление клеточной перетяжки, и клетки в течение некоторого времени остаются связанными суживающимся цитоплазматическим мостиком, содержащим пучок микротрубочек (*срединное тельце*). Дальнейшая перешнуровка цитоплазмы завершается формированием двух дочерних клеток. В телофазе происходит *распределение органелл между дочерними клетками*; равномерности этого процесса способствует то, что одни органеллы достаточно многочисленны (например, митохондрии), другие (подобно ЭПС и комплексу Гольджи) во время митоза распадаются на мелкие фрагменты и пузырьки.

Атипичические митозы возникают при повреждении митотического аппарата и характеризуются неравномерным распределением генетического материала между клетками — *анеуплоидией* (от греч. an — не, ей — правильное, ploos — складываю); во многих случаях цитотомия отсутствует, в результате чего формируются гигантские клетки. Атипичические митозы характерны для злокачественных опухолей и облученных тканей. Чем выше их частота и чем значительнее степень анеуплоидии, тем более злокачественной является опухоль.

Нарушение нормального митотического деления клеток может обуславливаться аномалиями хромосом, которые называют *хромосомными aberrациями* (от лат. aberratio — отклонение). Вариантами хромосомных aberrаций служат слипание хромосом, их разрыв на фрагменты, выпадение участка, обмен фрагментами, удвоение отдельных участков хромосом и др. Хромосомные aberrации могут возникать спонтанно, но чаще развиваются вследствие действия на клетки мутагенов и ионизирующего облучения.

Кариотипирование — диагностическое исследование с целью оценки *кариотипа* (набора хромосом) производится путем изучения хромосом в *метафазной пластинке*. Для кариотипирования получают культуру клеток, в которую вводят колхицин — вещество, блокирующее формирование митотического веретена. Из таких клеток извлекают хромосомы, которые далее окрашивают и идентифицируют. Нормальный кариотип человека представлен 46 хромосомами — 22 парами *аутосом* и двумя *половыми хромосомами* (XY у мужчин и XX у женщин). Кариотипирование позволяет диагностировать ряд заболеваний, связанных с хромосомными аномалиями, в частности, синдромы Дауна (трисомия 21-й хромосомы), Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы), Патау (трисомия 13-й хромосомы), а также ряд синдромов, связанных с аномалиями половых хромосом — синдром Кляйнфельтера (генотип — XXY), Турнера (генотип — XO) и др.

Эндомитоз и полиплоидизация. Эндомитоз (от греч. *endon* — внутри и *mitos* — нить) — вариант митоза, при котором происходит удвоение числа хромосом внутри ядерной оболочки без ее разрушения и образования веретена деления. При повторных эндомитозах число хромосом в ядре может значительно увеличиваться при соответствующем кратном двум нарастании содержания в нем ДНК — *полиплоидии* (от греч. *poly* — много и *ploos* — складываю) и увеличении объема ядра. Полиплоидия может явиться также результатом неоконченных обычных митозов. Основным смыслом развития полиплоидии заключается в усилении функциональной активности клетки.

Сходный результат достигается при образовании двуядерных клеток вследствие митотического деления, не сопровождающегося цитотомией. При последующем митотическом делении такой двуядерной клетки хромосомные наборы ядер объединяются в метафазе, приводя к образованию двух дочерних полиплоидных клеток. Наличие полиплоидных — *тетра-* (4n) и *октаплоидных* (8n) клеток — нормальное явление в печени, эпителии мочевого пузыря, клетках концевых отделов поджелудочной и слюнных желез. Мегакариоциты (гигантские клетки костного мозга) начинают формировать кровяные пластинки лишь достигнув определенного уровня полиплоидии (16—32n) в результате нескольких эндомитозов.

Регуляция клеточного цикла

По уровню обновления клеток все ткани организма подразделяются на три группы:

(1) **стабильные клеточные популяции** — состоят из клеток с полной потерей способности к делению (*нейроны, кардиомиоциты*). Число клеток в такой популяции стабилизируется в начале их дифференцировки; по мере старения организма оно снижается вследствие невосполняемой естественной убыли клеток.

(2) **растущие клеточные популяции** способны не только к обновлению, но также и к росту, увеличению массы ткани за счет нарастания числа клеток и их полиплоидизации. Их долгоживущие клетки выполняют специализированные функции, но сохраняя способность при стимуляции вновь вступать в цикл с тем, чтобы восстановить свою нормальную численность. Описанные популяции клеток образуют *почки, печень, поджелудочную и щитовидную железы*.

(3) **обновляющиеся клеточные популяции** характеризуются постоянным обновлением клеток; убыль дифференцированных, выполняющих специализированные функции и неспособных к делению клеток вследствие их гибели уравновешена образованием новых в результате деления малодифференцированных камбиальных клеток и их последующей дифференцировки. К таким популяциям относят *эпителий кишки и эпидермис, а также клетки костного мозга и крови*.

Регуляция клеточного цикла в различных тканях организма осуществляется сбалансированной сложной системой механизмов, стимулирующих или ингибирующих клеточное деление. Система регуляции клеточного цикла получает два вида информации:

(1) о действии на клетку различных *внешних факторов*, способствующих *активации* или *торможению ее деления*. Она обрабатывает и интегрирует ее в виде сигналов, определяющих, будет ли клетка вступать в митотический цикл или дифференцироваться и пребывать в периоде репродуктивного покоя (G_0).

(2) *об интактности генома*. При повреждении генома клетки прохождение ею цикла останавливается и включается система *репарации ДНК* (см. выше). Тем самым снижается вероятность нежелательной репликации поврежденной ДНК. Многочисленные сигналы, регулирующие деятельность клетки, замыкаются на *ген p53*, который блокирует прохождение клеточного цикла до устранения возникшего повреждения (рис. 3-23). Если это повреждение слишком серьезно, p53 (в совокупности с другими регуляторами) запускает программу *апоптоза* — запрограммированной гибели клетки (см. ниже).

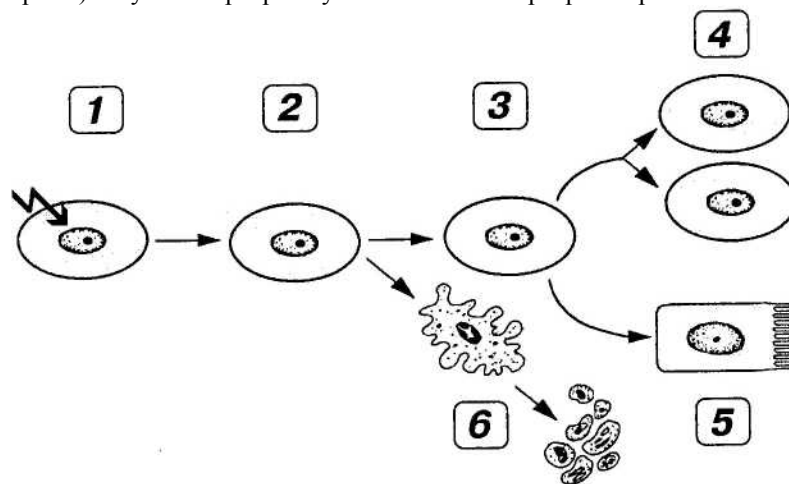


Рис. 3—23. Основные реакции клеток на повреждение ДНК. 1 — повреждение ДНК (стрелка в виде молнии); 2 — остановка клеточного цикла в G_1 , усиление экспрессии p53, репарация ДНК; 3 — восстановление поврежденной ДНК; 4 — деление клеток; 5 — дифференцировка

клеток; 6 — апоптоз при неустранимом повреждении ДНК.

При описании интерфазы уже были упомянуты внутриклеточные продукты, регулирующие отдельные этапы подготовки клетки к делению (*активаторы S-периода, M-задерживающий фактор, M-стимулирующий фактор, циклины*). Вместе с тем, имеется ряд факторов, обеспечивающих общий контроль активности деления клеток, к которым относятся *протоонкогены и антионкогены*.

Протоонкогены (от греч. *protos* — первый и *onkos* — опухоль) — группа генов-активаторов, контролирующих нормальное клеточное деление и дифференцировку. Продукты экспрессии этих генов (особые белки) воздействуют на разные механизмы регуляции деления клетки: на уровне активирующего сигнала, его рецептора в мембране, второго посредника или транскрипции. К настоящему времени идентифицировано более 50 протоонкогенов.

Активация функции протоонкогенов и развитие опухолей. Установлено, что изменения структуры и усиление активности экспрессии протоонкогенов вызывает развитие опухолей (что определило их название). Повышение активности протоонкогенов может быть связано с изменениями строения ДНК (в результате мутаций), увеличением количества генов (генной амплификации) или их реаранжировкой, при которой гены размещаются вблизи активного промотора. Измененные мутацией, но активные формы протоонкогенов носят название *онкогенов*. Злокачественная трансформация клетки может возникнуть не только вследствие повышения активности протоонкогенов, но и в результате снижения активности другой группы генов, называемых *антионкогенами*.

Антионкогены — гены, продукты которых — супрессоры опухолевого роста — угнетают митотическую активность клеток. Из них наиболее подробно изучены гены *RB* (ретинобластомы), *DCC*, *APC*, *WT1*, *NF1* и, особенно, ген *p53*.

Ген p53 — один из наиболее мощных и универсальных антионкогенов (*естественный онкосупрессор*) — обеспечивает поддержание стабильности генетического аппарата (благодаря чему его называют "*охранителем*" клеточного генома) и контролирует клеточный цикл. Его экспрессия, умеренная в нормальных условиях, резко усиливается при повреждении ДНК.

Активация гена *p53* приводит к остановке клеточного цикла для репарации ДНК (см. рис. 3—23), в которой активное участие принимает продукт этого гена — белок *p53* — благодаря способности связываться с поврежденным участком ДНК и регулировать восстановление его структуры. При тяжелых повреждениях, не устранимых путем репарации ДНК, *p53* запускает программу апоптоза (см. ниже). Оба вида реакций защищают организм от репликации и амплификации генетически поврежденного материала. Продукт гена *p53* (белок *p53*) индуцирует синтез продуктов генов *p21*, *p15* и *p16*, которые блокируют ферменты *циклин-зависимые киназы (CDK)*, обеспечивающие переход $G_1 \rightarrow S$ и прохождение других периодов клеточного цикла.

Инактивация функции антионкогенов и развитие опухолей. Потеря функции гена *p53* (в результате мутации или делении) приводит к утрате контроля над клеточным циклом: клетки—мутанты продолжают активно пролиферировать, несмотря на повреждения ДНК. Выявлена четкая связь между утратой функции гена *p53* и развитием более 50 видов злокачественных опухолей у человека. Так, изменения гена *p53* обнаружены в 55-70% случаев рака легкого, в 25-30% — рака молочной железы. Опухоли с потерей функции гена *p53* характеризуются наиболее злокачественным течением. В некоторых видах опухолей (в 60% меланом и лейкозов, в 80% глиом) обнаруживаются изменения гена *p16*; описаны опухоли, связанные с дефектами гена *p15*. Клетки рака шейки матки часто содержат инактивированные гены *RB* и *p53*. Мутация гена *RB* обнаруживается при ретинобластоме, опухолях костей, мочевого пузыря, легкого и молочной железы. Деления гена *DCC* характерна для опухолей толстой и прямой кишки, *APC* — для аденоматозного полипоза толстой кишки.

Факторы роста являются важными стимуляторами клеточного деления. Они представляют собой белки, усиливающие митотическую активность в определенных тканях (*тканях—мишенях*). Их действие опосредуется специфическими рецепторами на плазмолемме клеток. К ним относятся *фактор роста нервов (ФРН)*, *эпидермальный фактор роста (ЭФР)*, *тромбоцитарный фактор роста (ТРФР)*, *инсулиноподобные факторы роста (ИФР)*, *фактор роста фибробластов (ФРФ)*, *колоше* — *стимулирующие факторы (КСФ)* — стимуляторы отдельных этапов гематопоза, *интерлейкины (ИЛ) -1, -2 и -3*. Список факторов роста постоянно расширяется. Высказывается предположение, что большинство типов клеток реагирует не на один специфический фактор роста, а на их комбинации. Некоторые факторы роста циркулируют в крови, но большинство действует в тканях локально (*паракринно*). Описаны также факторы, подавляющие клеточное деление.

Кейлоны (от греч. *chalaō* — успокаивать) представляют собой класс гормоноподобных регуляторов, угнетающих клеточное размножение. Они являются полипептидами или гликопротеинами и обладают *тканевой и клеточной специфичностью*. Кейлоны образуются всеми зрелыми дифференцированными клетками и локально воздействуют на незрелые клетки этой же ткани, способные к делению. Они обеспечивают гомеостаз численности клеточной популяции, а их выделение контролируется механизмом отрицательной обратной связи. Уменьшение численности популяции клеток (например, потеря клеток эпидермиса при ранении или лейкоцитов при кровотечении) вызывает снижение ингибирующего воздействия кейлонов и подъем митотической активности в соответствующей ткани. Кейлоны участвуют в регуляции роста тканей, заживления ран, иммунных реакций и других процессах.

Блокирование клеточного цикла с целью задержки размножения быстро растущих раковых клеток лежит в основе действия ряда препаратов, используемых для лечения опухолей. К сожалению, эти препараты действуют также на нормальные клетки и оказывают на них вредное влияние — *побочное действие препарата*. Последнее особенно выражено в отношении быстро обновляющихся популяций, так как значительная часть их клеток находится в цикле. В наибольшей степени при введении противоопухолевых препаратов нарушается образование форменных элементов крови (с развитием анемии), а также клеток кишечного эпителия (с возможным возникновением его изъязвлений).

РЕАКЦИЯ КЛЕТОК НА СТРЕСС

На воздействие различных видов *стресса* (повышение температуры, угнетение энергетического обмена, заражение вирусами, нехватка кислорода или глюкозы, повреждение окислителями, химическими препаратами, тяжелыми металлами и др.) все клетки, в том числе клетки млекопитающих и человека, отвечают **стереотипной реакцией**, охватывающей ядерный аппарат и компоненты цитоплазмы. В основе этой реакции лежит *резкое изменение характера экспрессии генов*. Она проявляется усилением синтеза особой группы защитных стрессорных белков при подавлении продукции остальных.

Стрессорные белки первоначально были обнаружены при изучении реакции клетки на повышение температуры, поэтому их назвали белками теплового шока, или *HSP* (сокращение от англ. **H**eat **S**hock **P**roteins). В дальнейшем был установлен их универсальный характер. HSP представляют собой группу белков, важнейшим из которых является HSP70. Различные представители группы HSP действуют на уровне ядра и отдельных компонентов цитоплазмы и выполняют роль молекулярных спутников, обеспечивая сборку, поддержание нативной конформации (свертывание, развертывание и упаковку) других белков, их взаимодействие между собой и направленный транспорт. Они предотвращают агрегацию белков и их дальнейшее повреждение в условиях нарушенного метаболизма клетки, способствуют разборке и расщеплению возникших белковых агрегатов.

Повышенная экспрессия стрессорных белков защищает клетки от повреждений и препятствует развитию их гибели механизмом *апоптоза* (см. ниже). Предполагают, что известный эффект *возрастания резистентности организма при лихорадке* может быть связан с усиленной выработкой белков группы HSP в условиях повышенной температуры. Характерно, что экспрессия главного стрессорного белка, HSP70, резко снижается с возрастом. Опухолевые клетки часто экспрессируют повышенные уровни HSP70, который защищает их от гибели.

СТАРЕНИЕ И ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

Старение клеток

После функционирования в течение определенного периода времени клетка гибнет, причем ее гибели часто предшествует период старения. У соматических клеток имеется запрограммированный предел возможности деления, причем их пролиферативный потенциал обратно пропорционален возрасту организма и прямо пропорционален максимальной продолжительности жизни индивидуумов данного вида. При старении клетка утрачивает способность к репликации ДНК и задерживается в G₁-фазе клеточного цикла, переходя в G₀-фазу; в отличие от нормальной покоящейся клетки на нее не действуют митогены.

Механизмы и смысл клеточного старения, как явления, остаются предметом дискуссии. Согласно одной гипотезе, клеточное старение — результат *катастрофического накопления ошибок биосинтетических механизмов* клетки, согласно другой — оно является *способом защиты организма от рака путем ограничения возможностей роста клеток*. Возможно, старение клеток служит механизмом *стабилизации размеров взрослого организма*.

Морфологические признаки старения и приближающейся гибели клетки включают уменьшение ее объема, редукцию большинства органелл, увеличение содержания крупных лизосом (нередко и элементов цитоскелета), накопление пигментных и жировых включений, нарастание проницаемости клеточных мембран, вакуолизация цитоплазмы и ядра.

Гибель клеток

Число клеток в организме, органах и тканях регулируется гомеостатическими механизмами и определяется динамическим *равновесием между образованием клеток* путем пролиферации и их *гибелью*. Поэтому гибель клеток, наряду с их размножением и дифференцировкой, является одним из ключевых процессов и факторов в обеспечении *нормальной жизнедеятельности* различных тканей. При гибели клеток могут наблюдаться два вида морфологических изменений, которые соответствуют различным механизмам ее развития — *некроз и апоптоз*.

Некроз (от греч. nekrosis — умирание) возникает под действием *резко выраженных повреждающих факторов* — перегревания (*гипертермии*), переохлаждения (*гипотермии*), недостатка кислорода (*гипоксии*), нарушения кровоснабжения (*ишемии*), метаболических ядов, химических препаратов, механической травмы и др. Некроз представляет собой "смерть в результате несчастного случая" и часто охватывает различные по численности группы клеток.

Структурно-функциональные изменения клеток при некрозе на начальных этапах его развития проявляются *набуханием цитоплазмы* и отдельных органелл (в особенности, митохондрий). Отмечается дисперсия рибосом, *расширение* цистерн ЭПС. Эти морфологические изменения обусловлены *нарушением избирательной проницаемости плазмолеммы* и развиваются в ответ на прекращение деятельности мембранных ионных насосов (из—за непосредственного повреждения мембраны или вследствие отсутствия необходимой энергии). Повышение концентрации Ca^{2+} в гиалоплазме вызывает активацию связанных с мембраной фосфолипаз, которые разрушают мембранные фосфолипиды и вызывают обширные повреждения мембран. Разрушение клеточных структур резко ускоряется на поздних стадиях некроза после выделения *гидролаз* и других ферментов из поврежденных *лизосом*.

Изменения ядра при некрозе связаны с расщеплением ядерной ДНК лизосомальной ДНКазой на *фрагменты различной длины (без какой—либо закономерности)*. Первоначально гетерохроматин конденсируется в виде крупных глыбок под кариолеммой, однако он не образует четко очерченных скоплений полулунной формы, которые характерны для ядер клеток, подвергающихся апоптозу (см. ниже). В дальнейшем ядро уменьшается, уплотняется (явление *кариопикноза* — от греч. *каруон* — ядро и *пикносис* — уплотнение греч.), распадается (подвергается *кариорексису* — от греч. *каруон* — ядро и *рhexис* — разрыв) и лизируется (явление *кариолизиса* — от греч. *каруон* — ядро и *лизис* — разрыв).

Поздние явления при некрозе включают разрыв ядерной оболочки, плазмолеммы и мембран органелл, разрушение и растворение ядра, утрату базофилии набухшей цитоплазмы, исчезновение клеточных границ и распад клетки.

Для некроза, в отличие от апоптоза не являющегося активным процессом (см. ниже), не требуется продолжающейся синтетической активности клетки, он не сопровождается активацией путей внутриклеточной сигнализации. Продукты распада клеток попадают в межклеточные пространства, привлекают *лейкоциты и макрофаги*, фагоцитирующие клеточный детрит. Фагоциты, в свою очередь, выделяют разнообразные вещества, которые обуславливают активацию и приток различных клеток вследствие хемотаксиса. Описанным образом развивается и в течение определенного времени поддерживается *воспалительная реакция на продукты разрушения клеток при их некрозе*.

Апоптоз — физиологическая (запрограммированная) гибель клеток. Апоптоз (от греч. *apoptosis* — листопад) — "смерть клетки в результате самоубийства (самоуничтожения)" — активный, генетически контролируемый процесс клеточной гибели, регулируемый внутренней программой, которая запускается внешними факторами. Развитие апоптоза индуцируется особыми генами (киллерными генами), которые обеспечивают синтез ряда веществ, обуславливающих разрушение клетки. Обнаружены также "гены—спасители", экспрессия которых противодействует разворачиванию программы апоптоза (наиболее изученным ингибитором апоптоза служит ген *bcl-2*).

Апоптоз представляет собой *энергоемкий процесс* и сопровождается *активацией сигнальных систем* в клетке. Он обычно происходит асинхронно в *отдельных клетках* или *мелких клеточных группах*, разделенных численно превосходящими жизнеспособными клетками. Апоптоз наблюдается в различных тканях человека и животных *в норме, патологии, эмбриональном развитии и у взрослого*.

Сигналы, запускающие генетическую программу апоптоза, обладают *специфичностью* для клеток различных тканей. К наиболее общим индуцирующим сигналам относятся:

(1) *Нарушение баланса регуляторных воздействий*, поддерживающих нормальную дифференцировку и функциональную активность клеток, например, вследствие *дефицита стимулирующих факторов* (гормонов, факторов роста, некоторых цитокинов), *потери контакта* с другими клетками или компонентами межклеточного вещества и др. К этой же категории сигналов, вероятно, относятся и те, что возникают в клетке при ее естественном *старении*;

(2) *Воздействие физиологических активаторов (индукторов) апоптоза* — ФНО (фактора некроза опухолей), ИФН γ (интерферона- γ), ТФР β (трансформирующего фактора роста- β), молекулы Fas, глюкокортикоидов, некоторых интерлейкинов. Этот эффект тканеспецифичен: некоторые из указанных веществ в клетках одних тканей *индуцируют* апоптоз, тогда как в других являются его *ингибиторами (факторами выживания)*;

(3) *Воздействие разнообразных повреждающих физических и химических факторов* (гипертермии, гипоксии, оксидантов, токсинов, ишемии, облучения) *умеренные по интенсивности*, которые при большей интенсивности приводят к развитию некроза. Причиной апоптоза обычно служат вызываемые действием указанных факторов *неустраняемые повреждения ДНК* (см. выше) или *резкие метаболические сдвиги*;

(4) *Некоторые инфекции*, в особенности, *вирусные*.

Структурно-функциональные изменения клеток при апоптозе. На *наиболее ранних* этапах развития апоптоза до возникновения структурных изменений в клетках в их цитоплазме в течение латентного периода длительностью до 12 ч происходит синтез ферментов, которые необходимы для осуществления гибели клетки. Эту стадию, однако, проходит большее число клеток, нежели погибает в конечном итоге, так как часть из них выживает благодаря "спасению" в результате активации особых "генов-спасителей" и действия специфических трофических факторов.

Наиболее ранним *морфологическим* проявлением апоптоза, выявляемым на электронно-микроскопическом уровне, служит *утрата клетками специализированных структур на их поверхности* (например, микроворсинок и межклеточных соединений), их отделение от соседних (рис. 3—24). Развитие апоптоза морфологически на светооптическом уровне также проявляется *уплотнением ядра* (в котором накапливаются крупные глыбки хроматина), *конденсацией цитоплазмы*, которая уплотняется, сморщивается и уменьшается в размерах (отчего апоптоз был назван также "*сморщивающим некрозом*" — *shrinkage necrosis* в англоязычной литературе). Уплотнение цитоплазмы приводит ко все более компактному расположению органелл, которые при апоптозе, в отличие от некроза, *сохраняют свою целостность*.

Изменения в ядре при апоптозе обусловлены активацией эндогенной Ca^{2+}/Mg^{2+} —зависимой эндонуклеазы, что приводит к упорядоченному расщеплению геномной ДНК в межнуклеосомных участках на отдельные нуклеосомные сегменты. Хроматин укладывается в ядре в виде крупных полулуний, после чего ядро распадается на фрагменты, окруженные мембраной. Таким образом, в отличие от некроза, изменения ядра при апоптозе включают только *кариопикноз* и *своеобразный кариорексис* (без разрушения кариолеммы); кариолизис отсутствует.

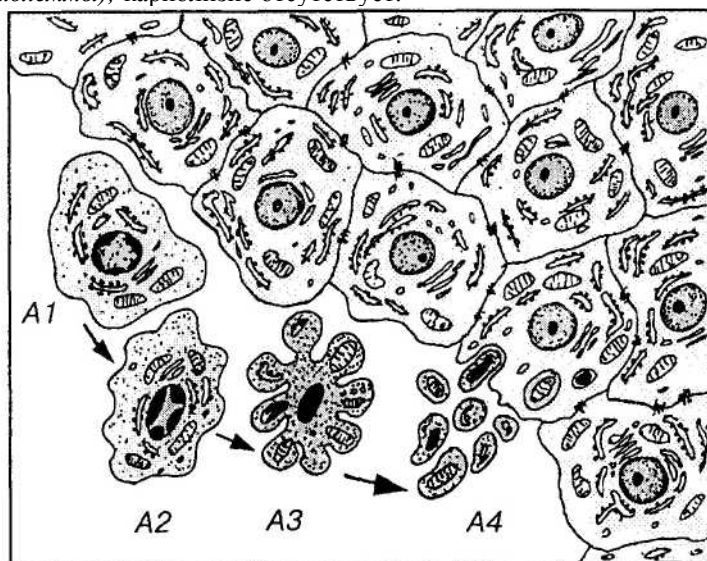


Рис. 3—24. *Морфологические изменения клеток при апоптозе.* А1—А4 — клетки на последовательных стадиях апоптоза: А1 — начало апоптоза — утрата клеткой соединений с соседними интактными клетками и ее отделение от них; А2 — сжатие и уплотнение цитоплазмы и ядра, изменение формы клетки, распределение гетерохроматина в виде полулуний под кариолеммой; А3 — нарастающее сжатие и уплотнение клетки, образование вздутий и выростов на ее поверхности, кариопикноз; А4 — распад клетки на фрагменты, окруженные плазмолеммой (апоптотные тела) и их фагоцитоз соседними интактными клетками.

При прогрессирующей апоптоза нарастающая конденсация цитоплазмы сочетается с изменением формы клетки — она образует многочисленные крупные вздутия и выпячивания (поверхность клетки при этом как бы "вскипает"), а также "кратеры" (по—видимому, в участках слияния с плазмолеммой пузырьков, образующихся из цистерн грЭПС).

Образование и удаление апоптотных тел. Выпячивания, содержащие жизнеспособные органеллы, а также фрагменты ядра, отшнуровываются, формируя крупные окруженные мембраной фрагменты округлой или овальной формы — *апоптотные тела*. Образование апоптотных тел связано с преобразованиями цитоскелета: в частности, перешнуровка цитоплазмы происходит с участием пучков *актиновых микрофиламентов*, разрушение которых блокирует ход апоптоза. Число и размеры образующихся клеточных фрагментов (апоптотных тел) варьируют в широких пределах и обычно тем значительнее, чем крупнее разрушающаяся клетка. В некоторых случаях клетка сморщивается целиком, превращаясь в одно сферическое апоптотное тело. Апоптотные тела быстро *захватываются соседними клетками* посредством фагоцитоза и перевариваются ими. Некоторые тела могут разрушаться внеклеточно, другие же поглощаются местными фагоцитами. Нейтрофилы в фагоцитозе апоптотных тел не участвуют, *воспалительная реакция отсутствует*.

Процесс апоптоза развивается сравнительно быстро и обычно длится от нескольких минут до нескольких часов (в среднем, морфологически регистрируемые его стадии — от начала конденсации хроматина до полного переваривания апоптотных тел, занимают 1-3 ч).

Биохимические процессы при апоптозе. Сигнал, запускающий апоптоз, инициирует внутриклеточную каталитическую реакцию, которая включает ряд этапов:

- (1) *передачу сигнала в клеточное ядро* (обеспечивается различными механизмами, опосредованными ионами Ca^{2+} , фосфолипазой, тирозинкиназой, протеинкиназами А и С, пАМФ, сфингомиелином/церамидом и др. молекулами),
- (2) *активацию "летальных", или "киллерных" генов*, ответственных за развертывание программы апоптоза,
- (3) *включение процессов транскрипции и трансляции* (в результате которых осуществляется синтез *апоптот-специфических белков*),
- (4) *активацию ряда ферментных систем*, вызывающих необратимые изменения в ядре и цитоплазме клетки.

Деятельность указанных ферментных систем на *заключительном этапе* биохимических преобразований при апоптозе генетически контролируется и координируется, разворачиваясь в определенном порядке. К наиболее важным ферментным системам относят (в порядке их активации):

- (1) *цистеиновые протеазы семейства ICE* (сокращенное название от англ. IL-1 Converting Enzyme — фермент, конвертирующий ИЛ-1), представляющие собой протеолитическую каскадную аутокаталитическую систему, а также *ICE—подобные протеазы*;
- (2) *гранзимы (сериновые протеазы)*;
- (3) *эндонуклеазы*, обуславливающие фрагментацию ДНК в участках между нуклеосомами с формированием цепей ДНК

стандартной длины. Эта реакция, развивающаяся еще до протеолиза гистонов и других ядерных белков, настолько *специфична*, что ее используют в качестве *маркера процесса апоптоза*.

Значение апоптоза в развитии тканей и механизмах тканевого гомеостаза у человека

Апоптоз — один из фундаментальных и универсальных биологических механизмов тканевого гомеостаза, поэтому он в той или иной степени связан со всеми проявлениями жизнедеятельности тканей в норме и патологии. Особенно значима роль апоптоза в следующих процессах: (1) *эмбриональном развитии*; (2) *удалении стареющих клеток в зрелых тканях*; (3) *инволюции зрелых тканей*; (4) *иммунных реакциях*; (5) *реакциях тканей на действие повреждающих факторов*, (6) *развитии ряда дегенеративных и инфекционных заболеваний*, (7) *опухолевом росте*.

(1) **апоптоз в эмбриональном развитии.** Внутриутробное развитие сопровождается *избыточным* образованием огромного количества клеток, которые своевременно уничтожаются путем *апоптоза*. Наиболее активно этот процесс происходит в нервной системе, где механизмом апоптоза гибнет до 40—85% нейронов различных участков ЦНС. Важнейшие процессы *гисто— и органогенеза* тесно связаны с индукцией апоптоза, развивающегося в соответствии с *генетически определенной пространственной и временной программой*. Апоптоз охватывает клетки в четко определенных участках формирующихся зачатков и органов на конкретных этапах их развития.

Проявлениями апоптоза в ходе развития являются регрессия частей эмбриональных зачатков и закладок органов, изменения их формы, процессы образования просвета в трубчатых органах, инволюция провизорных органов, разрыв плодных оболочек и др. Одним из механизмов действия *тератогенов* (от греч. *teras* — урод и *genes* — происшедший) — веществ, обуславливающих развитие уродств, — как предполагают, служит изменение расположения зон, в которых в норме происходит гибель клеток механизмом апоптоза (*нарушение программы апоптоза*);

(2) **апоптоз стареющих клеток в зрелых тканях.** Длительность жизни клеток в различных тканях варьирует в очень широких пределах — от *нескольких часов* (для лейкоцитов) или *нескольких суток* (для клеток кишечного эпителия) до *многих лет* (для кардиомиоцитов и нейронов). Она определена генетически и связана с характером популяции, к которым принадлежат эти клетки (см. выше). Старение клеток, независимо от скорости, с которой оно происходит, в физиологических условиях *завершается апоптозом*. Развитие апоптоза индуцируется, по—видимому, вследствие накопления генетических ошибок и (или) снижения чувствительности клетки к стимулирующим ростовым сигналам (в результате нарушений рецепторного аппарата).

Обычно стареющие клетки, подвергающиеся апоптозу, располагаются в тканях и органах *диффузно*; в некоторых органах с закономерной миграцией клеток они накапливаются в участке *завершения миграции* (например, в сетчатой зоне коркового вещества надпочечника). Апоптоз клеток при их естественной смерти в результате старения прослеживается в тканях с трудом из—за немногочисленности гибнущих клеток. Значительно более массовая гибель характерна для тканей, подвергающихся *инволюции*, в особенности, после предшествующей гиперплазии;

(3) **апоптоз при инволюции зрелых тканей** особенно выражен в *гормонально—зависимых органах после прекращения гормональной стимуляции*. Он характерен для атрофирующихся органов половых систем (предстательной железы, придатка яичка, матки) после удаления гонад, для постлактационной инволюции молочной железы, послеродовой инволюции матки, атрофии периферических эндокринных желез (щитовидной железы, коркового вещества надпочечников) и гонад после удаления гипофиза и т.п.;

(4) **апоптоз в клетках иммунной системы** обеспечивает развитие и течение важнейших иммунных реакций (см. главы 8 и 9). Механизмом апоптоза гибнет большая часть лимфоцитов в центральных органах иммуногенеза, не прошедших процессы *селекции (не располагающих набором рецепторов, необходимым для осуществления их нормальной функции)*. Этим же механизмом погибают и *В—лимфоциты с низкоафинными рецепторами* в герминативном центре периферических органов иммуногенеза; он лежит в основе *цитотоксического действия Т—киллеров и NK—клеток на клетки—мишени*, а также возрастной и акцидентальной *инволюции тимуса* и других органов иммунной системы. Очевидно, что разработка методов *управления* процессами апоптоза может способствовать коррекции иммунных нарушений (иммунодефицитов, аутоиммунных и аллергических заболеваний и др.);

(5) **апоптоз в реакции тканей на действие повреждающих факторов.** Как уже указывалось выше, *апоптоз* развивается при *умеренном* повреждении клетки разнообразными факторами, которые при *более мощном* повреждающем воздействии вызывают развитие *некроза*. Примером такого рода процессов служит развитие апоптоза при *инфаркте миокарда* — остром заболевании, которое развивается вследствие нарушения кровоснабжения участка сердечной мышцы. Хотя значительная часть клеток в очаге повреждения подвергается *некрозу*, в ткани, прилежащей к некротическому очагу, многие умеренно поврежденные клетки погибают механизмом *апоптоза*, тем самым *расширяя область поражения*. Она может еще более увеличиться в поздние сроки вследствие токсического действия веществ, выделяемых погибшими клетками и клетками, участвующими в формировании воспалительного инфильтрата вокруг зоны некроза. Сходная картина наблюдается при *инсульте* — гибели участка головного мозга. Очевидно, что эффект повреждающего действия ишемии, аноксии, различных токсинов и других факторов на ткани может быть уменьшен при воздействиях, обуславливающих торможение развития апоптоза в клетках, не получивших необратимых повреждений.

(6) апоптоз в развитии ряда дегенеративных и инфекционных заболеваний. Патологическая активация процесса апоптоза в нейронах, как предполагают, может играть важную роль в развитии таких заболеваний нервной системы, как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу-Герига) и др., которые характеризуются резким уменьшением количества нейронов в определенных участках ЦНС. Терапия этих заболеваний должна быть направлена на блокирование процессов, приводящих к развитию апоптоза в клетках нервной ткани.

Апоптоз может запускаться в клетках человека при их *инфицировании бактериями и вирусами*. В частности, *заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)* приводит к разрушению клеток иммунной и нервной систем, развивающихся клеток крови и клеток других тканей и органов *механизмом апоптоза*. Напротив, некоторые вирусы при заражении клеток *блокируют* их программу апоптоза. Так, вирус Эпштейна-Барра (вызывающий рак глотки, мононуклеоз и лимфомы) продуцирует ингибитор апоптоза, сходный с продуктом гена *bcl-2*, а вирус папилломы (вызывающий рак шейки матки) инактивирует ген *p53*. Указанные особенности необходимо учитывать при разработке новых методов лечения этих заболеваний;

(7) апоптоз в опухолевом росте. Апоптоз играет важную роль в механизмах развития опухолей (*канцерогенезе*) и действия противоопухолевых препаратов.

Угнетение апоптоза может служить одним из механизмов канцерогенеза. Это предположение основано на том, что в опухолевых клетках часто *инактивированы регуляторные факторы*, контролирующие их состояние и *запускающие программу апоптоза*. В частности, для многих опухолей характерна инактивация индуктора апоптоза *гена p53* (см. выше) или усиленная экспрессия гена — «спасителя» *bcl-2*, продукт которого блокирует апоптоз. При этом клетки не только ускользают от апоптоза, но и приобретают резистентность к терапии.

Индукция апоптоза цитотоксических лимфоцитов опухолевыми клетками служит механизмом защиты некоторых опухолей от разрушения иммунной системой. Этот эффект обусловлен тем, что клетки некоторых опухолей экспрессируют на своей поверхности особый лиганд *FasL* (см. главу 8), взаимодействие которого с соответствующим рецептором (белком *Fas*) на поверхности цитотоксических лимфоцитов вызывает гибель последних механизмом апоптоза. При этом клетки как бы меняются своими ролями: цитотоксические лимфоциты вместо того, чтобы уничтожать опухолевые клетки путем индукции в них апоптоза, сами оказываются их жертвой, подвергаясь апоптозу.

Индукция апоптоза как метод лечения опухолей. Установлено, что лечебный эффект при химиотерапии и радиотерапии новообразований обусловлен не развитием тяжелых необратимых нарушений генома опухолевых клеток (как полагали ранее), а относительно небольшими повреждениями ДНК, которые, однако, достаточны для *запуска программы апоптоза в опухолевых клетках*. Одним из перспективных направлений генной терапии опухолей может служить внесение в их клетки неизмененного гена *p53* с целью индукции их апоптоза.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ТКАНЕЙ

Ткань — система клеток и их производных, специализированная на выполнении определенных функций.

Структурно-функциональными элементами тканей являются:

1. Клетки — главный элемент всех тканей, определяющий их основные свойства и дающий начало ряду приведенных ниже производных.

2. Межклеточное вещество — совокупный продукт деятельности клеток данной ткани (в некоторых случаях, как, например, в крови — клеток других тканей). Его относительное содержание, состав и физико-химические свойства служат характерными признаками каждой ткани. В некоторых тканях межклеточное вещество благодаря своим свойствам может играть функционально ведущую роль (обеспечивая, например, механическую прочность хрящевых и костных тканей). Тем не менее, основным элементом указанных тканей все же являются клетки, поддерживающие нормальное состояние межклеточного вещества: последнее неизбежно разрушается при гибели клеток.

3. Постклеточные структуры — производные клеток, которые в ходе дифференцировки (чаще всего вследствие потери ядра и части органелл) утратили важнейшие признаки, характерные для клеток, но приобрели ряд свойств, необходимых для выполнения ими специализированных функций. К постклеточным структурам у человека относят эритроциты и тромбоциты (форменные элементы крови), роговые чешуйки эпидермиса, волос и ногтей.

4. Симпласты (от греч. *syn* — вместе и *plastos* — образованный) — структуры, образованные в результате слияния клеток с утратой их границ и формированием единой цитоплазматической массы, в которой находятся ядра. По механизму образования симпласты отличаются от морфологически сходных с ними многоядерных клеток, возникающих в результате повторного деления клеток без цитотомии. К симпластам относят остеокласты, наружный слой трофобласта, волокна скелетной мышечной ткани (последние содержат также и клетки);

5. Синцитий — (от греч. *syn* — вместе и *cytos*, или *kytos*, — клетка) — сетевидная структура, возникающая вследствие неполной цитотомии при делении клеток с сохранением связи между ее элементами посредством цитоплазматических мостиков. Ранее синцитиальное строение приписывали ряду различных тканей человека (ретикулярной, эпителиям, образующим основу тимуса и пульпу эмалевого органа), однако при электронно-микроскопическом исследовании обнаружилось, что они построены из отдельных клеток звездчатой формы, полностью отграниченных друг от друга плазмолеммами в участках контактов своих цитоплазматических отростков. Позднее с учетом этих данных такие структуры получили название "ложных" синцитиев. Единственный "истинный" синцитий в организме человека представлен частью сперматогенных элементов в семенных канальцах яичка. В зарубежной литературе термином "синцитий" обычно обозначают и симпластические структуры, а термин "симпласт" практически не используется.

Системный принцип организации тканей проявляется в том, что каждая ткань представляет собой систему (а не простую сумму) клеток и их производных, поэтому она характеризуется рядом свойств, которые отсутствуют у отдельных клеток. Вместе с тем, сами ткани входят в качестве элементов в системы более высокого уровня — органы, обладающие признаками, которыми не располагают отдельные ткани. Между тканевым и органным уровнями в ряде случаев выделяют уровень морфофункциональных единиц — мельчайших повторяющихся структурных образований органа, выполняющих его функцию (например, нефрон, фолликул щитовидной железы или печеночная долька).

РАЗВИТИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

Ткани возникли в ходе эволюции на определенных этапах филогенеза. В процессе индивидуального развития (онтогенеза), в значительной мере повторяющего филогенез, их источниками служат различные эмбриональные зачатки.

Закономерности эволюционного развития тканей обобщены в теории дивергентного развития тканей (Н. Г. Хлопин) и теории параллелизмов, параллельных рядов, или параллельного развития тканей (А. А. Заварзин).

Теория дивергентного развития тканей в филогенезе и онтогенезе рассматривает эволюционные преобразования тканей (как и целых организмов) в качестве дивергентного процесса (от лат. *divergo* — отклоняюсь, отхожу), в ходе которого каждый эмбриональный зачаток дает начало тканям, постепенно приобретающим все более выраженные различия своих структурных и функциональных характеристик. Эта теория раскрывает основные направления эволюции тканей.

Теория параллелизмов основана на сходстве строения тканей, выполняющих одинаковые функции, у неродственных, далеких друг от друга в филогенетическом отношении групп животных. Она демонстрирует неразрывность структурной и

функциональной организации тканей и указывает на независимый ("параллельный") ход эволюции функционально однотипных тканей в разных ветвях животного мира, приведший к развитию сходства их структурной организации. Эта теория подчеркивает адаптивные свойства тканей и раскрывает *причины* их эволюции.

Теории дивергентного развития тканей и параллелизмов *объединены в единую эволюционную концепцию развития тканей* (А.А.Браун и В.П.Михайлов), согласно которой *сходные структуры в различных ветвях филогенетического дерева возникали параллельно в ходе дивергентного развития.*

Развитие каждого вида ткани (*гистогенез*) обусловлено процессами *детерминации* и *дифференцировки* их клеток.

Детерминация тканей (от лат. determinatio — определение) происходит в ходе их развития из эмбриональных зачатков и является процессом, *закрепляющим* ("программирующим") свойственное каждой ткани направление этого развития. Она обеспечивается ступенчатым ограничением (*рестрикцией*) потенциалов клеток (их *коммитированием*). На молекулярно—биологическом уровне этот процесс осуществляется путем определения набора тех или иных генов, дифференциальная активность которых (в генетически идентичных клетках) и обуславливает их специфичность. Так как генотип клеток всех тканей остается неизменным (за исключением клеток лимфоидной ткани), то возникающие вследствие дифференциальной экспрессии генов различия называются *эпигеномными*. Регуляция дифференциальной активности генов в тканях осуществляется разнообразными молекулярно—биологическими механизмами.

Вопрос об *обратимости детерминации* тканей в течение многих лет является предметом дискуссии. По мнению большинства гистологов, процесс детерминации зрелых тканей *необратим* и все возможные их превращения в любых условиях осуществляются лишь в рамках, ограниченных *гистогенетическими потенциалами* конкретного тканевого типа.

Такое понимание детерминации отрицает возможность истинной *метоплазии* (от греч. metaplasso — превращать), т.е. преобразования зрелой ткани одного типа в зрелую ткань другого типа. Последние достижения генной инженерии, а также осуществленное в 1997 г. успешное получение полноценного *клонированного* животного (из зиготы, в которой ее собственное ядро было заменено ядром клетки зрелой ткани), со всей очевидностью указывают на необходимость более детальной разработки этой проблемы и, возможно, пересмотра и уточнения ряда принятых представлений.

Дифференцировка — процесс, в ходе которого клетки данной ткани *реализуют закрепленные детерминацией потенциалы*. При этом они проходят ряд стадий развития, постепенно приобретая структурные и функциональные свойства зрелых элементов. Дифференцировка клеток происходит как в развивающихся, так и в зрелых тканях и характеризуется экспрессией части генома, определенной процессом их детерминации. Ткань обычно содержит клетки с разным уровнем дифференцировки.

Дифферон — совокупность всех клеток, составляющих данную линию дифференцировки — от наименее дифференцированных (*стволовых*) до наиболее зрелых дифференцированных. Многие ткани содержат *несколько различных* клеточных дифферонов, которые взаимодействуют друг с другом. Последнее положение расходится с иногда высказываемыми представлениями о том, что каждая ткань образована непременно однотипными (морфологически и функционально сходными) клетками.

Стволовые клетки — наименее дифференцированные клетки данной ткани, являющиеся *источником развития* других ее клеток. Они имеются во всех тканях в ходе их эмбрионального развития и присутствуют во многих тканях зрелых организмов.

Важнейшие свойства стволовых клеток:

- (1) образуют самоподдерживающуюся популяцию,
- (2) редко делятся,
- (3) устойчивы к действию повреждающих факторов,
- (4) в некоторых тканях плюрипотентны, т.е. способны стать источником развития нескольких видов дифференцированных клеток.

Родоначальные клетки (progenitor cells в англоязычной литературе), или *полустволовые клетки* возникают непосредственно вследствие дифференцировки *стволовых*; активно размножаясь, они постепенно превращаются в *клетки—предшественники* (precursor cells в англоязычной литературе), которые дают начало *дифференцированным зрелым клеткам*, обеспечивающим выполнение функций данной ткани. Нередко термином "клетки—предшественники" обозначают все малодифференцированные потомки стволовой клетки.

Камбиальные элементы, или **камбий** (от лат. cambium — смена) — совокупность стволовых клеток, родоначальных клеток и клеток—предшественников данной ткани, деление которых поддерживает необходимое число ее клеток и восполняет убыль популяции зрелых элементов. В тех зрелых тканях, в которых не происходит обновления клеток (сердечная мышечная ткань, нейроны), камбий отсутствует. По распределению камбиальных элементов в ткани выделяют *локализованный* и *диффузный камбий*. В некоторых случаях камбий может располагаться за пределами ткани (*вынесенный камбий*).

Локализованный камбий характеризуется тем, что его элементы *сосредоточены* в конкретных участках ткани. К тканям с таким камбием относят, например, многослойные эпителии (камбий локализован в базальном слое), эпителий

кишки (камбий сосредоточен в кишечных криптах), эпителий желудка (камбий расположен в шейке желудочных желез), эпителий слюнных желез (камбий сконцентрирован во вставочных протоках), эпителий коры надпочечника (камбий находится в клубочковой зоне).

Диффузный камбий отличается от локализованного тем, что его элементы *рассеяны* в ткани среди других, более дифференцированных клеток. Примерами тканей с диффузным камбием могут служить эпителий щитовидной и околощитовидной желез, гипофиза, эндотелий и мезотелий, гладкая мышечная ткань и др.

Вынесенный камбий встречается сравнительно редко. Его элементы, лежащие за пределами ткани, активируясь и в дальнейшем дифференцируясь, постепенно включаются в ее состав. Примером такого камбия служит совокупность камбиальных малодифференцированных элементов хрящевой ткани, расположенных в надхрящнице (которая входит в состав хряща как органа, но не относится к собственно хрящевой ткани — см. главу 12). В костной ткани лишь часть камбиальных элементов (сосредоточенных в надкостнице) может быть отнесена к вынесенному камбию.

Дифференцированные зрелые клетки некоторых тканей могут *сохранять способность к делению* при соответствующей стимуляции (например, гепатоциты, тироциты, макрофаги). Другие зрелые клетки являются *терминально (необратимо) дифференцированными* — они полностью *утрачивают способность к делению* (например, нейроны, Гранулоциты крови, остеоциты, каемчатые энтероциты, кардиомиоциты).

Регенерация ткани (от лат. regeneratio — возрождение) процесс, обеспечивающий ее *обновление* (новообразование ее элементов) в ходе нормальной жизнедеятельности (*физиологическая регенерация*) или восстановление после повреждения (*репаративная регенерация*). Репаративная регенерация осуществляется на основе тех же механизмов, что и физиологическая, но отличается от нее большей интенсивностью проявлений.

Хотя полноценная регенерация ткани включает обновление (восстановление) ее клеток и всех их производных, включая межклеточное вещество, основную роль в регенерации ткани играют *клетки*, так как именно они служат источником всех остальных компонентов ткани. Поэтому возможности регенерации ткани в значительной мере определяются способностью к регенерации ее клеток.

Регенерация клеток (клеточная регенерация) — процесс их обновления (новообразования) в физиологических условиях или восстановления после повреждения (утраты) их части. Регенерация клеток осуществляется путем их митотического деления — механизмом *пролиферации* (от лат. proles — потомство и fero — несу). Активность пролиферации клеток каждой ткани контролируется факторами роста, гормонами, цитокинами, кейлонами, характером функциональных нагрузок.

По уровню обновления клеток все ткани организма подразделяются на три группы (см. главу 3):

- (1) **стабильные клеточные популяции** — долгоживущие клетки которых полностью *утратили способность к делению* (нейроны, кардиомиоциты);
- (2) **растущие клеточные популяции**, состоящие из долгоживущих клеток, выполняющих специализированные функции, которые способны при стимуляции делиться и претерпевать полиплоидизацию (эпителий почки, печени, поджелудочной, щитовидной и предстательной желез);
- (3) **обновляющиеся клеточные популяции**, которые состоят из постоянно и *быстро обновляющихся клеток* (эпителий кишки и эпидермис, форменные элементы крови).

Внутриклеточная регенерация — процесс, обеспечивающий непрерывное обновление *структурных компонентов клеток* в физиологических условиях или после повреждения. В норме при сбалансированности анаболических и катаболических процессов общий объем клетки и содержание в ней ультраструктурных компонентов остаются сравнительно стабильными. Внутриклеточная регенерация *универсальна*, она свойственна всем тканям организма человека. В некоторых тканях (сердечная мышечная ткань) или клеточных линиях (нейроны) она является *единственным* способом обновления структур, в других в различной мере сочетается с обновлением их клеток.

Гипертрофия клеток (от греч. huper — избыточный и trope — питание) — увеличение их объема и функциональной активности при одновременном нарастании содержания внутриклеточных структур — развивается вследствие осуществления *усиленной внутриклеточной регенерации* в условиях преобладания анаболических процессов над катаболическими (например, при адаптации гладких или сердечных миоцитов к усиленной нагрузке или активации секреторных процессов в гормонально зависимых железистых клетках). При гипертрофии обычно в наибольшей степени нарастает объем тех внутриклеточных компонентов, которые обеспечивают адаптацию данного вида клеток к изменившимся условиям (в мышечных клетках — элементов сократительного и энергетического аппаратов, в железистых — синтетического). Гипертрофия клеток нередко сопровождается их *полиплоидизацией*, создающей возможности для активации процесса транскрипции.

Атрофия клеток — (от греч. a — отрицание и trope — питание) — снижение их объема, массы, функциональной активности и содержания внутриклеточных структур вследствие ослабления процессов внутриклеточной регенерации и преобладания катаболических процессов над анаболическими. Атрофия клеток может явиться результатом их бездеятельности, гормонального дефицита (в гормонально зависимых тканях), недостаточности питания, возрастных изменений (старения), воздействия неблагоприятных физических, химических и др. факторов.

Гипертрофия ткани — увеличение ее объема, массы и функциональной активности — может явиться следствием:

- (1) *гипертрофии ее отдельных клеток* при их неизменном числе (в тканях с отсутствием клеточной регенерации);
- (2) *гиперплазии* (от греч. huper — избыточный и plasis — образование) — увеличения числа ее клеток путем их избыточного новообразования. Последнее может обеспечиваться путем активации клеточного деления — *пролиферации* (от греч.

proles — потомок, fero — несущий) — в тканях с высокой активностью клеточной регенерации или (и) в результате ускорения дифференцировки малодифференцированных предшественников;

(3) сочетания обоих процессов.

Атрофия ткани — снижение ее объема, массы и функциональной активности — может явиться следствием: (а) атрофии ее отдельных клеток при их неизменном числе; (б) уменьшения числа ее клеток; (в) сочетания обоих процессов.

ВНУТРИТКАНЕВЫЕ И МЕЖТКАНЕВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Поддержание структурно-функциональной организации тканей (*тканевого гомеостаза*) обеспечивается постоянным влиянием образующих их компонентов друг на друга (*внутриклеточные взаимодействия*) и одних тканей на другие (*межклеточные взаимодействия*). Характер таких взаимодействий специфичен для каждой ткани и связан с ее топографией, архитектурой, клеточным составом и метаболическими особенностями.

Внутриклеточные взаимодействия. В пределах каждой ткани особенности взаиморасположения и взаимосвязей ее компонентов в существенной мере определяются относительным содержанием клеток и межклеточного вещества.

При незначительном содержании межклеточного вещества (например, в эпителиях) ведущую роль в поддержании тканевой организации играют непосредственные *межклеточные взаимодействия* (охватывающие клетки, относящиеся к одному или нескольким типам). Эти взаимодействия опосредуются мембранными макромолекулами их плазмолеммы, которые получили общее наименование *клеточных адгезионных молекул (КАМ)*. Контактующие участки клеток образуют специализированные *межклеточные соединения*, обеспечивающие механическую или химическую (метаболическую, ионную и электрическую) связь между ними.

При значительном количественном преобладании межклеточного вещества (например, в соединительных тканях) клетки располагаются на некотором расстоянии друг от друга, и на первое место выступают адгезивные *взаимодействия между клетками и компонентами межклеточного вещества*, которые опосредуются *субстратными адгезивными молекулами (САМ)*. Существенную роль играют также *прямые контактные (адгезивные)* и *дистантные химические* (опосредованные гуморальными факторами) *внутриклеточные взаимодействия*.

Специфические адгезивные взаимодействия между клетками или клетками и компонентами межклеточного вещества обеспечиваются в тканях путем взаимного распознавания *адгезивных рецепторов* и соответствующих им *лигандов*, которые экспрессируются на их поверхности.

Большинство КАМ принадлежит к трем специфическим типам ("семействам") связанных с мембраной гликопротеинов — *интегринам, селектинам и иммуноглобулиноподобным адгезивным белкам*.

Большая часть САМ относится к семейству *интегринов* и связывается с фибронектином, ламинином, витронектином, коллагеном и другими компонентами базальных мембран и межклеточного вещества.

Высокоспецифические адгезивные и обусловленные цитокинами (см. ниже) взаимодействия клеток *иммунной системы* лежат в основе их кооперации, обеспечивающей иммунный ответ. Эффективности межклеточных взаимодействий в тканях с высоким содержанием межклеточного вещества способствует *отростчатая форма клеток* (например, у остеоцитов, фибробластов, дендритных антиген—представляющих клеток и др.). Важную роль в поддержании целостности ткани играет ее способность к обновлению (см. выше).

Гуморальные факторы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия в тканях, включают разнообразные *метаболиты, гормоны (действующие локально — паракринно — см. ниже), цитокины и кеплоны*.

Цитокины являются наиболее универсальным классом внутри—и межклеточных регуляторных веществ. Они представляют собой *нетканеспецифические* (т.е. продуцируемые клетками различных тканей) гликопептиды с молекулярной массой 5-50 килодальтон, которые в пиколярных (10^{-12} М) концентрациях оказывают влияние на реакции клеточного роста (*пролиферации*), *дифференцировки* и *воспаления*.

Действие цитокинов обусловлено наличием *рецепторов* к ним на плазмолемме клеток—мишеней (в количестве от 10^4 до 10^7 /клетку). Оно осуществляется тремя основными механизмами: (1) *аутокринным* (локальное воздействие в пределах однотипных клеток), (2) *паракринными* (локальное взаимодействие между клетками разных типов) и (3) *эндокринным* (дистантное воздействие одних клеток на другие, опосредованное переносом действующих факторов с кровью). Отдельные цитокины обладают множественными эффектами. Реакция клетки на данный цитокин зависит от его локальной концентрации, типа клетки и присутствия других регуляторных молекул.

Важнейшими цитокинами являются *интерлейкины (ИЛ), факторы роста, колониестимулирующие факторы (КСФ), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон (ИФН)*. Клетки различных тканей обладают большим количеством рецепторов к разнообразным цитокинам, эффекты которых нередко взаимно перекрываются. Такая "избыточность" системы цитокинов обеспечивает биологическую надежность их функционирования. В последние годы обнаружена группа бо-

лезней, обусловленных недостаточностью или избыточностью выработки одного или нескольких цитокинов (*цитокинопатии*). Выяснение природы таких заболеваний создает основу для разработки принципиально новых перспективных методов их лечения, основанных на воздействиях на систему цитокинов.

Кейлоны представляют собой *тканеспецифические факторы*, вырабатываемые дифференцированными клетками данной ткани и угнетающие деление ее малодифференцированных камбиальных элементов (стволовых и полустоловых клеток). Благодаря продукции кейлонов осуществляется поддержание относительного *постоянства числа клеток* в зрелой ткани. При повреждении ткани и убыли ее дифференцированных клеток сниженная продукция кейлонов способствует усиленной регенерации.

Межтканевые взаимодействия. Отдельные ткани в организме существуют не изолированно, а в постоянном взаимодействии с другими тканями, что способствует поддержанию их нормальной структурной и функциональной организации. Межтканевые *индуктивные взаимодействия* впервые проявляются в процессе эмбрионального развития, в дальнейшем, изменяя свой характер, они сохраняются и в зрелом организме. Утрата таких взаимодействий, например, при культивировании ткани *in vitro* (даже в оптимальных условиях) вызывает изменение ее свойств и потерю ряда функций, характерных для этой ткани *in vivo* (дедифференцировку).

Ткани оказывают друг на друга *контактное влияние*, опосредованное адгезионными механизмами их клеток, взаимодействующих с другими клетками и с компонентами межклеточного вещества, а также осуществляют воздействия посредством *локальных и дистантных гуморальных факторов*, включающих *гормоны, цитокины, метаболиты, нейро—медиаторы* и др. продукты.

Гормоны — биологически активные вещества разнообразной химической природы (производные аминокислот, жирных кислот, полипептиды, гликопротеины, стероиды), продуцируемые *эндокринными железами* в выделяемые ими в кровь, где они циркулируют в очень низких (менее 10^{-8} М) концентрациях. Благодаря воздействию на *клетки—мишени* (обладающие *специфическими рецепторами*), гормоны регулируют *рост и деятельность* различных тканей, тем самым способствуя поддержанию тканевого гомеостаза и нормальной тканевой организации. Помимо *эндокринного* (дистантного) эффекта многие гормоны обладают и локальным (*паракринным*) действием.

Нейромедиаторы — группа веществ, различных по химическому строению, которые, выделяясь строго локально в химических межнейронных контактах (*синапсах*) или контактах между нервным волокном и органом—мишенью, обеспечивают *синаптическую передачу нервного импульса*. Некоторые нейромедиаторы могут синтезироваться в эндокринных органах и выполнять роль гормонов.

Взаимодействие тканей, образующих органы, на уровне целостного организма контролируется *эндокринной, нервной и иммунной системами*.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ

Организм человека содержит большое разнообразие тканей, которые наиболее часто объединяют (1) в *группы* по признакам сходства их строения и функций (*морфофункциональный принцип*) или (2) в *типы* на основании общности источников их развития (*гистогенетический принцип*).

Морфофункциональная классификация тканей, впервые предложенная в 50-х г.г. XIX столетия немецкими гистологами Ф.Лейдигом и Р.Келликером, получила наибольшее распространение. Она выделяет четыре группы тканей (см. схему): (1) *эпителиальные (пограничные)*; (2) *соединительные (ткани внутренней среды)*; (3) *мышечные* и (4) *нервную (нейральную)*.

ТКАНИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА
Эпителиальные (пограничные) ткани
Соединительные ткани (ткани внутренней среды)
Мышечные ткани
Нервная (нейральная) ткань

Каждая группа тканей может включать ряд подгрупп. Внутри отдельной ткани выделяют различные *клеточные популяции*. Последние могут разделяться далее на индивидуальные *субпопуляции*.

1. Эпителиальные (пограничные) ткани характеризуются сомкнутым расположением клеток, образующих *пласты*, практическим *отсутствием межклеточного вещества*, *пограничным положением* в организме (обычно на границе с внешней средой), *полярностью*. Их основные функции — *барьерная, защитная, секреторная*.

2. Соединительные (ткани внутренней среды) — обширная группа, объединяющая ряд подгрупп тканей, общим признаком которых служит *резкое преобладание межклеточного вещества* по объему над клетками. Эти компоненты в различных тканях этой группы существенно различаются по строению, физико-химическим свойствам, количественному соотношению и пространственной организации. Важнейшие функции соединительных тканей — *гомеостатическая, опорная, трофическая, защитная*.

3. Мышечные ткани обладают *сократительной способностью*, благодаря которой они выполняют свою основную функцию — перемещение организма или его частей в пространстве. Морфологически мышечные ткани представлены удлиненными *сократимыми элементами* (клетками или волокнами), которые обычно располагаются параллельно друг другу и объединены в слои. Группа включает несколько видов тканей, различающихся морфологическими и функциональными признаками.

4. Нервная (нейральная) ткань характеризуется *способностью к возбудимости и проведению нервного импульса*. Она образована (*а*) *собственно нервными клетками (нейронами)* отростчатой формы, связанными друг с другом в цепи и сложные системы посредством специализированных соединений (синапсов), и (*б*) *клетками, осуществляющими вспомогательные функции — нейроглией*. Основная функция нервной ткани — интеграция отдельных частей организма и регуляция его функций.

Критерии объединения тканей в каждую из четырех указанных выше групп не полностью идентичны: при выделении эпителиальных и соединительных тканей за основу принимались преимущественно *морфологические* признаки, при определении специфики мышечных и нервной тканей исходили, главным образом, из *функциональных* критериев.

Каждая группа (кроме последней) включает ряд тканей, различающихся *источниками своего эмбрионального развития*.

Гистогенетическая классификация тканей (наиболее известные ее варианты разработаны Н.Г.Хлопиным и В.П.Михайловым) основывается на *происхождении тканей* в процессах онто- и филогенеза. Она вскрывает глубинные гистогенетические связи между морфологически и функционально различными тканями, происходящими из одного эмбрионального зачатка. Эти связи и общие признаки, не всегда заметные в физиологических условиях жизнедеятельности тканей, могут ярко проявляться в процессах их регенерации, реактивных изменений или злокачественного роста.

Универсальная классификация, охватывающая все тканевые типы, нуждается в уточнении и находит использование преимущественно у специалистов. Более широкое распространение получили гистогенетические классификации отдельных групп тканей (в частности, *эпителия, мышечных тканей*).

Поскольку *морфофункциональная* и *гистогенетическая* классификации тканей дополняют друг друга, наиболее полная оценка свойств тканей должна учитывать как их морфофункциональные, так и гистогенетические характеристики.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Эпителиальные ткани, или **эпителии** (от греч. еpi — над и thele — сосок, тонкая кожица) — *пограничные ткани*, которые располагаются на границе с внешней средой, покрывают поверхность тела, выстилают его полости, слизистые оболочки внутренних органов и образуют большинство желез. Различают *три вида эпителиев*:

- 1) **покровные эпителии** (образуют разнообразные выстилки),
- 2) **железистые эпителии** (образуют железы),
- 3) **сенсорные эпителии** (выполняют рецепторные функции, входят в состав органов чувств).

Функции эпителиев:

➤ **Разграничительная, барьерная** — основная функция эпителиев, все остальные являются ее частными проявлениями. Эпителии образуют барьеры между внутренней средой организма и внешней средой; свойства этих барьеров (механическая прочность, толщина, проницаемость и др.) определяются конкретными структурно-функциональными особенностями каждого эпителия. Немногими исключениями из общего правила служат эпителии, разграничивающие две области внутренней среды — например, выстилающие полости тела (мезотелий) или сосуды (эндотелий).

➤ **Защитная** — эпителии обеспечивают защиту внутренней среды организма от повреждающего действия механических, физических (температурных, лучевых), химических и микробных факторов. Защитная функция может выражаться по-разному (например, эпителии могут образовывать толстые пласты, формировать наружный малопроницаемый, физически и химически устойчивый роговой слой, секретировать защитный слой слизи, вырабатывать вещества, обладающие антимикробным действием, и др.).

➤ **Транспортная** — может проявляться переносом веществ *сквозь* пласты эпителиальных клеток (например, из крови через эндотелий мелких сосудов в окружающие ткани) или *по их поверхности* (например, транспорт слизи мерцательным эпителием дыхательных путей или овоцита мерцательным эпителием маточной трубы). Вещества могут переноситься через эпителиальный пласт механизмами диффузии, транспорта, опосредованного белками-переносчиками, и везикулярного транспорта.

➤ **Всасывающая** — многие эпителии активно всасывают вещества; наиболее яркими их примерами служат эпителии кишки и почечных канальцев. Эта функция, по сути, представляет собой частный вариант транспортной функции.

➤ **Секреторная** — эпителии являются функционально ведущими тканями большей части желез.

➤ **Экскреторная** — эпителии участвуют в удалении из организма (с мочой, потом, желчью и др.) конечных продуктов обмена веществ или введенных в организм (экзогенных) соединений (например, лекарств).

➤ **Сенсорная (рецепторная)** — эпителии, находясь на границе внутренней среды организма и внешней среды, воспринимают сигналы (механические, химические), исходящие из последней.

ОБЩИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭПИТЕЛИЕВ И ОБРАЗУЮЩИХ ИХ КЛЕТОК

Общие морфологические признаки эпителиев включают (рис. 5-1):

1) **расположение клеток (эпителиоцитов) сомкнутыми пластами**, которые образуют *плоскостные выстилки*, сворачиваются в *трубочки* или формируют *пузырьки (фолликулы)*; данная особенность эпителиев обуславливается признаками (2) и (3);

2) **минимальное количество межклеточного вещества**, узкие межклеточные пространства;

3) **наличие развитых межклеточных соединений**, которые обуславливают прочную связь эпителиоцитов друг с другом в едином пласте;

4) **пограничное положение** (обычно между тканями внутренней среды и внешней средой);

5) **полярность клеток** — как следствие признака (4). В эпителиоцитах различают *апикальный полюс* (от греч. арех — верхушка), свободный, направленный во внешнюю среду, и *базальный полюс*, обращенный к тканям внутренней среды и связанный с *базальной мембраной* (см. ниже). Многослойным эпителиям свойственна *вертикальная анизоморфия* (от греч. ап — отрицание, iso — одинаковый, морphe — форма) — неодинаковые морфологические свойства клеток различных слоев эпителиального пласта;

6) **расположение на базальной мембране** — особом структурном образовании (строение см. ниже), которое находится между эпителием и подлежащей рыхлой волокнистой соединительной тканью;

7) **отсутствие сосудов**; питание эпителия осуществляется путем *диффузии веществ через базальную мембрану из сосудов соединительной ткани*. Различное удаление отдельных слоев многослойных эпителиев от источника питания, вероятно, усиливает (или поддерживает) их вертикальную анизоморфию;

8) **высокая способность к регенерации** — физиологической и репаративной (см. главу 4) — осуществляется благодаря *камбию* (включающему ствольные и полуствольные клетки) и обусловлена пограничным положением эпителиев (определяющим значительную потребность в активном обновлении быстро изнашивающихся эпителиоцитов). Камбиальные элементы в одних эпителиях сконцентрированы в их определенных участках (*локализованный камбий*), в других — равномерно распределены среди остальных клеток (*диффузный камбий*).

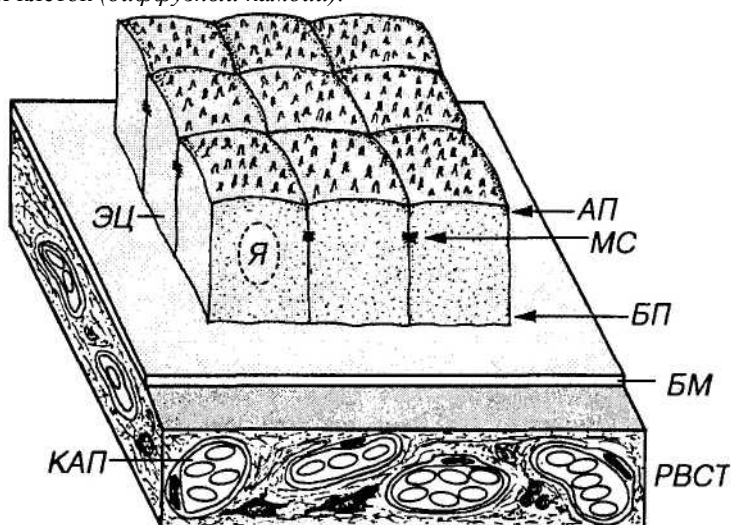


Рис. 5-1. *Морфологические признаки эпителия.* Эпителий занимает пограничное положение; его клетки (эпителиоциты) располагаются в виде сомкнутого пласта, связаны межклеточными соединениями (МС) и разделены узкими межклеточными пространствами. Форма ядра (Я) эпителиоцитов обычно соответствует форме клетки. Эпителиоциты обладают полярностью: в них различают апикальный полюс (АП) и базальный полюс (БП). Эпителий располагается на базальной мембране (БМ), находящейся между ним и подлежащей рыхлой волокнистой соединительной тканью (РВСТ). Питание эпителия происходит за счет диффузии веществ через БМ из капилляров (КАП), лежащих в РВСТ.

Взаимодействие эпителия с другими тканями проявляется как в процессе внутриутробного развития, так и после рождения. Основной тканью, с которой эпителий осуществляет постоянные индукционные взаимодействия, является связанная с ним *рыхлая волокнистая соединительная ткань*, которая не только обеспечивает *питание* эпителия за счет имеющихся в ней сосудов, но оказывает на него *регуляторные влияния*. Изменение нормальных взаимоотношений указанных тканей может вызывать нарушение их роста и дифференцировки (в частности, явиться механизмом развития опухолей, например, молочной и предстательной желез).

Неэпителиальные клетки в пласте эпителия. В пласте эпителия среди его клеток всегда располагаются отдельные *неэпителиальные клетки, взаимодействующие с эпителиоцитами*. Наиболее многочисленными из них являются *внутриэпителиальные лимфоциты*, реже обнаруживаются другие лейкоциты. В некоторых эпителиях в значительном количестве содержатся *отростчатые клетки* нескольких видов, имеющие неодинаковое происхождение и выполняющие разные функции — *пигментные клетки (меланоциты), дендритные антиген-представляющие клетки, а также клетки Меркеля* (тактильные эпителиоидоциты).

Эпителии как источник опухолей человека. Эпителии часто служат источником развития *опухолей* человека, в частности, наиболее распространенных злокачественных новообразований — *раков*. Этому, вероятно, способствует свойственная этим тканям высокая активность процессов регенерации, при которой могут возникать или усиливаться повреждения генетического аппарата клеток. Злокачественные опухоли способны развиваться из покровного и железистого эпителиев; в последнем случае они называются *аденокарциномами* (от греч. *adenos* - железа и *karkinos* — рак). В высокодифференцированных раках в большей или меньшей степени сохраняются морфологические особенности (цитеоархитектоника, цитологические характеристики) и функциональные признаки (выработка слизи, ферментов, гормонов, экспрессия специфических цитокератинов), свойственные тем или иным эпителиям. В малодифференцированных опухолях они утрачиваются, и эпителиальную природу опухоли удастся установить лишь путем *иммуноцитохимического выявления цитокератинов* (см. ниже) в ее клетках.

Морфологические особенности эпителиоцитов варьируют в широких пределах, различаясь как в разных эпителиальных тканях, так и между отдельными клетками в пределах одной ткани. Эти особенности тесно связаны с функцией клеток и их положением в эпителиальном пласте.

Форма эпителиоцитов служит важным *классификационным признаком* как отдельных клеток, так и эпителиальных пластов в целом. Выделяют *плоские, кубические и призматические (столбчатые, или цилиндрические)* клетки. Эпителиоцитам, как уже отмечено выше, свойственна полярность.

Ядро эпителиоцитов может иметь различную форму, которая обычно соответствует форме клетки: в плоских клетках

оно дисковидное, в кубических — сферическое, в цилиндрических — эллипсоидное. В большинстве клеток ядро сравнительно светлое (преобладает эухроматин), содержит хорошо заметное крупное ядрышко, однако в ороговевающих эпителиях по мере дифференцировки клеток оно уменьшается, уплотняется, распадается и лизируется — подвергается *кариопикнозу*, *кариорексису* и *кариолизису* (термины см. главу 3).

Цитоплазма эпителиоцитов содержит все органеллы общего значения, а в некоторых клетках — также органеллы специального значения, обеспечивающие функции данных клеток. В клетках железистого эпителия хорошо развит синтетический аппарат. В связи с полярностью клеток органеллы распределены в их цитоплазме неравномерно.

Цитоскелет эпителиоцитов хорошо развит и представлен *микротрубочками*, *микрофиламентами* и *промежуточными филаментами*. Последние в эпителиоцитах особенно многочисленны и называются *тонофиламентами*. При фиксации, склеиваясь друг с другом, они могут образовывать крупные агрегаты, выявляемые под световым микроскопом и описанные под названием *тонофибрилл*.

Цитокератины — белки, образующие тонофиламенты, которые специфичны для клеток эпителиальных тканей. Исключение составляет *эндотелий*, для которого характерны *виментинные* промежуточные филаменты. Идентифицировано около 30 различных форм цитокератинов, которые представлены двумя типами: *кислыми кератинами (тип I)* и *основными кератинами (тип II)*. Выработка каждого вида цитокератина кодируется особым геном. Тонофиламенты образованы гетерополимерным комплексом, включающим не менее двух различных цитокератинов (кислый + основной). Для конкретного вида эпителия (а в многослойных эпителиях — для каждого слоя) характерен определенный набор цитокератинов, экспрессию которых рассматривают как *маркер дифференцировки* эпителиальных клеток.

Изменения нормальной экспрессии цитокератинов могут указывать на нарушения дифференцировки клеток и в ряде случаев служить важным диагностическим признаком их злокачественного перерождения. При ряде заболеваний кожи и слизистых оболочек в эпителиоцитах обнаружены изменения кератинов, связанные с мутациями соответствующих генов.

Поверхности эпителиоцита (*латеральная, базальная, апикальная*) обладают отчетливой структурно-функциональной специализацией, которая особенно хорошо выявляется в однослойном эпителии.

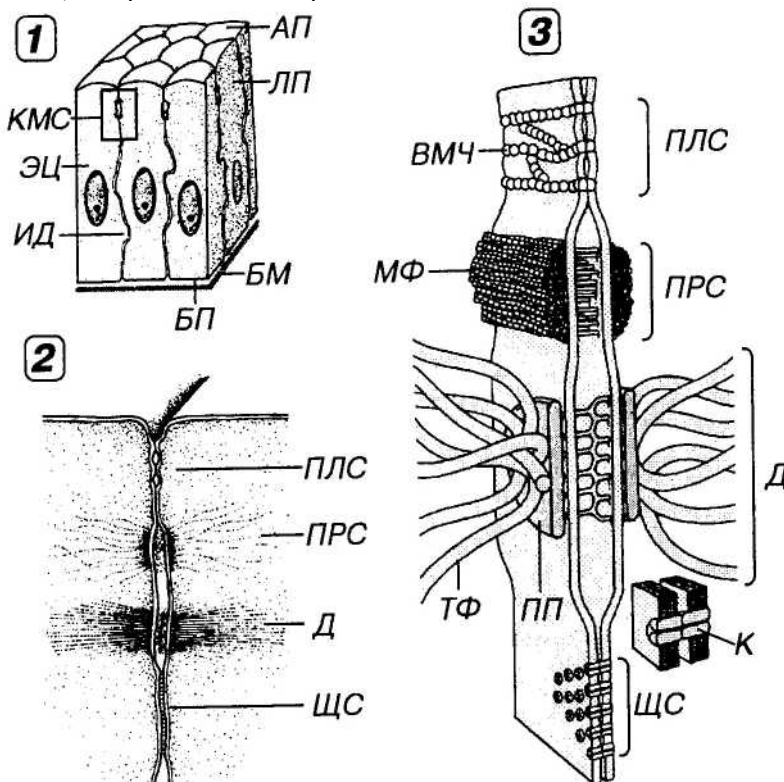


Рис. 5-2. Межклеточные соединения эпителиоцитов в области их латеральной поверхности. 1 — область расположения комплекса межклеточных соединений (выделена рамкой), 2 — вид межклеточных соединений на ультратонких срезах, 3 — трехмерная схема строения межклеточных соединений (по К.Де Дюву, 1987, с изменениями). БМ — базальная мембрана, БП — базальная поверхность, АП — апикальная поверхность, ЛП — латеральная поверхность эпителиоцитов, КМС — комплекс межклеточных соединений, ПЛС — плотное соединение, ПРС — промежуточное соединение, Д — десмосома, ИД — интердигитации, ВМЧ — внутримембранные частицы, ПП — пластинка прикрепления, МФ — микрофиламенты. ТФ — тонофиламенты, ЩС — щелевое соединение, К — коннексоны.

Латеральная поверхность эпителиоцитов обеспечивает связь клеток друг с другом за счет специализированных участков — *межклеточных соединений*, или *контактов* (рис. 5-2). Благодаря последним эпителиоциты формируют пласты, что служит важнейшим отличительным свойством организации эпителиальных тканей.

Межклеточные соединения подразделяются на два основных вида:

1. Механические соединения — обуславливают механическую связь эпителиоцитов друг с другом. В их число входят *плотные соединения, промежуточные соединения, десмосомы, интердигитации*;

2. Коммуникационные соединения — (от лат. communicatio — сообщение) обеспечивают химическую (метаболическую, ионную и электрическую) связь между эпителиоцитами. К ним относятся *щелевые соединения*.

(1) Плотное соединение (*zonula occludens* — *поясок замыкания*) — наиболее тесный контакт клеток из всех известных в природе. Представляет собой область *частичного слияния наружных листков плазмолемм* двух соседних клеток (см. рис. 5-2), которая блокирует распространение веществ по межклеточному пространству (обеспечивая тем самым барьерную функцию эпителия и регулируемость транспорта веществ через эпителиальный пласт). Это соединение также препятствует свободному перемещению и смешиванию функционально различных внутримембранных белков, локализуемых в плазмолемме апикальной и базолатеральной поверхностей клетки, что способствует поддержанию ее полярности.

Плотное соединение имеет вид пояса шириной 0,1-0,5 мкм, окружающего клетку по периметру (обычно у ее апикального полюса) и состоящего из *анастомозирующих тяжей внутримембранных частиц*. Эти частицы образованы белком *окклюдинам*; каждая из них представляет собой область точечного слияния плазмолемм двух соседних клеток. Проницаемость плотных соединений тем ниже, чем выше число тяжей таких частиц. Для поддержания целостности этих соединений необходимы двухвалентные катионы (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Они могут динамично перестраиваться (вследствие изменений экспрессии и степени полимеризации окклюдина) и временно размыкаться (например, при миграции лейкоцитов через межклеточные пространства).

(2) Промежуточное соединение, или опоясывающая десмосома (*zonula adherens* — *поясок сцепления*) локализуется на латеральной поверхности эпителиоцита между областью расположения плотного соединения и десмосомой (что обусловило его первое название). Охватывает клетку по периметру в виде пояса (см. рис. 5-2), на сечении имеющего сходство с десмосомой (что послужило основанием для второго названия). В области промежуточного соединения обращенные к цитоплазме листки плазмолеммы утолщены, образуя *пластинки прикрепления*, которые содержат *актин-связывающие белки α -актинин, винкулин и плакоглобин* (последний обнаруживается также в десмосомах). К этим пластинкам прикрепляются элементы цитоскелета — *актиновые микрофиламенты*, вплетающиеся также в терминальную сеть. Межклеточная щель расширена до 15-20 нм и заполнена умеренно плотным веществом, в состав которого входит адгезивный трансмембранный гликопротеин *Е-кадгерин*, обеспечивающий в присутствии ионов Ca^{2+} связь между соседними клетками. Со стороны цитоплазмы в области промежуточного соединения к Е-кадгерину через *α -актинин и винкулин* прикрепляются *актиновые микрофиламенты*, что обуславливает *связь цитоскелета с компонентами межклеточного вещества*.

(3) Десмосома (*macula adherens* — *пятно сцепления*) — состоит из утолщенных и уплотненных участков цитоплазматического листка плазмолемм двух соседних клеток — *пластинок прикрепления*, разделенных *межклеточной щелью* (см.рис. 5-2).

Пластинки прикрепления имеют дисковидную форму (диаметр около 0.5 мкм, толщина 15 нм) и служат участками прикрепления к плазмолемме промежуточных филаментов (тонофиламентов). Они содержат особые белки — *десмоплакнины, плакоглобин и десмокальмин*.

Межклеточная щель в области десмосомы имеет ширину около 25 нм и заполнена материалом низкой электронной плотности, часто поперечно исчерченным и содержащим в центре линейное уплотнение (центральная, или промежуточная линия). В межклеточном материале десмосомы находятся *десмоколлины и десмоглеины* — трансмембранные Ca^{2+} -связывающие адгезивные белки, которые, взаимодействуя с белками пластинок прикрепления, связывают их в единую систему.

Десмосомы разбросаны по поверхности клетки; они, как и промежуточные соединения, служат участками, опосредующими связь элементов цитоскелета (внутриклеточного компонента) с компонентами межклеточного вещества.

Повреждение десмосом посредством антител к их компонентам служит главным механизмом патогенеза *вульгарной пузырчатки* — тяжелого, а в прежние годы смертельного аутоиммунного заболевания кожи и слизистых оболочек. Клетки в многослойных эпителиях утрачивают связи друг с другом, округляются, а их тонофиламенты отсоединяются от пластинок прикрепления и образуют скопления вокруг ядра. Внутри эпителия формируются пузыри, которые вскрываются с образованием эрозий. Связь эпителия с подлежащей соединительной тканью, однако, при этом заболевании сохраняется.

(4) Интердигитации — межклеточные соединения, образованные выпячиваниями цитоплазмы одних клеток, вдающимися в цитоплазму других (см. рис. 5-2). За счет интердигитации увеличивается прочность соединения клеток друг с другом и нарастает площадь поверхности, через которую могут осуществляться межклеточные обменные процессы.

(5) Щелевое соединение (*nexus*) образовано совокупностью трубчатых трансмембранных структур диаметром 9-11 нм (*коннексонов*), пронизывающих плазмолеммы соседних клеток на участках диаметром 0.5-3 мкм и стыкующихся друг с другом в области узкой межклеточной щели шириной 2-3 нм (см. рис. 5-2). Число коннексонов в щелевом соединении обычно исчисляется сотнями. Каждый коннексон представлен 6 (иногда 4 или 5) субъединицами, образованными белком *коннексином*, и пронизан каналом диаметром 1.5-2.0 нм, который обуславливает свободный обмен низкомолекулярными (с массой до 2 кД) соединениями (неорганическими ионами, сахарами, витаминами, аминокислотами, нуклеотидами, АТФ и др.) меж-

ду клетками, обеспечивая их *ионное и метаболическое сопряжение*.

Базальная поверхность эпителиоцитов прилежит к *базальной мембране*, к которой она прикреплена с помощью *полудесмосом* — соединений, сходных по строению с половинами десмосом. Молекулярная организация и биохимический состав полудесмосом и десмосом, однако, не идентичны. В функциональном плане базальная и латеральная (до уровня плотных соединений) части плазмолеммы эпителиоцита в совокупности образуют единый комплекс (*базо-латеральную плазмолемму*), который содержит специфические для него мембранные белки. Эти белки служат (а) рецепторами, воспринимающими различные сигнальные молекулы (гормоны, факторы роста), (б) переносчиками питательных веществ, поступающих из сосудов подлежащей соединительной ткани, (в) ионными насосами и др.

Базальная поверхность может быть сравнительно плоской или образовывать выросты — *базальные отростки*. Последние могут служить для обеспечения более прочной связи эпителиоцитов с соединительной тканью путем увеличения площади поверхности их соприкосновения (например, в многослойных эпителиях).

Базальная исчерченность или базальный лабиринт — термины, используемые для описания характерного строения базального отдела некоторых эпителиоцитов (например, в канальцах почки и части выводных протоков слюнных желез), образующих многочисленные *базальные отростки*, которые переплетаются друг с другом и с отростками других клеток (рис. 5-3 и 5-7). Цитоплазма таких базальных отростков содержит большое количество *митохондрий*, лежащих вдоль отростков (перпендикулярно базальной мембране) и вырабатывающих энергию, которая потребляется ионными насосами в их плазмолемме. Функция эпителиоцитов, обладающих базальной исчерченностью, связана с изменением ионного состава жидкости (мочи, слюны) в просвете указанных канальцев и протоков.

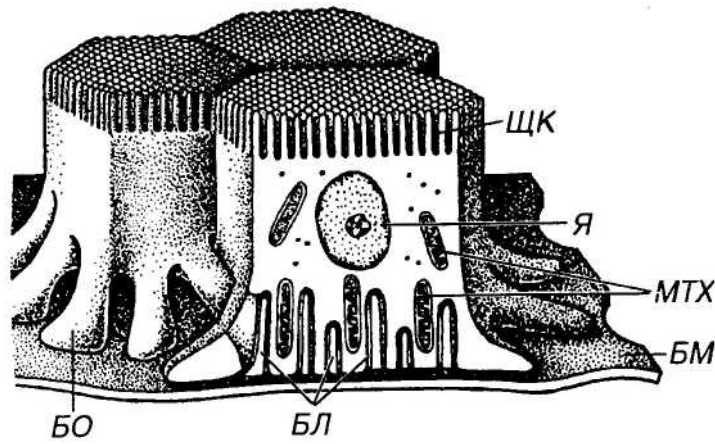


Рис. 5-3. Базальный лабиринт эпителиоцитов канальцев почки (проксимальный отдел нефрона). Я — ядро, ЩК — щеточная каемка, МТХ — митохондрии, БМ — базальная мембрана, БЛ — базальный лабиринт, БО — базальные отростки.

Базальная мембрана связывает эпителий и подлежащую соединительную ткань и образована компонентами, которые вырабатываются этими тканями. На светооптическом уровне на препаратах она имеет вид бесструктурной полоски, не окрашивается гематоксилином и эозином, выявляется солями серебра и дает интенсивную ШИК-реакцию. На ультраструктурном уровне (рис. 5-4) в базальной мембране описаны три слоя (в направлении от эпителия к соединительной ткани): (1) *светлая пластинка*, (2) *плотная пластинка*, (3) *ретикулярная пластинка* (последняя не всеми авторами рассматривается как компонент базальной мембраны)

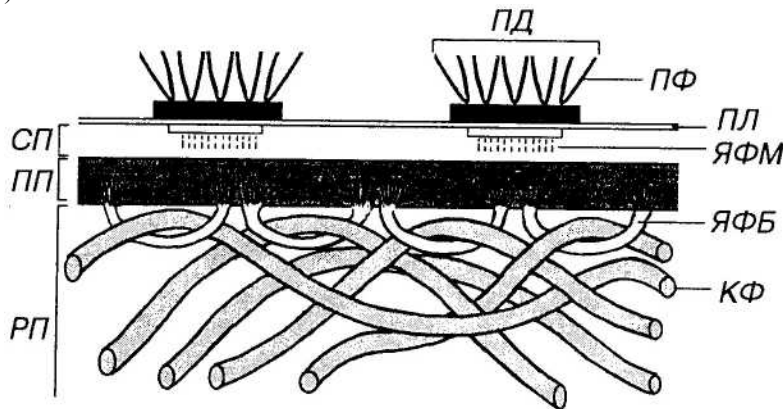


Рис. 5-4. Ультраструктурная организация базальной мембраны эпителия. СП — светлая пластинка, ПП — плотная пластинка, РП — ретикулярная пластинка, ПЛ — плазмолемма, ПД — полудесмосома, ПФ — промежуточные филаменты, ЯФМ — якорные филаменты, ЯФБ — якорные фибриллы, КФ — коллагеновые фибриллы.

Светлая пластинка (*lamina lucida*, или *lamina rara*) — светлый мелкозернистый слой толщиной 30-50 нм, прилежащий к плазмолемме базальной поверхности эпителиоцитов. От полудесмосом эпителиоцитов вглубь этой пластинки, пересекая ее, направляются тонкие *якорные филаменты*. Светлая пластинка содержит *гликопротеины* (в том числе сульфатированный гликопротеин *ламинин*) и *антиген пузырьчатки* (способствующие прикреплению базальной части эпителиоцитов), а также *протеогликаны (гепарансульфат)*.

Плотная пластинка (*lamina densa*) — слой толщиной около 50-60 нм, образованный мелкозернистым или фибриллярным материалом, который располагается под светлой пластинкой и обращен в сторону соединительной ткани. В эту пластинку вплетаются *якорные фибриллы*, имеющие вид петель (образованы *коллагеном VII типа*), в которые продеты коллагеновые фибриллы подлежащей соединительной ткани. Плотная пластинка содержит *коллаген IV типа, энтактин* (сульфатированный гликопротеин, связывающий ламинин с коллагеном IV типа), *гепарансульфат*. В состав базальной мембраны входят также (непостоянно) коллаген V типа и адгезивный гликопротеин фибронектин.

Ретикулярная (фиброретикулярная) пластинка (*lamina reticularis*) состоит из коллагеновых фибрилл соединительной ткани, связанных с якорными фибриллами, и по толщине значительно превосходит светлую и плотную пластинки. В ее состав входят фибриллы, образованные *коллагенами I и III типов* (последний вид фибрилл именуют также ретикулярными). Хотя, по мнению некоторых авторов, эту пластинку не следует относить к собственно базальной мембране, именно она образует основную массу той структуры, которая выявляется ШИК-реакцией или окраской солями серебра и соответствует классическому описанию базальной мембраны на светооптическом уровне.

Функции базальной мембраны:

- 1) поддержание нормальной *архитектоники, дифференцировки и поляризации* эпителия;
- 2) обеспечение прочной *связи эпителия с подлежащей соединительной тканью*. К базальной мембране прикрепляются, с одной стороны, эпителиальные клетки (с помощью полудесмосом), с другой — коллагеновые волокна соединительной ткани (посредством якорных фибрилл);
- 3) *избирательная фильтрация питательных веществ*, поступающих в эпителий (базальная мембрана играет роль *молекулярного сита*);
- 4) обеспечение и регуляция *роста и движения эпителия* по подлежащей соединительной ткани при его развитии или репаративной регенерации.

В физиологических условиях базальная мембрана *препятствует* росту эпителия в сторону соединительной ткани. Это ингибирующее действие утрачивается при злокачественном росте, когда раковые клетки прорастают сквозь базальную мембрану в подлежащую соединительную ткань (*инвазивный рост*). Вместе с тем, прорастание базальной мембраны эпителиальными клетками выстилки сосудов (*эндотелиоцитами*) наблюдается и в норме при новообразовании сосудов (*ангиогенезе*).

Нарушения строения и функции базальной мембраны часто обуславливают патологические изменения в органах. Ряд заболеваний почек — (*гломерулонефритов*) связан с повреждением базальной мембраны почечных клубочков (в которых происходит фильтрация крови с образованием мочи) вследствие иммунного повреждения, обусловленного антителами, клетками-эффекторами (см. главу 8) или активацией комплемента в ответ на отложение комплексов антиген-антитело. Утолщение базальной мембраны эндотелия мелких сосудов, отмечаемое при сахарном диабете, служит главной причиной их дисфункции (*диабетической микроангиопатии*). При этом резкое нарушение проницаемости сосудистой стенки вызывает дегенеративные процессы в различных органах (почках, сетчатке глаза, мышцах и др.). При *пемфигоиде* — одной из форм *пузырчатки* (см. выше) образуются аутоантитела к компонентам базальной мембраны, что вызывает разрушение последней и отделение эпителия от соединительной ткани с его гибелью и формированием подэпителиальных пузырей, давших название болезни.

Апикальная поверхность эпителиоцитов может быть сравнительно гладкой или образовывать разнообразные выпячивания. У некоторых эпителиоцитов на ней имеются специальные органеллы — *микроворсинки и реснички*.

(1) микроворсинки — пальцевидные выросты цитоплазмы диаметром около 0.1 мкм и длиной до 1 мкм, основа которых образована пучком *актиновых микрофиламентов*, связанных как друг с другом, так с внутренней поверхностью плазмолеммы (см. главу 3). Микроворсинки увеличивают площадь апикальной поверхности и в небольшом количестве могут встречаться на различных клетках. Они максимально развиты и многочисленны (до нескольких тысяч) в эпителиоцитах, участвующих в процессах всасывания (например, в *тонкой кишке* или *канальцах проксимального отдела нефрона*), где их совокупность называется *щеточной (исчерченной) каемкой* (см. рис. 5-3, 5-7 и 5-8).

Своеобразными вариантами микроворсинок являются так называемые *стереоцилии и волоски*.

Стереоцилии (название отражает первоначальное ошибочное отнесение их к категории неподвижных ресничек) крупнее обычных микроворсинок (достигают в длину 5-7 мкм), могут ветвиться, истончаясь на концах, однако полностью соответствуют им по своей ультраструктурной организации. Они встречаются в эпителии некоторых участков *семявыносящих путей* (проток придатка яичка и семявыносящий проток). Предположительно участвуют в процессах *всасывания жидкости*, продуцируемой яичком.

Волоски рецепторных сенсорно-эпителиальных (волосковых) клеток органов равновесия и слуха представляют собой видоизмененные микроворсинки (стереоцилии). Они не ветвятся, широко варьируют по длине (от 2 до 12 мкм в органе слуха и от 1 до 100 мкм в органе равновесия). Волоски имеют равномерную толщину (0.1-0.25 мкм) по всей длине, сужаясь у

своего основания. Их цитоскелет образован актиновыми микрофиламентами, рыхло расположенными вокруг центрального плотного пучка филаментов, проникающего в виде корешка из волосков в апикальную цитоплазму клеток. Волоски участвуют в *восприятии звука, гравитации и ускорений*: их отклонение преобразуется в волну деполяризации рецепторных клеток.

(2) **реснички** — крупные выпячивания цитоплазмы эпителиоцита диаметром порядка 0.2 мкм и длиной 5-10 мкм, основа которых образована *аксонемой* — каркасом из 10 пар *микротрубочек*, связанных с дополнительными белками (см. главу 3). Реснички являются *органеллами движения*; их синхронизированное биение осуществляется с частотой 10-25 колебаний/с в направлении, которое генетически предопределено природой эпителиоцита. Количество ресничек на апикальной поверхности одной клетки в различных эпителиях варьирует от нескольких десятков до нескольких сотен.

Биение ресничек эпителия воздухоносных путей способствует перемещению по его поверхности и удалению слизи с прилипшими к ней микробами и частицами пыли. Повреждение или потеря ресничек вызывает нарушение этого важного *защитного механизма* очищения слизистой оболочки. Биение ресничек эпителия маточной трубы обуславливает *транспорт овоцита* с окружающими его фолликулярными клетками или *эмбриона* по направлению к матке.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИЕВ

Классификации эпителиев основаны на двух признаках: (1) строении, которое определяется функцией (*морфологическая классификация*), и (2) источниках развития в эмбриогенезе (*гистогенетическая классификация*).

Морфологическая классификация эпителиев разделяет их в зависимости от количества слоев в эпителиальном пласте и формы клеток (см. схему и рис. 5-5). По *количеству слоев* эпителии подразделяют на *однослойные* и *многослойные*, по *форме клеток* — на *плоские*, *кубические* и *призматические* (*цилиндрические*, *столбчатые*). Эта классификация учитывает также некоторые дополнительные признаки, в частности, *наличие специальных органелл* (щеточной каемки или ресничек) на апикальной поверхности клеток, их *способность к орогованию* (последний признак относится только к многослойным эпителиям).

Связь морфологических признаков эпителиев с их функциональными особенностями служит ярким примером неразрывного *единства структуры и функции тканей* и дает основание считать морфологическую классификацию эпителиев *морфофункциональной*. Как видно из приведенных ниже примеров, знание строения эпителия в значительной мере позволяет судить о его функциях, и наоборот.

ОДНОСЛОЙНЫЕ ЭПИТЕЛИИ
1. Плоские 2. Кубические 3. Призматические а) <i>однорядные</i> б) <i>многорядные</i> (<i>псевдомногослойные</i>)

МНОГОСЛОЙНЫЕ ЭПИТЕЛИИ
1. Плоские а) <i>ороговевающие</i> б) <i>неороговевающие</i>
2. Кубические 3. Призматические

Эпителии, выполняющие преимущественно защитную функцию, обладающие устойчивостью к действию механических, химических и микробных факторов, обычно имеют *значительную толщину* и поэтому являются *многослойными*. В тех участках, где на ткань воздействуют особенно резкие механические нагрузки и защитная функция должна быть выражена в наибольшей степени, многослойный эпителий *ороговевает*. Чем выше нагрузки, тем толще эпителии и более значительно его ороговение.

Другой стратегией защиты эпителия от микробов, частиц пыли или действия агрессивной среды (литических ферментов, кислот и др.) служит выделение на его поверхность постоянно обновляемого протективного слоя *слизи, ослабляющей или нейтрализующей действие вредного фактора*.

Эпителии, обеспечивающие функцию активного всасывания, напротив, как правило, *однослойные*. В тех случаях, когда деятельность эпителиев связана с процессами *диффузии* веществ (например, газов) и *транцитоза*, они обычно *однослойные плоские*. Наличие *ресничек* или *щеточной каймки* на апикальной поверхности клеток обусловлено выполнением функций *транспорта по поверхности эпителия* или *всасывания*, соответственно.

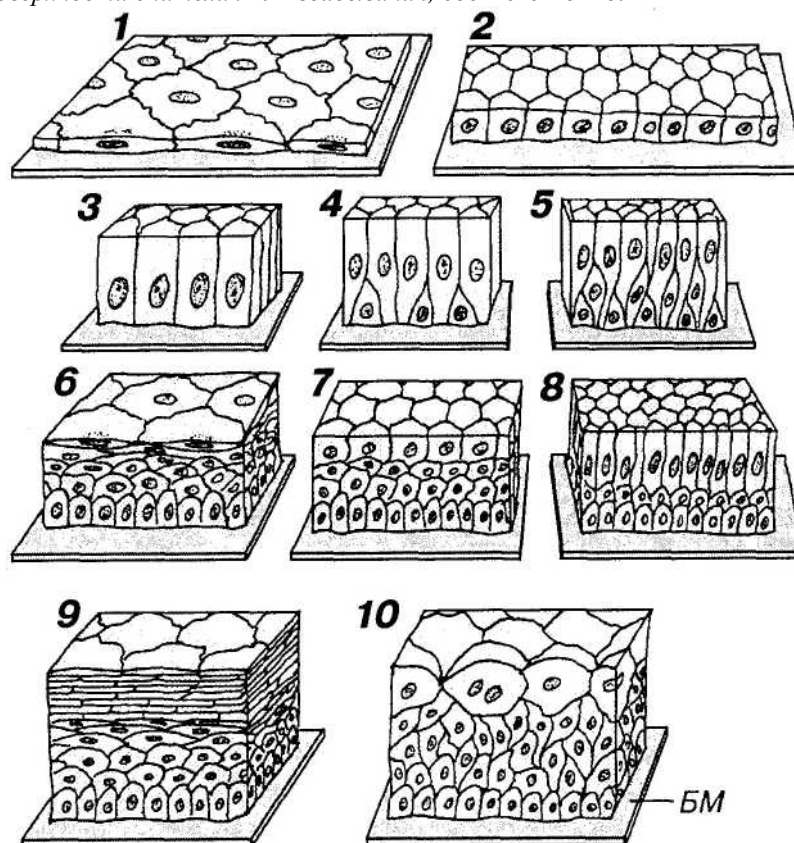


Рис. 5-5. *Различные виды эпителиев, в соответствии с их морфологической классификацией*: 1 — однослойный плоский; 2 — однослойный кубический; 3 — однослойный (однорядный) призматический; 4, 5 — однослойный многорядный призматический (два варианта); 6 — многослойный плоский неороговевающий; 7 — многослойный кубический; 8 — многослойный призматический; 9 — многослойный плоский ороговевающий; 10 — переходный.

СТРОЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЭПИТЕЛИЯ

Однослойные эпителии — эпителиальные ткани, все клетки которых располагаются на базальной мембране. По форме образующих их клеток они подразделяются на *плоские, кубические или призматические*. Призматические эпителии могут быть *однорядными*, если ядра их клеток располагаются на *одном уровне*, и *многорядными (псевдомногослойными)*, если (вследствие различной формы и высоты клеток) ядра лежат на *разных уровнях*.

1. Однослойный плоский эпителий образован уплощенными клетками с некоторым утолщением в области расположения дисковидного ядра (рис. 5-6). Этим клетками свойственна *диплазматическая дифференцировка* цитоплазмы: она подразделяется на внутреннюю часть (*эндоплазму*), которая располагается вокруг ядра и содержит большую часть сравнительно немногочисленных органелл, и наружную часть (*эктоплазму*), относительно свободную от органелл. Вследствие малой толщины эпителиального пласта через него легко диффундируют газы и быстро транспортируются различные метаболиты. Примерами такого эпителия служат выстилки сосудов — *эндотелий*, полостей тела — *мезотелий* (входит в состав *серозных оболочек*), некоторых почечных канальцев (*тонкая часть петли Генле*), *альвеол легкого (клетки I типа)*. Камбиальные элементы в таком эпителии располагаются *диффузно*.

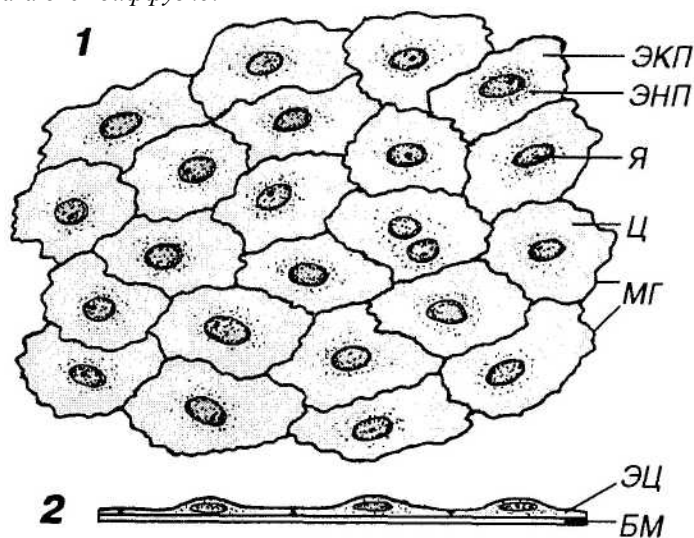


Рис. 5-6. *Однослойный плоский эпителий (мезотелий сальника)*. 1 — вид с поверхности (пленочный препарат); 2 — вид на поперечном срезе. Я — ядро; Ц — цитоплазма; ЭНП — эндоплазма; ЭКП — ectoплазма, МГ — межклеточные границы (выявлены импрегнацией нитратом серебра); ЭЦ — эпителиоциты; БМ — базальная мембрана.

2. Однослойный кубический эпителий образован клетками, содержащими ядро сферической формы и набор органелл, которые развиты лучше, чем в клетках плоского эпителия. Такой эпителий встречается в *почечных канальцах* (рис. 5-7, см. также рис. 5-3), в которых он имеет базальную исчерченность, а в части канальцев — и щеточную каемку (однослойный кубический каемчатый эпителий, участвующий в процессах всасывания), в *фолликулах щитовидной железы*, в *мелких протоках поджелудочной железы*, *желчных протоках печени*, *мелких собирательных трубочках почки*. Камбий этого эпителия обычно диффузный (за исключением образующего протоки).

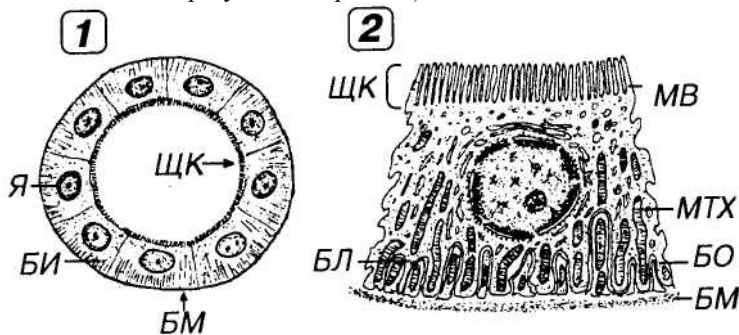


Рис. 5-7. *Однослойный кубический каемчатый эпителий (почечный каналец, проксимальный отдел нефрона)*. 1 — поперечное сечение канальца, 2 — эпителиоцит. Я — ядро, БИ — базальная исчерченность, БМ — базальная мембрана, ЩК — щеточная каемка, МВ — микроворсинки, БЛ — базальный лабиринт, БО — базальные отростки, МТХ — митохондрии.

3. Однослойный призматический (цилиндрический, или столбчатый) эпителий образован клетками с резко выраженной *полярностью*. Ядро эллипсоидной формы лежит вдоль длинной оси клеток и обычно несколько смещено к их ба-

зальной части, а хорошо развитые органеллы неравномерно распределены по цитоплазме. Такой эпителий покрывает *поверхность желудка, кишки, образует выстилку крупных протоков поджелудочной железы, крупных желчных протоков, желчного пузыря, маточной трубы, стенку крупных собирательных трубочек почки*. В кишке и желчном пузыре этот эпителий *каемчатый*. Для большинства указанных эпителиев характерны функции *секреции и (или) всасывания*. Так, в эпителии тонкой кишки (рис. 5-8), встречаются два основных типа дифференцированных клеток — *призматические каемчатые* (обеспечивающие пристеночное пищеварение и всасывание) и *бокаловидные* (вырабатывающие слизь, которая выполняет защитную функцию). *Камбий* в указанных эпителиях, как правило, *локализованный* (например, в кишечных криптах или шейке желез желудка). По мере дифференцировки клетки приобретают характерные специфические признаки и смещаются из области локализации камбиальных элементов в зону расположения зрелых клеток. В таком однослойном эпителиальном пласте клетки различных участков обладают неодинаковым строением и функциями, что обозначается как *горизонтальная анизоморфия*.

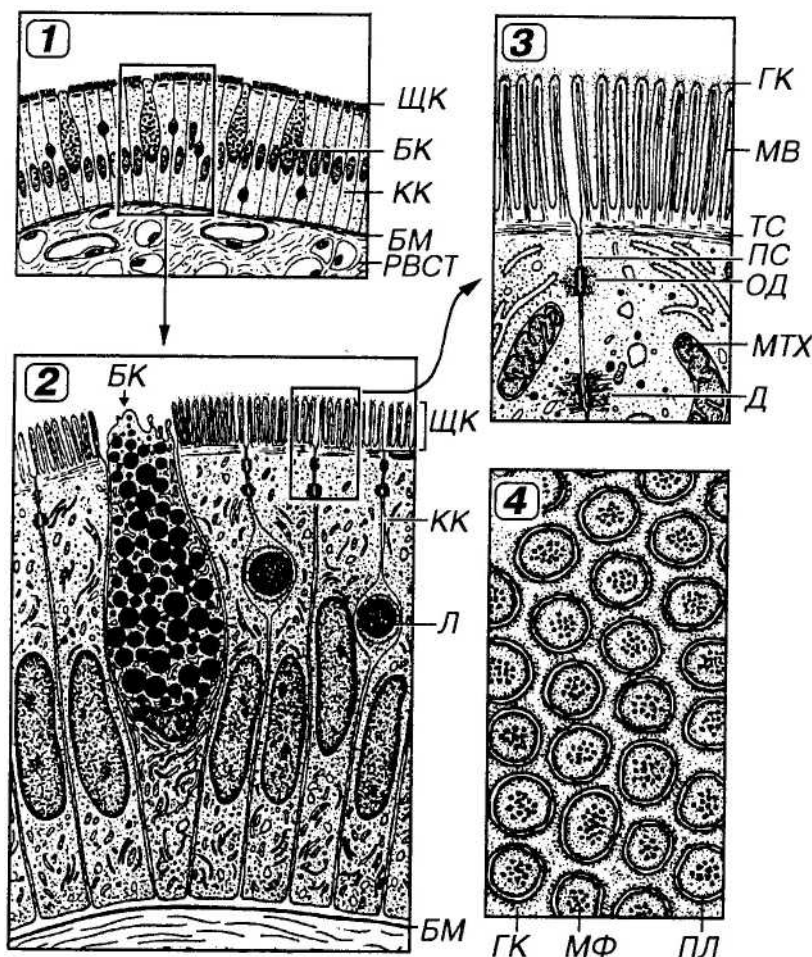


Рис. 5-8. Однослойный призматический каемчатый эпителий (тонкая кишка). 1 — общий вид под световым микроскопом, 2 — ультраструктурная организация, 3 — апикальная часть эпителиоцита, 4 — поперечный разрез микроворсинок. КК — каемчатая клетка, ЩК — щеточная каемка, БК — бокаловидная клетка, Л — лимфоцит (внутриэпителиальный), БМ — базальная мембрана, РВСТ — рыхлая волокнистая соединительная ткань, МВ — микроворсинки, ГК — гликокаликс, МФ — микрофиламенты, ПЛ — плазмолемма, ТС — терминальная сеть (актиновых микрофиламентов), ПС — плотное соединение, ОД — опоясывающая десмосома, Д — десмосома, МТХ — митохондрия.

Однослойный многоядный (псевдомногослойный) призматический эпителий образован клетками нескольких типов, имеющих различные размеры. В этих клетках ядра располагаются на разных уровнях, что создает ложное впечатление многослойности (обуславливая второе название эпителия).

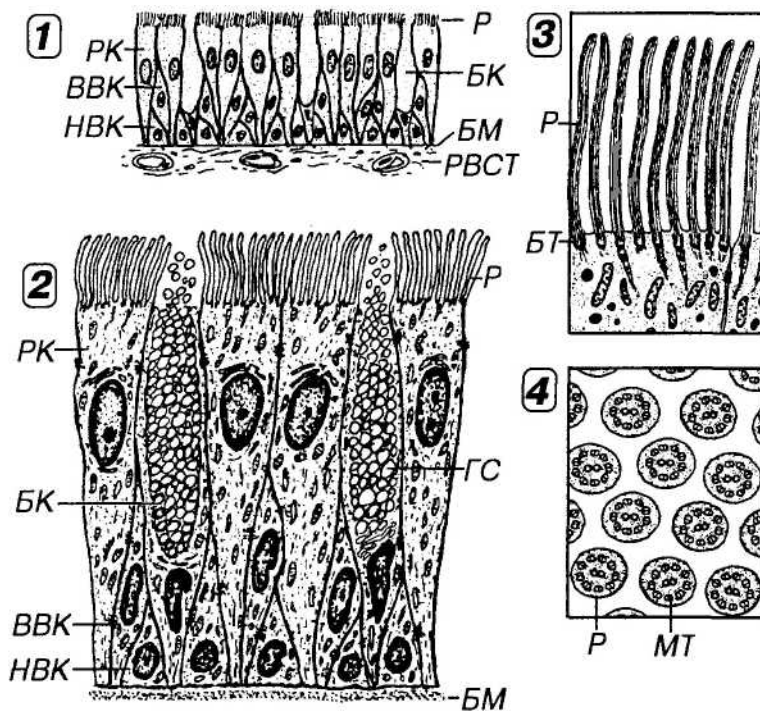


Рис. 5-9. Однослойный многоярядный призматический реснитчатый (мерцательный) эпителий воздухоносных путей. 1 — общий вид под световым микроскопом, 2 — ультраструктурная организация, 3 — апикальная часть эпителиоцита, 4 — поперечный разрез ресничек. РК — реснитчатые клетки, Р — реснички, БК — бокаловидная клетка, ГС — глобулы слизи, ВВК — высокая вставочная клетка, НВК — низкая вставочная клетка, БМ — базальная мембрана, РВСТ — рыхлая волокнистая соединительная ткань, МТ — микротрубочки, БТ — базальное тельце.

Однослойный многоярядный призматический реснитчатый (мерцательный) эпителий воздухоносных путей — наиболее типичный представитель многоярных эпителиев (рис. 5-9). В нем имеются клетки четырех основных типов: (1) *низкие вставочные (базальные)*, (2) *высокие вставочные (промежуточные)*, (3) *реснитчатые (мерцательные)* и (4) *бокаловидные*. Камбиальными элементами служат *низкие вставочные клетки*, которые имеют мелкие размеры. Своим широким основанием они прилежат к базальной мембране, обуславливая прикрепление к ней всего эпителиального пласта, а узкой апикальной частью не доходят до просвета. *Наиболее дифференцированные* клетки эпителия — *реснитчатые* (численно преобладают) и *бокаловидные*. Последние вырабатывают *слизь*, которая покрывает поверхность эпителия, перемещаясь по ней благодаря биению ресничек мерцательных клеток. Реснитчатые и бокаловидные клетки своей узкой базальной частью контактируют с базальной мембраной и прикрепляются к вставочным клеткам, а апикальной — граничат с просветом органа.

Однослойный двурядный призматический эпителий встречается в протоке придатка яичка, семявыносящем протоке, концевых отделах предстательной железы, семенных пузырьках.

Многослойные эпителии — эпителии, в которых лишь *часть* клеток (образующих *базальный слой*) располагается на *базальной мембране*; клетки, входящие в состав остальных слоев, утрачивают с ней связь. Форма клеток в различных слоях таких эпителиев *неодинакова*; в целом *форму всего эпителиального пласта оценивают по форме клеток поверхностного слоя*.

Морфологическая классификация многослойных эпителиев выделяет: (1) *многослойные плоские эпителии*, (2) *многослойные кубические эпителии*, (3) *многослойные призматические эпителии* и (4) *переходный эпителий* — особый вид многослойного эпителия, форма клеток которого непостоянна и изменяется в зависимости от функционального состояния органов, которые он выстилает (см. ниже).

Многослойные плоские эпителии — наиболее распространенный вид многослойных эпителиев в организме человека. Они, в свою очередь, подразделяются (в зависимости от наличия или отсутствия рогового слоя) на (а) *ороговевающие* и (б) *неороговевающие*.

Поддержание целостности многослойных эпителиев обеспечивается тем, что эпителиоциты непрерывно образуются в самом глубоком (*базальном*) слое благодаря делению малодифференцированных камбиальных клеток, затем смещаются в вышележащие слои, подвергаются *дифференцировке* и в конечном итоге *слущиваются (десквамируют)* с поверхности пласта.

Процессы пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток регулируются рядом биологически активных веществ, часть которых выделяется клетками подлежащей соединительной ткани. Наиболее важными из них являются *цитокины*, в частности, *эпидермальный фактор роста (ЭФР)*, *интерлейкины (ИЛ) -1 и -6*, *инсулиноподобные факторы роста I и II*, *трансформирующий фактор роста-α (ТФРα)*, а также *витамины А и D*. В гормонально-зависимых органах на них

вливают соответствующие *гормоны*. Дифференцировка эпителиоцитов сопровождается изменением экспрессии синтезируемых ими цитокератинов, образующих промежуточные филаменты.

Клиническое значение изучения факторов, *регулирующих пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов*, связано с выявлением их роли в патогенезе различных заболеваний, а также с возможностью их применения для *воздействия на ткани in vivo и in vitro*. Так, благодаря методам *тканевой инженерии* путем стимуляции развития фрагментов кожного эпителия в условиях *in vitro* в течение сравнительно короткого времени удается получить его пласты, достаточные по площади для *аутотрансплантации* (пересадке в пределах собственного организма), например, при обширных ожогах, язвах и пролежнях.

Десквамация клеток (в *ороговевающем эпителии* — *роговых чешуек*) с поверхности эпителиального пласта выполняет роль важного *защитного механизма* многослойных эпителиев, так как она обеспечивает постоянное удаление прикрепившихся к ним патогенных микроорганизмов, потенциально способных осуществить внедрение (*инвазию*) в эпителий и подлежащие ткани. Механизмом десквамации удаляются и заменяются новыми наиболее поверхностные клетки, поврежденные механически и химически и уже неспособные выполнять барьерную функцию.

Многослойный плоский ороговевающий эпителий образует наружный слой кожи (*эпидермис*), покрывает поверхность некоторых участков *слизистой оболочки полости рта*. Он состоит из пяти слоев: (1) *базального*, (2) *шиповатого*, (3) *зернистого* (4) *блестящего* и (5) *рогового* (рис. 5-10 и 5-11).

1. Базальный слой образован клетками кубической или призматической формы, лежащими на базальной мембране. Для них характерно овальное ядро с одним или двумя ядрышками и базофильная цитоплазма, содержащая хорошо развитые органеллы, многочисленные промежуточные *кератиновые филаменты* (*тонофиламенты*).

Основные функции базального слоя: а) содержит *камбиальные элементы* эпителия; б) обеспечивает *прикрепление* эпителия к подлежащей соединительной ткани (его клетки связаны с соседними эпителиоцитами *десмосомами*, а с базальной мембраной — *полудесмосомами*). Помимо десмосом между эпителиоцитами имеются *щелевые и плотные соединения*.

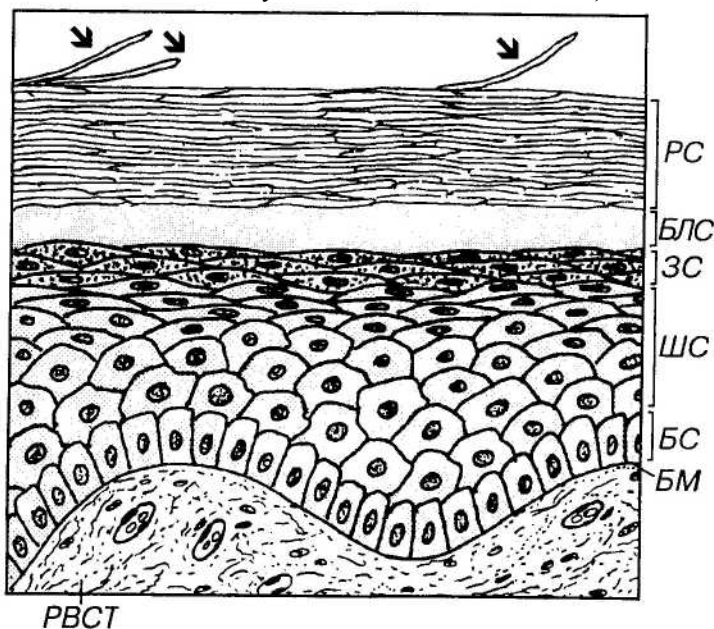


Рис. 5-10. Многослойный плоский ороговевающий эпителий (эпидермис) — вид на гистологическом препарате. БМ — базальная мембрана, БС — базальный слой, ШС — шиповатый слой, ЗС — зернистый слой, БЛС — блестящий слой, РС — роговой слой. Десквамирующие роговые чешуйки показаны стрелками.

2. Шиповатый слой образован крупными клетками неправильной формы, связанными друг с другом десмосомами в области многочисленных отростков (*"шипов"*), которые содержат *пучки тонофиламентов*. В глубоких частях слоя могут встречаться отдельные делящиеся клетки. По мере приближения к зернистому слою клетки из полигональных постепенно становятся уплощенными.

3. Зернистый слой — сравнительно тонкий, образован уплощенными (веретеновидными на разрезе) клетками. Ядро — плоское, с конденсированным хроматином, цитоплазма содержит многочисленные тонофиламенты и *гранулы* двух типов: а) *кератогиалиновые* — крупные (0.5-1 мкм), базофильные (электронно-плотные), неправильной формы, содержащие *профилаггрин* — важный компонент, необходимый для последующего образования рогового вещества (*кератина*). Профилаггрин является предшественником *филаггрина* — белка, организующего агрегацию кератиновых промежуточных филаментов в крупные комплексы — *макрофибриллы*. Он служит своеобразным матриксом, в который погружаются тонофиламенты.

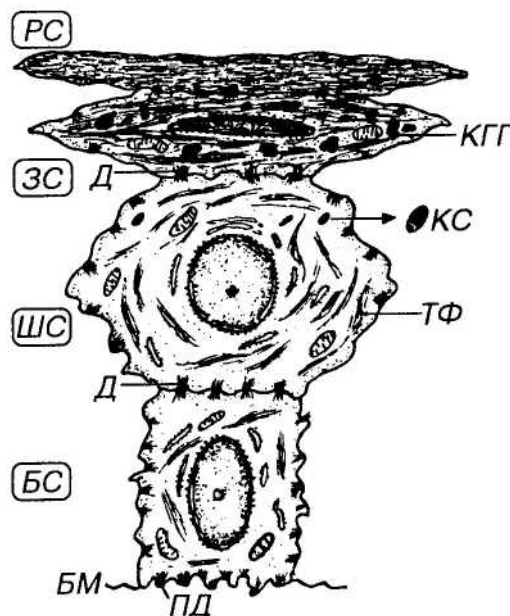


Рис. 5-11. Ультраструктурная организация многослойного плоского ороговевающего эпителия. БМ — базальная мембрана, БС — базальный слой, ШС — шиповатый слой, ЗС — зернистый слой, РС — роговой слой, ТФ — тонофиламенты, КС — кератиносомы, КГГ — кератогиалиновые гранулы, ПД — полудесмосомы, Д — десмосомы.

б) *пластинчатые (кератиносомы)* — мелкие, удлинённые, размером около 250 нм (видны только под электронным микроскопом), с пластинчатой структурой. Образуются еще в наружных отделах шиповатого слоя. Содержат ряд ферментов и липидов, которые при экзоцитозе гранул (в наружных отделах зернистого слоя) выделяются в межклеточное пространство, обеспечивая барьерную функцию и водонепроницаемость эпителия.

По мере приближения к роговому слою клетки зернистого слоя претерпевают резкие изменения, подвергаясь ороговению (см. ниже).

4. Блестящий слой выражен только в эпителии толстой кожи, покрывающей ладони и подошвы. Он представляет собой зону перехода от живых клеток зернистого слоя к чешуйкам рогового слоя, не обладающим признаками живых клеток. На гистологических препаратах он имеет вид узкой оксифильной гомогенной полоски и состоит из уплощенных клеток, превращающихся в роговые чешуйки. На электронно-микроскопическом уровне этот слой обычно не выделяется. В блестящем слое завершаются процессы ороговения (в эпителии тонкой кожи, где этот слой не выражен, они происходят при переходе из зернистого слоя в роговой).

Процесс ороговения эпителия заключается в превращении его живых эпителиальных клеток в роговые чешуйки — механически прочные и химически устойчивые *постклеточные структуры*, образующие в совокупности *роговой слой эпителия*, который обладает защитными свойствами. Хотя собственно формирование роговых чешуек происходит в наружных отделах зернистого слоя или в блестящем слое, синтез веществ, обеспечивающих ороговение, осуществляется еще в шиповатом слое.

Основные процессы, происходящие в клетках в ходе ороговения:

- (1) *изменение формы* — клетки резко уплощаются, приобретая шестиугольную форму;
- (2) *сборка и стабилизация пучков кератиновых промежуточных филаментов*, образующих сети в цитоплазме и составляющих 80% ее массы. Процесс организации сетей филаментов с формированием их крупных пучков (*макрофиламентов*) обеспечивается *филаггрином*, который по его завершении разрушается. Последующая стабилизация системы филаментов осуществляется путем формирования межмолекулярных *дисульфидных связей*. Кератиновые филаменты присутствуют в клетках, начиная с базального слоя, филаггрин в виде неактивного предшественника (профилаггрина) впервые обнаруживается в кератогиалиновых гранулах зернистого слоя;
- (3) *образование оболочки роговой чешуйки* — плотной, механически прочной и химически устойчивой белковой структуры — происходит путем упорядоченного отложения ряда белков (*инволюкрина, цистатина-а, лорикрина и др.*) на внутренней поверхности плазмолеммы с образованием между ними многочисленных ковалентных связей. Сборка оболочки роговой чешуйки катализируется ферментом *трансглутаминазой* (который, как и инволюкрин — его главный субстрат и основной компонент оболочки — впервые обнаруживается в шиповатом слое).
- (4) *полное ферментное разрушение остальных структур цитоплазмы и ядра*;
- (5) *дегидратация цитоплазмы* (с потерей 70% массы клетки).

5) Роговой слой — наиболее поверхностный — имеет максимальную толщину в эпителии кожи (*эпидермисе*) в области ладоней и подошв. Он образован плоскими *роговыми чешуйками* с резко утолщенной плазмолеммой (*оболочкой*), не содержащими ядра и органелл и заполненными сетью из толстых пучков кератиновых филаментов, погруженных в плотный матрикс. Роговые чешуйки в течение определенного времени сохраняют связи друг с другом и удерживаются в составе пластов благодаря частично сохранным десмосомам, а также взаимному проникновению *бороздок и гребешков*, образующих ряды на поверхности соседних чешуек. В наружных частях слоя десмосомы полностью разрушаются, и роговые чешуйки

слизиваются с поверхности эпителия.

Многослойный плоский неороговевающий эпителий покрывает поверхность *роговицы глаза, конъюнктивы, слизистых оболочек полости рта (частично), глотки, пищевода, влагалища, влагалищной части шейки матки, части мочеиспускательного канала.* Он образован тремя слоями клеток: (1) базальным, (2) шиповатым (промежуточным) и (3) поверхностным (рис. 5-12 и 5-13).

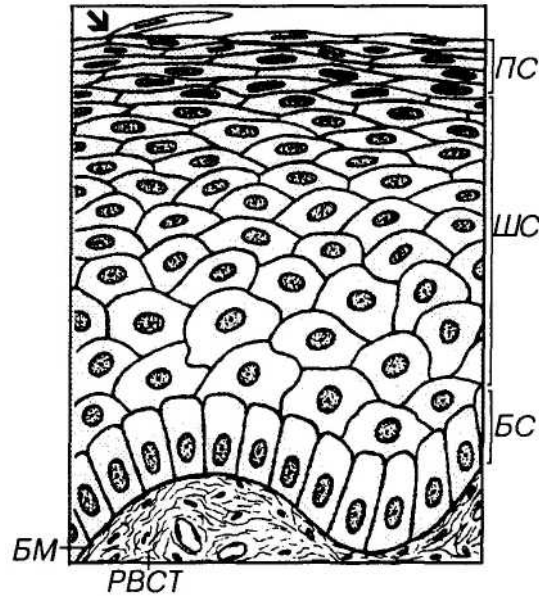


Рис. 5-12. Многослойный плоский неороговевающий эпителий (влагалище) — вид на гистологическом препарате. БМ — базальная мембрана, БС — базальный слой, ШС — шиповатый слой, ПС — поверхностный слой. Десквамирующая клетка поверхностного слоя показана стрелкой.

1) **Базальный слой** аналогичен по строению и функции соответствующему слою ороговевающего эпителия.

2) **Шиповатый (промежуточный) слой** образован крупными полигональными клетками, которые по мере приближения к поверхностному слою уплощаются. Их цитоплазма заполняется многочисленными тонофиламентами, которые располагаются в ней *диффузно*, не образуя крупных пучков. В клетках наружных отделов этого слоя накапливается *кератогиалин* в виде *мелких округлых гранул*.

3) **Поверхностный слой** нерезко отделен от шиповатого. Он образован уплощенными клетками, содержащими рыхло распределенные цитокератиновые филаменты, которые по химическому составу отличаются от таковых в роговых чешуйках. Содержание органелл снижено по сравнению с таковым в клетках шиповатого слоя, плазмолемма утолщена, межклеточные пространства редуцированы. Ядро — светлое (*везикулярное*) или темное, с плохо различимыми гранулами хроматина (*пикнотическое*). Механизмом *десквамации* клетки этого слоя постоянно удаляются с поверхности эпителия.

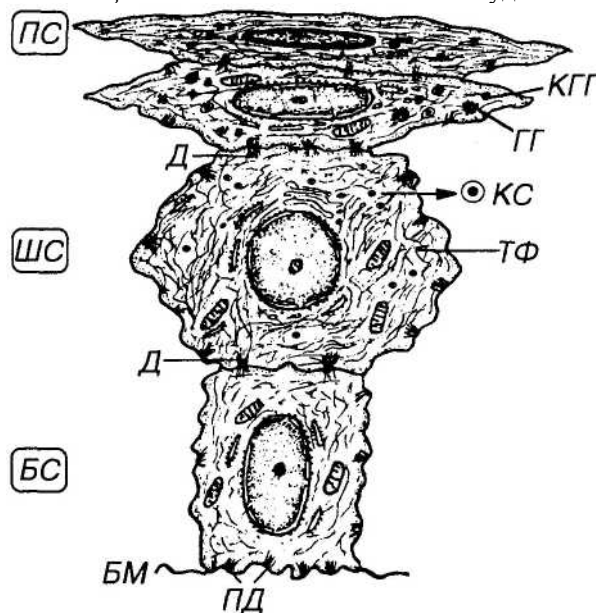


Рис. 5-13. Ультраструктурная организация многослойного плоского неороговевающего эпителия. БМ — базальная мембрана, БС — базальный слой, ШС — шиповатый слой, ПС — поверхностный слой, ТФ — тонофиламенты, КС — кератиносомы, КГГ — кератогиалиновые гранулы, ПД — полудесмосомы, Д — десмосомы, ГГ — гранулы гликогена.

Многослойный кубический эпителий в организме человека встречается редко. Он сходен по строению с многослой-

ным плоским эпителием, но клетки поверхностного слоя в нем имеют кубическую форму. Такой эпителий образует *стенку крупных фолликулов яичника, выстилает протоки потовых и сальных желез кожи.*

Многослойный призматический эпителий, как и многослойный кубический, у человека встречается редко. Он выстилает некоторые участки мочеиспускательного канала, крупные выводные протоки слюнных и молочных желез (частично). Такой эпителий обнаруживается в участках резкого перехода многослойного плоского эпителия в однослойный многоярусный и образует узкую зону между этими эпителиями (например, в глотке и гортани).

Переходный эпителий — особый вид многослойного эпителия, который выстилает большую часть мочевыводящих путей (чашечки, лоханки, мочеточники и мочевого пузыря, часть мочеиспускательного канала), отчего его называют также *уротелием*. Форма клеток этого эпителия и толщина всего эпителиального пласта зависят от функционального состояния (степени растяжения) органа. Переходный эпителий образован тремя слоями клеток: *базальным, промежуточным и поверхностным* (рис. 5-14).

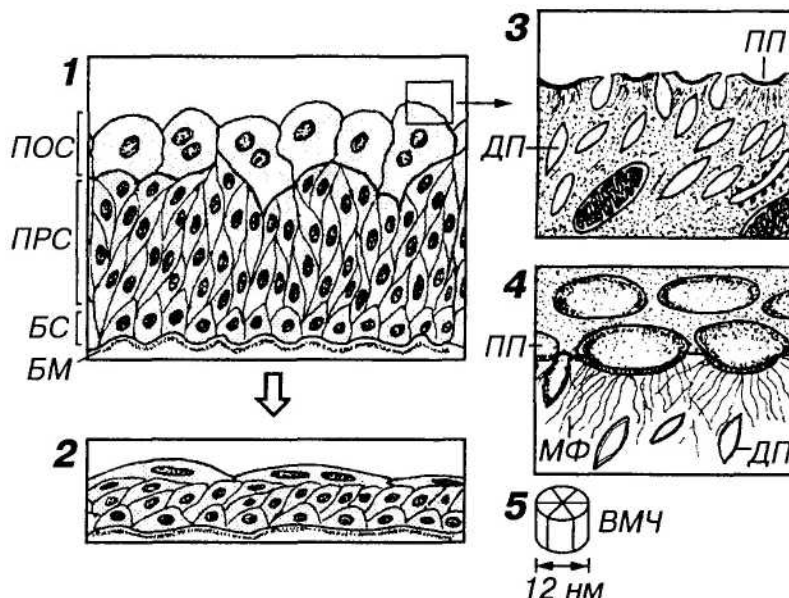


Рис. 5-14. *Переходный эпителий*. 1 — в состоянии покоя, 2 — в состоянии растяжения, 3 — участок цитоплазмы апикальной части фасеточной клетки на срезе, 4 — то же в объемном изображении, 5 — внутри мембранная частица (ВМЧ), входящая в состав пластинок плазмолеммы (ПП) фасеточной клетки. БМ — базальная мембрана, БС — базальный слой, ПРС — промежуточный слой, ПОС — поверхностный слой (образован фасеточными клетками), ДП — дисковидные пузырьки, МФ — микрофиламенты.

(1) **базальный слой** образован мелкими клетками, имеющими на срезе преимущественно треугольную форму и своим широким основанием прилежащими к тонкой базальной мембране;

(2) **промежуточный слой** состоит из удлинённых клеток, более узкой частью направленных к базальному слою и черепицеобразно накладывающихся друг на друга;

(3) **поверхностный слой** образован крупными одноядерными полиплоидными или двухядерными *поверхностными (фасеточными) клетками*, которые в наибольшей степени изменяют свою форму при растяжении эпителия (от округлой до плоской). Этому способствует формирование в апикальной части цитоплазмы этих клеток в состоянии покоя многочисленных *инвагинаций плазмолеммы* и особых *дисковидных (веретеновидных на срезах) пузырьков* (длиной 0.3-0.8 мкм и шириной 0.12-0.18 мкм) — резервов плазмолеммы, которые встраиваются в нее по мере растяжения клетки. Формированию инвагинаций плазмолеммы способствуют многочисленные микрофиламенты, которые прикрепляются к ее особым участкам — *пластинкам плазмолеммы*.

Пластинки плазмолеммы — утолщенные, сравнительно ригидные и малопроницаемые для воды полигональные участки апикальной плазмолеммы площадью 0.05-0.25 мкм², которые в совокупности занимают до 75% ее поверхности. Пластинки содержат скопления *внутримембранных белковых частиц* размером около 12 нм, каждая из которых образована шестью субъединицами диаметром 5 нм. Пластинки плазмолеммы располагаются в виде "бульжной мостовой" (за тем лишь исключением, что каждая из них представляет собой не выпячивание, а вдавление на ее поверхности). Они разделены более гибкими участками плазмолеммы, не содержащими белковых частиц, которые способствуют образованию складок плазмолеммы. Мембрана, образующая пластинки плазмолеммы, собирается в комплексе Гольджи и транспортируется в апикальную плазмолемму посредством дисковидных пузырьков. Предполагают, что наличие указанных пластинок в апикальной плазмолемме поверхностных клеток и плотных соединений между латеральными поверхностями этих клеток обеспечивает непроницаемость переходного эпителия для воды. Это свойство данного эпителия имеет важнейшее функциональное значение, поскольку благодаря ему гипертоническая моча (накапливающаяся в мочевом пузыре) не разводится изотонической жидкостью из кровеносных сосудов подлежащей соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки.

Альтернативные представления о строении переходного эпителия основаны на данных некоторых исследователей, согласно которым клетки его промежуточного и даже поверхностного слоев своими тонкими отростками контактируют с ба-

зальной мембраной. В соответствии с такими представлениями, переходный эпителий следует считать не многослойным, а особым видом однослойного многоядного.

ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИЕВ

Гистогенетическая классификация эпителиев разработана акад. Н. Г. Хлопиным и выделяет *пять основных типов эпителия, развивающихся в эмбриогенезе из различных тканевых зачатков* (см. ниже).

Гистогенетическая классификация эпителиев (по Н. Г. Хлопину)

Гистогенетический тип эпителия	Эмбриональные зачатки — источники развития эпителия
1. <i>Эпидермальный</i> 2. <i>Энтеродермальный</i> 3. <i>Целонефродермальный</i> 4. <i>Ангиодермальный</i> 5. <i>Эпендимоглиальный</i>	эктодерма, прехордальная пластинка кишечная энтодерма целомическая выстилка, нефротом ангиобласт нервная трубка

1. Эпителии эпидермального типа развиваются из *эктодермы и прехордальной пластинки*, которая также обладает эктодермальной детерминацией. Самым типичным представителем данного тканевого типа служит эпителий кожи (*эпидермис*), наиболее общей функцией — *защитная*, самым характерным морфологическим признаком — *многослойность* или *многорядность* (последняя при повреждении эпителия может сменяться многослойностью).

К эпидермальному типу помимо эпидермиса относят эпителии, выстилающие полость рта, глотки, пищевода, воздухоносных путей и респираторного отдела легких, мочевыводящих путей, влагалища, роговицу глаза. Эпителии эпидермального типа образуют железы кожи и железы, связанные с указанными выше слизистыми оболочками, функционально ведущую ткань крупных слюнных и молочных желез, ряда эндокринных желез (аденогипофиза, щитовидной и околощитовидных желез), эпителиальную основу тимуса. Некоторые авторы относят эпителии — производные прехордальной пластинки не к эпидермальному, а к энтеродермальному тканевому типу.

2. Эпителии энтеродермального типа (от греч. enteron — кишка) являются производными *кишечной энтодермы*. Самым типичным представителем этих эпителиев служит *эпителий кишки*, наиболее типичными функциями — *всасывание и (или) секреция*, самым характерным морфологическим признаком — *однослойность*. Эпителии энтеродермального типа образуют выстилку желудочно-кишечного тракта, а так же все связанные с ней железы (от самых мелких, расположенных в его стенке, до самых крупных — печени и поджелудочной железы).

3. Эпителии целонефродермального типа (от греч. coelom — целом, полость тела и nephros — почка) развиваются из *целомической выстилки и нефротомы*. Их строение весьма разнообразно; наиболее часто они образуют *однослойные однорядные* выстилки, но встречаются также *однослойные многорядные* (например, в семявыносящих путях, предстательной железе) и *многослойные* (например, в фолликулах яичника). Функции этих эпителиев связаны с процессами *секреции, экскреции и всасывания*; они выполняют также *барьерную* функцию. К эпителиям целонефродермального типа относят *мезотелий* (однослойный плоский эпителий, образующий выстилку полостей тела и входящий в состав серозных оболочек), эпителий нефрона, семявыносящих путей, выстилки маточных труб, матки, шеечного канала. Эти эпителии входят в состав яичника (фолликулярные клетки, зернистые лютеоциты) и яичка (суспенгоциты, или клетки Сертоли), образуют функционально ведущую ткань предстательной железы и коркового вещества надпочечника.

4. Эпителий ангиодермального типа (от греч. angion — сосуд) являются производными особого эмбрионального зачатка *ангиобласта*, который располагается среди клеток мезенхимы и дает начало выстилке кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердца. Единственным представителем данного типа служит *эндотелий*, который обычно является однослойным плоским эпителием. Исключение составляют выстилки сосудов с особыми функциональными свойствами — *(а) посткапиллярных венул с высоким (кубическим) эндотелием* в органах иммунной системы, *(б) синусов селезенки* с палочковидными эндотелиальными клетками. Функции эндотелия многообразны: он участвует в процессах двустороннего транспорта веществ и клеток между кровью и другими тканями, регуляции свертывания крови и тонуса сосудов, секретирует биологически активные вещества, обеспечивает новообразование сосудов (*ангиогенез*).

5. Эпителии эндимоглиального типа — особые ткани нейрального происхождения, выполняющие в нервной системе опорную, разграничительную и секреторную функции, имеющие строение эпителия и относящиеся к так называемой *эндимной глии*, давшей им свое название (от греч. *ependyma* — верхняя одежда и *glia*, или *neuroglia* -нервный клей, т.е. ткань, связывающая элементы нервной системы). Этот эпителий выстилает центральный канал спинного мозга и желудочки головного мозга, участвуют в выработке спинномозговой жидкости (см. главу 14). Он образован одним слоем кубических или призматических клеток, которые часто имеют реснички на апикальной поверхности и длинный базальным отросток. По мнению некоторых авторов, эпителии эндимоглиального типа образуют также выстилки мозговых оболочек, входят в состав органов чувств (равновесия, слуха, зрения) и, возможно, нервных стволов (формируя периневрий).

ЖЕЛЕЗЫ

Железы выполняют секреторную функцию, вырабатывая и выделяя разнообразные продукты (*секреты*), обеспечивающие различные функции организма. Большинство желез образовано *эпителиальной тканью (железистым эпителием)*, хотя той или иной способностью к секреции обладают все ткани.

Строение и гистофизиология желез

Железистые клетки (гандулоциты — от лат. *glandula* — железа и *kytos*, или *cytos* — клетка) специализированы на выработке секретов, поэтому для них характерны все признаки клеток с активно протекающими синтетическими процессами (рис. 5-15).

Ядро гандулоцитов — обычно крупное, с преобладанием *эухроматина*, одним или несколькими крупными *ядрышками*. Его положение в клетке может изменяться в разные фазы секреторного цикла (см. ниже), например, оно может смещаться к базальному полюсу при накоплении секреторных гранул в апикальном.

Цитоплазма гандулоцитов содержит мощно развитый *синтетический аппарат*, морфологические и функциональные особенности которого зависят от химической природы продуцируемого секрета (см. главу 3). Процессы синтеза и выделения веществ требуют значительного количества энергии, которая вырабатывается большим числом митохондрий, находящихся в цитоплазме. Избыток синтезируемых продуктов часто удаляется внутриклеточным механизмом *кринофагии*, что обусловлено хорошим развитием лизосомального аппарата. Распределение органелл в цитоплазме клеток желез неравномерно в связи с их выраженной *полярностью*.

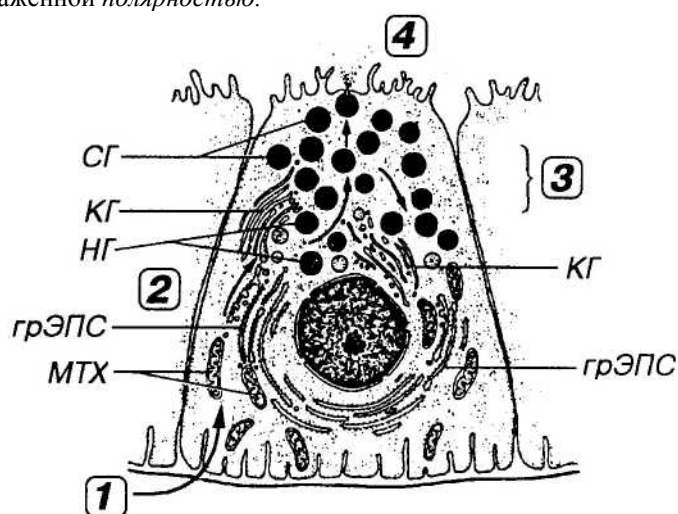


Рис. 5-15. Структурно-функциональная организация железистой клетки в секреторном цикле. 1 — фаза поглощения исходных веществ, 2 — фаза синтеза секрета, 3 — фаза накопления синтезированного продукта, 4 — фаза выведения секрета. МТХ — митохондрии, КГ — комплекс Гольджи, НГ- незрелые гранулы, СГ — секреторные гранулы (зрелые).

Секреторный цикл. Процесс секреции в железистых клетках протекает *циклически* и включает *четыре фазы*, которые могут в различной степени взаимно перекрываться: (1) *фазу поглощения исходных веществ*, (2) *фазу синтеза секрета*, (3) *фазу накопления синтезированного продукта*, (4) *фазу выведения секрета* (см. рис. 5-15).

1. Фаза поглощения исходных веществ, служащих *субстратами* для синтеза секреторного продукта, обеспечивается высокой активностью *транспортных механизмов*, связанных с плазмолеммой *базального полюса* клетки, через который указанные вещества поступают из крови. В некоторых клетках субстраты для синтеза могут в значительных количествах запасаться в цитоплазме (например, в виде липидных капель в стероид-продуцирующих клетках).

2. Фаза синтеза секрета связана с процессами транскрипции и трансляции, деятельностью грЭПС и комплекса Голь-

джи (для белковых секретов), аЭПС и митохондрий с тубулярно-везикулярными кристами (для стероидных веществ). Синтезированный продукт в комплексе Гольджи или внутри секреторных гранул нередко претерпевает *пост трансляционные изменения*, обусловленные действием различных ферментов ("дозревает").

3. Фаза накопления синтезированного продукта в цитоплазме железистых клеток обычно проявляется нарастанием содержания *секреторных гранул*, которые в некоторых случаях могут укрупняться, сливаясь друг с другом. Переполнению цитоплазмы секреторными гранулами препятствует механизм лизосомального разрушения их избытка — *кринофагия*. Скопления гранул располагаются преимущественно у *апикального полюса клеток экзокринных желез* и у *базального* — в клетках *эндокринных желез* (см. ниже). Некоторые виды синтезированных продуктов (например, стероидные гормоны) не накапливаются в цитоплазме железистых клеток, а по мере образования, по-видимому, сразу же из нее выводятся.

4. Фаза выведения секрета может осуществляться несколькими механизмами (см. ниже). Наиболее часто происходит *экзоцитоз* содержимого секреторных гранул путем слияния мембраны их гранул с плазмолеммой и выделения синтезированного продукта за пределы клетки. Встроенная в плазмолемму мембрана секреторных гранул затем отделяется из нее в цитоплазму механизмом *эндоцитоза* и возвращается в комплекс Гольджи для повторного использования (*реутилизации, или рециклирования*). Некоторые секреты (например, стероидные или тиреоидные гормоны) выделяются из клетки механизмами *диффузии*.

Классификация желез

Существует несколько классификаций желез, которые основаны на учете различных признаков. Железы подразделяются:

1) по числу клеток (рис. 5-16) — на *одноклеточные* (например, бокаловидные клетки, клетки диффузной эндокринной системы) и *многоклеточные* (большинство желез);

2) по уровню организации — на *входящие в состав различных органов* в качестве их компонентов (например, железы слизистых оболочек) или являющиеся *самостоятельными анатомически оформленными органами* (например, крупные слюнные железы, печень, поджелудочная железа, щитовидная железа и др.);

3) по расположению (относительно эпителиального пласта) — на *эндоэпителиальные* и *экзоэпителиальные*, т.е. лежащие в пределах эпителиального пласта или вне его, соответственно (см. рис. 5-16). Большинство желез относится к *экзоэпителиальным*;

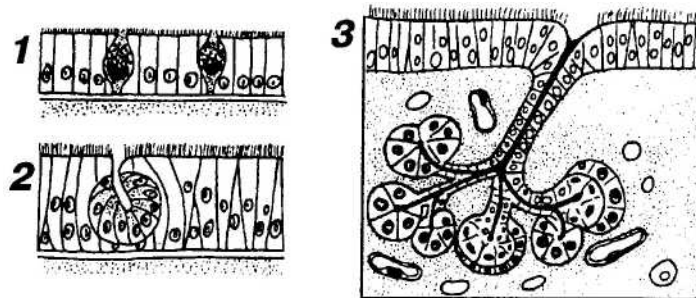


Рис. 5-16. Классификация экзокринных желез в зависимости от количества клеток, входящих в их состав, и расположения по отношению к эпителиальному пласту. 1 — одноклеточные эндоэпителиальные железы (бокаловидные клетки); 2- многоклеточная эндоэпителиальная железа (слизистой оболочки полости носа); 3- многоклеточная экзоэпителиальная железа (слизистой оболочки трахеи или бронхов).

4) по месту (направлению) выведения секрета — на *эндокринные* (выделяющие секреторные продукты, называемые гормонами, в кровь) и *экзокринные* (выделяющие секреты на поверхность тела или в просвет внутренних органов);

5) по механизму (способу) выведения секрета (рис. 5-17) на *мерокринные* (без нарушения структуры клетки), *апокринные* (с отделением в секрет части апикальной цитоплазмы) и *голокринные* (с полным разрушением клеток и выделением их фрагментов в секрет). В организме человека большинство желез относится к *мерокринным*; апокринных желез немного (например, часть потовых и молочные), к голокринным относятся лишь сальные железы. В клетках некоторых желез выведение секрета осуществляется одновременно двумя механизмами — апокринным и мерокринным.

6) по химическому составу вырабатываемого секрета — на *белковые (серозные), слизистые, смешанные (белково-слизистые), липидные* и др. Характеристики (5) и (6) используются преимущественно в отношении экзокринных желез.

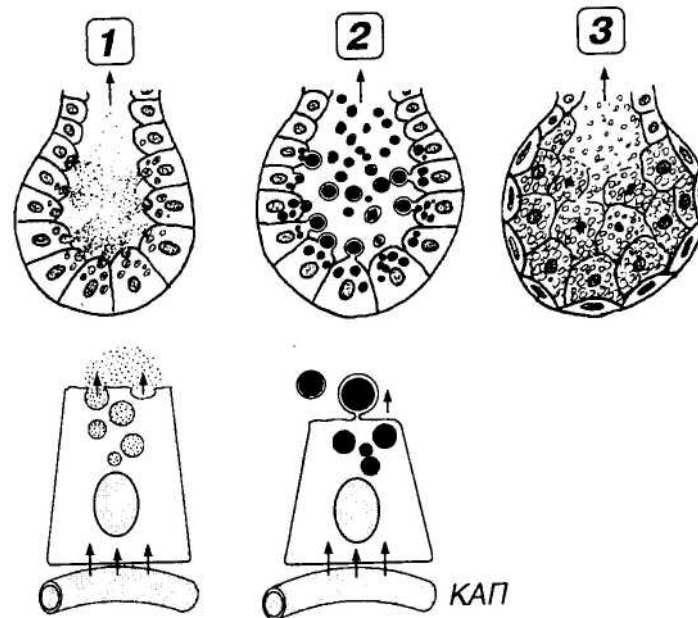


Рис. 5-17. Классификация экзокринных желез в зависимости от механизмов выведения секрета из glanduloцитов. 1 — мерокринная железа (секреция осуществляется без нарушения структуры клетки): секреторные продукты, накопившиеся в гранулах, выводятся из клеток после слияния мембраны гранул с плазмолеммой апикальной части клетки; 2 — апокринная железа (секреция осуществляется с отделением в секрет части апикальной цитоплазмы, содержащей накопленный секреторный продукт). Под рисунками концевых отделов показаны железистые клетки, захватывающие вещества, необходимые для синтеза секрета, из капилляров (КАП) и выделяющие готовые продукты механизмами мерокринной или апокринной секреции, соответственно; 3 — голокринная железа (секреция осуществляется с полным разрушением клеток и выделением их фрагментов в секрет). Убыль зрелых клеток вследствие цитолиза уравнивается активным размножением камбиальных клеток, расположенных на базальной мембране.

Эндокринные железы (железы внутренней секреции) продуцируют *гормоны* — вещества *различной* химической природы, циркулирующие в крови в низких концентрациях и обладающие высокой биологической активностью. Эндокринные железы имеют различное строение и уровень организации — от *одноклеточных* (элементы диффузной эндокринной системы) до сравнительно *крупных органных образований* (например, щитовидная железа, надпочечники, гипофиз, эпифиз). Синтезированные клетками эндокринных желез продукты (гормоны) выводятся через *базальный полюс клетки*; выводные протоки в таких железах отсутствуют.

Экзокринные железы вырабатывают *разнообразные* по химической природе и функциональному значению секреты и так же, как и эндокринные железы, различаются по строению и уровню организации. В экзокринных железах выделяют (1) *концевые (секреторные) отделы* и (2) *выводные протоки*.

1. Концевые (секреторные) отделы состоят из *железистых клеток*, которые продуцируют *секрет*. В некоторых железах, образованных эпителиями эпидермального типа (например, потовых, молочных, слюнных), концевые отделы помимо железистых клеток содержат особые отростчатые *миоэпителиальные клетки* — видоизмененные эпителиоциты с развитым сократительным аппаратом. Миоэпителиальные клетки своими отростками охватывают снаружи железистые и, сокращаясь, способствуют выведению секрета из концевого отдела.

2. Выводные протоки связывают концевые отделы с покровными эпителиями и обеспечивают выделение синтезированных продуктов на поверхность тела или в полость органов. Как правило, их клетки не обладают секреторной функцией, хотя могут влиять на конечный состав выводимого секрета, в частности, изменяя содержание ионов и воды (например, в потовых и слюнных железах). Мелкие протоки отдельных желез могут содержать миоэпителиальные клетки (в тех случаях, когда они имеются в концевых отделах). Во многих крупных железах выводные протоки образуют сложную *систему*, различные участки которой выполняют специализированные функции и обладают неодинаковым строением.

Разделение на концевые отделы и выводные протоки затруднено в некоторых железах (например, желудка, матки), так как все их клетки обладают свойствами секреторных.

Морфологическая классификация экзокринных желез основана на структурных признаках их концевых отделов и выводных протоков. Железы подразделяются (рис. 5-18):

- 1) **по форме концевых отделов** — на *трубчатые* и *альвеолярные* (сферические); при наличии обеих форм железы называются *трубчато-альвеолярными* или *альвеолярно-трубчатыми*;
- 2) **по ветвлению концевых отделов** — на *неразветвленные* и *разветвленные*;
- 3) **по ветвлению выводных протоков** — на *простые* (с неразветвленным протоком) и *сложные* (с разветвленными протоками).

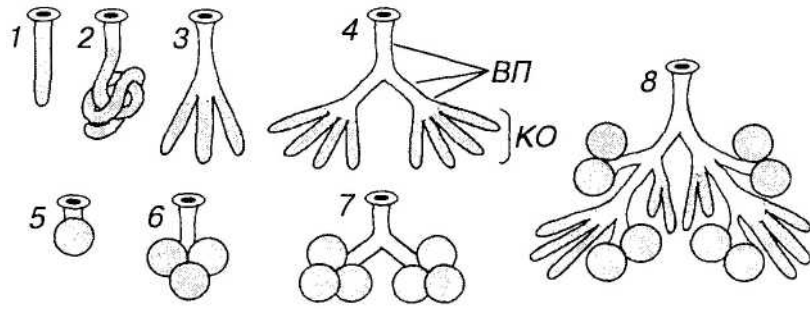


Рис. 5-18. Морфологическая классификация экзокринных желез (в зависимости от строения их конечных отделов и выводных протоков). 1 — простая неразветвленная трубчатая железа, 2 — простая неразветвленная трубчатая железа с конечным отделом в виде клубочка, 3 — простая разветвленная трубчатая железа, 4 — сложная разветвленная трубчатая железа, 5 — простая неразветвленная альвеолярная железа, 6 — простая разветвленная альвеолярная железа, 7 — сложная разветвленная альвеолярная железа, 8 — сложная разветвленная альвеолярно-трубчатая железа. КО -концевой отдел, ВП — выводной проток.

Развитие эндокринных и экзокринных желез на начальных этапах осуществляется сходным образом — путем формирования покровным эпителием тяжа, *внедряющегося* в подлежащую мезенхиму (рис. 5-19), которая оказывает на него *индуцирующее* воздействие. В дальнейшем этот тяж растет (и часто ветвится) вследствие интенсивного деления его клеток.

В экзокринных железах эпителиальные клетки, расположенные в дистальных участках этого тяжа, дифференцируясь, приобретают признаки секреторных клеток и формируют *концевые (секреторные) отделы*. Эпителиальные клетки проксимальной части тяжа образуют *выводные протоки* — систему трубочек, связывающих концевые отделы с покровным эпителием в области начального формирования закладки железы.

В эндокринных железах клетки дистальной части эпителиального тяжа дифференцируются в секреторные и вступают в связь с многочисленными формирующимися *сосудами*; проксимальная часть тяжа *разрушается*, вследствие чего эндокринная железа *утрачивает связь с покровным эпителием*, давшем начало ее закладке. При аномалиях развития такая связь может сохраняться, а проксимальная часть эпителиального тяжа — формировать подобие выводного протока (например, известны аномалии развития щитовидной железы, при которых она сохраняет связь с местом своей закладки — слепым отверстием языка — посредством ductus thyroglossus).

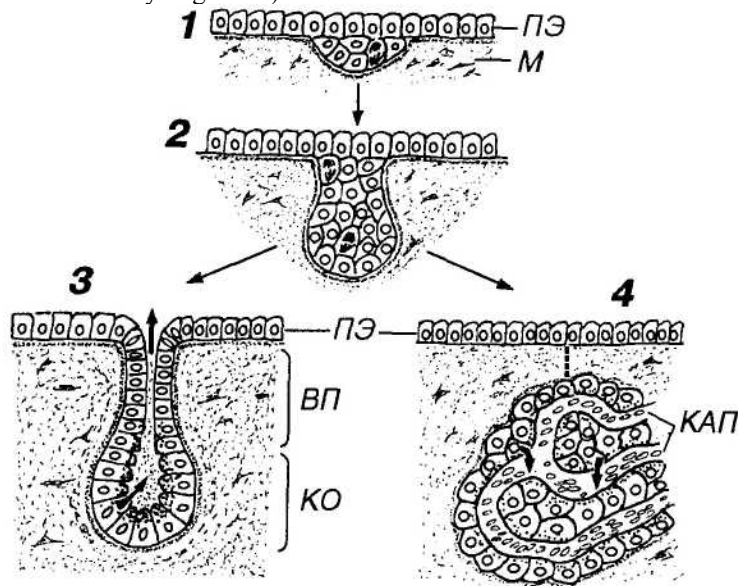


Рис. 5-19. Развитие эндокринных и экзокринных желез. 1 — формирование покровным эпителием (ПЭ) тяжа, врастающего в подлежащую мезенхиму (М); 2 — активный рост тяжа вследствие интенсивного деления его клеток; 3 — развитие экзокринной железы: дифференцировка эпителиальных клеток тяжа с образованием концевой части (КО) из его дистального участка и выводного протока (ВП), связывающего КО с ПЭ, из проксимальной части. Образующийся в КО секрет выделяется в его просвет, а далее посредством ВП — на поверхность ПЭ (стрелки); 4 — развитие эндокринной железы: дифференцировка клеток дистальной части эпителиального тяжа в секреторные и формирование ими связи с растущими капиллярами (КАП); разрушение проксимальной части тяжа (пунктир) и потеря связи эндокринной железы с ПЭ. Синтезированный продукт (гормон) выделяется в кровь (стрелка).

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ:

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Соединительные ткани представляет собой группу тканей с разнообразными морфофункциональными характеристиками, которые не граничат с внешней средой и полостями тела, образуют внутреннюю среду организма и поддерживают ее постоянство (отчего они были названы акад. А. А. Заварзиным тканями внутренней среды).

Общие признаки соединительных тканей:

(1) развитие в эмбриональном периоде из общего источника — мезенхимы, которая является полипотентным и гетерогенным зачатком. Полипотентность мезенхимы определяется образованием из нее ряда различных тканей. Гетерогенность (неоднородность) мезенхимы проявляется в неодинаковом происхождении ее клеток, которые, формируя те или иные ее участки, по-видимому, уже детерминированы в направлении развития различных тканей;

(2) высокое содержание межклеточного вещества. Межклеточное вещество, являясь совокупным продуктом деятельности клеток, отражает особенности их биосинтетических процессов в различных видах соединительных тканей. В некоторых тканях оно играет функционально ведущую роль (например, в хрящевых и костных, где его прочность обеспечивает выполнение опорной функции тканей). Состав, биологические и физико-химические свойства межклеточного вещества соединительных тканей очень разнообразны — например, оно жидкое в крови и лимфе, желеобразное в слизистой ткани и твердое в костной.

Функции соединительных тканей. Наиболее общая функция всех соединительных тканей — поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостатическая); она включает многообразные частные функции, к которым относятся:

- Трофическая (обеспечение других тканей питательными веществами);
- Дыхательная (обеспечение газообмена в других тканях);
- Регуляторная (влияние на деятельность других тканей посредством биологически активных веществ и контактных взаимодействий);
- Защитная (обеспечение разнообразных защитных реакций);
- Транспортная (обуславливает все предыдущие, так как обеспечивает перенос питательных веществ, газов, регуляторных веществ, защитных факторов и клеток);
- Опорная, механическая — (а) формирование стромы различных органов — совокупности поддерживающих и опорных элементов для других тканей (сочетается со всеми предыдущими функциями, так как соединительная ткань стромы несет сосуды и опосредует обмен веществ между кровью и другими тканями); (б) образование капсул различных органов, связанных со стромальными элементами; (в) образование (в качестве функционально ведущих тканей) органов, выполняющих роль опорных и защитных элементов в организме (сухожилий, связок, хрящей, костей).

КЛАССИФИКАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Классификация соединительных тканей выделяет среди них пять подгрупп (см. схему).

1. **Кровь, лимфа** — своеобразные соединительные ткани с жидким межклеточным веществом (плазмой), в котором находятся разнообразные (в особенности, в крови) клетки (лейкоциты) и постклеточные структуры (эритроциты, тромбоциты). Эти ткани выполняют разнообразные функции, связанные с транспортом веществ, дыханием и защитными реакциями (см. главы 7 и 8). Характерной особенностью лейкоцитов является то, что они пребывают в крови лишь в течение сравнительно короткого времени (обычно ограниченного несколькими часами или днями), после чего мигрируют в различные ткани (в первую очередь, в соединительные), где и выполняют свои функции. Некоторые их виды (лимфоциты) способны повторно мигрировать между этими тканями, лимфой и кровью (рециркулировать). Указанные особенности жизненного цикла лейкоцитов свидетельствуют об условном характере их отнесения к клеткам крови (которая служит для них лишь временной транспортной средой) и неразрывном единстве крови с другими тканями организма.

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

1. Кровь, лимфа
2. Кроветворные ткани (а) лимфоидная (б) миелоидная
3. Волокнистые соединительные ткани (собственно соединительные ткани) а) рыхлая волокнистая соединительная ткань б) плотная волокнистая соединительная ткань • оформленная • неоформленная
4. Соединительные ткани со специальными свойствами а) жировая б) ретикулярная в) слизистая г) пигментная
5. Скелетные соединительные ткани а) хрящевые б) костные

2. Кроветворные ткани (лимфоидная, миелоидная) обеспечивают процессы *гемопоза* — постоянного образования форменных элементов крови, возмещающего их естественную убыль. Каждая из этих тканей обладает специфическими структурно-функциональными особенностями, обеспечивающими развитие *определенных* форменных элементов. Вместе с циркулирующей в сосудах кровью, тканями, в которых происходит разрушение форменных элементов, а также тканями, влияющими на состав крови, кроветворные ткани образуют в организме единую *систему крови* (см. главы 7 и 9).

3. Волокнистые соединительные ткани (собственно соединительные ткани) — наиболее типичные представители данной группы тканей, в межклеточном веществе которых ярко выражен *волокнистый компонент*. Подразделяются на несколько видов в зависимости от относительного объема, занимаемого в ткани межклеточным веществом и его свойств. Выделяют, в частности, *рыхлую волокнистую соединительную ткань* и *плотную волокнистую соединительную ткань*; последняя может быть *оформленной* или *неоформленной* (см. главу 10).

4. Соединительные ткани со специальными свойствами (жировая, ретикулярная, пигментная, слизистая) — выполняют разнообразные специализированные функции в организме. Частично сходны по строению с волокнистыми соединительными тканями, однако характеризуются резким преобладанием *специфических клеток* (например, жировая и пигментная ткани) или неволокнистых компонентов межклеточного вещества (слизистая ткань) — см. главу 11.

5. Скелетные соединительные ткани (хрящевые и костные) - характеризуются *плотным и прочным межклеточным веществом* (обызвествленным в костных тканях). Особое строение и свойства этого межклеточного вещества делают его *функционально ведущим* элементом указанных тканей и обеспечивают выполнение ими *опорных функций* по отношению к организму в целом (в составе скелета) или некоторым органам (например, хрящевая ткань образует опорные структуры в стенке воздухоносных путей) — см. главу 12.

КРОВЬ И ЛИМФА

КРОВЬ: ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Кровь — своеобразная жидкая ткань, относящаяся к группе *тканей внутренней среды*, которая циркулирует в сосудах благодаря ритмическим сокращениям сердца. На долю крови приходится 6-8% массы тела (4-6 л у взрослого человека). Кровь представляет собой часть сложной функциональной системы, в которую помимо нее входят органы: (1) кроветворения и кроверазрушения; (2) участвующие в синтезе содержащихся в крови белков; (3) отвечающие за водно-электролитный обмен; (4) осуществляющие нервную и гуморальную регуляцию качественного и количественного состава крови.

Анализ крови (включающий ее цитологическое и биохимическое исследование) благодаря простоте получения ее проб у больного и высокой диагностической ценности результатов получил широкое распространение в клинической медицине. Ни одна ткань организма не исследуется в диагностических целях так часто, как кровь.

Функции крови:

1. Транспортная — наиболее *универсальная* функция крови, связанная с обеспечением переноса разнообразных веществ. Включает ряд частных функций, к которым относятся:

- ◆ дыхательная — перенос газов (кислорода и углекислого газа) как в растворенном, так и в химически связанном состоянии;
- ◆ трофическая — перенос питательных веществ из участков их всасывания и накопления к тканям;
- ◆ экскреторная — удаление из тканей продуктов метаболизма и их выделение из организма (с мочой, образующейся в почках в качестве фильтрата крови);
- ◆ регуляторная — перенос гормонов, факторов роста и других биологически активных веществ, осуществляющих регуляцию разнообразных функций, к клеткам разных тканей; распределение тепла между органами и его выделение во внешнюю среду (терморегуляторная функция);

2. Гомеостатическая — поддержание постоянства внутренней среды организма, в том числе кислотно-щелочного и осмотического равновесия, водного баланса, температуры тела, биохимического состава тканевых жидкостей и др. (смыкается с регуляторной функцией);

3. Защитная — нейтрализация чужеродных антигенов, обезвреживание микроорганизмов неспецифическими и специфическими (иммунными) механизмами.

Выполнение кровью своих функций обеспечивается ее *циркуляцией в сосудистой системе*, что возможно лишь при ее нахождении в *жидком состоянии*. Однако вследствие таких свойств крови повреждение сосудов вызывает *кровотечение и кровопотерю*, масштабы которой подчас могут нести угрозу жизни человека. Избыточной кровопотере препятствует способность крови при повреждении сосудов *свертываться с образованием тромбов*, которые прекращают кровотечение, закрывая просвет сосудов.

Компоненты крови — включают (1) *форменные элементы (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты)* и (2) *плазму крови* — жидкое межклеточное вещество. При отстаивании или центрифугировании крови в пробирке (после внесения в нее антикоагулянтов — веществ, предотвращающих свертывание), происходит разделение крови на ее компоненты, что позволяет измерить их относительное содержание.

Гематокрит — показатель, оценивающий *долю объема крови, приходящуюся на форменные элементы* (преимущественно эритроциты, так как лейкоциты и тромбоциты занимают лишь около 1%). У взрослых мужчин он составляет 40-50%, у женщин — 35-45%, у новорожденных — 45-60%, у детей до 10 лет — 35%. Его *повышение* чаще всего отражает *обезвоживание* организма, а *снижение* — *уменьшение содержания эритроцитов в крови (анемию)*.

ПЛАЗМА КРОВИ

Плазма крови является средой, в которой взвешены форменные элементы; она содержит ряд *неорганических ионов и органических веществ*, обеспечивающих трофическую, регуляторную, защитную, гомеостатическую функции крови, а также обуславливающих ее свертывание, участвует в газообмене, содержит *буферные системы*, способствующие (вместе с буферной системой гемоглобина) поддержанию стабильных значений pH (около 7.36).

Состав плазмы крови: 90% воды, 9% органических веществ и 1% неорганических. Главные органические компоненты плазмы — белки (более 200 видов), которые обеспечивают ее вязкость, онкотическое давление, свертываемость, переносят различные вещества и выполняют защитные функции.

Основные белки плазмы:

альбумины — количественно преобладающие белки плазмы крови (по содержанию в 1.3-2.2 раза превосходят глобулины) — переносят ряд метаболитов, гормонов, ионов, поддерживают онкотическое давление крови;

глобулины (α- и β-) — переносят ионы металлов и липиды в форме липопротеинов; **γ-глобулины** представляют собой фракцию *антител* (иммуноглобулинов);

фибриноген — обеспечивает свертывание крови, превращаясь в нерастворимый белок *фибрин* под действием тромбина;

компоненты комплемента — участвуют в неспецифических защитных реакциях.

Выработка белков плазмы осуществляется клетками печени (за исключением γ-глобулинов, которые продуцируются плазматическими клетками).

Сыворотка крови — жидкость, остающаяся после свертывания крови. По своему составу она сходна с плазмой крови, однако в ней *отсутствуют фибриноген и факторы свертывания*.

ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Форменные элементы крови включают *эритроциты, тромбоциты и лейкоциты*. Из них только лейкоциты являются *истинными клетками*; эритроциты и тромбоциты человека относятся к *постклеточным структурам*.

Концентрации форменных элементов определяют при анализе крови в расчете на 1 мкл (1 мм³) или 1 л крови. Результаты анализа записываются в виде *гемограммы*, отражающей наряду с некоторыми биохимическими показателями содержание отдельных форменных элементов:

Эритроциты (млн./мкл)	Гемоглобин (г/л)	Ретикулоциты (%)	СОЭ (мм/ч)	Тромбоциты (тыс./мкл)	Лейкоциты (тыс./мкл)	Гематокрит (%)
4-5.5	130-160	0.2-1	5-9	200-400	4-8	35-50

Примечание: концентрация ретикулоцитов рассчитывается по отношению к общему числу эритроцитов, принятому за 100%. Показатели приведены без учета половых различий.

Подсчет концентраций форменных элементов производится под микроскопом в специальных счетных камерах (в нашей стране наиболее распространена камера Горяева), в которые вносится небольшой объем предварительно разведенной крови. В последние годы все более широкое распространение получают методы автоматического подсчета форменных элементов с использованием *проточных цитометров и автоматических анализаторов изображения*, которые по точности, надежности и несопоставимо более высокой скорости превосходят традиционные "ручные" методы.

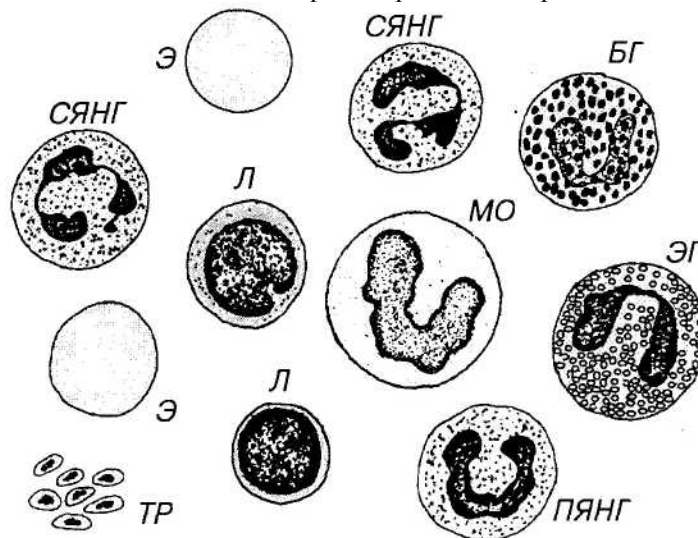


Рис. 7-1. Форменные элементы крови на мазке. Э — эритроциты, ТР — тромбоциты, СЯНГ — сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит, ПЯНГ — палочкоядерный нейтрофильный гранулоцит, ЭГ — эозинофильный гранулоцит, БГ — базофильный гранулоцит, Л — лимфоциты, МО — моноцит.

Морфологические особенности и относительное содержание форменных элементов наиболее часто оценивают на мазках, окрашенных специальными смесями красителей (метиленового синего, азура и эозина) — по Романовскому-Гимзе, Райту и др. (рис. 7-1). На мазках форменные элементы расплываются по поверхности стекла и обычно имеют несколько большие размеры, чем на срезах.

ЭРИТРОЦИТЫ

Эритроциты (от греч. erythros — красный, cytos, kytos — клетка) — наиболее многочисленные форменные элементы крови. У человека они представляют собой *постклеточные структуры*, утратившие в процессе развития ядро и почти все органеллы. Всего в крови у взрослого циркулируют $25-30 \times 10^{12}$ эритроцитов. Эритроциты образуются в красном костном мозге, откуда поступают в кровь со скоростью около 2.5×10^6 /с; в крови они функционируют в течение всего периода своей жизни (100-120 сут.), проделывая с кровотоком путь более 1000 км и проходя через систему кровообращения более 100 тыс. раз, а затем разрушаются макрофагами селезенки и (в меньшей степени) печени и красного костного мозга.

Функции эритроцитов осуществляются в сосудистом русле, которое они в норме никогда не покидают:

1. *Дыхательная функция* обеспечивается благодаря тому, что эритроциты заполнены железосодержащим кислород-связывающим белковым пигментом — *гемоглобином* (составляет 33% их массы), который определяет их цвет (желтоватый у отдельных элементов и красный у их массы).

2. *Регуляторные и защитные функции* обеспечиваются благодаря способности эритроцитов переносить на своей поверхности ряд биологически активных веществ, в том числе иммуноглобулины, компоненты комплемента, иммунные комплексы.

Транспорт кислорода и углекислого газа кровью:

Кислород (O_2) при высоком парциальном давлении (в крови легочных капилляров) растворяется в плазме крови и диффундирует в эритроциты, где он *обратимо связывается гемоглобином* с образованием *оксигемоглобина (HbO_2)*, обуславливающего ярко-красный цвет артериальной крови. При низком парциальном давлении O_2 (в капиллярах периферических тканей) он отщепляется от HbO_2 (с образованием Hb — *восстановленного гемоглобина*, или *дезоксигемоглобина*, придающего венозной крови темно-красный цвет) и диффундирует в плазму крови, а оттуда в ткани. Ферменты эритроцитов поддерживают гемоглобин в восстановленном состоянии, необходимом для связывания кислорода.

Углекислый газ (двуокись углерода, CO_2) лишь в небольшой части непосредственно транспортируется из периферических тканей к легким эритроцитами в связанном с гемоглобином виде. Основная часть углекислого газа в эритроцитах под действием содержащегося в них фермента *карбоангидразы* связывается с водой, образуя *угольную кислоту (H_2CO_3)*. Последняя распадается с образованием *бикарбонатного иона (HCO_3^-)*, который диффундирует в плазму. В капиллярах легкого описанные реакции приобретают обратное течение, в результате чего в эритроцитах из бикарбонатного иона образуется угольная кислота, которая расщепляется на воду и CO_2 , выделяющийся в плазму, а оттуда в выдыхаемый воздух.

Окись углерода (угарный газ, CO) связывается гемоглобином в 200 раз активнее, чем кислород. При этом образуется сравнительно стабильный *карбоксигемоглобин ($HbCO$)*, а молекула гемоглобина утрачивает способность к связыванию O_2 . Быстрое исключение свыше 50% молекул гемоглобина из процесса транспорта O_2 вызывает смерть. $HbCO$ обладает алым цветом, который приобретают кровь и ткани при отравлении CO .

Гемоглобин человека имеет несколько разновидностей. В течение первых 3 мес. внутриутробного развития эритроциты содержат *эмбриональные гемоглобины*, последние 6 мес. — *фетальный гемоглобин (HbF)*, который обладает большим сродством к O_2 , чем сменяющий его в течение первого года жизни *гемоглобин взрослых (HbA)*. Изменения химической структуры гемоглобина (вследствие мутаций кодирующих его генов) вызывают нарушения его функции, что приводит к развитию ряда заболеваний — *гемоглобинопатии*. Последние, в частности, являются наиболее распространенными заболеваниями человека, вызванными повреждениями одного гена. В тяжелых случаях они сопровождаются нестойкостью эритроцитов и развитием *анемии* (см. ниже).

Концентрация эритроцитов в крови равна у мужчин в среднем 4.5-5.5 млн./мкл ($4.5-5.5 \times 10^{12}$ /л), у женщин — 4.0-5.0 млн./мкл ($4.0-5.0 \times 10^{12}$ /л). У детей первых 2-4 мес. жизни она обычно несколько ниже 4 млн./мкл.

Анемия (от греч. an — отсутствие, haima — кровь) — снижение содержания гемоглобина в крови при падении его уровня в отдельном эритроците и (или) концентрации эритроцитов в крови. Она может вызываться нарушением синтеза гемоглобина (вследствие недостаточности железа или образования его аномальных форм), кровопотерей, чрезмерным разрушением эритроцитов или их недостаточным образованием. При анемии страдают все системы организма, в первую очередь, вследствие недостаточного поступления кислорода в ткани.

Полицитемия (эритроцитоз) — повышение концентрации эритроцитов — может быть проявлением реакции адаптации, например, у людей, живущих на больших высотах (при низком содержании кислорода в воздухе). Полицитемия опасна из-за повышения вязкости крови, которое может приводить к нарушениям ее циркуляции.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При помещении крови в пробирку и предотвращении ее свертывания эритроциты формируют агрегаты в виде *монетных столбиков* и постепенно оседают на дно. *Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)* зависит от многих факторов и в среднем выше у женщин, чем у мужчин. В норме она равна 5-9 мм/ч (по другим данным — 2-12 мм/ч). Этот показатель определяется при анализе крови и имеет существенное диагностическое значение, поскольку он резко увеличивается при многих инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваниях.

Строение эритроцитов

Форма эритроцитов — *двояковогнутый диск* (рис. 7-2) — определяет более светлую окраску их центральной части по сравнению с периферической. Благодаря такой форме обеспечиваются:

(1) *увеличение их поверхности* (общая ее площадь составляет у взрослого около 3800 м², что в 2000 раз превосходит поверхность тела); площадь поверхности каждого эритроцита примерно в 1.5 раза больше, чем у сферы такого же объема;

(2) *снижение диффузионного расстояния* (между поверхностью и наиболее удаленной от нее части цитоплазмы) — на 30% по сравнению с такими же элементами сферической формы, благодаря чему создаются оптимальные условия для газообмена;

(3) *возможность увеличения объема эритроцита* без повреждения его плазмолеммы благодаря наличию ее резерва, в частности, способность набухать в гипотоничной среде;

(4) *способность к обратимой деформации* при прохождении через узкие и изогнутые капилляры.

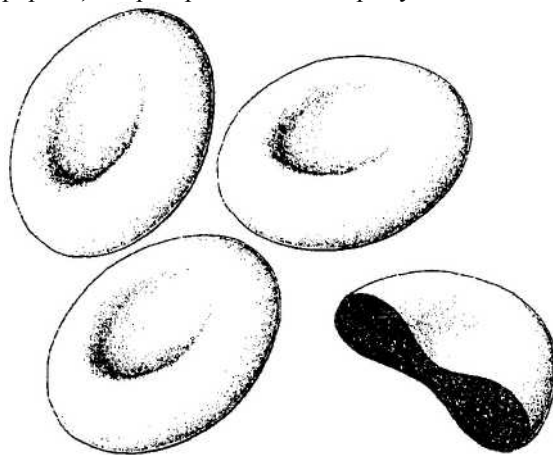


Рис. 7-2. Эритроциты: трехмерное изображение в СЭМ. На разрезе видна цитоплазма эритроцитов, обладающая высокой электронной плотностью.

Поддержание формы эритроцитов обеспечивается вследствие *осмотического равновесия*, которое достигается благодаря деятельности *ионных насосов* в их плазмолемме, а также особыми элементами *цитоскелета* (см. ниже).

Изменения формы эритроцитов возникают при их *старении* и в *патологических условиях* вследствие нарушений осмотического равновесия или (и) дефектов цитоскелета. В частности, *сферическая форма* эритроцитов, наблюдаемая при врожденном *сфероцитозе*, сопровождается их неспособностью к растяжению, деформации, осмотической нестойкостью и усиленным разрушением. Форма эритроцитов может изменяться также при образовании патологических форм гемоглобина. Так, точечная мутация гена, связанная с замещением одной аминокислоты в молекуле нормального гемоглобина взрослого человека (НbА), приводит к появлению *гемоглобина S (HbS)*, который, теряя кислород, подвергается полимеризации с образованием агрегатов, механически деформирующих эритроциты (возможно, вследствие взаимодействия с элементами цитоскелета, связанными с плазмолеммой). Такие эритроциты, приобретающие *серповидную форму*, характеризуются малой гибкостью и сниженной продолжительностью жизни, свойственной *серповидноклеточной анемии*.

Пойкилоцитоз (от греч. poikilos — разнообразный и cytos, kytos, -клетка) — наличие в крови эритроцитов необычной формы.

Размеры эритроцитов: средний диаметр составляет 7.2-7.5 мкм (с отклонениями в обе стороны для большинства не более 0.5 мкм), толщина в краевой зоне — 1.9-2.5 мкм, в центральной — 1 мкм. По мере старения эритроцитов их размеры несколько уменьшаются.

Макроциты — (от греч. makros — большой, cytos, или kytos — клетка) — крупные эритроциты (с диаметром свыше 9 мкм), их преобладание в мазке крови называется *макроцитозом*.

Микроциты — (от греч. mikros — мелкий, cytos, или kytos — клетка) — мелкие эритроциты (с диаметром 6 мкм и менее), их повышенное содержание в мазке именуется *микроцитозом*.

АНИЗОЦИТОЗ (от греч. an — отрицание, iso — равный, cytos, или kytos клетка) — резкие различия в размерах отдельных эритроцитов на мазке.

Плазмолемма эритроцитов является самой толстой (20 нм) и наиболее изученной мембраной из всех биологиче-

ских мембран. Она содержит *рецепторы* иммуноглобулинов, компонентов комплемента и ряда других веществ. В ее состав входят многочисленные *интегральные и периферические белки*, участвующие в *транспортных процессах* (в качестве ионных насосов, каналов, переносчиков) и обеспечивающие прикрепление элементов цитоскелета. Она обладает гибкостью, прочностью, растяжимостью, резистентностью к окислению, протеолизу и влиянию других повреждающих факторов. На наружной поверхности плазмолемма эритроцитов несет антигены Rh и детерминанты групп крови.

Цитоплазма эритроцитов оксифильна и обладает высокой электронной плотностью (см. рис. 7-2); органеллы в ней отсутствуют, могут встречаться лишь единичные мембранные пузырьки. Она содержит 66% воды, гемоглобин в виде гранул диаметром 4-5 нм, глюкозу, АТФ, ряд ферментов. Основным источником энергии эритроцитов — анаэробный гликолиз.

Цитоскелет эритроцитов образован рядом периферических и трансмембранных белков (рис. 7-3). В его состав входят: *спектрин, гликофорин, анкирин, белки полосы 3 и полосы 4.1*. Последние два названия отражают положение фракций при электрофорезе белков мембраны эритроцита. Белок полосы 3 выполняет помимо цитоскелетных функций роль *анионного транспортного белка*, обеспечивающего процессы газообмена.

Спектрин — периферический белок, служащий главным элементом цитоскелета эритроцита. Его молекула состоит из двух перекрученных цепей — *димеров* (α - и β), которые стыкуются друг с другом "конец в конец". Он образует гибкую двумерную сеть филаментов на внутренней поверхности плазмолеммы эритроцита. Эти филаменты связаны в узлы с помощью *актина и белка полосы 4.1* и прикреплены к трансмембранному белку *полосы 3* посредством *анкирина*. Белок полосы 4.1 может связываться с цитоплазматическим доменом другого трансмембранного белка — *гликофорина*. В состоянии покоя спектринные цепи скручены; при деформации в одних участках они распрямляются и вытягиваются, в других — скручиваются еще сильнее, благодаря чему происходит изменение формы эритроцита без изменения площади его поверхности. При более значительной деформации, требующей увеличения поверхности, может нарушиться связь элементов цитоскелета с плазмолеммой, и возникшая деформация станет необратимой или произойдет фрагментация плазмолеммы.

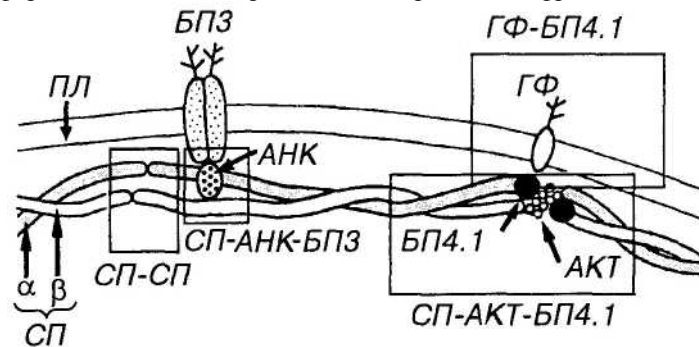


Рис. 7-3. **Цитоскелет эритроцитов.** Трансмембранные белки — белок полосы 3 (БПЗ) и гликофорин (ГФ) — пронизывают липидный бислой плазмолеммы (ПЛ). Димеры спектрина (СП) — α -СП и β -СП — стыкуются друг с другом "конец в конец", образуя двумерную сеть филаментов на внутренней поверхности ПЛ эритроцита. Их прикрепление к ПЛ опосредуется анкирином (АНК), связывающим СП с БПЗ, а также комплексами, содержащими актин (АКТ) и белок полосы 4.1 (БП4.1), которые прикрепляют СП к ГФ. Варианты механизмов взаимодействия белков цитоскелета между собой и с мембранными белками выделены рамками.

Благодаря описанному устройству цитоскелета эритроцит обладает гибкостью и способен *обратимо деформироваться* в мелких сосудах. При *врожденном сфероцитозе* (см. выше) и некоторых других заболеваниях изменения формы и свойств эритроцитов обусловлены дефицитом спектрина, анкирина и нарушением связывания спектрина с другими белками цитоскелета эритроцита.

Ретикулоциты — молодые формы эритроцитов, недавно поступившие в кровоток из костного мозга. В них сохраняются митохондрии, небольшое число рибосом, центриоль и остатки комплекса Гольджи; ЭПС отсутствует. Суправитальная окраска крезиловым или метиленовым синим вызывает образование агрегатов указанных органелл, которые выявляются в виде *базофильной сеточки* (лат. — *reticulum*) в цитоплазме (что обусловило название этих форм). За время созревания ретикулоцита в крови (24-48 ч) в нем завершается сборка подмембранного комплекса элементов цитоскелета, исчезает способность к эндоцитозу, утрачиваются некоторые мембранные рецепторы и возрастает содержание гемоглобина.

Содержание ретикулоцитов в крови составляет в норме у *взрослого* 0.7-1% общего числа циркулирующих эритроцитов, что приблизительно соответствует уровню их обновления в течение суток. У *детей* оно повышено в первые дни после рождения (до 3-5%), особенно у недоношенных (6-7%), затем несколько снижается, но в течение всего первого года жизни превышает уровень, характерный для взрослых.

Увеличение содержания ретикулоцитов (до 50% и более) может происходить вследствие их усиленного выброса костным мозгом при возникновении потребности в быстром повышении числа эритроцитов, например, после массивной кровопотери, внутрисосудистого разрушения (гемолиза) или при подъеме на высоту.

Старение эритроцитов связано с: (1) нарушением целостности подмембранного цитоскелетного комплекса, (2) изменениями в самой мембране — ее химического состава, заряда, нарушением деятельности ее ионных насосов, (3) сниже-

нием активности ферментных систем восстановления гемоглобина и (4) изменением его состава.

Гибель эритроцитов. Старые эритроциты, утрачивая гибкость молодых, теряют способность к прохождению через наиболее узкий участок сосудистого русла человека — щелевидные поры в эндотелии венозных синусов селезенки шириной 0.5-3 мкм. В красной пульпе селезенки они подвергаются дополнительным повреждающим воздействиям, длительно пребывая при низких значениях рН и малом содержании глюкозы. Измененные вследствие метаболических нарушений гемоглобина, связываясь с молекулами белка полосы 3, вызывают их агрегацию в *кластеры*. К последним на поверхности плазмолеммы присоединяются *иммуноглобулины (IgG)*, которые обеспечивают распознавание и поглощение старых эритроцитов *макрофагами*.

ТРОМБОЦИТЫ

Тромбоциты (от греч. thrombos — сгусток и cytos, или kytos -клетка), или *красные пластинки*, — мелкие дисковидные двояковыпуклые безъядерные *постклеточные структуры* диаметром 2-4 мкм, циркулирующие в крови. Они образуются в *красном костном мозге* в результате фрагментации участков цитоплазмы *мегакариоцитов* (гигантских клеток костного мозга), *поступают в кровь*, в которой находятся в течение 5-10 дней, после чего *фагоцитируются макрофагами*, преимущественно в селезенке и легком. Часть тромбоцитов разрушается за пределами сосудистого русла, куда они попадают при повреждении стенки сосудов. Общее количество тромбоцитов в крови взрослого человека — $0.8-2.4 \times 10^{12}$; из этого числа около 15% обновляются ежедневно. В норме в крови циркулируют 2/3 общего числа тромбоцитов, а 1/3 находится вне циркуляции в красной пульпе селезенки. На мазках крови тромбоциты вследствие агрегации обычно выявляются в виде скоплений.

Функции тромбоцитов осуществляются как *внутри сосудистого русла*, так и *вне его*. К ним относятся:

1. *Остановка кровотечения при повреждении стенки сосудов (первичный гемостаз)* — основная функция тромбоцитов;
2. *Обеспечение свертывания крови (гемокоагуляции)* — *вторичный гемостаз* (совместно с эндотелием кровеносных сосудов и плазмой крови);
3. *Участие в реакциях заживления ран* (в первую очередь, повреждений сосудистой стенки) *и воспаления*;
4. *Обеспечение нормальной функции сосудов*, в частности, их эндотелиальной выстилки (*ангиотрофическая функция*).

Концентрация тромбоцитов в крови равна 200-400 тыс./мкл ($200-400 \times 10^9$ /л) крови.

Тромбоцитопения — падение этого показателя ниже 100 тыс./мкл (вследствие *угнетения образования* тромбоцитов или их *усиленного разрушения*). Наблюдается при врожденных или приобретенных нарушениях деятельности красного костного мозга; проявляется спонтанными кровотечениями и мелкими кровоизлияниями (нередко встречаются при СПИДе).

Тромбоцитоз — увеличение концентрации тромбоцитов в крови (свыше 600 тыс./мкл крови) — как изолированное явление наблюдается редко, обычно вследствие усиленной выработки тромбоцитов костным мозгом. В качестве вторичного явления возникает после удаления селезенки (*спленэктомии*), при болевом стрессе, в условиях высокогорья.

Строение тромбоцитов

Тромбоцит окружен *плазмолеммой* и включает светлую прозрачную наружную часть, называемую *гиаломером* (от греч. hyalos — стекло и meros — часть), и центральную окрашенную часть, содержащую азурофильные гранулы — *грануломер*. В некоторых случаях выявляются небольшие псевдоподии, выступающие из периферической части гиаломера.

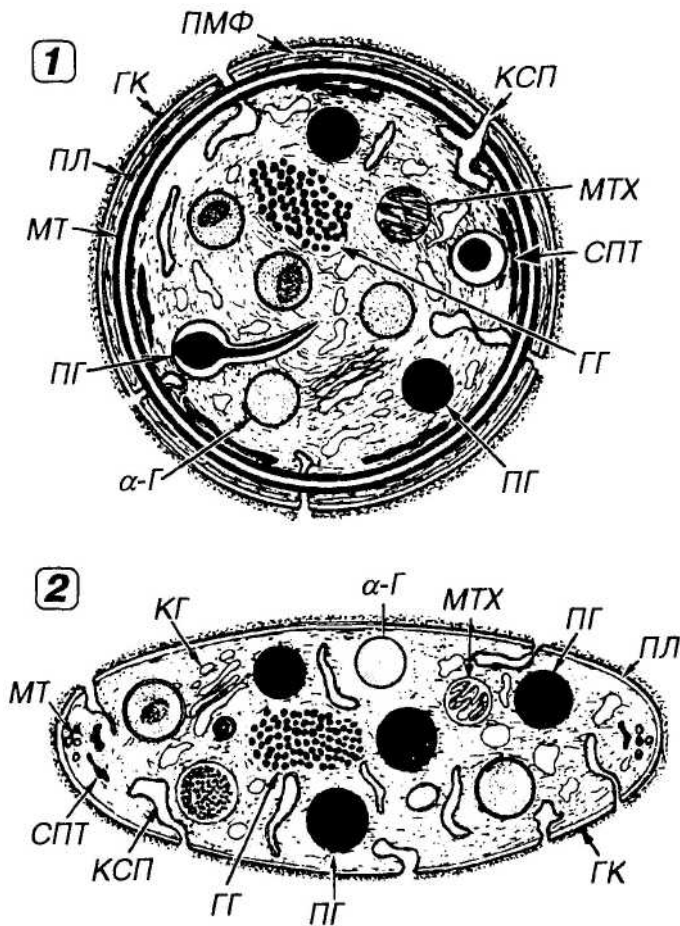


Рис. 7-4. Ультраструктура тромбоцита. 1 — сечение в экваториальной плоскости, 2 — поперечный разрез. ПЛ — плазмолемма, ГК — гликокаликс, КСП — каналцы, связанные с поверхностью, СПТ — система плотных трубочек, МТ — микротрубочки, ПМФ — подмембранные микрофиламенты, ГГ — гликоген, КГ — комплекс Гольджи, МТХ — митохондрия, α-Г — α-гранулы, ПГ — плотные гранулы.

Плазмолемма тромбоцитов покрыта снаружи толстым (от 50 до 150-200 нм) слоем *гликокаликса* с высоким содержанием гликозаминогликанов и гликопротеинов (рис. 7-4). Она содержит многочисленные *рецепторы*, опосредующие действие веществ, активирующих и ингибирующих функции тромбоцитов, обуславливающие их прикрепление (*адгезию*) к эндотелию сосудов и *агрегацию* (склеивание друг с другом). Наиболее важными из них в функциональном отношении являются рецепторные гликопротеины *Ib (GP Ib)*, *IIb (GP IIb)* и *IIIa (GP IIIa)*, рецепторы к АДФ, адреналину, тромбину, фактору Ха, фактору агрегации тромбоцитов (ФАТ), коллагену (рис. 7-5).

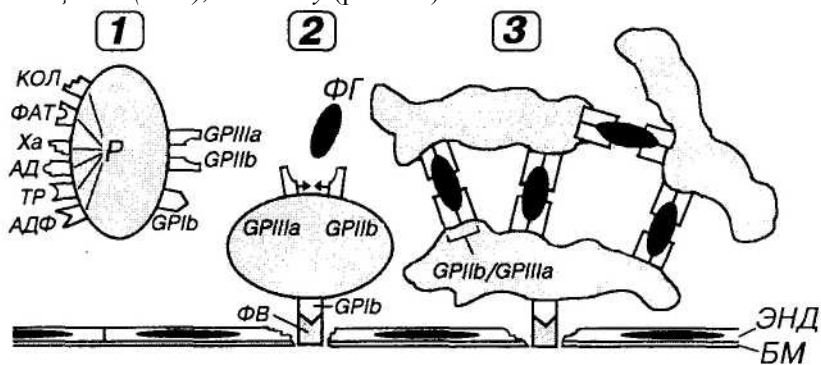


Рис. 7-5. Активация тромбоцитов и их взаимодействия друг с другом и со стенкой поврежденного сосуда. 1 — тромбоцит в неактивированном состоянии; 2 — начало активации, 3 — адгезия и агрегация активированных тромбоцитов. ЭНД — эндотелий сосуда, БМ — базальная мембрана, Р — рецепторы на плазмолемме тромбоцита [на (2) и (3) показаны частично]; КОЛ — коллагена, ФАТ — фактора адгезии тромбоцитов, Ха — фактора Ха, АД — адреналина, ТР — тромбина, АДФ — аденозиндифосфата, GPIb — фактора Виллебранда (ФВ). При активации GPIb связывается с ФВ в участке повреждения стенки сосуда; GPIIb и GPIIIa связываются друг с другом, образуя комплекс GPIIb/IIIa, который служит рецептором фибриногена (ФГ).

Гуаломер содержит две системы трубочек (каналцев) и большую часть элементов *цитоскелета* (см. рис. 7-4).

1. Система каналцев, связанных с поверхностью (*открытая система каналцев*), представлена гладкими анасто-

мозгирующими трубочками, которые открываются в инвагинации, образованные плазмолеммой. Функция этой системы канальцев, по-видимому, связана с процессами *поглощения и выведения веществ*, в частности, она облегчает *экзоцитоз содержимого гранул тромбоцитов*.

2. Система плотных трубочек образуется комплексом Гольджи мегакариоцитов. Она представлена узкими мембранными трубочками, заполненными плотным зернистым содержимым, которые располагаются непосредственно под кольцом микротрубочек (см. ниже) или разбросаны по цитоплазме. Их функция выяснена не полностью. Предполагают, что они *накапливают и выделяют Ca^{2+}* , т.е. являются аналогом саркоплазматической сети мышечных клеток. Их связывают также с выработкой *простагландинов*.

Цитоскелет тромбоцитов представлен микротрубочками, микрофиламентами и промежуточными филаментами.

Микротрубочки в количестве 4-15 располагаются по периферии цитоплазмы и формируют мощный пучок (*краевое кольцо*), служащий жестким каркасом и способствующий поддержанию формы тромбоцитов.

Микрофиламенты, образованные *актином*, многочисленны (актин составляет 25% белка тромбоцитов), располагаются по всей цитоплазме в виде коротких нитей; в гиаломере они концентрируются между пучком микротрубочек и плазмолеммой и образуют *подмембранный аппарат*. Последний участвует в *формировании выпячиваний* цитоплазмы при движении и агрегации тромбоцитов. Актиновые филаменты связаны в единую систему посредством белков α -актинина, миозина и тропомиозина, а с плазмолеммой — с помощью белка филамина.

Промежуточные филаменты образованы белком *виментином* и располагаются преимущественно под плазмолеммой.

Грануломер содержит митохондрии, частицы гликогена, отдельные рибосомы, единичные короткие цистерны грЭПС, элементы комплекса Гольджи и *гранулы нескольких типов*.

α -гранулы — самые крупные (диаметр: 300-500 нм), с умеренно плотным *матриксом*, в котором содержатся: фибриноген, фибронектин, тромбоспондин (белок, сходный с актомиозином), тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста (ТФР), ЭФР, ТФР β фактор свертывания V и фактор Виллебранда (белок-переносчик фактора VIII свертывания), а также ряд других белков. Составляют большую часть гранул, окрашивающихся азуром.

δ -гранулы (плотные гранулы, или тельца) — немногочисленные (до пяти) мембранные пузырьки диаметром 250-300 нм с плотным *матриксом*, который иногда располагается в них эксцентрично. Матрикс содержит АДФ, АТФ, Ca^{2+} , Mg^{2+} , пиррофосфат, гистамин, серотонин. Последний не синтезируется тромбоцитами, а поглощается ими из крови.

λ -гранулы — мелкие (диаметр: 200-250 нм) пузырьки, содержащие гидролитические ферменты. Рассматриваются как лизосомы.

Функциональная морфология тромбоцитов

Участие тромбоцитов в реакциях гемостаза и гемокоагуляции. В кровотоке тромбоциты представляют собой свободные элементы, не слипающиеся ни друг с другом, ни с поверхностью эндотелия сосудов. Более того, *эндотелиоциты* в норме в небольших количествах вырабатывают и выделяют вещества, *угнетающие адгезию и препятствующие активации тромбоцитов*. При повреждении эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (диаметром менее 100 мкм), которые наиболее часто травмируются и разрываются, тромбоциты служат *ведущими* элементами в остановке кровотечений. При этом развивается закономерная последовательность процессов, включающая: (1) *адгезию тромбоцитов*, (2) *агрегацию тромбоцитов (с формированием белого, или тромбоцитарного, тромба)*, (3) *свертывание крови (гемокоагуляцию) с формированием красного тромба*, (4) *ретракцию тромба*, (5) *разрушение тромба*.

1. Адгезия тромбоцитов (рис. 7-6) — их прилипание к стенке сосуда в области повреждения благодаря их взаимодействию с коллагеновыми белками (базальной мембраны эндотелия и волокон подэндотелиального слоя), опосредованному гликопротеинами *фибронектином, ламинином* и, в особенности, *фактором Виллебранда*, который содержится помимо тромбоцитов в эндотелии. Фактор Виллебранда связывается с белком GP 1 β — рецептором этого фактора на плазмолемме тромбоцитов (см. рис. 7-5). Адгезия тромбоцитов начинается у краев зоны повреждения сосуда, быстро сужая, а затем закрывая дефект и останавливая кровоизлияние из этой зоны в окружающие ткани. Обычно процесс адгезии длится около 3-10 с. В ходе этого процесса тромбоциты подвергаются *активации*.

Активация тромбоцитов сопровождается изменением их *формы, секреторной реакцией (выделением содержимого гранул) и метаболической реакцией*. Эти процессы, в отличие от более ранних изменений, обычно *необратимы*.

Изменение формы — первая реакция тромбоцитов на стимуляцию, в ходе которой они *распластываются* по поверхности, теряют свою дисковидную форму, *округляются*, одновременно *выбрасывая тонкие отростки* (см. рис. 7-6). Активированные тромбоциты — структуры со

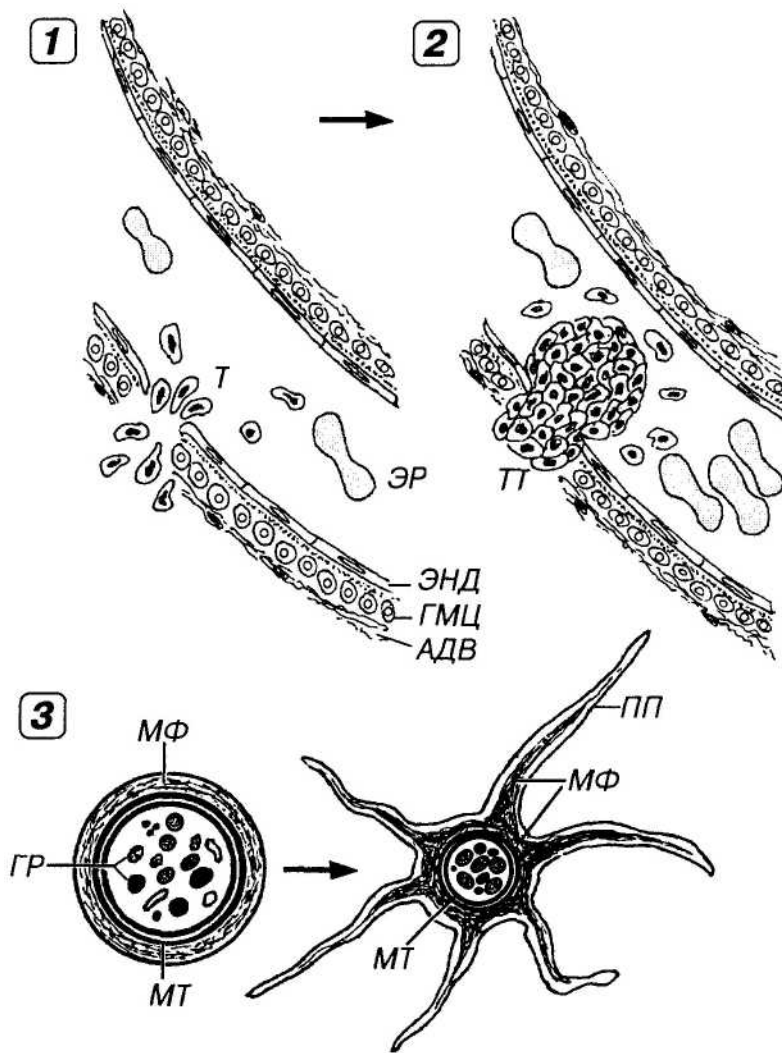


Рис. 7-6. Изменения тромбоцитов при повреждении стенки сосуда. 1 — адгезия тромбоцитов (Т) в области поврежденной стенки сосуда, 2 — агрегация Т с формированием тромбоцитарного тромба (ТТ), 3 — изменения формы Т и распределения в них элементов цитоскелета при активации. АДВ — адвентиция сосуда, ГМЦ — гладкие миоциты (стенки сосуда), ЭНД — эндотелий. При стимуляции Т образуют длинные псевдоподии (ПП), кольцо микротрубочек (МТ) сжимается, смещая гранулы (ГР) к центру; микрофиламенты (МФ) формируют кольцо по периферии от кольца МТ, а также располагаются пучками в ПП.

сферической центральной частью, от которой отходят отростки (псевдоподии, или филоподии, в дальнейшем приобретающие вид шипов). Длина этих отростков в несколько раз превышает размер центральной части, а их основа образована мощными пучками микрофиламентов. Краевое кольцо микротрубочек сжимается, вызывая смещение гранул к центру тромбоцита (*централизацию гранул*), затем оно перекручивается и распадается с деполимеризацией микротрубочек. Одновременно происходит увеличение содержания микрофиламентов (благодаря полимеризации актина), которые *формируют другое кольцо*, охватывающее снаружи и отчасти пронизывающее кольцо микротрубочек. Отмечается также и перераспределение промежуточных филаментов с их частичным перемещением в отростки.

Секреторная реакция тромбоцитов осуществляется путем быстрого выделения содержимого α- и плотных гранул, а затем лизосом через систему канальцев, связанных с поверхностью. При этом секретируется ряд веществ, обеспечивающих дальнейшее разворачивание процессов адгезии, агрегации тромбоцитов, гемостаза и регенерации сосудистой стенки. В частности, ТРФР усиливает процессы заживления повреждений, так как он является мощным стимулятором пролиферации фибробластов, гладких миоцитов, глиальных клеток и обладает хемотаксической активностью в отношении нейтрофильных Гранулоцитов, моноцитов, фибробластов, гладких миоцитов.

Метаболическая реакция тромбоцитов включает активацию ряда ферментов (мембранных фосфолипаз, циклооксигеназы и тромбоксан-синтазы). При этом из фосфолипидов плазмолеммы образуется арахидоновая кислота, которая превращается в *эйкозаноиды*, главным образом, *тромбоксан А₂ (ТхА₂)*. ТхА₂ вызывает *спазм сосуда* (способствует гемостазу) и резко *стимулирует агрегацию* тромбоцитов. Одновременно эндотелий сосудов синтезирует из арахидоновой кислоты *простагландин I₂ (ПГ₂, или простаглицлин)*, который *угнетает активность тромбоцитов и расширяет сосуды*. Последующее течение процессов гемостаза зависит от баланса между ТхА₂ и простаглицлином.

Активация тромбоцитов протекает при повышении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме вследствие его выделения системой плотных трубочек и плотных гранул.

2. Агрегация тромбоцитов — слипание тромбоцитов друг с другом и с тромбоцитами, начально прикрепившимися к компонентам поврежденного сосуда (см. рис. 7-6). Вызывает быстрое формирование тромбоцитарных конгломератов — *тромбоцитарной (первичной) гемостатической пробки (белого, или тромбоцитарного тромба)*, которая закрывает дефект стенки сосуда и в течение 1-3 мин. обычно целиком заполняет его просвет.

Адгезия и агрегация тромбоцитов — сложные биологические процессы, протекающие с участием внешних и собственных тромбоцитарных стимуляторов и требующие энергетических затрат. На мембране тромбоцитов из белков GP IIb и GP IIIa происходит сборка комплекса GP IIb/IIIa, который служит *рецептором фибриногена* (см. рис. 7-5). Фибриноген *стимулирует агрегацию*, связываясь с этими рецепторами на поверхности различных тромбоцитов и образуя между ними мостики. Стимуляторами (кофакторами) агрегации служат также *тромбин, адреналин, ФАГ* — фактор агрегации тромбоцитов (образуется Гранулоцитами и моноцитами крови, тромбоцитами, эндотелиальными и тучными клетками). *Коллаген* индуцирует как адгезию, так и агрегацию. Мощным стимулятором агрегации служит АДФ (выделяется поврежденной сосудистой стенкой и эритроцитами, а затем самими адгезированными и активированными тромбоцитами. Одновременно с АДФ из тромбоцитов освобождаются другие стимуляторы агрегации (*адреналин, серотонин*). Последние, подобно TxA_2 и ТРФР, вызывают резкий спазм поврежденного сосуда, способствующий гемостазу.

Объем тромбоцитарного тромба уменьшается вследствие активации сократимого белка тромбоцитов *тромбостенина*. Тромбоциты при этом еще более сближаются, а тромб становится непроницаемым для крови. Первые нити фибрина появляются вокруг тромбоцитарного тромба и между его тромбоцитами уже через 30-60 с после повреждения стенки сосуда в результате взаимодействия тромбопластина сосудистой стенки с белками плазмы крови. В последующие часы происходит разрушение тромбоцитов, а тромбоцитарная пробка замещается массами образовавшегося фибрина.

3. Свертывание крови (гемокоагуляция) — *вторичная гемостатическая реакция*. Гемостаз, осуществляемый путем формирования тромбоцитарной (первичной) пробки, эффективен лишь в сосудах микроциркуляторного русла, однако он недостаточен в более крупных сосудах с высокой скоростью кровотока, так как в них эта пробка может отделяться от сосудистой стенки, вызывая возобновление кровотечения. В таких сосудах происходит свертывание крови и формируется *вторичная гемостатическая (фибриновая) пробка (красный тромб)*.

Тромбоциты принимают непосредственное участие в процессах свертывания крови. *Факторы свертывания* частью содержатся в их гранулах, частью сорбируются ими из плазмы крови. Полагают, что тромбоциты формируют *микромембранные фосфолипидные комплексы*, на поверхности которых происходит взаимодействие факторов свертывания.

Гемокоагуляция является сложным каскадным ферментным процессом с участием ряда аутокаталитических систем, в результате которого кровь из жидкой превращается в желеобразную. Свертывание обеспечивается рядом факторов, содержащихся в плазме, поврежденных сосудах и тромбоцитах. Часть его этапов требует присутствия Ca^{2+} , активность некоторых факторов зависит от витамина К.

Заключительным этапом процесса гемокоагуляции служит превращение (путем полимеризации) растворимого белка плазмы *фибриногена* в нерастворимый *фибрин* под влиянием *тромбина*. Последний образуется из протромбина благодаря активности фермента *тромбокиназы*. Фибрин представлен поперечно исчерченными волокнами (с периодичностью около 25 нм), расположенными в просвете сосуда в виде трехмерной сети, захватывающей из кровотока форменные элементы крови, в частности, численно преобладающие эритроциты (что придает формирующемуся тромбу красный цвет).

Одновременно с локальной активацией *свертывающей системы*, приводящей к формированию тромба, происходит повышение активности *факторов противосвертывающей системы крови* (некоторые из них являются продуктами свертывания крови). В результате возникает *торможение и самоограничение процесса свертывания*, что предотвращает его возможную генерализацию (распространение на неповрежденные участки данного сосуда и другие сосуды).

4. Ретракция тромба — реакция, развивающаяся вскоре после формирования тромба и состоящая в *уменьшении его объема* примерно до 10-50% исходного благодаря активности цитоскелетного сократительного аппарата тромбоцитов. Последний сходен с аналогичным аппаратом гладких миоцитов и представлен актином (образующим основную массу цитоскелета) и связанными с ним белками (при соотношении актин: миозин, превышающем 100: 1). При сокращении актомиозинового комплекса потребляется энергия, запасенная в АТФ тромбоцитов. Усилие, генерируемое цитоскелетом тромбоцитов, через их отростки и адгезивные белки передается на нити фибрина.

5. Разрушение тромба происходит по завершении регенерации сосудистой стенки, когда надобность в нем отпадает. *Фибринолиз* — раз разрушение фибрина в кровеносном русле — осуществляется рядом факторов, из которых наибольшее значение имеет *плазмин (фибринолизин)*, образующийся из содержащегося в плазме профермента *плазминогена* под влиянием *активаторов плазминогена*, продуцируемых эндотелием и различными тканями, окружающими сосуды. Удаление тромба обеспечивается и ферментами λ -гранул тромбоцитов.

Снижение свертываемости крови и кровоточивость могут служить симптомами различных (в том числе наследственных) заболеваний, связанных с недостаточным содержанием тромбоцитов в крови (*тромбоцитопениями*) и нарушениями

их функций (*тромбоцитопатиями*), уменьшением активности свертывающей или повышением активности противосвертывающей систем плазмы, усиленным фибринолизом, а также сочетаниями этих нарушений.

Усиленное тромбообразование. Хотя формирование тромбов в ответ на повреждение сосудов является нормальной физиологической реакцией, предотвращающей кровопотерю, его усиление, в особенности при изменении сосудистой стенки атеросклеротическим процессом, может вызвать *тромбоз* (закупорку тромбом сосудов различных органов - миокарда, конечностей, головного мозга и др.), обуславливающий развитие тяжелых расстройств и, возможно, смерть. Отрыв тромбов от стенки поврежденных вен конечностей может приводить к закупорке ими (*тромбэмболии*) сосудов легких.

ЛЕЙКОЦИТЫ

Лейкоциты (от греч. leukos — белый, cytos, или kytos — клетка), или белые кровяные клетки, представляют собой группу морфологически и функционально разнообразных подвижных форменных элементов, циркулирующих в крови и участвующих в различных защитных реакциях *после миграции в соединительную ткань* (частично также в эпителии). В соединительной ткани они столь многочисленны, что рассматриваются как ее нормальные клеточные элементы. Некоторые лейкоциты способны повторно возвращаться из тканей в кровь (*рециркулировать*).

Концентрация лейкоцитов в крови служит важным диагностическим показателем, часто определяемым в клинической практике.

Концентрация лейкоцитов у взрослого в норме составляет 4000 -8000 клеток/мкл (по некоторым данным, верхняя граница нормы достигает 10 000). Величина этого показателя существенно варьирует в физиологических условиях, изменяясь у одного и того же человека в связи со временем суток, характером и тяжестью выполняемой работы, приемом пищи и другими факторами.

Концентрация лейкоцитов у детей в норме меняется в зависимости от *возраста*: у новорожденного она равняется 10 000-30 000/мкл (в среднем, 20 000/мкл), на 4-й день снижается до 12 000, к 4-м годам составляет 8000/мкл. Уровня, характерного для взрослого, этот показатель достигает примерно к 12-14 годам. С возрастом происходят изменения не только количества, но и качественного состава лейкоцитов.

Лейкоцитоз — увеличение концентрации лейкоцитов в крови — обычно является следствием их усиленного выброса из костного мозга в связи с возросшей потребностью, определяющейся повышенной гибелью (чаще всего при *инфекционных и воспалительных заболеваниях*).

Лейкопения — снижение концентрации лейкоцитов в крови — как правило, служит результатом подавления их образования в костном мозге (в результате тяжелых инфекционных процессов, токсических состояний, облучения).

Движения лейкоцитов можно разделить на пассивные и активные. *Пассивное движение* обусловлено переносом лейкоцитов с током крови. *Активные движения* совершаются благодаря наличию в цитоплазме лейкоцитов многочисленных *актиновых микрофиламентов* и связанных с ними белков; они осуществляются с затратами энергии.

Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в периферические ткани служит важнейшим этапом и условием *осуществления функций* различными видами этих клеток. Этот процесс происходит в *микроциркуляторном русле* и наиболее активно протекает, как правило, на уровне *посткапиллярных венул*. Он включает закономерную серию (*каскад*) *адгезивных взаимодействий между лейкоцитами и клетками эндотелиальной выстилки сосудов*. Эти взаимодействия опосредуются последовательной экспрессией на поверхности лейкоцитов и эндотелия характерных комбинаций адгезивных молекул и включают несколько стадий (рис. 7-7):

1. Случайные контактные взаимодействия между лейкоцитами и эндотелиальными клетками — осуществляются постоянно в физиологических условиях с дальнейшим возвращением лейкоцитов в кровоток или переходом к последующим стадиям взаимодействия. Могут усиливаться при изменении условий кровотока, например, при его замедлении;

2. Качение (*rolling*) лейкоцитов по поверхности эндотелия обусловлено их *транзитной адгезией* к выстилке сосуда (посредством адгезивных белков *селектинов*, экспрессируемых на лейкоцитах и эндотелии). Оно отражает неустойчивое равновесие локальных сил прикрепления (*адгезии*) лейкоцита к эндотелию и гемодинамических сил, отрывающих его от стенки сосуда. При качении скорость перемещения лейкоцита уменьшается примерно в 100 раз по сравнению с таковой в кровотоке. Начальная активация эндотелия сосуда (расположенного вблизи очага повреждения) *цитокинами и медиаторами воспалительных реакций* вызывает повышение экспрессии на его поверхности адгезивных молекул и вовлечение в процесс качения все большего числа лейкоцитов. Этот этап является *обратимым* (быстро блокируется при инактивации селектинов);

3. Остановка качения лейкоцитов, их активация и прочное прикрепление к эндотелию обусловлены продолжающейся стимуляцией эндотелия и лейкоцитов *цитокинами*, (в том числе недавно открытым классом *хемотаксических цитокинов* — *хемокинов*), продуктами повреждения тканей и хемоаттрактантами. Лейкоциты распластаются на поверхности эндотелия и по мере усиления адгезивных взаимодействий прочно прикрепляются к выстилке сосуда. Этот этап, как и последующие, является *необратимым* и опосредуется адгезивными белками *интегринами, селектинами и представителями иммуноглобулиноподобных адгезивных белков*.

4. Миграция адгезированных лейкоцитов через эндотелий осуществляется путем размыкания ими соединений между эндотелиоцитами и проникновения в межклеточные промежутки. При этом лейкоциты плотно прилегают к поверхности клеток эндотелия, последовательно осуществляют с ними ряд адгезивных взаимодействий и всегда целиком заполняют межклеточное пространство, не увеличивая общей проницаемости сосуда. Перемещаясь, лейкоциты сначала образуют *псевдоподию*, а в дальнейшем их цитоплазма постепенно "перетекает" в сторону сформированного выпячивания. Базальная мембрана не служит препятствием на пути миграции лейкоцитов.

5. Миграция лейкоцитов за пределами сосуда происходит благодаря сократительной активности элементов их *цитоскелета* и их многочисленным *обратимым адгезивным взаимодействиям* с клетками различных тканей (в первую очередь, соединительной) и компонентами межклеточного вещества (базальными мембранами, волокнами, гликопротеинами, протеогликанами и др.). Направленность движений лейкоцитов обусловлена их *хемотаксисом* (перемещением по градиенту привлекающего химического вещества — *хемоаттрактанта*) и характером адгезивных взаимодействий.

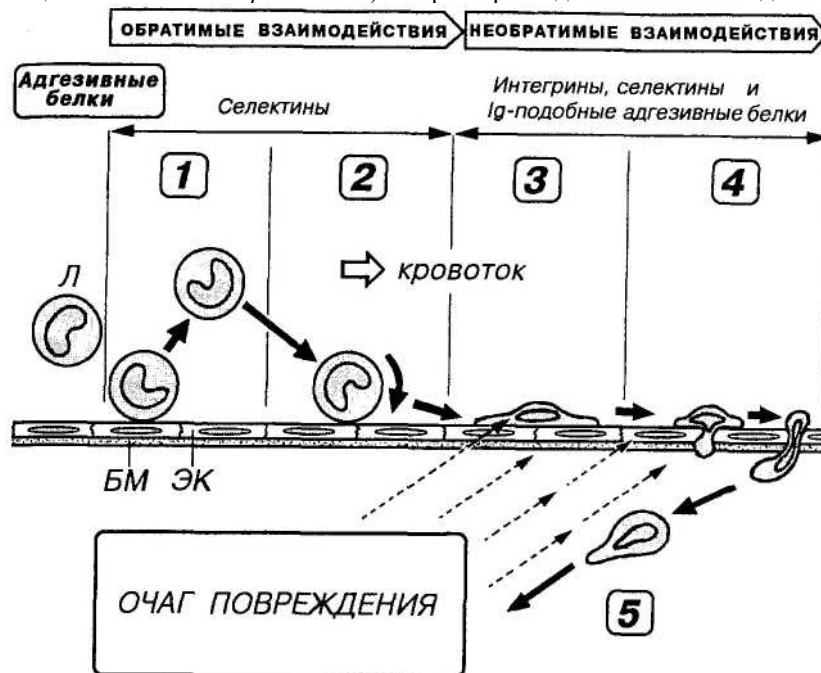


Рис. 7-7. Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в ткани. 1 — случайные контактные взаимодействия между лейкоцитами (Л) и эндотелиальными клетками (ЭК) с дальнейшим возвращением Л в кровоток. 2 — качение Л по поверхности ЭК. 3 — остановка качения Л, их активация, прочное приращение к ЭК с распластыванием на них. 4 — миграция Л через пласт ЭК и базальную мембрану (БМ). 5 — миграция Л за пределами сосуда. Активация ЭК, Л и направленная миграция последних опосредуются химическими сигналами, исходящими из очага повреждения (прерывистые стрелки).

Способность к целенаправленным движениям обеспечивает перемещение лейкоцитов в окружающую сосуда соединительную ткань, миграцию в органы иммунной системы, проникновение в эпителиальные выстилки и накопление в очагах повреждения тканей и инвазии микробов.

Избирательность миграции лейкоцитов в ткани. В физиологических условиях в отсутствие стимуляции активность миграции лейкоцитов различных видов за пределы сосудистого русла существенно различается. Она сравнительно *невелика* у *нейтрофильных, эозинофильных и базофильных гранулоцитов* (см. ниже), *резко возрастая при воспалении* (см. главу 10). В то же время *нестимулированная миграция моноцитов и лимфоцитов происходит очень активно* (см. ниже, а также главу 8). Регуляция потока лейкоцитов, мигрирующих за пределы сосудистого русла, имеет некоторые отличия в органах иммунной системы и других тканях и органах, что в значительной мере обусловлено особенностями их сосудов, в частности, *посткапиллярных венул*.

Посткапиллярные венулы в органах иммунной системы выстланы особым *высоким (кубическим) эндотелием*, который контролирует перемещение лимфоцитов из кровотока в эти органы. Этот эффект достигается путем *экспрессии на поверхности клеток эндотелия специальных адгезивных молекул — адрессинов* (различных в отдельных иммунных органах), которые благодаря специфическому взаимодействию с *хоминг-рецепторами* на лимфоцитах (от англ. homing — возвращение домой) указывают последним направление миграции.

Посткапиллярные венулы в органах, не относящихся к иммунной системе, выстланы обычным (*плоским*) эндотелием, который обладает способностью избирательно контролировать активность миграции лейкоцитов. Это осуществляется путем экспрессии на его поверхности специфических комбинаций *адгезивных молекул* (эндотелиального "почтового индекса"), предпочтительно связывающихся с поверхностью лейкоцитов того или иного вида. Указанный процесс зависит от характера стимуляции эндотелия и лейкоцитов цитокинами, хемоаттрактантами и другими веществами, выделяющимися из очага воспаления. Более того, экспрессия адгезивных молекул на эндотелии количественно и качественно меняется во времени, что обуславливает смену потоков лейкоцитов отдельных видов, которые устремляются в участок по-

вреждения тканей на разных сроках после его возникновения.

Нарушения подвижности лейкоцитов (вследствие дефектов цитоскелета), их способности к адгезивным взаимодействиям или целенаправленному движению (обычно в результате наследственной патологии) обуславливают ряд клинических синдромов, связанных с тяжелыми инфекционными поражениями организма.

Классификация лейкоцитов

Классификация лейкоцитов основана на ряде признаков, из которых ведущим служит присутствие в их цитоплазме *специфических гранул*. На основании этого признака все лейкоциты разделяют на *гранулоциты* и *агранулоциты*.

Гранулоциты (зернистые лейкоциты) характеризуются наличием в их цитоплазме *специфических гранул*, обладающих различной окраской (*базофильной, оксифильной или нейтрофильной*). Это, в свою очередь, позволяет подразделять Гранулоциты на *базофильные, оксифильные (эозинофильные) и нейтрофильные*. В Гранулоцитах присутствует и второй тип гранул — *неспецифические, или азурофильные* (окрашиваются азуром и являются лизосомами). Ядро Гранулоцитов обычно дольчатое (*сегментированное*), однако сравнительно немногочисленные менее зрелые их формы, циркулирующие в крови, имеют *палочковидное* ядро.

Агранулоциты (незернистые лейкоциты) содержат в цитоплазме лишь *неспецифические (азурофильные) гранулы*; специфические гранулы отсутствуют. Их ядро обычно имеет округлую или бобовидную форму. К агранулоцитам относятся *моноциты и лимфоциты*.

Лейкоцитарная формула. При проведении клинического анализа крови на ее мазках осуществляется *дифференциальный подсчет относительного содержания лейкоцитов отдельных видов*. Результаты такого подсчета регистрируются в табличной форме в виде так называемой *лейкоцитарной формулы*, в которой содержание клеток каждого вида представлено в процентах по отношению к общему количеству лейкоцитов, принятому за 100%:

Б	Э	Нейтрофилы				Л	Мон
		М	Ю	П	С		
0,5-1	2-5	-	0,5	3-5	60-65	20-35	6-8

Примечание: Б — базофилы, Э — эозинофилы, М — миелоциты, Ю — юные (метамиелоциты), Л — лимфоциты, Мон — моноциты.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) — наиболее распространенный вид лейкоцитов и Гранулоцитов. Они попадают в кровь из красного костного мозга, циркулируют в ней около 6-10 ч, частично располагаясь в пристеночном (близком к эндотелию), или маргинальном пуле, содержащем до 50% всех нейтрофилов крови. После циркуляции они мигрируют из крови в ткани, где функционируют от нескольких часов до 1-2 сут. (по некоторым данным, до 5-8 сут.). Они могут разрушаться значительно быстрее в очаге воспаления или в результате выхода на поверхность слизистых оболочек.

За сутки костный мозг взрослого человека выделяет в кровоток около 10^{11} нейтрофилов, столько же гибнет в тканях (преимущественно в слизистых оболочках и коже). Полагают, что существенная часть этих клеток (как и других Гранулоцитов) в физиологических условиях погибает *механизмом апоптоза* без выделения цитотоксических продуктов их распада в окружающие ткани.

Функции нейтрофильных гранулоцитов:

1. **Уничтожение микроорганизмов** — возбудителей инфекций — основная функция нейтрофилов, отчего они считаются главными клеточными элементами *неспецифической защиты организма*. В связи со способностью к захвату (*фагоцитозу*) и уничтожению микробов И.И.Мечников назвал нейтрофилы *миццифагами* (в отличие от другой разновидности фагоцитов — *макрофагов*, поглощающих более крупные частицы). Нейтрофилы могут обеспечивать уничтожение микроорганизмов и без их поглощения — *внеклеточно нефагоцитарными* механизмами.

2. **Разрушение и переваривание поврежденных клеток и тканей.** Наиболее активно осуществляется на ранних сроках, так как нейтрофилы обычно *первыми прибывают в очаг повреждения*. Позднее эту функцию берут на себя макрофаги.

3. **Участие в регуляции деятельности других клеток** — осуществляется благодаря недавно установленной способности нейтрофилов к выработке ряда *цитокинов*, которая может резко усиливаться при стимуляции. Данная функция указывает на участие этих клеток не только в неспецифических, но и в специфических (иммунных) защитных реакциях.

Содержание нейтрофилов в крови взрослого в норме составляет: относительное — 65-75% (от общего числа лейкоци-

тов), абсолютное — 3000-7000 клеток/мкл. Вследствие расположения около половины нейтрофилов в *маргинальном (краевом) пуле* их реальная абсолютная концентрация, как предполагают, примерно в два раза выше, чем определяемая при анализе крови.

Содержание нейтрофилов в крови ребенка меняется в зависимости от его возраста. Оно такое же, как у взрослого, непосредственно после рождения, затем оно падает и в период с 3-6 дней до 4-5 лет остается сниженным (до минимальных величин порядка 25%, типичных для первых двух лет жизни). После указанного периода оно возрастает, достигая уровня, характерного для взрослого, ко времени полового созревания.

Нейтропения — снижение содержания нейтрофилов в крови — обычно является следствием угнетения костного мозга в результате его аутоиммунного, токсического, лучевого или инфекционного поражения. При снижении концентрации нейтрофилов до 1000 клеток/мкл крови существенной опасности для здоровья обычно не возникает, однако при падении этого показателя до 500 клеток/мкл и ниже неизбежно развиваются тяжелые рецидивирующие инфекционные поражения.

Нейтрофилия — повышение содержания нейтрофилов в крови — возникает в результате усиленного выброса этих клеток из костного мозга при их значительном разрушении в ходе острого воспалительного (обычно инфекционного) процесса. Нейтрофилия при этом обычно сочетается с лейкоцитозом, а ее выраженность, как правило, пропорциональна активности воспалительного процесса. Умеренная нейтрофилия наблюдается также при физической нагрузке или эмоциональном стрессе, однако при этом она связана не с увеличением числа клеток в крови, а с их перераспределением — переходом части нейтрофилов из маргинального пула в общий (центральный) кровоток.

Размеры нейтрофильных гранулоцитов на мазках варьируют в пределах 10-15 мкм и примерно в 1.5 раза превышают размеры эритроцитов.

Плазмолемма нейтрофильных гранулоцитов обеспечивает разнообразные процессы, связанные с поддержанием жизнедеятельности и функциональной активности этих клеток. Она *воспринимает различные сигналы*, участвует в распознавании других клеток и компонентов межклеточного вещества (*рецепторная функция*), формировании многочисленных *выпячиваний* различной формы (в частности, связанных с движением клетки и фагоцитозом), *транспорте* веществ, процессах *эндо- и экзоцитоза* (в частности, дегрануляции). На плазмолемме находятся рецепторы адгезивных веществ, цитокинов, колониестимулирующих факторов (**КСФ**), медиаторов воспаления, иммуноглобулинов класса G, (IgG), C3b-компонента комплемента, некоторых микробных продуктов.

Ядро нейтрофильных гранулоцитов имеет неодинаковое строение в клетках разной степени зрелости. На основании строения ядра различают *сегментоядерные, палочкоядерные и юные нейтрофильные гранулоциты*.

Сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — наиболее зрелые, составляют основную часть нейтрофилов (60-65% общего числа лейкоцитов). Для них характерно *дольчатое ядро*, которое представлено 2-5 (наиболее часто — 3-4) *сегментами* (рис. 7-8, см. также рис. 7-1), соединенными узкими нитевидными *перетяжками* (истончаются при созревании клетки). Оно интенсивно окрашено (преобладает гетерохроматин), что указывает на сравнительно низкую активность синтетических процессов в клетке. У женщин не менее 3% этих клеток содержат хорошо выявляемый дополнительный мелкий придаток ядра в виде барабанной палочки, который представляет собой неактивную X хромосому (*половой хроматин, тельце Барра*).

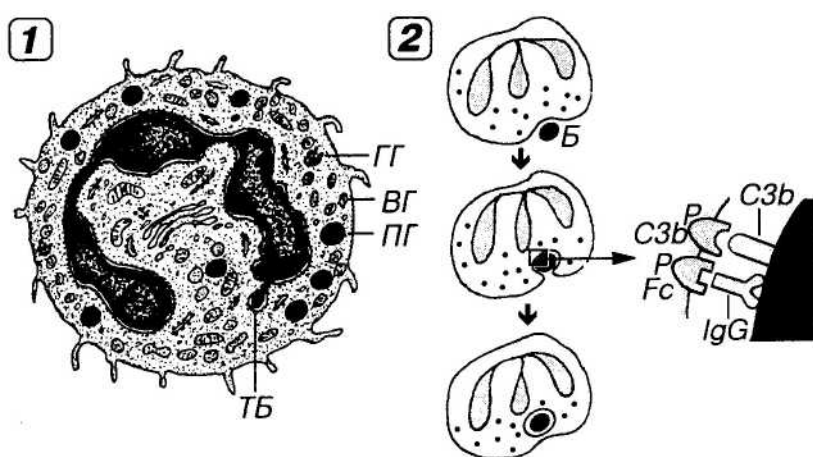


Рис. 7-8. Сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит. 1 — ультраструктурная организация: ПГ — первичные (азурофильные) гранулы, ВГ — вторичные (нейтрофильные) гранулы, ГГ — гранулы гликогена. ТБ — тельце Барра, 2 — фагоцитоз бактерии (Б) нейтрофилом: последовательные стадии от адгезии нейтрофила к микробной клетке до ее захвата с формированием фагосомы. Активность поглощения бактерии резко возрастает при ее опсонизации вследствие взаимодействия покрывающих ее IgG и C3b-компонента комплемента с рецепторами (P) Fc-фрагмента IgG и C3b на плазмолемме нейтрофила.

Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — более молодые клетки, сравнительно немногочисленны (составляют 3-5% общего числа лейкоцитов). Их ядро (в форме палочки, подковы или изогнутой колбаски) не сегментировано или содержит лишь намечающиеся перетяжки, которые углубляются по мере созревания клеток (см. рис. 7-1). В части палочко-

дерных нейтрофилов ядро содержит меньше гетерохроматина, чем в сегментоядерных. Относительное содержание палочкоядерных форм является *показателем скорости поступления нейтрофилов в кровяной ток*. Оно обычно повышается при нейтрофилии, сочетаясь в выраженных случаях с нарастанием числа юных нейтрофилов (метамиелоцитов), что оценивается как "*сдвиг влево*" на гемограмме (юные ← палочкоядерные ← сегментоядерные), в которой молодые формы клеток записываются левее более зрелых (см. выше). Выраженный сдвиг влево отмечается у новорожденных в течение 1-й нед. жизни.

Юные нейтрофильные гранулоциты (метамиелоциты) — наиболее молодые клетки нейтрофильного ряда среди тех, что в норме встречаются в крови. Они обнаруживаются в чрезвычайно малом количестве (до 0.5% общего числа лейкоцитов). Их ядро имеет *бобовидную* форму и светлее, чем у палочко- и сегментоядерных клеток.

Цитоплазма нейтрофильных гранулоцитов на светооптическом уровне слабоокисифильна. При электронно-микроскопическом исследовании в ней выявляются немногочисленные *органеллы*: отдельные элементы гРЭПС, митохондрии, свободные рибосомы, мелкий комплекс Гольджи, центриоли. Из *включений* преобладают гранулы гликогена.

Цитоскелет нейтрофильных гранулоцитов представлен небольшим числом (12-20/клетку) *микротрубочек*, умеренно развитыми *вимиентиновыми* промежуточными филаментами и многочисленными *актиновыми* микрофиламентами, расположенными преимущественно в периферической части цитоплазмы, образующей *псевдоподии* и свободной от других органелл и включений. В покоящихся нейтрофилах менее половины актина находится в виде полимера (*F-актина*), основная же его часть представлена неполимеризованным глобулярным *G-актином*. При стимуляции клетки уже в течение нескольких секунд до 90% имеющегося актина полимеризуется с образованием филаментов в подмембранной зоне, в особенности, в участке фагоцитоза.

Цитоплазматические гранулы нейтрофилов сравнительно многочисленны (по 50-200 в каждой клетке) и разделяются на три типа: *первичные, вторичные и третичные*. Помимо гранул выявлены также мембранные секреторные пузырьки. Согласно современным представлениям, гранулы нейтрофилов не являются сугубо изолированными образованиями, а образуют *единую функциональную систему* с самостоятельными, но *частично перекрывающимися* функциями и составом компонентов (в частности, во всех видах гранул содержится *лизоцим*).

1. Первичные (азурофильные, или неспецифические) гранулы названы так потому, что появляются *первыми* в ходе развития (на стадии промиелоцита — см. главу 9). В зрелых клетках они составляют лишь 10-30% общего числа гранул, окрашиваются азуром в розово-фиолетовый цвет и не являются специфическими для нейтрофилов, поскольку встречаются и в лейкоцитах других типов. Эти гранулы имеют самые крупные размеры (диаметр 400-800 нм, в среднем около 500 нм) и соответствуют зернистости, выявляемой на светооптическом уровне. Они имеют вид округлых или овальных мембранных пузырьков с электронно-плотным содержимым и часто рассматриваются как лизосомы. В них, однако, имеется большой набор антимикробных веществ, что не характерно для обычных лизосом.

Вещества, содержащиеся в первичных гранулах — *лизоцим, миелопероксидаза, нейтральные протеиназы, кислые гидролазы, дефензины* (на которые приходится 30-50% белка гранул), *катионные антимикробные белки, бактерицидный белок, увеличивающий проницаемость* (ВРІ-белок — от англ. **B**actericidal **P**ermeability **I**ncreasing), — обладают высокой микробицидной активностью. Ферменты этих гранул активны преимущественно в *кислой* среде и обеспечивают *внутриклеточное* уничтожение микробов.

2. Вторичные (специфические) гранулы появляются позднее первичных в процессе развития (в конце стадии промиелоцита и особенно активно на стадии миелоцита — см. главу 9) и становятся все более многочисленными при созревании нейтрофилов; в зрелых клетках они составляют 80-90% общего числа гранул. Они плохо выявляются под световым микроскопом, так как имеют мелкие размеры (диаметр - 100-300 нм; в среднем — 200 нм — на границе разрешения светового микроскопа). При электронной микроскопии они имеют вид мембранных пузырьков округлой, овальной или гантелевидной формы с зернистым содержимым сравнительно низкой плотности.

Вещества, содержащиеся во вторичных гранулах (*лизоцим, лактоферрин, щелочная фосфатаза, коллагеназа, активатор плазминогена, частично — катионные белки*) участвуют во *внутриклеточном* разрушении микробов, а также секретуются в *межклеточное вещество*, где они играют роль в мобилизации медиаторов воспалительной реакции и активации системы комплемента. В этих гранулах содержатся также *адгезивные белки*.

3. Третичные (желатиновые) гранулы нейтрофильных гранулоцитов описаны недавно и изучены неполностью. По размерам и морфологическим характеристикам они сходны со *специфическими гранулами*, но отличаются от них по химическому составу. Главными компонентами содержимого этих гранул являются *желатиназа* (обнаружена в небольшом количестве также в специфических гранулах), небольшое I число других *ферментов, лизоцим и адгезивные белки*. Предполагают, I что они участвуют в переваривании субстратов в *межклеточном пространстве, в процессах адгезии и, возможно, фагоцитоза*. В частности, высказывается мнение, что эти гранулы играют важную роль в процессе миграции нейтрофила через стенку сосуда в ткани (см. выше): их адгезивные молекулы участвуют в прикреплении нейтрофила к эндотелию, а желатиназа способствует прохождению базальной мембраны, вызывая переваривание содержащегося в ней коллагена IV типа.

Секреторные пузырьки — недавно описанные мембранные структуры, которые образуются в нейтрофилах в процессе их развития по завершении формирования гранул. В них не выявлено специфического содержимого, однако установлено,

что их мембрана несет большое количество *адгезивных белков и рецепторов* хемотаксических факторов, которые они транспортируют к плазмолемме. Доказано, что начальные этапы качения нейтрофила по активированному эндотелию (см. выше) приводят к возникновению сигнала, мобилизующего секреторные пузырьки. Они перемещаются к плазмолемме и сливаются с ней, обеспечивая приток адгезивных молекул, необходимых для формирования прочной связи нейтрофила с эндотелием.

Цитофизиология нейтрофильных гранулоцитов

Нейтрофильные гранулоциты после выхода из сосудистого русла активно перемещаются и *первыми* появляются в участках повреждения тканей, где они накапливаются в значительных количествах (до 10^8 /мл), быстро *поглощают и уничтожают* большую часть *микроорганизмов*. После выполнения своей функции они *погибают и фагоцитируются макрофагами*. Усиленному притоку нейтрофилов в очаги воспаления и *ишемии* (ограниченного участка тела со сниженным притоком крови) способствует усиление экспрессии *адгезивных молекул* на плазмолемме как самих лейкоцитов, так и взаимодействующих с ними клеток эндотелия при стимуляции *цитокинами*.

Перемещение нейтрофильных гранулоцитов после их выхода из сосудов осуществляется в основном в веществе соединительной ткани. Оно происходит благодаря деятельности *актиновых микрофиламентов*, обеспечивающих быстрые (со скоростью 10-30 мкм/мин.) амебодные движения нейтрофилов в направлении очага поражения. Хемотаксические факторы не ускоряют это движение, но *упорядочивают* его. Они воздействуют на специфические *рецепторы* на плазмолемме нейтрофила, связанные с G-белком, стимуляция которых передается на элементы его цитоскелета и изменяет экспрессию поверхностных адгезивных молекул. Вследствие этого формируются и исчезают *псевдоподии*, которые обратимо прикрепляются к элементам соединительной ткани, что обеспечивает направленную миграцию клеток. После перемещения в очаг воспаления нейтрофилы активно фагоцитируют микроорганизмы.

Фагоцитоз микроорганизма нейтрофилом включает (а) *прикрепление (адгезию) нейтрофила к микробной клетке*, (б) *ее захват с формированием фагосомы*, (в) *слияние гранул нейтрофила с фагосомой с образованием фаголизосомы*, (г) *повреждение и переваривание микроорганизма*.

Прикрепление (адгезия) нейтрофила к объекту фагоцитоза (например, бактерии) происходит при взаимодействии его рецепторного аппарата, расположенного на плазмолемме и в гликокаликсе, с молекулами на поверхности микробной клетки. Для многих случаев установлен специфический характер взаимодействия молекул микроба и рецепторов нейтрофила. Адгезия, как правило, протекает в две стадии; в начальной она непрочна и обратима, в поздней характеризуется прочным прикреплением, которое обычно необратимо.

Захват микроорганизма нейтрофилом с формированием *фагосомы* осуществляется после его прочного прикрепления к объекту фагоцитоза путем формирования псевдоподий, в которых концентрируются актиновые микрофиламенты. Псевдоподии охватывают бактерию и сливаются друг с другом, заключая ее в мембранный пузырек (*фагосому*). Активность поглощения резко возрастает, если объект фагоцитоза *опсонизирован* — покрыт иммуноглобулинами класса G (*IgG*) и (или) *C3b-компонентом* комплемента (см. рис. 7-8). В таком случае нейтрофил, плазмолемма которого содержит рецепторы к этим молекулам, взаимодействует не с собственно объектом фагоцитоза, а с иммуноглобулинами и компонентом комплемента на его поверхности (этот процесс носит название *иммунного фагоцитоза*).

Способность к иммунному фагоцитозу благодаря наличию мембранных рецепторов к иммуноглобулинам и C3-компоненту комплемента послужила основанием для объединения *нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов* в группу "*профессиональных фагоцитов*", в отличие от многочисленных клеток, поглощающих различные частицы, но не располагающих этими рецепторами и поэтому неспособных к иммунному фагоцитозу ("*непрофессиональных фагоцитов*").

"Респираторный взрыв" — быстро развивающаяся (начиная с первой минуты) метаболическая реакция, сопровождающая фагоцитоз. Она характеризуется резким усилением окислительных процессов в нейтрофильных Гранулоцитах (с увеличением потребления ими кислорода в 10-15 раз). Эта реакция обусловлена активацией преимущественно *немитохондриальных ферментов*, расположенных в плазмолемме и мембранах фагосом, и сопровождается образованием токсических реактивных *биоокислителей (метаболитов кислорода)*.

Слияние гранул нейтрофила с фагосомой с образованием *фаголизосомы* обеспечивает последующее уничтожение захваченной микробной клетки. С мембраной фагосомы, как правило, сливаются сначала мембраны *специфических*, а в дальнейшем — *азурофильных* гранул, а их содержимое выделяется в просвет образованной фаголизосомы. При этом благодаря активности мембранных протонных насосов рН в просвете фаголизосомы быстро *снижается* до 4.0.

Повреждение и внутриклеточное переваривание микроорганизма. Гибель микроорганизма в фаголизосоме наступает вследствие воздействия на него *антимикробных веществ*; далее он подвергается перевариванию *лизосомальными ферментами*. Бактерицидный эффект усиливается токсичными *реактивными биоокислителями* (перекисью водорода, синглетным кислородом, супероксидным и гидроксильным радикалами), которые образуются в гиалоплазме при респираторном взрыве и транспортируются в фаголизосому. В последней миелопероксидаза катализирует реакцию перекиси водорода с ионами хлора, образуя мощное бактерицидное вещество гипохлорит.

Нефагоцитарные механизмы разрушения микробов нейтрофилами характерны для ситуаций, когда микроорганизмы имеют столь *крупные размеры*, что не могут поглощаться этими клетками. В таких случаях нейтрофилы накапливаются вокруг микробов, прилегая к их поверхности, и выбрасывают содержимое своих гранул в разделяющее их межклеточное пространство, уничтожая микробные клетки посредством высоких концентраций микробицидных веществ. При этом сами нейтрофилы обычно также гибнут; возможны значительные повреждения и окружающих тканей.

Метаболизм нейтрофилов. Энергия, необходимая нейтрофильным гранулоцитам для осуществления их функций, получается преимущественно путем *анаэробного гликолиза*, поэтому они способны активно функционировать * *тканях, бедных кислородом*: воспаленных, отечных или плохо кровоснабжаемых. Они сохраняют активность в очагах воспаления и при низких значениях рН. Источником энергии нейтрофилов служат поглощаемая извне глюкоза и внутриклеточные запасы гликогена, которые быстро истощаются при стимуляции — в ходе фагоцитоза и переваривания микробов. Ферменты обмена *арахидоновой кислоты* при стимуляции нейтрофилов образуют *простагландины и лейкотриены*, которые обладают широким спектром биологической активности (см. выше), в частности *хемотаксической активностью для лейкоцитов и макрофагов*.

Гибель и разрушение нейтрофилов происходит в значительных количествах в ходе фагоцитоза, после него и в результате разрушения микробов нефагоцитарными механизмами. При этом продукты их распада (как и разрушенных тканей) хемотаксически привлекают другие нейтрофилы, которые также гибнут по прошествии некоторого времени. В очагах поражения скапливается *гной* — смесь разрушенных тканей, погибших и живых нейтрофилов.

Нарушения функций нейтрофилов могут быть обусловлены *снижением их подвижности, нарушениями хемотаксиса, подавлением способности к фагоцитозу микроорганизмов, сопровождающему его респираторному взрыву или к внутриклеточному перевариванию микробов* (вследствие недостаточности отдельных микробицидных систем). В ряде случаев (например, при ВИЧ-инфекции) срок жизни нейтрофилов укорачивается вследствие их быстрой спонтанной гибели в тканях механизмом апоптоза. Эти функциональные нарушения нейтрофилов (многие из которых наследственно обусловлены) даже при нормальном содержании этих клеток в крови обычно являются причиной рецидивирующих инфекционных поражений организма различной степени тяжести. Одним из таких состояний является *дефицит адгезии лейкоцитов (ДАЛ)* — наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего выработку интегрина нейтрофилов. При этом заболевании нейтрофилы неспособны к осуществлению адгезивных взаимодействий, необходимых для выполнения ими различных функций, в частности, для перемещения к очагу повреждения и накопления в нем. По указанной причине клинически это заболевание проявляется рецидивирующими бактериальными и микотическими инфекциями при нарушении образования гноя, несмотря на повышенные (вероятно, компенсаторно) концентрации нейтрофилов в крови (до 100 000 клеток/мкл).

БАЗОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ

Базофильные гранулоциты (базофилы) — самая малочисленная группа лейкоцитов и Гранулоцитов. Они попадают в *кровь из красного костного мозга*, циркулируют в ней от 6 ч до 1 сут., после чего покидают кровеносное русло и *мигрируют в ткани*, где находятся, по-видимому, также от нескольких часов до нескольких суток. Базофилы обладают значительно меньшей подвижностью и более слабой фагоцитарной активностью по сравнению с нейтрофилами. По морфологическим и функциональным свойствам они близки, но не идентичны *тучным клеткам (тканевым базофилам)*, постоянно находящимся в соединительной ткани.

Функции базофильных гранулоцитов в физиологических условиях выяснены не полностью. К ним относятся:

1. *Регуляторная, гомеостатическая* — осуществляется благодаря выделению *небольших количеств* различных биологически активных веществ, накапливающихся в гранулах или синтезируемых при активации клетки. Эти вещества обладают широким спектром биологических эффектов: влияют на сократимость гладких миоцитов (в сосудах, бронхах, органах пищеварительного тракта и других систем), проницаемость сосудов, свертываемость крови, секрецию желез, обладают хемотаксическим влиянием.

2. *Защитная* — путем *локальной массивной секреции* медиаторов воспаления, хемотаксических факторов эозинофилов и нейтрофилов, а также других веществ, обладающих хемотаксической активностью, обеспечивается вовлечение ряда клеток (в первую очередь, эозинофилов) в защитные реакции организма, направленные против некоторых паразитов.

Содержание базофильных гранулоцитов в крови составляет в норме: относительное 0.5-1.0% (от общего числа лейкоцитов), абсолютное — 20-80 клеток/мкл. Изменения концентрации базофилов описаны в различных функциональных и патологических состояниях, однако их диагностическое значение неясно.

Базофилия (повышенное содержание базофилов в крови) отмечена при иммунных реакциях гиперчувствительности, после облучения, при гипотиреозе, а также при некоторых заболеваниях системы крови.

Базопения (сниженное содержание базофилов в крови) обычно сочетается с эозинопенией; отмечается при инфекциях, воспалительных заболеваниях, опухолях, тиреотоксикозе.

Размеры базофильных гранулоцитов на мазках составляют 9-12 мкм, т.е. примерно соответствуют размерам нейтрофилов или несколько меньше их.

Ядра базофильных гранулоцитов — *дольчатые* (содержат 2-3 сегмента) или *S-образные*, относительно плотные, но более светлые (с меньшим содержанием гетерохроматина), чем у нейтрофилов и эозинофилов. Они нередко трудно различимы, так как маскируются ярко окрашенными цитоплазматическими гранулами (см. рис. 7-1).

Цитоплазма базофильных гранулоцитов, как и нейтрофильных, слабоокисильна. Под электронным микроскопом в ней выявляются митохондрии, элементы цитоскелета, сравнительно слабо развитый синтетический аппарат, скопления гликогена, липидные капли диаметром до 1-2 мкм, разнообразные пузырьки, а также *гранулы двух типов* — *специфические* и *азурофильные* (рис. 7-9). Гранулы, органеллы и часть элементов цитоскелета располагаются во внутренних участках цитоплазмы, наружные содержат преимущественно элементы цитоскелета и образуют немногочисленные короткие выпячивания.

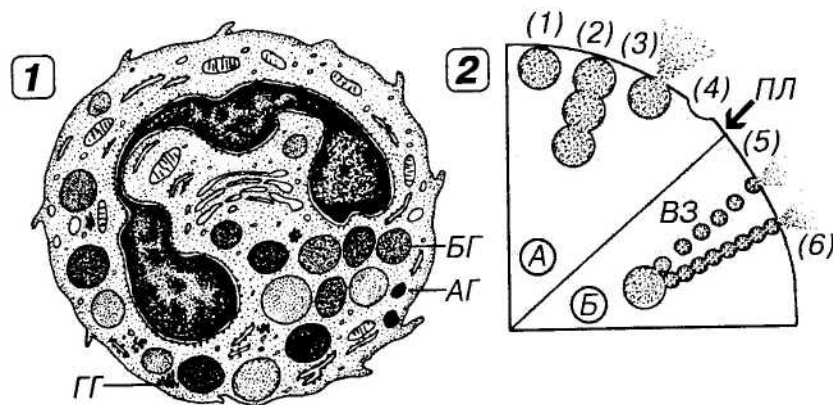


Рис. 7-9. Базофильный гранулоцит. 1 — ультраструктурная организация, 2 — механизмы секреции. БГ — базофильная гранула, АГ — азурофильная гранула, ГГ — гранулы гликогена. А — анафилактическая секреция: слияние мембран отдельных (1) и объединенных в цепочки (2) БГ с плазмолеммой (ПЛ) базофила и выделение их содержимого (3); мембрана БГ встраивается в ПЛ (4). Б — медленная везикулярная секреция: мелкие перигранулярные везикулы (ВЗ) поодиночке осуществляют транспорт веществ из БГ к ПЛ и, сливаясь с ней своей мембраной, выделяют содержимое в межклеточное пространство (5); при ускорении везикулярной секреции ВЗ сливаются друг с другом с образованием цепочек и каналов (6).

Специфические (базофильные) гранулы — крупные (диаметром 0.5-2.0 мкм), разнообразной, чаще сферической формы, хорошо видны в световой микроскоп, окрашиваются *метахроматически* — с изменением оттенка основного красителя вследствие высокого содержания *сульфатированных гликозаминогликанов*. На электронно-микроскопическом уровне обнаруживается, что эти гранулы окружены мембраной и заполнены мелкозернистым веществом (*матриксом*). Матрикс отдельных гранул различается своей плотностью, которая варьирует от умеренной до высокой. Это, как предполагают, отражает различия в их зрелости (более зрелые гранулы обладают большей плотностью матрикса). Содержимое некоторых гранул неоднородно (включает плотные частицы, погруженные в более светлый матрикс).

Содержимое базофильных гранул: сульфатированные гликозаминогликаны, связанные с белками (*протеогликаны*) — гепарин (антикоагулянт) и хондроитин сульфат, гистамин (расширяет сосуды, увеличивает их проницаемость, вызывает хемотаксис эозинофилов), *ферменты* (протеазы, пероксидаза), *хемотаксические факторы* эозинофилов и нейтрофилов.

Азурофильные гранулы — сравнительно немногочисленны, представляют собой лизосомы.

Цитофизиология базофильных гранулоцитов

Деятельность базофилов связана с накоплением и выделением (секрецией) биологически активных веществ, которые запасаются в их гранулах. Выделение содержимого гранул базофилов может происходить в виде (1) *медленной секреции* с постепенным выделением небольших количеств веществ или (2) *резкой массивной дегрануляции*, приводящей к выраженным изменениям в окружающих тканях (см. рис. 7-9). Первый механизм обуславливает участие базофилов в физиологических регуляторных процессах, второй — в аллергических реакциях.

Участие базофилов в физиологических регуляторных процессах изучено недостаточно и его морфологические основы установлены лишь в самые последние годы. Описан ранее не известный механизм *медленной* (длящейся сутками) *везикулярной секреции* посредством мелких *перигранулярных пузырьков (везикул)*, которые осуществляют транспорт веществ из специфических гранул к плазмолемме и, сливаясь с ней, выделяют свое содержимое в межклеточное пространство (см. рис. 7-9).

Участие базофилов в аллергических иммунных реакциях. Базофильные гранулоциты (как и сходные с ними *тучные клетки*) участвуют в иммунных реакциях, связанных с повреждением тканей: *реакциях I типа* — *гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ)* и, возможно, также в *реакциях IV типа* — *гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)*.

Роль базофилов наиболее изучена в аллергических реакциях ГНТ -особом типе локальных или генерализованных реак-

ций, развивающихся в течение нескольких минут после повторного взаимодействия антигена с ранее сенсибилизированным организмом.

Первичное воздействие антигена (аллергена) стимулирует выработку иммуноглобулинов класса E (IgE) у генетически предрасположенных людей. IgE связываются с многочисленными (30-100 тыс./клетку) высокоаффинными рецепторами к Fc-участку IgE на плазмолемме базофилов и тучных клеток (рис. 7-10).

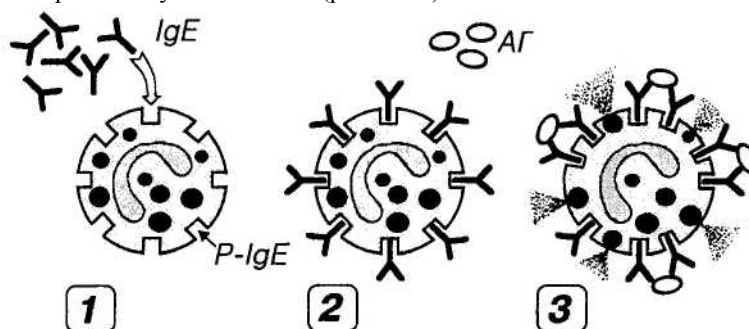


Рис. 7-10. Роль базофилов в аллергических реакциях. 1 — на плазмолемме базофилов имеются рецепторы (P) к Fc-участку IgE, которые связываются с молекулами IgE; 2 — сенсибилизированный базофил (с P на плазмолемме связаны IgE); 3 — поливалентный аллерген (АГ) связывается с 2-3 молекулами IgE в области их Fab-участков, вызывая активацию базофилов с развитием их быстрой секреторной реакции — анафилактической дегрануляции.

Повторное воздействие поливалентного аллергена (одновременно связывающегося с двумя или тремя молекулами IgE в области Fab-участков) вызывает активацию базофилов и тучных клеток с развитием их быстрой (в течение нескольких минут) секреторной реакции — *анафилактической дегрануляции*. Установлено, что базофилы значительно более чувствительны к воздействию аллергенов, чем тучные клетки.

Дегрануляция активированных базофилов требует присутствия Ca^{2+} и протекает с выделением веществ:

(1) ранее накопленных в их гранулах (гепарин, гистамин, хемотаксические факторы эозинофилов и нейтрофилов, ферменты).

(2) вновь синтезируемых при стимуляции (ФАТ, лейкотриены и простагландины). Субстратом для синтеза эйкозаноидов при этом служит *арахидоновая кислота*, содержащаяся в составе липидных капель.

В ходе дегрануляции базофилов человека основная масса их гранул выделяет свое содержимое путем слияния мембраны каждой гранулы с плазмолеммой; часть гранул выстраивается в *цепочки*, в которых они сливаются друг с другом, в дальнейшем содержимое такой цепочки выделяется за пределы клетки (см. рис. 7-9).

Действие веществ, выделяющихся при дегрануляции базофилов (и тучных клеток), приводит к *сокращению гладких мышц, расширению сосудов и повышению их проницаемости, повреждению тканей (например, эпителия бронхов, кишки)*. При быстром выделении медиаторов большим числом указанных клеток возможно развитие *бронхоспазма, кожного зуда, отеков, поноса, падение кровяного давления*.

Клинически наиболее распространенными локальными (органными) проявлениями реакций ГНТ являются *бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, аллергический дерматит (крапивница)*. Выраженные в различной мере аллергические реакции выявляются у 20% населения развитых стран. Более генерализованные реакции выброса медиаторов могут привести к *анафилактическому шоку* (от греч. anaphylaxia - беззащитность: ana - обратное действие и phylaxis - охранение) и *смерти*.

Базофилы выделяют медиаторы не только в ответ на стимуляцию, опосредованную IgE, но при воздействии компонентов комплемента, бактериальных продуктов и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-8, ГМ-КСФ), ФАТ и др.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ

Эозинофильные гранулоциты (эозинофилы) содержатся в крови в небольшом количестве, однако легко узнаются на мазках благодаря многочисленным эозинофильным гранулам, заполняющим их цитоплазму. Они образуются в *красном костном мозге*, откуда попадают в *кровь*, циркулируя в ней 3-8 ч (по другим данным, 7-12 ч). После этого они покидают кровеносное русло и выселяются в *ткани* (преимущественно в кожу, слизистые оболочки дыхательного, пищеварительного и полового трактов), где функционируют, по-видимому, в течение нескольких суток (точная продолжительность жизни в тканях не установлена, но она, очевидно, больше, чем у нейтрофилов).

Основная часть эозинофилов находится не в крови, а в *периферических тканях*: на один Эозинофил в крови приходится 100-300 в тканях. Они усиленно привлекаются в ткани лимфокинами, иммунными комплексами, компонентами комплемента, а также продуктами, выделяемыми паразитами, опухолевыми клетками, тучными клетками и базофилами (в частности, хемотаксическим фактором эозинофилов и гистамином). Эозинофилы могут *проникать в секреты* и выявляются в *носовой и бронхиальной слизи* (при аллергических состояниях — в очень больших количествах). Они обнаруживаются также в лим-

фатических узлах и лимфе грудного протока (что может указывать на их способность к рециркуляции). Эозинофилы отличаются от нейтрофилов несколько меньшей подвижностью и более слабой фагоцитарной активностью, вместе с тем, они являются ведущими клеточными элементами в борьбе с *паразитами (гельминтами и простейшими)*. В тканях эозинофилы подвергаются *апоптозу*, а их фрагменты фагоцитируются макрофагами.

Функции эозинофильных гранулоцитов:

1. *Защитная* — поглощение и уничтожение *бактерий* фагоцитарным механизмом, а также уничтожение микробов и, в особенности, паразитов (*гельминтов и простейших*) нефагоцитарным механизмом. Осуществляется во взаимодействии с базофилами, тучными клетками, макрофагами, лимфоцитами, IgE и системой комплемента.

2. *Иммунорегуляторная* — (а) ограничение области иммунной (в частности, аллергической) реакции, создание препятствий в распространении из нее антигенов и медиаторов воспаления, нейтрализация метаболитов, участвующих в уничтожении антигенов; (б) выработка ряда медиаторов воспаления и цитокинов.

Содержание эозинофильных гранулоцитов в крови в норме равно: относительное 2.0-5.0% (от общего числа лейкоцитов), абсолютное — 100-450 клеток/мкл. В физиологических условиях отмечен *суточный ритм* концентрации эозинофилов в крови с максимумом в ночные и ранние утренние часы и минимумом — в вечерние (что связывают с колебаниями секреции гормонов коры надпочечника *глюкокортикоидов*).

Эозинофилия (повышенное содержание эозинофилов в крови) наиболее выражена при *аллергических состояниях* (бронхиальной астме, аллергическом рините, аллергическом дерматите, пищевой аллергии), когда содержание эозинофилов увеличивается в несколько раз. Она характерна также для *паразитарных заболеваний* (при которых ее добавочному усилению способствует свойственный им аллергический компонент и достигая у отдельных больных 90% общего числа лейкоцитов), физиологическая эозинофилия свойственна первым трем месяцам жизни.

Эозинопения (сниженное содержание эозинофилов в крови) отмечается при острых инфекциях, введении глюкокортикоидов, АКТГ.

Размеры эозинофильных гранулоцитов на мазках больше, чем нейтрофильных и составляют 12-17 мкм.

Форма эозинофилов на мазках и в тканях — округлая, иногда с небольшими выпячиваниями (псевдоподиями). В мокроте и носовой слизи встречаются эозинофилы в виде отростчатых "клеток-медуз". Плазмолемма содержит низкоаффинные рецепторы к IgG, компонентам комплемента, высокоаффинные рецепторы к IgE (последние отсутствуют у нейтрофилов), цитокинам, гормонам, а также адгезивные молекулы.

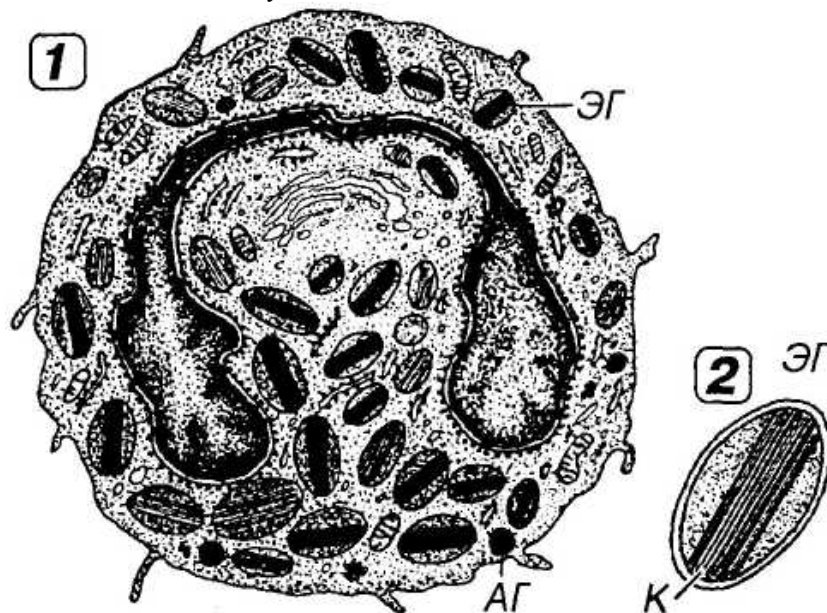


Рис. 7-11. Эозинофильный гранулоцит. 1 — ультраструктурная организация, 2 — эозинофильная гранула (ЭГ). АГ — азурофильная гранула, К — кристаллоид.

Ядра эозинофильных гранулоцитов обычно *сегментированные* (состоят из двух, реже трех сегментов), светлее (содержат меньше гетерохроматина), чем ядра нейтрофилов. Изредка могут встречаться палочкоядерные и юные формы, отдельный подсчет которых обычно не производится.

Цитоплазма эозинофильных гранулоцитов содержит умеренно развитые органеллы, многочисленные пузырьки, элементы цитоскелета, включения гликогена, лишенные капли и *гранулы двух основных типов* (рис. 7-11). Предполагается также наличие особого третьего типа мелких гранул (микрогранул).

1. Специфические (эозинофильные) гранулы — наиболее характерный признак эозинофильных гранулоцитов; содержатся в количестве около 200 гранул на клетку (составляя более 95% всех гранул). Они окружены мембраной, имеют *овальную или полигональную форму*, крупные размеры (0.5-1.5×0.2-1.0 мкм), различную (чаще всего — среднюю) электронную плотность. Зрелые гранулы в большинстве содержат плотные *кристаллоидные структуры*, расположенные по их длине и погруженные в *менее электронно-плотный мелкозернистый матрикс*. Эти кристаллоиды имеют белковую природу и характеризуются кубической решеткой с периодом около 4 нм. Так как в эозинофильных гранулах находится ряд гидролитических ферментов, их рассматривают как *видоизмененные лизосомы*.

Содержимое специфических гранул:

(1) **Главный основной белок** (МВР, от англ. **Major Basic Protein**; название отражает высокое содержание этого белка, составляющего 50% общего белка специфических гранул, и его основную реакцию) обуславливает их *кристаллоид* и обуславливает их *эозинофилию*. Содержит высокие концентрации аргинина, обладает мощным *антигельминтным, антипротозойным и антибактериальным* эффектами. Токсичен для клеток других тканей (в частности, для эпителия слизистых оболочек воздухоносных путей и пищеварительного тракта). Вызывает гиперреактивность гладких мышц в бронхах. Индуцирует дегрануляцию базофилов, тучных клеток и тромбоцитов, активирует нейтрофилы. Инактивирует гепарин, гистамин, простагландины.

(2) **Другие белки специфических гранул** располагаются в их *матриксе*. К ним относятся:

- *эозинофильный катионный белок* — токсичен для бактерий, гельминтов, простейших и клеток организма хозяина;
- *эозинофильная пероксидаза* (отличается от миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов) — обладает широким спектром антимикробной и антипаразитарной активности в присутствии перекиси водорода;
- *эозинофильный нейротоксин* — обладает противопаразитарным действием, токсичен для клеток нервной системы;
- *гистаминаза* — разрушает гистамин; продукты расщепления гистамина оказывают на эозинофилы хемотаксическое действие.

2. Азурофильные (неспецифические, первичные) гранулы — немногочисленные (менее 5% всех гранул), крупные и средних размеров (0.1-0.5 мкм), округлой формы, с плотным содержимым. Представляют собой *лизосомы* и содержат кислую фосфатазу, *арилсульфатазу* (инактивирует лейкотриены и присутствует в очень большом количестве) и другие ферменты. Содержание этих гранул снижается по мере созревания клетки.

Цитофизиология эозинофильных гранулоцитов

Участие эозинофилов в защите от бактерий, грибов, простейших и гельминтов. Эозинофилы, как и нейтрофилы, способны *поглощать и подвергать внутриклеточному уничтожению бактериальные клетки и споры патогенных грибов*. Активность фагоцитарного уничтожения микробов у эозинофилов при этом обычно *ниже*, чем у нейтрофилов. Вместе с тем, эозинофильные гранулоциты являются главными клеточными элементами, обеспечивающими *высокоэффективную защиту организма от простейших и гельминтов*. Они способны уничтожать паразитов непосредственно в кровеносном русле. Выселяясь из кровеносных сосудов, они направляются в слизистые оболочки, где обеспечивают уничтожение паразитов — как внедрившихся в ткани, так и находящихся в просвете органа (обычно кишки). Они окружают паразиты, вступают с ними в контакт, и, активировавшись, осуществляют *дегрануляцию* — выбрасывают токсическое содержимое своих гранул, обладающее высокой *противопаразитарной активностью* и одновременно вызывающее *приток других эффекторных клеток*. Цитотоксический эффект в противопаразитарном иммунитете является *антителозависимым*: активации и прикреплению Эозинофила к поверхности паразита способствует наличие на его плазмолемме рецепторов к IgE, IgG и компонентам комплемента.

Иммунорегуляторная функция эозинофильных гранулоцитов обеспечивается в результате их *поступления в зону иммунных реакций и ограничения ее распространенности*. Они привлекаются в эту зону продуктами, выделяющимися в ходе иммунных реакций, которые они подвергают *инактивации*, одновременно *угнетая* деятельность продуцирующих их клеток. Эта функция осуществляется благодаря способности эозинофилов *нейтрализовать лейкотриены, захватывать иммунные комплексы, связывать и разрушать гистамин и угнетать дегрануляцию тучных клеток и базофилов*. Фосфолипаза эозинофилов расщепляет ФАТ.

Вместе с тем, активированные эозинофилы сами вырабатывают ФАТ (являясь его главным источником в организме) и лейкотриены, которые вызывают увеличение проницаемости сосудов и сокращение гладких мышц. При дегрануляции эозинофилов выделяются продукты, токсические для тканей человека. Поэтому, *наряду с защитой тканей* от действия продуктов иммунных реакций, эозинофилы способствуют и их *повреждению*. Так, установлено, что они являются важным звеном в патогенезе бронхиальной астмы, в частности, играют существенную роль в повреждении бронхиального дерева и респираторного отдела легких, а также в поддержании бронхоспастического синдрома. Помимо участия в регуляции реакций острого и хронического воспаления, эозинофилы, вырабатывая ряд *цитокинов* (ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-5, ФНО α), могут также играть определенную роль в регуляции различных процессов, в частности, роста опухолей и заживления ран.

МОНОЦИТЫ

Моноциты — самые крупные из лейкоцитов; относятся к агранулоцитам. Они образуются в *красном костном мозге*,

откуда попадают в кровь, в которой находятся от 8 ч до 3-4 сут. и, по-видимому, созревают. Общее число моноцитов в крови у взрослого составляет $1.7-2.0 \times 10^9$ клеток, из которых $3/4$ находятся в пристеночном пуле. Из кровеносного русла моноциты перемещаются в ткани со скоростью $4-10 \times 10^8$ клеток/сут. Внесудистый пул моноцитов почти в 20 раз превышает их количество в циркуляции. В тканях под влиянием микроокружения и стимулирующих факторов они превращаются в различные виды макрофагов. Моноциты в совокупности с макрофагами образуют единую моноцитарно-макрофагальную систему или систему мононуклеарных фагоцитов (последнее название произошло от традиционного подразделения всех фагоцитов на полиморфноядерные (сегментоядерные), то есть нейтрофилы, и мононуклеарные (с несегментированным ядром), то есть моноциты.

Функции моноцитов в значительной мере связаны с их превращением в макрофаги после миграции из сосудов в ткани, хотя частично они могут реализовываться и самими моноцитами еще до этого превращения. К ним относятся:

1. Обеспечение реакций неспецифической защиты организма против микробов, опухолевых и зараженных вирусами клеток;
2. Участие в специфических (иммунных) защитных реакциях - в составе как их афферентного звена (в качестве антиген-представляющих клеток), так и эфферентного звена (в качестве эффекторных клеток);
3. Захват и внутриклеточное переваривание различных стареющих и погибших клеток и постклеточных структур (в том числе форменных элементов крови), а также их фрагментов; обеспечение метаболической переработки и реутилизации продуктов их распада (например, железа гемоглобина разрушенных эритроцитов).
4. Секреция различных веществ, которые регулируют: (а) состояние межклеточного вещества (лизосомальные протеазы, коллагеназы, эластазы, активатор плазминогена и др.); (б) функциональную активность и пролиферацию клеток других типов (монокины — разновидность цитокинов, выделяемых моноцитами/макрофагами).

Содержание моноцитов в крови взрослого в норме: абсолютное — 240-700 клеток/мкл, относительное — 6-8%; у детей в течение 1-й недели жизни — 10-20%.

Моноцитоз (повышенное содержание моноцитов в крови) наиболее часто служит проявлением воспалительных или опухолевых заболеваний, а также системных заболеваний крови.

Моноцитопения (сниженное содержание моноцитов в крови) в качестве изолированного состояния встречается редко. Содержание моноцитов снижено при ряде заболеваний системы крови — апластических анемиях, некоторых лейкозах; оно падает после введения глюкокортикоидов.

Размеры моноцитов на мазках — 18-20 мкм. Они являются самыми крупными клетками среди лейкоцитов (см. рис. 7-1).

Форма моноцитов на мазках — округлая, под электронным микроскопом обнаруживаются различные цитоплазматические выпячивания.

Ядро моноцитов — крупное (занимает до половины площади клетки на мазке), эксцентрично расположенное, бобовидной или подковообразной формы (реже — дольчатое), светлое (хроматин рассеян в виде мелких гранул), с одним или несколькими мелкими ядрышками.

Цитоплазма моноцитов — слабобазофильная, содержит многочисленные мелкие митохондрии, короткие цистерны грЭПС, переменное число свободных рибосом, полисом, сравнительно крупный комплекс Гольджи (рис. 7-12). Цитоскелет моноцитов хорошо развит; многочисленные микрофиламенты, концентрирующиеся в периферических участках его цитоплазмы под плазмолеммой в области формирующихся псевдоподий обеспечивают его активные амебодные движения. В цитоплазме присутствуют азурофильные гранулы (лизосомы), сходные с таковыми в нейтрофилах и богатые гидролитическими ферментами.

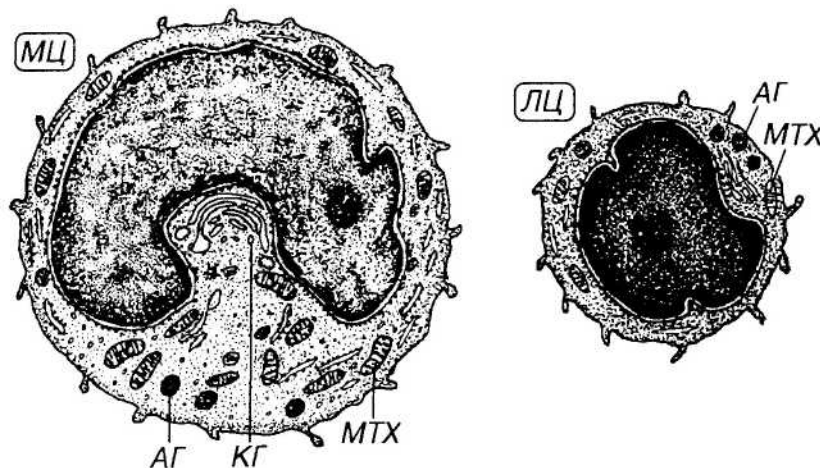


Рис. 7-12. Ультраструктурная организация моноцита (МЦ) и лимфоцита (ЛЦ). АГ — азурофильные гранулы, КГ — комплекс Гольджи, МТХ — митохондрии.

Антимикробные системы моноцита включают лизоцим, лактоферрин, кислую фосфатазу, арилсульфатазу, катионные белки, миелопероксидазу, перекись водорода и другие биоокислители, а также токсический метаболит — окись азота (NO), которая синтезируется в цитоплазме при их активации.

Цитофизиология моноцитов и их роль в системе мононуклеарных фагоцитов

Моноциты активно выселяются в ткани из сосудистого русла, причем эта миграция усиливается под влиянием продуктов, выделяемых поврежденными тканями, микробами, а также под действием цитокинов. Моноциты обладают высокой активностью фагоцитоза и способны осуществлять иммунный фагоцитоз благодаря взаимодействию их плазмолеммы с опсонизированными микроорганизмами, которое опосредуется рецепторами к IgG и C3-компоненту комплемента. При фагоцитозе в моноцитах, как и в нейтрофилах, генерируются токсические биоокислители (перекись водорода, супероксидный и гидроксильный радикалы, синглетный кислород), а также окись азота. Моноциты, как и образующиеся из них макрофаги, способны также к нефагоцитарному уничтожению микроорганизмов, путем воздействия на них микробицидных веществ, секретлируемых в межклеточное пространство.

Преобразование моноцитов в макрофаги происходит в тканях под влиянием местных факторов микроокружения. Некоторые исследователи полагают, что до этого превращения моноциты способны несколько раз делиться. Образующиеся макрофаги обладают, наряду с общими свойствами, некоторыми частными отличиями, обусловленными ткане- и органоспецифическими особенностями их существования и функционирования.

Моноциты, мигрирующие в ткани, дают начало макрофагам соединительной ткани (гистиоцитам), ряду органоспецифических макрофагов — клеткам Купфера печени, альвеолярным макрофагам легкого, макрофагам костного мозга, селезенки, тимуса, лимфатических узлов, полостей тела (перитонеальным, плевральным, перикардальным), центральной нервной системы (микроглии), остеокластам (рис. 7-13). Предполагают, что и специализированные макрофаги в тканях способны к делению, однако оно недостаточно для поддержания их популяций, которое осуществляется путем постоянного притока моноцитов из крови и их преобразования в макрофаги.

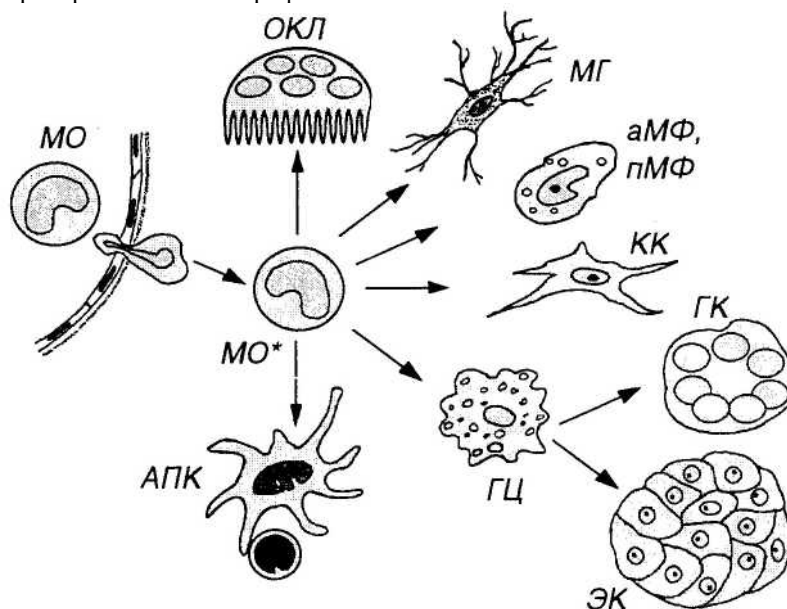


Рис. 7-13. Основные направления преобразования моноцитов в различные типы макрофагов (МФ) и антиген-представляющие клетки (АПК). МО — моноцит (в просвете кровеносного сосуда и мигрирующий через его стенку); МО* — моноцит в тканях, дифференцирующийся в АПК или один из видов МФ: гистиоцит (ГЦ), клетку Купфера (КК) синусов печени, альвеолярный МФ (аМФ), перитонеальный МФ (пМФ), клетку микроглии (МГ) и остеокласт (ОКЛ). В очаге воспаления ГЦ могут дать начало гигантской клетке (ГК) или эпителиоидным клеткам (ЭК).

Структурно-функциональные изменения моноцитов при их превращении в макрофаги включают:

- 1) существенное увеличение размеров клетки (до 25-50 мкм), а также содержания в ее цитоплазме митохондрий, пиноцитозных пузырьков и, в особенности, лизосом, размеров комплекса Гольджи;
- 2) преобразования плазмолеммы с формированием значительного числа складок, увеличением количества микроворсинок, нарастанием содержания рецепторов к IgG и C3-компоненту комплемента;
- 3) повышение активности дыхательных и лизосомальных ферментов, одновременное снижение содержания пероксидазы;
- 4) усиление подвижности, общей метаболической активности, адгезивных свойств, способности к пиноцитозу и фагоцитозу, общее возрастание микробицидности;
- 5) изменения чувствительности к гормонам.

Фагоцитоз у макрофагов, как у моноцитов и нейтрофилов, сопровождается "респираторным взрывом". Он может осуществляться как неиммунный фагоцитоз (в отсутствие воздействия специфических факторов сыворотки) или как иммунный фагоцитоз (после опсонизации, благодаря наличию рецепторов к IgG и C3-компоненту комплемента на плазмолемме мак-

рофага.

Макрофаги из различных органов и тканей обладают *неодинаковыми свойствами*, в частности, различиями в способности к уничтожению микробов; определенная специфика характерна и для отдельных клеток среди однотипных макрофагов.

Резистентность микроорганизмов к действию микробицидных механизмов макрофагов обеспечивается несколькими путями. Так, некоторые микробы, например, возбудители туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) и токсоплазма (*Toxoplasma gondii*), избегают действия микробицидных механизмов и выживают в фагосомах макрофагов благодаря тому, что выделяют вещества, которые препятствуют слиянию лизосом с фагосомами. Другие (например, лейшмании) сохраняют жизнеспособность в фаголизосомах, так как обладают стенкой, резистентной к действию лизосомальных ферментов и низких значений pH, третьи (например, *Trypanosoma cruzi*) могут проникать из фагосом в гиалоплазму.

Активация макрофагов — процесс, обеспечивающий дальнейшее усиление их *метаболической, локомоторной, фагоцитарной, антимикробной, противоопухолевой и секреторной способности* — происходит при непосредственном контакте с микроорганизмами, а также под влиянием их продуктов или цитокинов — ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО, ИФН γ , ФАТ, колониестимулирующих факторов (КСФ). Активированные макрофаги приобретают способность к уничтожению ряда микроорганизмов, которые могли выживать в фаголизосомах неактивированных клеток и даже разрушать их. Индукция выработки значительных количеств *оксида азота* усиливает *цитотоксичность макрофагов по отношению к опухолевым клеткам и микроорганизмам*. Макрофага, неспособные уничтожить фагоцитированные ими микроорганизмы, благодаря своей подвижности превращаются в их *разносчиков* и тем самым могут содействовать распространению инфекции по организму.

Секреция активированных макрофагов. При активации усиливается продукция макрофагами и секреция ими во внеклеточное пространство различных веществ — ИЛ-1, ФНО α , ТРФР, простагландинов, лейкотриенов, ФАТ, ТФР α , ТФР β , компонентов комплемента, ИФН, катионных белков, свободных радикалов кислорода, перекиси водорода, окиси азота, хемотаксических факторов для нейтрофилов, М-КСФ, ГМ-КСФ. Часть этих веществ важна для непосредственной защиты от микроорганизмов и опухолевых клеток, другая — оказывает влияние на сами макрофаги и другие клетки, регулируя активность воспалительных реакций. Так, ИЛ-1, ФНО α и ряд других пептидов, воздействуя на гипоталамический терморегуляторный центр, играют роль *эндогенных пирогенов* (от греч. *pyros* — огонь и *genes* — происшедший), т.е. веществ, вызывающих *повышение температуры тела*. Микробные продукты, обуславливающие выделение эндогенных пирогенов, носят название *экзогенных пирогенов*. Секретируемые активированными макрофагами лизосомальные ферменты в сочетании с микробицидными веществами обеспечивают уничтожение микроорганизмов нефагоцитарным путем, однако они способны вызвать разрушение и окружающих их тканей. Секреция медиаторов воспаления макрофагами угнетается кортикостероидными препаратами.

Макрофаги обладают и другими механизмами *влияния на воспалительные реакции*, так как они способны *разрушать* компоненты комплемента, иммуноглобулины, кинины. В очагах воспаления макрофага могут *стимулировать процессы регенерации* ткани путем удаления погибших клеток и секреции факторов, вызывающих *пролиферацию и функциональную активацию фибробластов* — клеток, обеспечивающих выработку компонентов межклеточного вещества.

Видоизменения макрофагов в тканях и особые виды макрофагов

В тканях могут встречаться *макрофаги, перегруженные продуктами неполного переваривания фагоцитированных ими субстратов*, а также *макрофаги, изменившиеся в результате взаимодействия между собой и с другими клетками*, в первую очередь, лимфоцитами (в очагах хронического воспаления). Такие макрофаги приобретают ряд морфологических особенностей, столь характерных, что они служат их диагностическими признаками и обуславливают особые названия этих клеток:

1) **"Пылевые" клетки** — альвеолярные макрофаги легкого, перегруженные частицами пыли из вдыхаемого воздуха и выявляемые в мокроте;

2) **Клетки "сердечных пороков"** — альвеолярные макрофаги, содержащие в цитоплазме большое количество железа в результате переваривания эритроцитов, попадающих в просвет альвеол при некоторых пороках сердца вследствие повышения давления в легочных сосудах и увеличения проницаемости их стенки.

3) **"Пенистые"**, или **"ксантомные"** (от греч. *xanthos* — желтый — по цвету включений) клетки — макрофаги, с резко вакуолизированной цитоплазмой, перегруженные различными по химическому составу липидами (например, в очагах атеросклеротических поражений артерий, при повышенных уровнях липидов в крови, при наследственных заболеваниях, связанных с накоплением липидов — болезни Нимана-Пика, Гоше, Фабри и др.).

4) **Гигантские многоядерные клетки** — образуются *в очагах хронического воспаления* в результате *слияния* нескольких макрофагов друг с другом (см. рис. 7-13), поэтому их точнее следовало бы отнести к *симпластам*. Имеют разнообразную форму и нередко достигают очень крупных размеров, оправдывая свое название. В их цитоплазме могут находиться фагоцитированные микроорганизмы, различные клетки и их фрагменты.

5) **Эпителиоидные клетки** — располагаются *в очагах хронического воспаления* в виде рядов и скоплений, внешне напоминая клетки эпителия (что обусловило их наименование) — см. рис. 7-13. Характеризуются редукцией лизосомального аппарата, падением фагоцитарной активности при одновременном развитии синтетического аппарата. Специализируются на секреции различных регуляторных веществ (цитокинов, хемотаксических веществ, факторов роста) и ферментов в межклеточное пространство. Характер секреторируемых веществ зависит от особенностей микроокружения этих клеток. Тем самым они оказывают сложное регулирующее действие на течение хронического воспаления.

Преобразование моноцитов в дендритные антиген-представляющие клетки (АПК) в тканях рассматривается многими авторами, как наиболее вероятный путь образования последних (см. рис. 7-13); допускается также возможность развития дендритных АПК из самостоятельного костномозгового предшественника).

Основной функциональный признак дендритных АПК — наиболее высокая (по сравнению с клетками других типов) способность представления антигенов лимфоцитам. Они образуют функционально единую систему морфологически сходных клеток, распределенных по всему организму; наиболее многочисленны популяции АПК в слизистых оболочках и коже (входных воротах поступления антигенов), а также в органах иммунной системы (области наиболее активного представления антигенов).

Дендритные АПК в разных локализациях соответствуют, по-видимому, не сугубо самостоятельным клеточным типам, а клеткам одного или нескольких близких типов на различных стадиях деятельности, для которых характерны: (а) поэтапная миграция, (б) смена микроокружения и (в) изменения ряда фенотипических свойств. Так, клетки Лангерганса, являющиеся наиболее изученной и самой крупной популяцией дендритных АПК, захватывают антигены в коже и различных слизистых оболочках, после чего мигрируют в лимфатические узлы, где осуществляют их представление в переработанном виде. В тканях дендритные АПК обладают собственной подвижностью; они переносятся также пассивно с током лимфы и крови. Более подробно функция этих клеток рассматривается в главе 8.

Основной морфологический признак дендритных АПК — наличие многочисленных подвижных и меняющих форму ветвящихся цито-плазматических отростков, что послужило основанием для их наименования (от греч. dendron — дерево). Отростки АПК проникают между клетками других типов, пронизывают значительные объемы тканей и обладают большой совокупной поверхностью, посредством которой они способны воспринимать антигены. При стандартных методах гистологической окраски дендритные АПК практически не выявляются. Их наиболее надежная идентификация производится при использовании иммуногистохимических методов. Для клеток Лангерганса характерно присутствие в цитоплазме особых мембранных гранул Бирбека в форме теннисной ракетки (выявляются только под электронным микроскопом), функция которых до конца не выяснена. Несмотря на высокую пиноцитозную активность, АПК, в отличие от моноцитов и макрофагов, обладают сравнительно низкой активностью лизосомальных ферментов. Ядро дендритных АПК — неправильной формы, обычно с многочисленными вдавлениями.

ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты занимают второе место по численности среди лейкоцитов крови взрослого (после нейтрофильных Гранулоцитов). Они представляют собой группу морфологически сходных, но функционально разнообразных лейкоцитов, относящихся к агранулоцитам. Лимфоциты различаются экспрессией ряда молекул (маркеров) на своей поверхности, которые выявляются лишь при использовании специальных иммуно-цитохимических методов. Источником развития лимфоцитов служат красный костный мозг и лимфоидные органы, из которых они попадают в кровь и лимфу. Большая часть этих клеток после циркуляции в крови проникает из сосудов в различные ткани, впоследствии вновь возвращаясь в кровь (рециркулирует). Лимфоциты составляют большую часть клеток в лимфоидных органах, относящихся к иммунной системе (лимфатических узлах, миндалинах, селезенке, пейеровых бляшках, аппендиксе и др.). Общий суммарный объем лимфоцитов в организме эквивалентен размеру такого органа, как печень.

Циркуляция и рециркуляция лимфоцитов зависят от экспрессии на их плазмолемме особых хоминг-рецепторов, взаимодействующих с адгезивными молекулами на эндотелии сосудов микроциркуляторного русла. Кровь содержит лишь около 2% лимфоцитов, находящихся в организме, остальные 98% находятся в тканях. За день кровь переносит около $5 \cdot 10^{11}$ лимфоцитов (что примерно соответствует их общему содержанию в организме); среднее время пребывания лимфоцита в кровотоке составляет около 30 мин. Из лимфоцитов, проходящих через кровь, примерно 50% мигрируют через селезенку, через грудной проток проходят только 5-10%. Часть лимфоцитов в сосудах находится в маргинальном пуле. Продолжительность жизни различных субпопуляций лимфоцитов существенно различается и варьирует от нескольких часов до многих лет. Из лимфоцитов крови 65-75% относятся к долгоживущим клеткам (продолжительность жизни — от нескольких месяцев до 5 лет), 15-35% — к короткоживущим (продолжительность жизни — от нескольких часов до 5 дней).

Функции лимфоцитов:

1. **Обеспечение реакций иммунитета** — специфической защиты от чужеродных и измененных собственных антигенов, которая осуществляется благодаря выработке антител (гуморальный иммунитет) или контактному воздействию клеток-эффекторов иммунной системы (клеточный иммунитет). Лимфоциты являются главными клетками иммунной системы.

2. **Регуляция деятельности клеток других типов** в иммунных реакциях, процессах роста, дифференцировки и регенерации тканей посредством контактных взаимодействий и секреции ряда цитокинов (лимфокинов).

Содержание лимфоцитов в крови взрослого в норме составляет: относительное — 20-35% (по некоторым источникам — 20-50%), абсолютное — 1000-3000 клеток/мкл.

Содержание лимфоцитов в крови ребенка меняется с возрастом. Сразу же после рождения оно такое же, как у взрослого, в период с 3-6 дней до 4-5 лет существенно превышает его (достигая максимума порядка 65% в течение первого-второго года жизни), затем снижается, приближаясь к уровню, характерному для взрослого, ко времени полового созревания.

ния.

Характер возрастных изменений содержания лимфоцитов в крови обратен таковому у нейтрофилов (см. выше), причем концентрации этих клеток в детском возрасте дважды сравниваются — на 4-5-й дни и 4-5-й годы жизни, что обозначают как первый и второй "лейкоцитарные перекресты", соответственно.

Лимфоцитоз (повышенное содержание лимфоцитов в крови) характерен для некоторых инфекций, опухолей, реакций гиперчувствительности, тиреотоксикоза, лимфопролиферативных заболеваний; "физиологический лимфоцитоз" типичен для детей до 4-5 лет (см. выше).

Лимфоцитопения (сниженное содержание лимфоцитов в крови) наиболее часто связана с опухолями, инфекциями, коллагенозами. Она может быть обусловлена подавлением выработки лимфоцитов (при врожденном иммунодефиците, апластической анемии, химиотерапии опухолей, облучении), их усиленным разрушением (при инфекционных заболеваниях, например, при ВИЧ-инфекции, аутоиммунных поражениях), измененным распределением между кровью и различными тканями (при инфекциях, хирургических операциях).

Размеры лимфоцитов варьируют в широких пределах и позволяют выделить три их группы, которые различаются также по своим морфологическим и функциональным особенностям: *малые, средние и большие лимфоциты*.

Малые лимфоциты (диаметр на мазках — 6-7 мкм) — наиболее многочисленная группа (в крови составляют до 80-90% всех лимфоцитов). Их считают *зрелыми клетками*, которые, однако, способны *при антигенной стимуляции* или *воздействии* веществ, индуцирующих митоз (*митогенов*) превращаться в более крупные, пролиферативно активные (*властные*) клетки в результате так называемого процесса *бласт-трансформации*.

Процесс бласт-трансформации лимфоцитов включает ряд *морфологических* и *биохимических* изменений, начинающихся с *увеличения размеров ядрышка*, за которым следуют *увеличение объема ядра*, с *нарастанием в нем содержания эухроматина*, *увеличение массы цитоплазмы и содержания в ней органелл* — рибосом, элементов грЭПС, лизосом, размеров комплекса Гольджи. Возникшие описанным путем в результате иммунной стимуляции клетки (*иммунобласты*) в дальнейшем пролиферируют и дифференцируются (см. ниже).

Ядро малых лимфоцитов — круглое, овальное или бобовидное, темное (с преобладанием гетерохроматина и плохо различимыми на стандартно окрашенных мазках ядрышками), занимает до 90% площади клетки (см. рис. 7-1 и 7-12).

Цитоплазма малых лимфоцитов, окружающая ядро в виде узкого ободка, окрашивается резко базофильно. Она содержит сравнительно слабо развитые органеллы — рибосомы, полисомы, цистерны грЭПС, центриоли, митохондрии, азурофильные гранулы (лизосомы), включения гликогена, отдельные вакуоли. Цитоскелет лимфоцитов сравнительно хорошо выражен; он представлен микротрубочками, промежуточными *виментиновыми* филаментами и микрофиламентами. Последние накапливаются по мере дифференцировки и в покоящемся лимфоците сосредоточены преимущественно под плазмолеммой. При активации клетки они концентрируются в микроворсинках и псевдоподиях (с помощью которых лимфоцит мигрирует через стенку венул).

Средние лимфоциты (диаметр на мазках — 8-9 мкм) в крови человека составляют около 10% всех лимфоцитов. Морфологически они сходны с малыми лимфоцитами, однако их ядро светлее (содержит меньше гетерохроматина), цитоплазма развита значительно и занимает относительно больший объем в клетке.

Большие лимфоциты (диаметр на мазках — 10-18 мкм) в значительном количестве встречаются лишь в лимфоидной ткани и обычно отсутствуют в крови (за одним исключением — см. ниже). Они характеризуются относительно светлым (с преобладанием эухроматина) ядром округлой или бобовидной формы с отчетливо выявляемыми ядрышками, обширной слабобазофильной цитоплазмой со сравнительно хорошо развитыми органеллами. Они обычно являются активно делящимися (*властными*) формами развивающихся клеток лимфоидного ряда — *лимфобластами* или *иммунобластами*.

Большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) — особая разновидность *больших лимфоцитов*, циркулирующих в крови взрослого человека. Они составляют 5-10% (по некоторым источникам — до 15%) лимфоцитов крови. Ядро БГЛ — бобовидное, с вдавлениями, умеренно плотное, смещенное к одному краю клетки, что делает ее асимметричной. Цитоплазма светлая, содержит 30-50 крупных *азурофильных гранул* диаметром 0.5-2.0 мкм, которые концентрируются на полюсе, противоположном тому, где располагается ядро. Гранулы содержат ряд веществ (*перфорин, гранзимы* и др.), обеспечивающих *цитотоксическую активность* этих клеток. Под электронным микроскопом в них выявляется плотный гомогенный центр, окруженный мелкозернистым матриксом низкой электронной плотности.

БГЛ выполняют функцию НК-клеток, или *натуральных киллеров* (от англ. killer — убийца) — особой разновидности *эффекторных клеток иммунной системы* (см. ниже, а также главу 8).

Классификация лимфоцитов по функциональному признаку выделяет *T- и B-лимфоциты*. Они различаются: (1) местом своей дифференцировки, (2) характером экспрессии интегральных белков (*клеточных маркеров*) на плазмолемме, (3) ролью в обеспечении *клеточного* (T-лимфоциты) или *гуморального* (B-лимфоциты во взаимодействии с T-лимфоцитами) *иммунитета*, (4) содержанием в крови (см. ниже) и (5) распределением в органах иммунной системы и периферических тканях.

Содержание лимфоцитов различных видов в крови

Виды лимфоцитов	Относительное содержание (%)	Абсолютное содержание (клеток/л)
Т-лимфоциты	70-80	$(0.7-2.4) \times 10^9$
В-лимфоциты	10-20	$(0.1-0.6) \times 10^9$
О-лимфоциты	5-10	$(0.05-0.3) \times 10^9$

Примечание: относительное содержание лимфоцитов отдельных видов приведено в процентах от общего содержания лимфоцитов, принятого за 100%.

Помимо указанных двух основных групп лимфоцитов выделена также особая группа — *нулевые лимфоциты*, которые не обладают маркерами ни Т-, ни В-клеток. Эта группа, по-видимому, представлена несколькими различными видами лимфоцитов, основными из которых являются описанные выше НК-клетки (БГЛ).

Функциональные особенности различных видов лимфоцитов, а также механизмы их взаимодействия между собой и с другими клетками в ходе реализации иммунного ответа описаны в главе 8.

ЛИМФА

Лимфа (от греч. *lymphā* — чистая влага, ключевая вода) — биологическая жидкость, образующаяся из *интерстициальной (тканевой) жидкости*, проходящая по системе лимфатических сосудов через цепочку лимфатических узлов (в которых она очищается и обогащается форменными элементами) и через грудной проток попадающая в кровь.

Механизм образования лимфы связан с фильтрацией плазмы из кровеносных капилляров в *интерстициальное пространство*, в результате чего образуется *интерстициальная (тканевая) жидкость*. У молодого человека с массой тела 70 кг в интерстициальном пространстве содержится около 10.5 л жидкости. Эта жидкость частично вновь всасывается в кровь, частично поступает в лимфатические капилляры, образуя *лимфу*. Образованию лимфы способствует повышенное гидростатическое давление в интерстициальном пространстве и различия в онкотическом давлении между кровеносными сосудами и интерстициальной жидкостью (обеспечивающие ежедневное поступление 100-200 г белков из крови в тканевую жидкость). Эти белки через лимфатическую систему полностью возвращаются в кровь.

Объем лимфы в организме человека составляет, в среднем, 1-2 л. Различают *периферическую лимфу* (оттекающую от тканей), *промежуточную лимфу* (прошедшую через лимфатические узлы) и *центральную лимфу* (находящуюся в грудном протоке).

Основные функции лимфы:

1. *гомеостатическая* — поддержание постоянства микроокружения клеток путем регуляции объема и состава интерстициальной жидкости;
2. *метаболическая* — участие в регуляции обмена веществ путем транспорта метаболитов, белков, ферментов, воды, минеральных веществ, молекул биологически активных веществ;
3. *трофическая* — транспорт питательных веществ (преимущественно липидов) из пищеварительного тракта в кровь;
4. *защитная* — участие в иммунных реакциях (транспорт антигенов, антител, лимфоцитов, макрофагов и АПК).

Состав лимфы. Лимфа состоит из жидкой части (*плазмы*) и *форменных элементов*. Чем ближе лимфатический сосуд к грудному протоку, тем выше в его лимфе содержание форменных элементов. Однако и в центральной лимфе форменные элементы составляют менее 1% ее объема.

Плазма лимфы по концентрации и составу солей близка к плазме крови, обладает щелочной реакцией (рН 8.4-9.2), содержит меньше белков и отличается от плазмы крови по их составу.

Форменные элементы лимфы. Концентрация форменных элементов варьирует в пределах 2-20 тыс./мкл ($2-20 \times 10^9$ /л), существенно меняясь в течение суток или в результате различных воздействий.

Клеточный состав лимфы: 90% лимфоцитов, 5% моноцитов, 2% эозинофилов, 1% сегментоядерных нейтрофилов и 2% других клеток. Эритроциты в норме в лимфе отсутствуют, попадая в нее лишь при повышении проницаемости кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. Благодаря присутствию тромбоцитов, фибриногена и других факторов свертывания лимфа способна свертываться, образуя сгусток.

КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ: НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Иммунитет (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — эволюционно выработавшаяся способность организма защищать свою целостность. Иммунитет обеспечивается взаимодействием неспецифических и специфических защитных механизмов.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Неспецифические (врожденные) защитные механизмы представляют собой совокупность всех физиологических факторов, направленных на (а) предотвращение попадания в организм или (б) нейтрализацию и разрушение проникших в него чужеродных веществ и частиц (в первую очередь, микробного происхождения), а также собственных измененных (опухолевых) клеток. Они не обладают специфичностью в отношении воздействующего агента.

Функция неспецифических защитных механизмов обеспечивается:

1. **Механическими факторами** — эпителиальными барьерами (кожи и слизистых оболочек), слущиванием (десквамацией) клеток поверхностных слоев многослойных эпителиев, выработкой слизи, покрывающей слизистые оболочки, биением ресничек, осуществляющим транспорт слизи по поверхности эпителия (в воздухоносных путях — мукоцилиарный транспорт). Микробы удаляются с поверхности эпителиев также током слюны, слез, мочи и др. жидкостей.
2. **Химическими факторами** — низкими рН большинства секретов организма, присутствием в них и в тканевых жидкостях неспецифических противомикробных веществ (лизоцима, лактоферрина, компонентов комплемента и др.) — препятствующими развитию микроорганизмов.
3. **Деятельностью клеток** — нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов и NK-клеток, уничтожающих микроорганизмы фагоцитарными и нефагоцитарными механизмами (см. главу 7).

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (ПРИБРЕТЕННЫЕ) ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Специфические (приобретенные) защитные механизмы обеспечиваются в результате контакта организма с антигенами (веществами, способными вызвать иммунный ответ). При этом происходит специфическое распознавание чужеродных и измененных собственных антигенов, которое индуцирует активацию клеток, обеспечивающих:

- (1) **гуморальный иммунитет** — путем выработки антител, переносимых кровью и тканевыми жидкостями;
- (2) **клеточный иммунитет** — путем непосредственного контактного взаимодействия клеток-эффекторов иммунной системы с клетками-мишенями, несущими чужеродные или измененные собственные антигены.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕАКЦИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА

Единая общепринятая классификация клеток, обеспечивающих реакции специфического иммунитета, отсутствует. Эти клетки можно объединить на основании их функциональных или морфологических особенностей.

Функциональная классификация иммунокомпетентных клеток, основанная на их месте и роли в иммунных реакциях, выделяет:

- (1) **антиген-представляющие клетки (АПК)**, захватывающие антигены, перерабатывающие их и представляющие другим иммунокомпетентным клеткам;
- (2) **эффекторные клетки**, непосредственно осуществляющие реакции иммунитета;
- (3) **регуляторные клетки**, обеспечивающие активацию или угнетение отдельных звеньев иммунных реакций;
- (4) **клетки-памяти**, хранящие информацию о взаимодействии с конкретным антигеном и тем самым способствующие более активному развитию иммунного ответа при повторном его воздействии.

Морфологическая классификация иммунокомпетентных клеток выделяет несколько цитологически различных клеточных типов, обеспечивающих индукцию и реализацию иммунного ответа. Она существенно отличается от функциональной, поскольку клетки, относящиеся к одному морфологическому типу, способны участвовать в нескольких звеньях иммун-

ных реакций, а клетки различных морфологических типов могут осуществлять одну функцию (см. ниже). В соответствии с морфологической классификацией, к иммунокомпетентным клеткам относят:

(1) **дендритные антиген-представляющие клетки (АПК)**, которые захватывают антигены и представляют (презентируют) их лимфоцитам в переработанном виде, обуславливая тем самым "запуск" иммунных реакций.

(2) **лимфоциты** — основные клетки, обеспечивающие развитие и течение иммунных реакций — путем непосредственного участия в них (эффекторные клетки) или регуляторных воздействий на другие клетки. В-лимфоциты способны выполнять роль АПК (см. ниже). Лимфоциты образуют несколько функционально специализированных групп (субпопуляций), постоянно мигрируют (рециркулируют) в организме и взаимодействуют как друг с другом, так и с клетками других типов посредством адгезивных контактов и цитокинов.

(3) **макрофаги**, которые, наряду с участием в реакциях неспецифической защиты, могут выполнять функции как АПК, так и эффекторных клеток иммунных реакций (см. главу 7).

АНТИГЕН-ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ

Антиген-представляющие клетки располагаются на главных путях поступления антигенов в организм (в коже и слизистых оболочках), откуда, захватив антигены, они мигрируют в периферические органы иммунной системы, где представляют антигены лимфоцитам.

Виды антиген-представляющих клеток. Способностью представлять антигены обладают дендритные АПК (см. главу 7), моноциты и макрофаги, а также В-лимфоциты. Ранее АПК обычно полностью отождествляли с макрофагами, однако в настоящее время твердо установлено, что эффективность представления антигенов макрофагами значительно ниже, чем специализированными на этой функции дендритными АПК. Последние, в свою очередь, по сравнению с моноцитами и макрофагами обладают существенно более низкой фагоцитарной и микробицидной активностью.

Функции АПК включают:

(1) захват нативного (неизмененного) антигенного материала путем фагоцитоза, пиноцитоза или рецепторно-опосредованного эндоцитоза;

(2) частичный протеолиз (процессинг) антигенного материала в эндосомах (или лизосомах) в течение 30-60 мин. при низких рН с высвобождением эпитопов антигенов (антигенных детерминант) — линейных пептидных цепочек длиной 8-11 аминокислот, определяющих специфичность реакции антигена с антителом;

(3) синтез гликопротеиновых молекул главного комплекса гистосовместимости, или МНС (от англ. Major Histocompatibility Complex), называемого у человека также системой HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens — антигены лейкоцитов человека); связывание синтезированных молекул МНС с эпитопами антигенов;

(4) транспорт комплексов молекулы МНС/эпитоп антигена на поверхность АПК, где они представляются распознающим их лимфоцитам;

(5) экспрессию на поверхности клетки (наряду с комплексом молекулы МНС/антиген) ряда добавочных (костимулирующих) молекул, усиливающих процесс взаимодействия с лимфоцитами; наиболее важной из них является В7;

(6) секрецию растворимых медиаторов (преимущественно ИЛ-1), которые вызывают активацию лимфоцитов.

Синтез молекул МНС, процессинг и представление антигенов

Молекулы МНС I класса синтезируются в грЭПС (рис. 8-1), где они формируют комплексы с антигенами, являющимися эндогенно синтезированными молекулами (например, вирусными белками в инфицированных клетках или белками опухолевых клеток). Эти антигены, находящиеся в гиалоплазме, предварительно подвергаются расщеплению на короткие пептидные фрагменты (8-11 аминокислот) в особом протеолитическом АТФ-зависимом крупном белковом комплексе — протеасоме. Затем они транспортируются в просвет грЭПС с помощью специальных переносчиков в мембране — ТАР-белков (от англ. Transporter for Antigen Presentation — переносчик для представления антигена), где связываются с молекулами МНС I класса. Образованные комплексы транспортируются через комплекс Гольджи к плазмолемме и экспрессируются на ее поверхности.

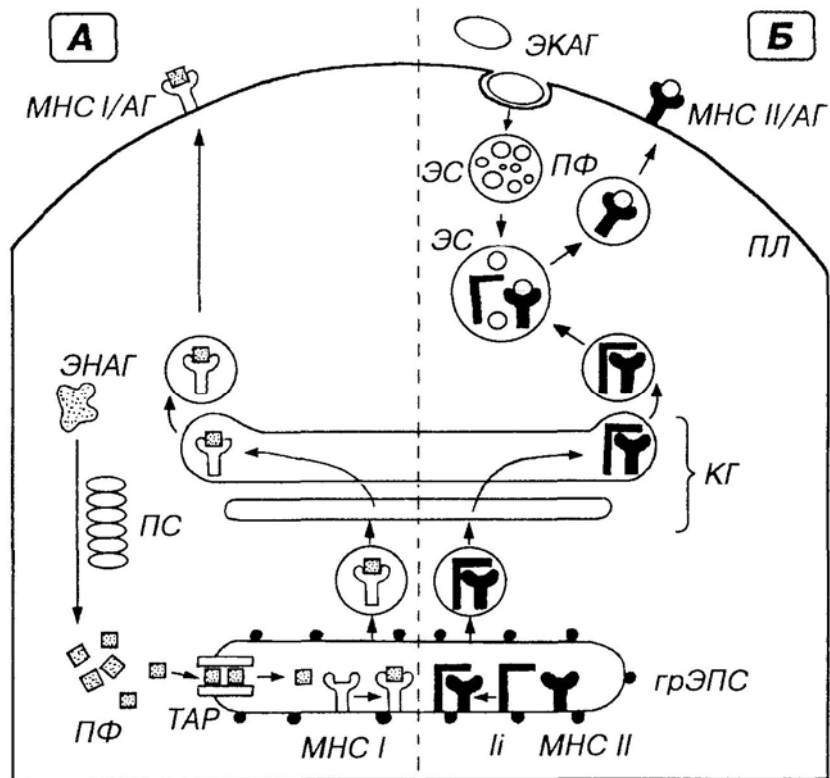


Рис. 8 - 1. Пути процессинга и представления антигенов. Антигены (АГ) — эндогенные (ЭНАГ) или экзогенные (ЭКАГ) — в цитоплазме АПК подвергаются процессингу, связываются с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) и экспрессируются на плазмолемме (ПЛ) в виде комплекса МНС/АГ. А. ЭНАГ в гиалоплазме расщепляются в протеасоме (ПС) на пептидные фрагменты (ПФ), которые с помощью ТАР-белков (ТАР) переносятся в просвет грЭПС. Здесь они связываются с молекулами МНС I класса (МНС I), образуя комплексы МНС I/АГ, транспортируемые через комплекс Гольджи (КГ) к ПЛ. Б. ЭКАГ захватываются механизмом эндоцитоза и подвергаются процессингу в эндосомах (ЭС) или лизосомах до ПФ. В грЭПС молекулы МНС II класса (МНС II) и инвариантные цепи (Ii) связываются с образованием комплекса МНС II/Ii, который через КГ направляется к ЭС, содержащим ПФ. Комплекс МНС II/Ii в ЭС диссоциирует, освобождая МНС II, связывающиеся с ПФ в комплекс МНС II/АГ, который переносится к ПЛ.

Распределение молекул МНС I класса. Молекулы МНС I класса обнаруживаются на поверхности всех клеток и тромбоцитов (благодаря чему распознающие их цитотоксические лимфоциты имеют возможность уничтожения любых зараженных или опухолевых клеток).

Молекулы МНС II класса также образуются в грЭПС (см. рис. 8-1), где они формируют комплекс с так называемой *инвариантной пептидной цепью (Ii)*. Предполагают, что она (1) препятствует связыванию молекул МНС II класса с эндогенными пептидами, (2) является переносчиком молекул МНС II класса и (3) содержит кодирующие сигналы для последующего направления образованного комплекса в эндосому. Комплекс молекулы МНС II класса/цепь Ii через сеть транс-Гольджи в транспортных пузырьках направляется к эндосоме, содержащей экзогенные (например, бактериальные) антигены, предварительно подвергнутые процессингу. Пузырьки сливаются с эндосомой, внутри которой цепь Ii отсоединяется от молекул МНС II класса. Последние тут же образуют комплекс с антигенными пептидами, далее транспортируемый на поверхность клетки.

Распределение молекул МНС II класса. Гликопротеины МНС II класса экспрессируются на "профессиональных" АПК (макрофагах, дендритных АПК и В-лимфоцитах), что обеспечивает их взаимодействие с Т-хелперами (см. ниже). Изредка их экспрессия может индуцироваться на клетках других типов ("непрофессиональных" АПК).

Способность молекул МНС образовывать комплексы с антигенными пептидами различается у отдельных людей, что может оказывать влияние на особенности их иммунных реакций, в частности, на устойчивость к инфекциям.

Миграция дендритных АПК и их взаимодействия с другими клетками

1. Дендритные АПК, захватившие антиген, мигрируют из тканей в лимфатические капилляры, а оттуда — в Т-зависимые зоны регионарных лимфатических узлов, где они окончательно созревают и приобретают способность к представлению антигенов (в комплексе с молекулами МНС) лимфоцитам.

2. При встрече с Т-лимфоцитом, обладающим рецепторами к соответствующему антигену, дендритная АПК контактно взаимодействует с ним, активируя его и иницируя развитие иммунной реакции. Характер этой реакции зависит от природы молекул МНС, связанных с антигеном. Антигены, образующие комплекс с молекулами МНС I класса, распознаются лимфоцитами с поверхностными маркерами CD8 (см. ниже), а антигены, связанные с белками МНС II класса — лимфоцитами с

фенотипом *CD4*, Особенности архитектуры лимфоидной ткани и путей циркуляции лимфоцитов обеспечивают максимальное количество контактов лимфоцитов с потенциальным антигеном на поверхности АПК. Более того, установлено, что дендритные АПК вырабатывают *хемокин, привлекающий Т-лимфоциты*.

Полноценная функция дендритных АПК способствует эффективному и своевременному распознаванию микробных и опухолевых антигенов, что препятствует развитию инфекций и новообразований. Последние часто протекают на фоне сниженной активности АПК, поэтому *стимуляция функции АПК* рассматривается как перспективный метод *иммунотерапии* таких заболеваний.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Функции Т-лимфоцитов:

(1) *распознавание антигенных детерминант (эпитопов)* — обеспечивается благодаря наличию на их плазмолемме *Т-клеточных рецепторов (ТКР)*;

(2) *элиминация антигенов* — осуществляется сенсibilизированными лимфоцитами (*киллерами*);

(3) *регуляция иммунного ответа* — обеспечивается специальными субпопуляциями клеток, активирующих и угнетающих иммунные реакции;

(4) *регуляция гемопоэза* (путем выделения гемопоэтических факторов);

(5) *регуляция пролиферации нелимфоидных клеток, участие в поддержании структурного гомеостаза* (путем секреции цитокинов).

Цитофизиология Т-лимфоцитов и их участие в иммунных реакциях

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе

Т-лимфоциты развиваются в *тимусе* (откуда и произошло их название) из предшественников (*претимоцитов*), поступающих в него из *красного костного мозга*. В тимусе Т-лимфоциты (тимоциты) пролиферируют и дифференцируются, приобретая: (1) *специфические Т-клеточные рецепторы (ТКР)*, распознающие разнообразные антигены; (2) *поверхностные маркеры*, которые характерны для субпопуляций лимфоцитов с определенными функциями.

Т-клеточные рецепторы обладают исключительным разнообразием, которое обусловлено относительной *нестабильностью генома* лимфоидных клеток-предшественников, в результате которой происходит постоянная *перестройка (реаранжировка)* их генетического аппарата, кодирующего специфичность ТКР (порядка 10^9 вариантов).

Поверхностные функциональные маркеры в соответствии с принятой международной номенклатурой обозначаются аббревиатурой *CD* (от англ. Cluster of Differentiation — группа дифференцировки) с добавлением цифровых и буквенных символов. С ТКР в мембране всех Т-лимфоцитов связан молекулярный комплекс *CD3*, который обеспечивает передачу сигнала в цитоплазму лимфоцита с ТКР после его взаимодействия с антигеном.

Незрелые Т-клетки составляют лишь несколько процентов от общего числа клеток тимуса и характеризуются фенотипом *CD4- CD8-*. Созревая, они превращаются в клетки с ТКР и поверхностным маркером *CD4* или *CD8*. Такие клетки, наиболее многочисленные в тимусе, занимают его кору, в которой они подвергаются положительной и отрицательной *селекции*.

Процесс отбора (селекции) Т-лимфоцитов внутри тимуса приводит к *гибели большей части (более 90%)* образовавшихся в нем клеток механизмом апоптоза. При этом погибают тимоциты, не обладающие необходимыми рецепторами (и поэтому бесполезные) или имеющие рецепторы к антигенам собственного организма (и поэтому опасные).

Миграция Т-лимфоцитов из тимуса и их циркуляция в организме

Прошедшие селекцию Т-лимфоциты *из тимуса поступают в кровь*, где они составляют 70-80% всех лимфоцитов и циркулируют в ней в течение различного времени. Покидая сосудистое русло через стенку его особого участка (*посткапиллярных венул с высоким эндотелием*), они заселяют так называемые *Т-зависимые зоны* периферических органов иммунной системы — лимфатических узлов, селезенки, миндалин, аппендикса, пейеровых бляшек и др. (см. главу "Иммунная система" в курсе частной гистологии), откуда *через лимфу* могут вновь попадать *в кровь*. Лимфоциты из сосудистого русла направляются также в ткани органов, не относящихся к иммунной системе. При этом они мигрируют через стенку мелких кровеносных сосудов (посткапиллярных венул) с обычным (*плоским*) эндотелием. До встречи с антигенами лимфоциты называются "*наивными*" (не имевшими "опыта" взаимодействия с антигеном), или *виргинскими* (девственными, от лат. Virgo — дева).

Взаимодействие Т-лимфоцитов с антигенами и их участие в иммунных реакциях

Т-лимфоциты способны взаимодействовать с антигеном (соответствующим по специфичности их ТКР) только, если он

представлен им особыми АПК, в которых он ранее был подвергнут процессингу. В результате взаимодействия с антигеном Т-лимфоциты *активируются, пролиферируют (экспансия клона)*, секретируют разнообразные *цитокины (лимфокины)*, вновь поступают в кровь, а из нее — повторно в ткани (*процесс рециркуляции*), где они и *осуществляют свои защитные функции*. Часть лимфоцитов превращается в *долгоживущие Т-клетки памяти* (с фенотипом CD45RO+), которые сохраняют в течение всего времени своего существования усиленную экспрессию ТКР и ряда маркеров, что определяет их высокую чувствительность к повторному воздействию данного антигена. Рециркулирующие Т-лимфоциты живут до 4-6 мес, Т-клетки памяти сохраняются преимущественно в лимфоидных органах в течение многих лет. Специфика участия Т-лимфоцитов в различных защитных реакциях обусловлена их принадлежностью к одной из функциональных групп (субпопуляций).

Основные субпопуляции Т-лимфоцитов включают: *T_h* — *Т-хелперы* (от англ. help — помогать), *T_c* — *Т-супрессоры* (от англ. suppress -подавлять), *T_k* — *Т-киллеры* (Т-цитотоксические лимфоциты), *T_{гзм}* — *Т-клетки ГЗТ (гиперчувствительности замедленного типа)* и *T_п* — *Т-клетки памяти*.

Функциональные группы Т-лимфоцитов объединяют 1) *регуляторные клетки*, влияющие на межклеточные взаимодействия (*T_h* и *T_c*), 2) *эффекторные клетки*, непосредственно осуществляющие защитные реакции (*T_k* и *T_{гзм}*), и 3) *клетки памяти*, сохраняющие иммунологическую "память" о первичном контакте с антигеном (*T_п*).

Активация Т-лимфоцитов требует распознавания ими, как минимум, двух сигналов:

- 1) *эпитопа антигена в комплексе с молекулами МНС* на плазмолемме АПК. Этот комплекс распознается с помощью ТКР и CD4- или CD8-компонента на мембране Т-лимфоцитов;
- 2) *цитокинов* или их комбинаций.

Рестрикция по МНС (от лат. restrictio — ограничение) — способность определенных субпопуляций Т-лимфоцитов взаимодействовать лишь с собственными клетками, экспрессирующими молекулы МНС, свойственные данному организму — важное условие процесса их активации.

Молекулы CD4 и CD8 служат *дополнительными рецепторами (коррецепторами)* молекул МНС I и II классов, соответственно. Благодаря потребности в комбинированном активационном сигнале предотвращаются возможные реакции как на антиген, который не подвергся необходимому процессингу и представлению, так и на собственные антигены.

Адгезионные молекулы (лиганды) на поверхности Т-лимфоцитов путем своих взаимодействий с добавочными *костимулирующими молекулами* на поверхности АПК обеспечивают более эффективную активацию Т-лимфоцитов.

Нарушения взаимодействия комплекса МНС/антиген с ТКР, связанные с молекулярными дефектами экспрессии ТКР, дефицитом молекул МНС и коактивационных сигналов обуславливают развитие иммунодефицитных состояний различной тяжести.

Т-хелперы (T_h) играют *основную роль* в деятельности иммунной системы — распознавании антигена, запуске реакций клеточного и гуморального иммунитета, регуляции взаимодействий Т-лимфоцитов друг с другом и между Т- и В-лимфоцитами, продукции лимфокинов. Основная их функция — *стимулирующее (хелперное) влияние на эффекторные клетки*. Они экспрессируют на своей поверхности *ТКР* и молекулу *CD4*.

Распознавание антигенов и активация T_h. Распознавание комплекса молекулы МНС II класса/антиген, который находится на поверхности АПК (дендритной АПК, макрофага или В-лимфоцита), осуществляется посредством *ТКР и CD4* на мембране T_h (рис. 8-2). АПК при этом выделяет ИЛ-1, воздействующий на T_h. Активация T_h, развивающаяся в результате этих сигналов, представляет собой закономерную последовательность, которая включает: (1) активацию *фосфолипазы* с образованием *инозитолтрифосфата и диацилглицерола*, (2) повышение уровня *внутриклеточного кальция*, (3) включение каскада *внутриклеточных протеинкиназ*, (4) усиление *транскрипции генов*, кодирующих продукты активации (цитокины и их рецепторы) и (5) *пролиферацию* соответствующего клона T_h.

Активированные T_h (а) экспрессируют ряд *костимулирующих молекул* (которые усиливают взаимодействия между клетками) и (б) выделяют *лимфокины*, регулирующие деятельность макрофагов, Т- и В-клеток,

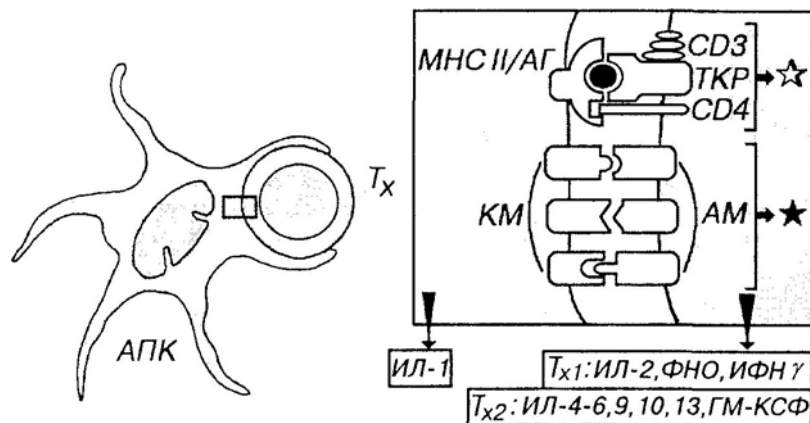


Рис. 8-2. Распознавание антигенов и активаций T_x при его взаимодействии с АПК. Эпитоп антигена (АГ) в комплексе с молекулами МНС II класса (МНС II), который находится на поверхности дендритной АПК, распознается посредством ТКР и CD4 на мембране T_x , что обеспечивает главный активационный сигнал (обозначен светлой звездочкой). При этом АПК воздействует на T_x путем выделения ИЛ-1. Более эффективная активация T_x достигается добавочным сигналом (черная звездочка) в результате взаимодействия костимулирующих молекул (КМ) на поверхности АПК с адгезионными молекулами (АМ) на плазмолемме Т-лимфоцитов. При активации T_x выделяют ряд цитокинов, состав которых различается у T_{x1} и T_{x2}

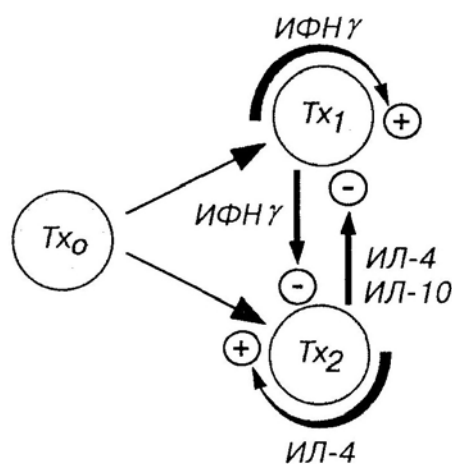


Рис. 8-3. Развитие T_x и взаимодействие их подклассов. T_{x1} и T_{x2} развиваются из общего предшественника (T_{x0}), причем направление развития определяется многочисленными факторами (см. текст). Цитокины, выделяемые T_x каждого подкласса, усиливают образование клеток своего подкласса (стрелки со знаком "+") и угнетают развитие и активность клеток другого подкласса (стрелки со знаком "-").

Подклассы T_x (T_{x1} и T_{x2}) различаются характером цитокинов (лимфокинов), секретируемых при активации, экспрессией некоторых костимулирующих адгезивных молекул, а также функциональной ролью в различных звеньях иммунитета. Поддержание баланса между подклассами T_x определяет течение и исход инфекционных и аутоиммунных заболеваний (см. ниже). Оно осуществляется благодаря тому, что клетки каждого подкласса:

(1) *усиливают* дифференцировку "наивных" Т-клеток в данный (свой) подкласс T_x . Основными аутокринными факторами роста служат ИФН γ (для T_{x1}) и ИЛ-4 (для T_{x2}).

(2) *угнетают* развитие и активность клеток другого подкласса (рис. 8-3). Так, ИФН γ (вырабатываемый T_{x1}), ингибирует образование T_{x2} , а ИЛ-4 и (или) ИЛ-10 (продуцируемые T_{x2}) — тормозят образование T_{x1} .

T_{x1} отвечают преимущественно за реакции *клеточного иммунитета и воспаления*, частично — за некоторые реакции ^морального иммунитета (связанные с деятельностью фагоцитов). Они выделяют ИЛ-2, ИФН γ , ФНО и экспрессируют рецепторы к ИЛ-2. ИФН γ стимулирует, главным образом, макрофага; ИЛ-2 усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов (T_x и T_k), активирует НК-клетки, Т- и В-лимфоциты. Последние под влиянием ИФН γ переключаются на продукцию комплемент-связывающих и опсонизирующих антител (класса IgG), которые усиливают реакции фагоцитоза. ФНО и ИФН γ , привлекая и активируя гранулоциты, способствуют развитию воспалительных реакций.

T_{x2} — *стимулируют реакции гуморального иммунитета*, участвуют в ряде регуляторных механизмов. Они выделяют ИЛ-4, -5, -6, -9, -10, -13, GM-CSF. За счет действия указанных лимфокинов происходит активация В-лимфоцитов, усиливается их *пролиферация и дифференцировка* в *плазматические клетки*, вырабатывающие IgM, IgA, IgG (не связывающие комплемент), а также IgE (что стимулирует развитие аллергических реакций). ИЛ-5 усиливает рост и активность эозинофилов, комбинация ИЛ-4 + ИЛ-10 — тучных клеток и базофилов. Регуляторная функция T_{x2} связана с тем, что ряд секретируемых ими цитокинов обладает *противовоспалительной активностью*. Вследствие этого T_{x2} *угнетают реакции острого и хронического воспаления, включая ГЗТ*. Во многих случаях это предотвращает нежелательное повреждение тканей, однако чрезмерная активность T_{x2} связана с пониженным иммунитетом по отношению к внутриклеточным микроорганизмам.

Соотношение между T_{x1} и T_{x2} определяет характер течения и исход различных инфекций (вызванных вирусами, бакте-

риями, грибами, простейшими и гельминтами), а также аллергических и аутоиммунных заболеваний. Так, при большинстве изученных инфекций человека преобладание Tx_1 способствует высокой эффективности клеточных защитных реакций, а нарастание содержания Tx_2 часто указывает на неблагоприятное течение заболевания.

Развитие Tx_1 и Tx_2 осуществляется из общего предшественника (Tx_0), причем на его преимущественное направление (поляризацию) влияют многочисленные факторы: (1) концентрация и химическая природа антигена, (2) пути его введения, (3) костимулирующие адгезивные сигналы, полученных от АПК, (4) воздействие цитокинов, выделяемых рядом клеток микроокружения — макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками, базофилами и эозинофилами, (5) генетическая предрасположенность индивидуума.

Относительное содержание Tx в крови в норме у здорового человека составляет около 2/3 циркулирующих T -лимфоцитов.

*Снижение содержания Tx отмечается при различных врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях. В частности, оно может быть результатом повреждающего действия ВИЧ (проникающего в эти клетки путем прикрепления к молекуле CD4) и характерным признаком СПИДа. Именно внутри Tx образуются более 99% из 10^{10} новых вирусных частиц, появляющихся в организме ВИЧ-инфицированного ежедневно. Причины возникновения дефицита Tx остается окончательно не выясненными; предполагаемые механизмы включают: 1) непосредственное разрушение Tx вирусом, 2) индукцию вирусом апоптоза Tx , 3) разрушение инфицированных Tx цитотоксическими лимфоцитами. Следствием потери значительной части Tx служит иммунная недостаточность, проявляющаяся в развитии *тяжелых инфекций*, в частности, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, которые практически безвредны для здорового человека, *опухолей* (например, саркомы Капоши), неврологических расстройств.*

T -супрессоры (Tc) распознают эпитопы антигенов в комбинации с продуктами системы *MHC I класса*. На их поверхности имеются *TKP* и молекулы *CD8*. Клетками-мишенями Tc являются B -лимфоциты, Tx и Tk (см. ниже). Функция Tc заключается в *угнетении активности* иммунных реакций путем непосредственного контактного воздействия на указанные клетки или секреции угнетающих (супрессорных) факторов. Tc подавляют развитие аутоиммунных реакций. В последние годы высказывается мнение, согласно которому роль Tc могут играть Tx_1 и Tx_2 , которые вырабатывают ряд цитокинов, способных угнетать активность лимфоцитов и макрофагов.

Соотношение содержания в крови T -лимфоцитов с маркерами $CD4+$ и $CD8+$ оценивает общую активность иммунных реакций. При ВИЧ-инфекции, например, оно является важным диагностическим и прогностическим показателем. Снижение величины этого показателя с 2-3 (в норме) до 1 указывает на опасность иммунодефицита (с вероятным развитием инфекций), а его падение ниже 0.5 обычно соответствует развернутой клинической картине СПИДа, осложненной тяжелыми инфекциями.

T -киллеры (Tk), или T -цитотоксические лимфоциты ($ЦТЛ$) посредством *TKP* и молекулы *CD8* распознают эпитопы антигенов в комбинации с молекулами *MHC I класса* (рис. 8-4). Этот комплекс распознается Tk на АПК или на клетках-мишенях (зараженных вирусом или опухолевых). Tk живут меньше, чем Tx .

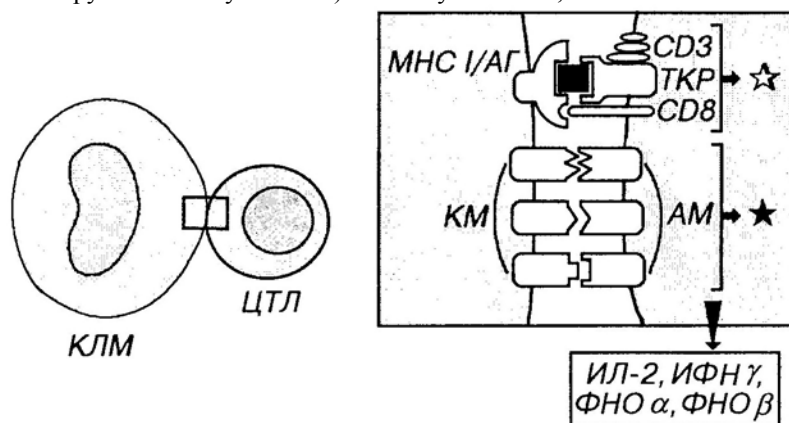


Рис. 8-4. *Распознавание антигенов и активация Tk . Эпитоп антигена (АГ) в комплексе с молекулами $MHC I$ класса ($MHC I$), который находится на поверхности клетки-мишени (КЛМ), распознается посредством TKP и $CD8$ на мембране Tk , обеспечивая главный активационный сигнал (светлая звездочка). Дополнительная активация Tk достигается костимулирующим сигналом (черная звездочка) в результате взаимодействия костимулирующих молекул (КМ) на поверхности КЛМ с адгезионными молекулами (АМ) на поверхности Tk . При активации Tk выделяет ряд цитокинов.*

Распознавание антигенов и активация Tk происходит под влиянием двух основных сигналов: (1) взаимодействия TKP - $CD8$ на Tk с комплексом $MHC I$ класса/эпитоп антигена на АПК или клетке-мишени; (2) воздействия цитокинов, выделяемых Tx , макрофагами и дендритными АПК.

Активированные Tk продуцируют ИФН γ и ИЛ-2, стимулируют представление антигенов, активируют клетки, участвующие в воспалении и, уничтожают клетки-мишени (зараженные вирусами, патогенными грибами и некоторыми бактериями), очищая от них организм. Их деятельность лежит также в основе противоопухолевого и трансплантационного иммунитета. Вещества, необходимые для уничтожения клеток-мишеней (перфорин, гранзимы и др.), накапливаются в образую-

щихся 30-50 крупных (диаметром 0.5-2.0 мкм) цитоплазматических гранулах, покрытых мембраной и заполненных материалом, неоднородным по электронной плотности. По своему содержанию и морфологическим признакам эти гранулы сходны с гранулами НК-клеток.

При встрече с различными клетками Тк обследуют их поверхность в поисках антигенного эпитопа, который они способны распознать (в комплексе с молекулами МНС I класса). При обнаружении клетки-мишени зрелый Тк *связывается с ней* и оказывает на нее *летальное цитотоксическое воздействие*. После этого воздействия ("смертельного удара", или "смертельного поцелуя"), осуществляемого строго прицельно и не повреждающего соседние клетки, Тк *отсоединяется* от гибнущей клетки-мишени и ищет следующую жертву. Активность Тк находится под совместным контролем Тх и Тс; предполагают, что Тх действуют на Тк непосредственно, а Тс — косвенно (угнетая Тх).

Механизмы контактного цитотоксического действия Тк ("смертельного удара"), вызывающего гибель клетки-мишени, разрушают ее снаружи и изнутри (рис. 8-5):

1. **Образование пор в плазмолемме клеток-мишеней.** Тк вступает в контакт с клеткой-мишенью и в присутствии ионов Ca^{2+} направленно (векторно) секретирует в межклеточное пространство особые белки *перфорины*, накопленные ранее в его цитоплазматических гранулах. Мономеры перфоринов встраиваются в качестве трансмембранных белков в плазмолемму клеток-мишеней, а в дальнейшем образуют в ней агрегаты в виде *трансмембранных пор* (рис. 8-6). Вследствие постоянного включения новых мономеров в агрегаты размеры пор растут, достигая 5-20 нм (внутренний диаметр наиболее крупных равен 10 нм). Поры, возникающие в плазмолемме при атаке Тк, очень сходны с образующимися при воздействии мембраноатакующего комплекса компонентов комплемента. Формирование пор в плазмолемме приводит к нарушению осмотического равновесия клетки-мишени, ее набуханию и гибели. Образующиеся поры служат также проводниками веществ, вызывающих разрушение клеток-мишеней изнутри (см. ниже).

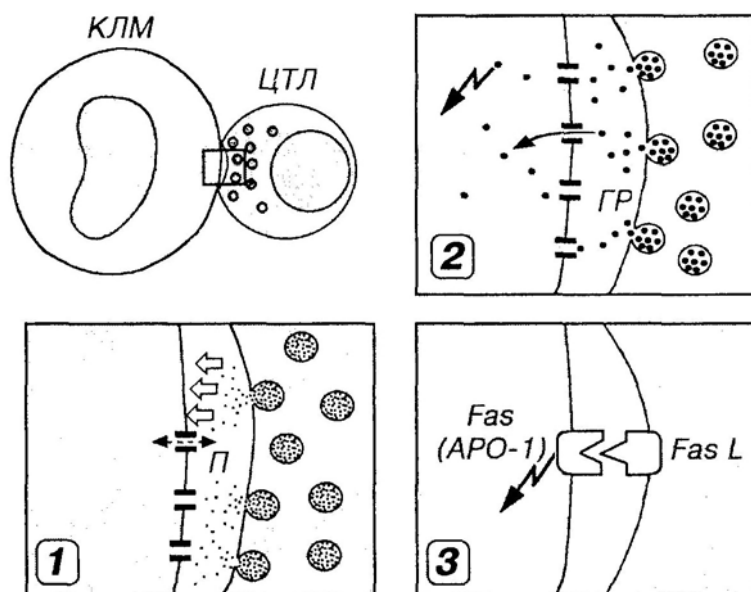


Рис. 8-5. Механизмы контактного действия цитотоксического лимфоцита (ЦТЛ) на клетку мишень (КЛМ). 1 — ЦТЛ секретирует в межклеточное пространство белки перфорины (П), которые встраиваются в плазмолемму КЛМ (белые стрелки) и образуют в ней трансмембранные поры, вызывающие нарушение осмотического равновесия КЛМ (пунктирная стрелка) и ее гибель (подробнее механизм образования пор показан на рис. 8-6). 2 — апоптоз КЛМ (стрелка в виде "молнии") индуцируется в результате введения в ее цитоплазму через ранее образованные поры в плазмолемме ферментов гранзимов (ГР), синтезируемых и выделяемых ЦТЛ (стрелка). 3 — индукция апоптоза КЛМ (стрелка в виде "молнии") в результате взаимодействия Fas-лиганда (Fas-L) на поверхности Тк с антигеном Fas (APO-1) на плазмолемме КЛМ. Указанные варианты взаимодействия не являются взаимоисключающими и осуществляются после того, как ЦТЛ посредством ТКР и CD8 распознает комплекс антиген/ МНС I класса на поверхности КЛМ (механизм этого взаимодействия показан на рис. 8-4).

2. **Индукция апоптоза клеток-мишеней ферментами, введенными в их цитоплазму через поры в плазмолемме.** Тк синтезируют и накапливают в гранулах ряд ферментов (из которых наиболее важна группа сериновых протеаз — *гранзимов*). Направленно выделяясь в межклеточное пространство при Ca^{2+} -зависимом экзоцитозе гранул Тк, эти ферменты через образующиеся перфориновые поры проникают в цитоплазму клеток-мишеней и запускают *программу апоптоза*, вызывающую гибель этих клеток. При этом гранзимы действуют как прямо — на субстраты, расщепление которых непосредственно вызывает гибель клетки, так и косвенно, активируя цистеиновые протеазы семейства ICE (IL-1 Converting Enzyme — фермент, конвертирующий ИЛ-1), обуславливающие апоптоз.

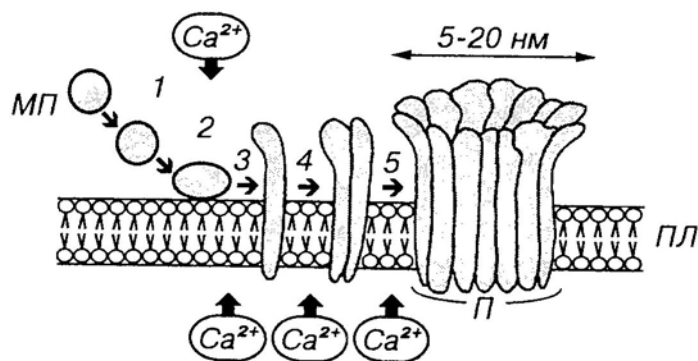


Рис. 8-6. Механизм образования пор в плазмолемме клетки-мишени при атаке Тк. 1 — мономеры перфорина (МП), выделяются Тх в пространство между ним и клеткой-мишенью; 2 — МП связываются с фосфолипидными головками плазмолеммы (ПЛ) клетки-мишени; 3 — МП претерпевают конформационные изменения и внедряются в липидный бислой; 4-5 — полимеризация МП с образованием поры (П) — агрегата МП цилиндрической формы, с просветом в центре. Все процессы, начиная со связывании МП с ПЛ и кончая образованием П, являются Ca^{2+} -зависимыми.

3. Индукция апоптоза клеток-мишеней, опосредованная поверхностными рецепторами на их плазмолемме. Происходит в результате Ca^{2+} -независимого взаимодействия антигена *Fas* (*APO-1*, *CD95*) на плазмолемме клеток-мишеней с *Fas-L* (*Fas-лигандом* — литическим эффектором из семейства ФИО) на поверхности Тк. Механизмы передачи сигнала с поверхности клетки на систему протеолитических ферментов семейства ICE, реализующих программу апоптоза, остаются неясными.

Взаимодействие *Fas* и *Fas-L* способствует также регуляции численности популяции самих Т-лимфоцитов. Активированные Т-лимфоциты резко усиливают выработку и экспрессию белка *Fas* (сначала неактивного) и *Fas-L*. По прошествии нескольких дней *Fas* активируется, связывается с *Fas-L* на этих же или других активированных лимфоцитах, вызывая запуск программы их апоптоза. Тем самым ограничивается срок существования активированных Тк, что предотвращает возможность избыточных повреждений тканей и развития хронического воспаления.

Гуморальное токсическое воздействие Тк может, наряду с описанными выше контактными взаимодействиями, вызывать гибель клеток-мишеней. Оно осуществляется путем секреции Тк токсических медиаторов — лимфотоксина (ФНОβ), ФНОα, ИЛ-1, ИФНγ, повышения концентрации активных радикалов кислорода, простагландина E_2 , подавления выработки рецепторов.

Т-клетки ГЗТ (Тгзт) являются эффекторными клетками иммунных реакций гиперчувствительности замедленного типа. Они обладают поверхностным антигеном *CD4* и экспрессируют *ТКР* совместно с молекулами *МНС II* класса. Тгзт распознают чужеродные антигены, преимущественно продуцируемые внутриклеточными микроорганизмами. В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что роль Тгзт фактически исполняют Тх₁, которые и обеспечивают течение указанных реакций.

Активация Тгзт сходна с таковой Тх (происходит в результате взаимодействия с АПК) и сопровождается секрецией ИФНγ, (активирующего макрофаги), МИФ (фактора, ингибирующего миграцию), МХФ (хемотаксического фактора макрофагов), и других лимфокинов, которые воздействуют на макрофаги, клетки Лангерганса (а также другие АПК), Тк и нейтрофилы. Таким образом, Тгзт, в отличие от другого класса эффекторов клеточного иммунитета (Тк) сами не обладают непосредственным цитотоксическим действием, однако обеспечивают защитные реакции, активно вовлекая в них клетки других типов.

Проявлением реакций ГЗТ служат очаги хронического воспаления, состоящие преимущественно из макрофагов и лимфоцитов, часто формирующих характерные компактные структуры — *гранулемы*. Их основу образуют скопления макрофагов (возникающие под действием МХФ и МИФ), которые находятся в активированном состоянии (эффект ИФНγ).

В-ЛИМФОЦИТЫ И ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Функция В-лимфоцитов:

- распознавание антигенов иммуноглобулиновыми рецепторами,
- обеспечение реакций гуморального иммунитета,
- дифференцировка в плазматциты — клетки, вырабатывающие иммуноглобулины.

Развитие В-лимфоцитов в красном костном мозге

В-лимфоциты у птиц (у которых они впервые были выявлены) развиваются из клеток-предшественников в особом лимфоидном органе — фабрициевой сумке (*Bursa Fabricii*), с чем и связано название этих клеток. У млекопитающих, в том

числе у человека, В-лимфоциты развиваются из клеток-предшественников в красном костном мозге (у плода — первоначально в желточном мешке, печени и селезенке). В ходе *пролиферации и дифференцировки* в костном мозге у этих клеток в *отсутствие антигенной стимуляции* происходит реорганизация части генома, ответственной за антигенную специфичность В-лимфоцитов. В результате образуются клетки с огромным (порядка 10^9 вариантов) репертуаром антиген-распознающих рецепторов.

Взаимодействие В-лимфоцитов с антигенами и их участие в иммунных реакциях:

1. Из костного мозга *наивные В-лимфоциты* попадают в кровь, неся на своей поверхности молекулы иммуноглобулинов (IgM), которые представляют собой специфические *антиген-распознающие рецепторы* (до 10^4 - 10^5 /клетку), а также характерные маркеры CD19, CD20, CD21, CD22 и CD23. В-лимфоциты экспрессируют на плазмолемме молекулы МНС I и II классов, рецепторы к С3-компоненту комплемента и Fc- участкам молекул иммуноглобулинов.

2. из крови, в которой В-клетки составляют *10-20% циркулирующих лимфоцитов*, они направляются в периферические иммунные органы и заселяют их *В-зависимые зоны*. В последних в результате *взаимодействия с антигенами (и Тх)* происходит их *активация и пролиферация*. Она завершается созреванием и *дифференцировкой*, активированных В-лимфоцитов в *плазматические клетки*, продуцирующие *антитела*, и *В-клетки памяти*. Антитела вырабатываются и самими активированными В-лимфоцитами, однако их основным источником в организме служат плазматические клетки.

3. Часть активированных В-лимфоцитов с током лимфы возвращается в кровь, а из нее попадает в различные органы (в особенности, в очаги воспаления), где они превращаются в плазматические клетки.

Роль В-лимфоцитов в местной иммунной системе слизистых оболочек. Значительная доля активированных В-лимфоцитов направляется в слизистые оболочки, в особенности, в те, которые послужили *входными воротами* для данного антигена. Слизистые оболочки всех систем организма содержат значительное количество лимфоидной ткани, которая обозначается термином *MALT* (аббревиатура англ. *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* — ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная ткань) и образует основу *местной иммунной системы слизистых оболочек*. Здесь активированные В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, в том числе вырабатывающие *секреторные IgA*, которые обеспечивают местный *гуморальный* иммунитет слизистых оболочек, защищающий их от колонизации микроорганизмами и от возможного внедрения микробов в ткани.

Активация В-лимфоцитов происходит под влиянием двух сигналов:

1) *антигена*, связывающегося со специфическим иммуноглобулиновым *рецептором* на поверхности В-лимфоцита;
2) *контактного взаимодействия В-лимфоцита с Тх*, секретирующим ряд интерлейкинов. Это взаимодействие Тх осуществляют лишь с собственными В-лимфоцитами, обладающими соответствующими детерминантами МНС, т.е. оно является МНС-рестриктированным. Необходимость во втором сигнале отсутствует при воздействии *тимуснезависимых антигенов* (см. ниже).

Механизм активации В-лимфоцитов включает последовательность явлений, сходную с наблюдаемой при активации Т-лимфоцитов (см. выше) и завершается усилением экспрессии ряда генов, в частности, связанных с *пролиферацией* клеток и их *дифференцировкой в плазматические клетки* — антителопродуценты.

Взаимодействие В-лимфоцитов с антигенами протекает неодинаково и зависит от природы антигенов, что позволило разделить последние на *тимусзависимые и тимуснезависимые*.

1. **Тимус-зависимые антигены** неспособны активировать В-лимфоциты в *отсутствие второго сигнала*, обусловленного Тх, что послужило основанием к их наименованию. К этой группе относится большинство существующих антигенов.

2. **Тимус-независимые антигены** могут эффективно стимулировать В-лимфоциты (вызывая их активацию с последующей пролиферацией и дифференцировкой) без участия второго сигнала. В эту группу входит лишь небольшое число антигенов с многократно повторяющимися эпитопами, которые перекрестно связывают мембранные иммуноглобулиновые рецепторы В-лимфоцитов. К таким антигенам относятся, на пример, высокомолекулярные полисахариды микроорганизмов.

Взаимодействие В-лимфоцитов с Тх

1. Антиген-распознающие рецепторы В-лимфоцита специфически связывают антиген, который далее поглощается механизмом рецепторно-опосредованного эндоцитоза, подвергается процессингу и экспрессируется на поверхности В-лимфоцита в виде пептидов, связанных с молекулами МНС II класса (рис. 8-7).

2. Тх, ранее активированный данным антигеном в ходе взаимодействия с АПК, распознает комплекс *молекулы МНС II класса/антиген* на поверхности В-лимфоцита. При этом в Тх происходит внутренняя перестройка, отчасти сходная с наблюдаемой в Тк при контакте с клеткой-мишенью — ориентация его органелл в направлении В-клетки. Благодаря этому, очевидно, Тх способен осуществлять направленную секрецию интерлейкинов (главным образом, Ш1-2, -4, -5, -6, -10) и ИФН γ на поверхность В-лимфоцита.

3. Указанные вещества *активируют* В-лимфоциты, стимулируют их *пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки*, способствуют *переключению класса вырабатываемых антител*. Активацию В-лимфоцита обеспечивают и его непосредственные *контактные взаимодействия с Тх*, включающие связывание рецептора *CD40* на плазмолемме В-лимфоцита с его лигандом (*CD40L*), экспрессируемым на поверхности активированного Тх. Взаимодействие *CD40-CD40L* необходимо для последующего переключения клетки с синтеза *IgM* на продукцию иммуноглобулинов других изотипов — *IgG* и *IgA*.

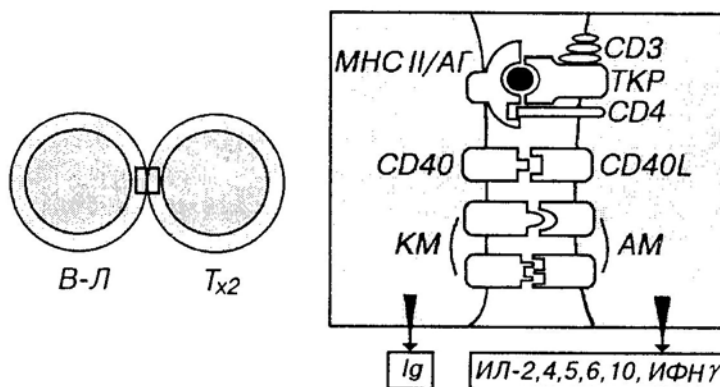


Рис. 8-7. *Взаимодействие В-лимфоцита с Тх*. Антиген (АГ) поглощается В-лимфоцитом, подвергается процессингу и экспрессируется на его поверхности в комплексе с молекулами МНС II класса (МНС II). Этот комплекс распознается Тх₂ (посредством ТКР и CD4), который секретирует ряд интерлейкинов на поверхность В-лимфоцита, активируя его, стимулируя пролиферацию и дифференцировку в плазматическую клетку, продуцирующую иммуноглобулины. Активации В-лимфоцита способствует контактное взаимодействие рецептора *CD40* на его плазмолемме с лигандом *CD40L* на поверхности активированного Тх. Эффективность кооперации клеток повышается в результате взаимодействия костимулирующих молекул (КМ) на поверхности В-лимфоцита с адгезионными молекулами (АМ) на плазмолемме Тх.

Первичный гуморальный иммунный ответ развивается при первой встрече с антигеном и вызывает выработку небольшого количества антител. По прошествии определенного времени уровень антител обычно существенно падает.

Вторичный гуморальный иммунный ответ возникает при повторном попадании антигена и характеризуется быстрым развитием и продукцией больших количеств антител. Он обеспечивается благодаря активности В- и Т-лимфоцитов памяти (Вп и Тп). Эти клетки образуются при начальном воздействии антигена.

В-клетка памяти (Вп) — долгоживущая клетка, обеспечивающая быструю пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки при повторном контакте с антигенами. В отличие от виргильных лимфоцитов, которые в периферических иммунных органах живут всего несколько дней и погибают, если не встречаются со своим специфическим антигеном, Вп могут жить в течение нескольких месяцев и даже лет, не делясь и участвуя в рециркуляции.

ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Плазматическая клетка (плазмоцит) — неподвижная или очень слабо подвижная, короткоживущая (2-3 сут, по другим сведениям — до 10-30 сут.) клетка — *конечный этап развития В-лимфоцита*. В ходе дифференцировки из В-лимфоцита она утрачивает рецепторы к С3-компоненту комплемента, мембранные иммуноглобулины и молекулы МНС, а также маркеры CD 19 и CD21.

Функциональные свойства плазматических клеток. Функция плазматических клеток заключается в *обеспечении гуморального иммунитета путем выработки антител*. За 1 секунду каждый плазмоцит синтезирует до нескольких тысяч молекул иммуноглобулинов (более 10 млн. молекул в час). Продуцируемые иммуноглобулины относятся к пяти классам (см. ниже), причем плазматические клетки способны *переключаться* с выработки иммуноглобулинов одного класса на другой.

Переключение классов продуцируемых иммуноглобулинов (переключение изотипов) происходит в развивающихся плазматических клетках примерно с 1-суточным интервалом — *с IgM на IgG или IgA* — без изменения их антигенсвязывающего участка. Процесс переключения связан с обратимыми *изменениями процессинга транскриптов РНК*, а также с необратимой *рекомбинацией соответствующих участков ДНК*. Одна клетка может синтезировать до трех классов иммуноглобулинов одновременно. Процесс переключения классов иммуноглобулинов контролируется цитокинами. Описаны *иммунодефицитные состояния*, связанные с *нарушением переключения* изотипа IgM на IgG или IgA (см. ниже).

Созревание аффинности продуцируемых иммуноглобулинов — выработка вновь образующимися плазматическими антител с *возрастающей аффинностью (сродством) к данному антигену*. Это явление служит отражением процессов *соматических гипермутаций и селекции активированных В-лимфоцитов* с высокоаффинными рецепторами, которые происходят в периферических органах кроветворения и иммуногенеза при продолжительном антигенном воздействии (см. главу 9).

Распределение плазматических клеток в организме. В норме плазматические клетки не циркулируют в крови. Они располагаются в красном костном мозге (составляя 1-2% его клеток), лимфатических узлах (преимущественно в мозговых телях и герминативных центрах), в белой пульпе селезенки. Значительное количество этих клеток характерно для рыхлой волокнистой соединительной ткани (см. главу 10), в особенности, образующей собственную пластинку слизистых оболочек (см. выше) и строму различных желез — например, слезных, слюнных, молочных (где преобладают клетки, продуцирующие

IgA).

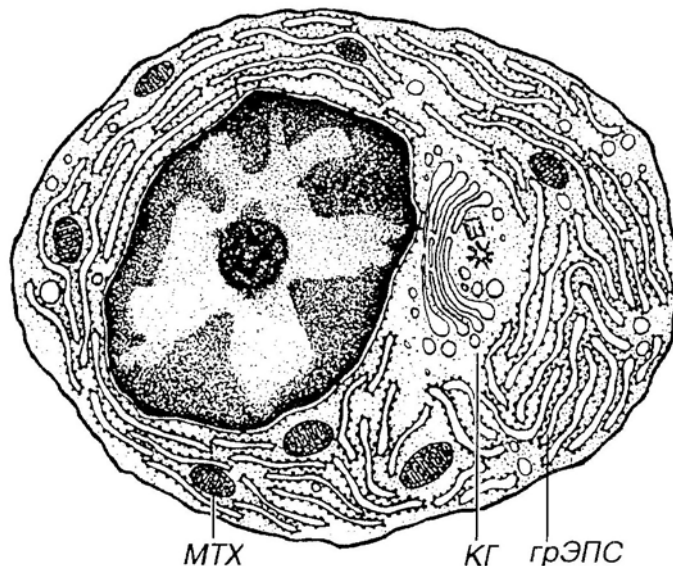


Рис. 8-8. Ультраструктурная организация плазматической клетки. КГ — комплекс Гольджи, МТХ — митохондрии.

Морфологические характеристики плазматических клеток. Плазматические клетки имеют сравнительно мелкие размеры (диаметр 9-20 мкм, в среднем — 14 мкм), круглую или овальную форму (рис. 8-8).

Ядро — округлое, расположено эксцентрично, содержит крупные глыбки гетерохроматина, которые располагаются в виде радиальных тяжей ("спицы колеса"). Ядрышко крупное, лежит в центре ядра или эксцентрично.

Цитоплазма окрашена резко базофильно вследствие высокого содержания в ней уплощенных цистерн грЭПС, располагающихся параллельно друг другу и занимающих большую часть ее объема (за исключением околядерного "дворика" — участка вблизи ядра, в котором находится крупный комплекс Гольджи и некоторые другие органеллы). В отличие от других клеток, интенсивно вырабатывающих белок, продукты синтетической деятельности плазматических клеток (иммуноглобулины) в норме не накапливаются в цитоплазме в секреторных гранулах, а по мере образования транспортируются мелкими пузырьками к плазмолемме, где непрерывно выделяется механизмом экзоцитоза.

Тельца Русселя (правильнее — *Рассела*) — крупные сферические образования с плотным содержимым, иногда выявляемые в цитоплазме некоторых плазматических клеток. Они ярко окрашиваются фуксином и эозином, содержат гистохимически выявляемые белки и углеводы, дают иммуноцитохимическую реакцию на иммуноглобулины. На электронномикроскопическом уровне им соответствуют значительные скопления гомогенного материала в резко растянутых цистернах грЭПС. Предполагают, что появление этих телец отражает нарушение взаимосвязи и равновесия процессов синтеза и выведения иммуноглобулинов.

Иммуноглобулины (антитела) представляют собой *гликопротеины*, которые являются секреторными продуктами В-лимфоцитов и плазматических клеток.

Структура молекулы иммуноглобулинов. Основная структурная единица (*мономер*) иммуноглобулинов состоит из двух идентичных *тяжелых* полипептидных цепей и двух идентичных *легких* полипептидных цепей, ковалентно связанных дисульфидными мостиками. В молекуле различают связывающий антиген *Fab-фрагмент* (от англ. antigen-binding — связывающий антиген) и *Fc-фрагмент* (от англ. crystallizable — кристаллизуемый), который связывается с рецепторами на плазмолемме фагоцитов, тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов. Гены В-лимфоцитов, кодирующие участки тяжелых и легких цепей, которые определяют *специфичность связывания антигена*, подвергаются постоянной *реаранжировке*, в результате которой возникает огромное *разнообразие* антител.

Биологические свойства иммуноглобулинов. У человека имеется пять классов антител — *IgA, IgD, IgE, IgG и IgM*.

IgG — *основной класс* иммуноглобулинов, находящихся в *сыворотке крови* (составляет 75% всех иммуноглобулинов) и *тканевых жидкостях*. Имеет мономерное строение. Вырабатываются в большом количестве при *вторичном* иммунном ответе. Способен активировать систему комплемента и связываться с *рецепторами на нейтрофилах и макрофагах*. Является *главным опсонизирующим* иммуноглобулином при фагоцитозе и единственным, способным проходить через *плацентарный барьер* человека от матери к плоду (в течение последних 4-6 нед. беременности). Выработка собственного IgG начинается у ребенка лишь спустя несколько месяцев *после рождения*. По этой причине в период, предшествующий продукции собственного IgG, когда материнский IgG уже исчез из его организма, наиболее высок риск развития инфекций.

IgM — (8-10% иммуноглобулинов сыворотки крови). Молекула образована комплексом из пяти связанных мономерных единиц (*пентамером*). Синтез IgM начинается до рождения; они служат *главным классом антител у плода*. IgM — *первые антитела*, продуцируемые развивающимися В-лимфоцитами и связанные с их плазмолеммой у взрослых. Они являются также основным классом антител, выделяемых в кровь на ранних стадиях *первичного* иммунного ответа. Связывание антигена с IgM вызывает присоединение компонента *комплемента* и его активацию, что может обусловить гибель микроорганизма. Небольшая часть IgM может поступать в секреты экзокринных желез (*секреторный IgM*), связываясь с особым глико-

протеином (*секреторным компонентом*).

IgA — имеется в двух формах: в сыворотке крови и в секретах экзокринных желез. *Сывороточный IgA* составляет 15-20% общего содержания иммуноглобулинов в крови. Существует в *димерной* форме (преобладает), а также в виде *тримеров* и *тетрамеров*. Связывает комплемент. *Секреторный IgA (sIgA)* — основной класс антител в секретах экзокринных желез и на поверхности слизистых оболочек. Представлен *двумя мономерными* единицами, связанными с особым гликопротеином — *секреторным компонентом*. Последний вырабатывается клетками железистого эпителия и обеспечивает его связывание и транспорт в секреты экзокринных желез. Секреторный IgA блокирует прикрепление (адгезию) микроорганизмов к поверхности слизистых оболочек и ее колонизацию ими. Может играть роль опсонина.

Высокие уровни секреторного IgA в молоке матери защищают слизистые оболочки пищеварительного тракта младенца от кишечных инфекций. Из всех секретов человека максимальные уровни секреторного IgA обнаружены в слезах, а наибольшие концентрации секреторного компонента — в слезных железах (интересно, что содержание этих веществ много выше у мужчин, чем у женщин).

IgE — в норме присутствует в крови в следовых количествах, составляя лишь 0.004% всех иммуноглобулинов в сыворотке крови. Имеет *мономерное* строение. Вырабатывается преимущественно плазмочитами в слизистых оболочках *пищеварительного тракта и воздухоносных путей*. Значение IgE определяется его ролью в аллергических реакциях. IgE связывается с Fc-рецепторами на поверхности *тучных клеток и базофилов*, а его Fab-фрагменты связывают антиген. Связывание антигена (аллергена) с молекулами IgE, фиксированными на этих клетках, вызывает их дегрануляцию с выделением биологически активных веществ, ответственных за клинические проявления аллергических реакций. Возможно, локальная выработка IgE способствует защите от гельминтов, так как IgE стимулируют цитотоксическое действие эозинофилов и макрофагов.

IgD — составляет менее 1% общего содержания иммуноглобулинов в сыворотке. Имеет *мономерное* строение. В больших количествах присутствует на мембране В-лимфоцитов, очевидно, выполняя функцию антигенного рецептора; его роль в сыворотке неясна.

Уровни иммуноглобулинов, характерные для взрослого, обеспечивающие полноценную иммунную защиту организма, достигаются лишь в подростковом возрасте.

Патологические процессы, связанные с аномалиями развития и функции В-лимфоцитов и плазматических клеток

Врожденная или приобретенная *агаммаглобулинемия (гипоагаммаглобулинемия)* — иммунодефицитное состояние, связанное с нарушением *образования плазмочитов*, которые отсутствуют или имеются в незначительном числе. При этом содержание иммуноглобулинов в крови, тканевых жидкостях и секретах резко снижено. Описаны заболевания, обусловленные *избирательным* нарушением дифференцировки клеток, продуцирующих IgA (реже — IgM, IgG), или выработкой аномальных иммуноглобулинов. Такие дефекты гуморального иммунитета предрасполагают к развитию рецидивирующих инфекций, тяжесть которых определяется степенью и характером угнетения реакций гуморального иммунитета. В некоторых случаях они сочетаются с дефектами клеточного иммунитета.

Миеломная болезнь (плазмочитома) — наиболее распространенное опухолевое заболевание, вызванное нарушением нормального развития плазматических клеток из В-лимфоцитов. Образующаяся в костном мозге и вне его крупная моноклональная популяция измененных плазматических (*миеломных*) клеток вытесняет остальные элементы миелоидной ткани, обуславливая развитие тяжелой анемии. Миеломные клетки продуцируют огромное количество иммуноглобулинов (М-белка, выявляемого в сыворотке крови), а также некоторые интерлейкины и лимфотоксин, который стимулирует деятельность *остеокластов* — клеток, разрушающих костную ткань (вызывая характерные деструктивные изменения скелета).

НУЛЕВЫЕ ЛИМФОЦИТЫ

Нулевые лимфоциты (О-лимфоциты) не имеют маркеров Т- или В-клеток и составляют 5-10% лимфоцитов крови. К этой категории относят *НК-клетки*, а также *стволовые клетки крови*.

НК-клетки (натуральные, или естественные, киллеры, НК-лимфоциты — от англ. Natural Killer cells) составляют основную часть нулевых лимфоцитов. На них приходится 5-10% (по некоторым источникам — до 15%) лимфоцитов в периферической крови и 1-2% лимфоцитов в селезенке. В лимфатических узлах они единичны. Эти клетки имеют морфологические признаки *больших гранулярных лимфоцитов* (см. главу 7). Они развиваются в костном мозге из самостоятельного лимфоидного предшественника, отличного от предшественников В- и Т-лимфоцитов. После попадания в кровь НК-клетки циркулируют в ней и проникают в селезенку (механизмы рециркуляции НК-клеток изучены слабо). Характерными маркерами НК-клеток служат *CD16, CD56 и CD57*. Продолжительность жизни НК-клеток составляет от нескольких дней до нескольких месяцев.

Функциональные свойства НК-клеток. НК-клетки способны осуществлять не опосредованный антителами *контактный лизис клеток-мишеней*. Они активируются ИФН, ИЛ-2 и ИЛ-12, при активации продуцируют ряд цитокинов (ИФН α и ИФН γ , ИЛ-1, -2, -4 и ФНО β). Клетками-мишенями НК-клетки могут служить опухолевые клетки, клетки, зараженные вирусами, бактериями, грибами и простейшими, а также стареющие и поврежденные клетки.

Главными функциями НК-клеток являются:

- **Обеспечение противоопухолевого иммунитета.** НК-клетки играют решающую роль в противоопухолевом иммунитете, так как они осуществляют иммунный надзор более активно, чем Т-лимфоциты. Отмечено, что у многих больных с опухолями активность НК-клеток снижена. Повышение *их активности в организме больных или введение им собственных НК-клеток, активированных in vitro*, служат новыми перспективными направлениями разработки методов лечения новообразований.
- **Обеспечение противоинфекционного иммунитета.** НК-клетки эффективно распознают зараженные вирусами клетки и оказывают на них контактное цитотоксическое действие. Отмечена также их роль в обеспечении иммунитета при некоторых бактериальных, микотических и паразитарных инфекциях: они контактно элиминируют клетки, в цитоплазме которых находятся возбудители; на некоторые возбудители они могут оказывать непосредственное токсическое действие посредством секреции растворимых факторов (главным образом, ИФН γ).
- **Участие в регуляции гемопоэза** путем стимулирующего и ингибирующего влияния продуктов НК-клеток на различные КОЕ.

Цитотоксические механизмы разрушения клеток-мишеней НК-клетками, по-видимому, аналогичны используемым Тк, хотя некоторые авторы полагают, что главным из них является *перфорин-зависимый*. Для проявления цитотоксического эффекта НК-клеток не требуется распознавания ими молекул МНС на клетках-мишенях. Поскольку НК-клетки обладают рецепторами к Fc-фрагменту IgG, они способны обеспечивать *антителозависимую клеточную цитотоксичность* (которую ранее приписывали особой постулируемой субпопуляции нулевых лимфоцитов — *К-клеткам*). НК-клетки не обладают антигенной специфичностью и не приобретают иммунологическую память.

Стволовые клетки крови обладают морфологическими признаками *малых лимфоцитов* и вследствие рециркуляции могут обнаруживаться в крови, где их количество чрезвычайно мало (см. главу 9). Так как они не располагают маркерами, свойственными Т- и В-лимфоцитам, при идентификации их включают в группу нулевых лимфоцитов.

РЕЦИРКУЛЯЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Рециркуляция лимфоцитов — миграция лимфоцитов из крови в органы иммунной системы, периферические ткани и обратно в кровь. Она характерна для значительной части лимфоцитов; лишь небольшая их часть относится к нерециркулирующему пулу.

Цель рециркуляции лимфоцитов — постоянное *патрулирование* тканей организма иммунокомпетентными лимфоцитами (осуществление *"иммунного надзора"*), эффективное обнаружение чужеродных и измененных собственных антигенов (нативных и представляемых АПК), снабжение органов лимфоцитопоеза информацией об антигенах в различных тканях. Выделяют *быструю рециркуляцию* (осуществляется в течение нескольких часов) и *медленную (периферическую) рециркуляцию* (длится неделями), которые охватывают различные пути (рис. 8-9).

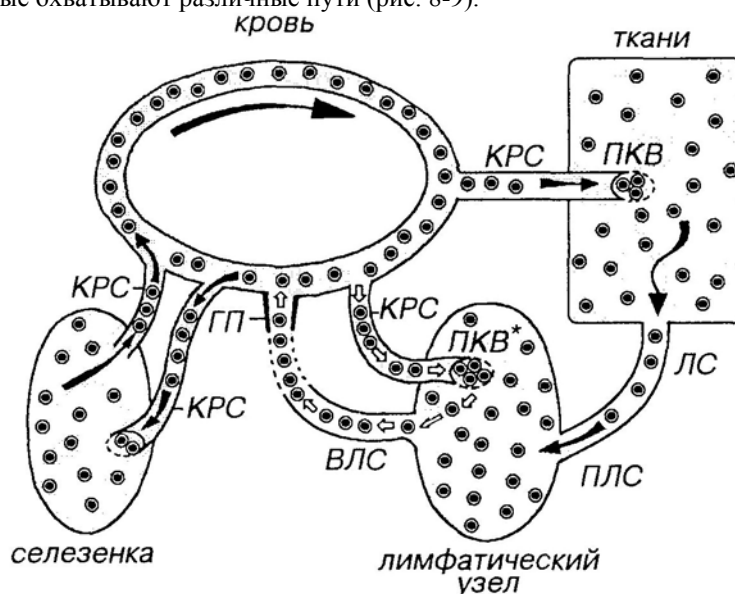


Рис. 8-9. Пути рециркуляции лимфоцитов. Быстрая рециркуляция лимфоцитов (белые стрелки) показана на примере лимфатического узла: лимфоциты поступают в него с кровью, приносимой кровеносными сосудами (КРС), и через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием (ПКВ*) мигрируют в его Т- и В-зависимые зоны. Из лимфатического узла лимфоциты с током лимфы через выносящий лимфатический сосуд (ВЛС) попадают в грудной проток (ГП), возвращаясь в кровь. При медленной рециркуляции (черные стрелки) лимфоциты с кровью по КРС попадают в различные органы, где через стенку посткапиллярных венул с плоским эндотелием (ПКВ) мигрируют в периферические ткани. Из тканей лимфоциты с током лимфы по приносящему лимфатическому сосуду (ПЛС) попадают в лимфатический узел, после чего

через ВЛС и ГП возвращаются в кровь. В селезенку и из нее лимфоциты направляются по КРС.

Пути быстрой рециркуляции:

кровь → посткапиллярные венулы с высоким эндотелием (в органах иммунной системы) → Т- и В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы → лимфоток → грудной проток → *кровь*. Этим путем осуществляется миграция 90% лимфоцитов, имеющих в лимфе грудного протока.

Пути медленной рециркуляции:

кровь → посткапиллярные венулы с плоским эндотелием (в неиммунных органах) → периферические ткани → афферентные лимфатические сосуды → лимфатические узлы → лимфоток → грудной лимфатический проток → *кровь*. Этот путь проделывают 5-10% лимфоцитов, содержащихся в лимфе грудного протока.

КРОВЕТВОРНЫЕ ТКАНИ

Кроветворные (гемопоэтические) ткани обеспечивают физиологическую регенерацию форменных элементов крови (гемопоз). Они образуются в течение внутриутробного развития и активно функционируют на протяжении всей жизни индивидуума.

КРОВЕТВОРЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

В течение внутриутробного развития место образования форменных элементов крови (гемопоза) несколько раз изменяется. Наиболее ранним из них служит *желточный мешок*, а позднее его сменяют *печень*, *селезенка*, *костный мозг* и *лимфоидные органы* (рис. 9-1).

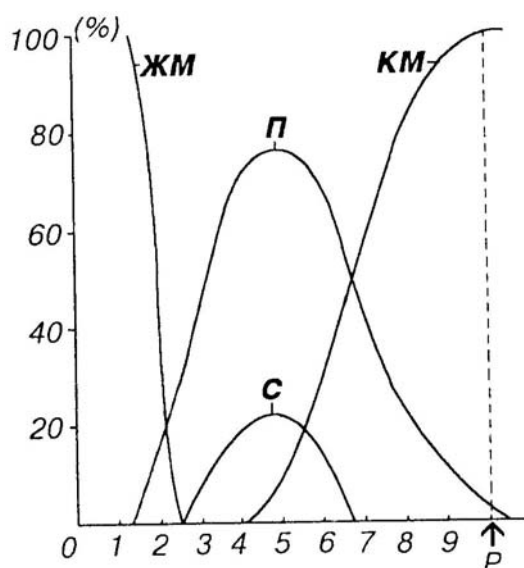


Рис 9-1 Локализация кроветворных тканей во внутриутробном периоде. По оси ординат — доля участия органа в кроветворении (%), по оси абсцисс — срок внутриутробного развития (мес.); Р — момент рождения. ЖМ — желточный мешок, П — печень, С — селезенка, КМ — костный мозг. Пояснения в тексте.

Кроветворение в стенке желточного мешка (3-10-я нед.) является, по сути, *внезародышевым*, поскольку он относится к *внезародышевым провизорным органам*. Оно тесно связано с развитием первых сосудов, которые появляются в мезенхиме стенки желточного мешка с возникновением кровяных островков.

Кровяные островки образуются в мезенхиме вследствие индуцирующего влияния энтодермы желточного мешка. Они имеют вид мелких компактных скоплений округлившись мезенхимных клеток, превращающихся в *стволовые клетки крови* (СКК). Островки снаружи охватываются уплотщающимися и образующими соединения клетками, которые формируют *эндотелиальную выстилку*. Сливаясь друг с другом, кровяные островки образуют в стенке желточного мешка сосудистую сеть.

СКК в кровяном островке *делятся и дифференцируются* в *первичные эритробласты* (называемые из-за своих больших размеров также *мегалобластами* — от греч. *megas* — большой и *blastos* — росток). Мегалобласты — крупные клетки с базофильной цитоплазмой, которые по мере накопления гемоглобина (*HbF* — *фетального*) превращаются в полихроматофильные, а затем в оксифильные эритробласты, дающие начало крупным ядросодержащим или безъядерным *первичным эритроцитам* (*мегалоцитам*). Описанное *мегалобластическое кроветворение* свойственно эмбриональному периоду, но может возникать после рождения при тяжелом заболевании крови — злокачественной анемии (обусловленной недостаточностью витамина В₁₂). Наряду с *эритроцитопозом*, происходящим внутри сосудов (*интраваскулярно*), вне сосудов (*экстраваскулярно*) образуются в небольшом числе *гранулоциты*. Из желточного мешка СКК мигрируют в печень и другие кроветворные органы. По некоторым представлениям, СКК в каждом из органов кроветворения имеют местное происхождение (образуются *in situ*).

Кроветворение в печени осуществляется, начиная примерно с 5-6-й нед. внутриутробного развития и достигает максимальной активности на 2-м месяце (когда кроветворение на 80% обеспечивается печенью и на 20% — селезенкой). Оно стихает с началом активной деятельности костного мозга и полностью завершается обычно в течение первых двух недель после рождения. В печени из СКК преимущественно *экстраваскулярно* дифференцируются *эритроциты*, *гранулоциты* и *мегакариоциты*. В ней на 7-й нед. впервые выявляются *НК-клетки*, которые в крови обнаруживаются значительно позднее (на 27-28-й нед.).

Кроветворение в селезенке протекает *экстраваскулярно* и начинается позднее, чем в печени (с середины 3-го мес), дос-

тигая наибольшей активности с 4-го по 6-й мес. Первоначально в селезенке образуются *все виды* форменных элементов крови, а во второй половине внутриутробного развития начинает преобладать *лимфоцитопоз*. При некоторых патологических изменениях системы крови (миелопролиферативных заболеваниях), когда красный костный мозг оказывается не в состоянии производить достаточного количества клеток крови, гемопоэз может вновь возникнуть в печени и селезенке (*экстрамедуллярное кроветворение*).

Кроветворение в тимусе начинается со 2-го мес. внутриутробного развития и протекает с образованием *T-лимфоцитов*, которые в дальнейшем расселяются в лимфоидные органы — селезенку и лимфатические узлы (закладаются на 9-10-й нед.).

Кроветворение в костном мозге начинается с 3-го мес. внутриутробного развития. СКК заселяют полости в образующихся костях и дают начало *всем видам форменных элементов крови*. На 5-м мес. в нем образуются *лейкоциты и тромбоциты*, на 7-м — *эритроциты*. Костный мозг замещает печень и селезенку в качестве кроветворного органа и становится окончательным (*дефинитивным*) *центральной органом гемопоэза* в конце развития плода, оставаясь таковым у новорожденного, ребенка и взрослого.

КРОВЕТВОРЕНИЕ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В постнатальном периоде кроветворение осуществляется в особых *гемопоэтических тканях* — *миелоидной и лимфоидной*. Эти ткани высоко специализированы в структурном и функциональном отношении и обеспечивают интенсивную физиологическую регенерацию форменных элементов крови, большая часть из которых обладает коротким жизненным циклом.

Миелоидная ткань (от греч. *myelos* — костный мозг) является функционально ведущей тканью *красного костного мозга*, который с периода новорожденности и до 3-4 лет располагается во всех полостях трубчатых и плоских костей. В течение последующих нескольких лет по мере быстрого роста костей красный костный мозг занимает в них все меньше места. Ко времени созревания скелета он сохраняется только в *плоских костях* (позвонки, грудина, ключица, лопатка, ребра, кости черепа, таза) и *эпифизах длинных трубчатых* костей; все остальные участки *замещаются жировой тканью* (превращаясь в *желтый костный мозг*), хотя и сохраняют потенциальную способность к возобновлению кроветворения. Общая масса миелоидной ткани в организме взрослого человека составляет 1.5-2 кг, снижаясь с возрастом. У пожилых людей эта ткань частично замещается жировой и в плоских костях.

Миелоидная ткань *содержит СКК* и является местом образования *эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов, В-лимфоцитов, предшественников Т-лимфоцитов и НК-клеток*, в ней образуются также предшественники некоторых клеток соединительной ткани. В организме взрослого человека миелоидная ткань за сутки продуцирует и выделяет в кровь 2×10^{11} эритроцитов, 10^{10} - 10^{11} гранулоцитов и 4×10^{11} тромбоцитов.

Лимфоидная ткань располагается в *лимфоидных органах (органах иммунной системы)* — тимусе, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах, пейеровых бляшках, червеобразном отростке и многочисленных лимфоидных образованиях, имеющих в стенке органов различных систем. Ее общая масса в организме взрослого человека достигает 1.5-2 кг, а количество входящих в ее состав лимфоцитов составляет $5-10 \times 10^{11}$. В ней происходит образование *T- и В-лимфоцитов*, а также *плазматических клеток* (конечной стадии дифференцировки В-лимфоцитов), которые взаимодействуя между собой, а также с *макрофагами, дендритными антиген-представляющими и другими клетками*, обеспечивают развитие и течение иммунных реакций. Характерной особенностью лимфоидной ткани служит то, что значительная часть образовавшихся в ней лимфоцитов погибает механизмом апоптоза в результате процессов *селекции*, связанных с отбором клеток, несущих необходимые рецепторы.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Источники развития форменных элементов крови и теории кроветворения. В настоящее время доказано, что общим источником развития всех форменных элементов крови служит *плюрипотентная стволовая клетка крови (СКК)*. Это положение впервые сформулировано профессором А.А.Максимовым в начале нашего века в разработанной им *унитарной теории кроветворения*, которой противопоставляли ряд других теорий, допускавших развитие различных форменных элементов из двух, трех или большего числа отдельных стволовых клеток (*дуалистическая, триалистическая и полифилетическая теории*).

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ

Плюрипотентные стволовые клетки крови по строению напоминают *малые лимфоциты*, но могут быть идентифицированы *иммуноцитохимически* по набору антигенов на клеточной поверхности. Наиболее типичным маркерным признаком служит сочетание *CD34+CD38-*.

Локализация СКК. СКК сосредоточены у взрослого человека преимущественно в *красном костном мозге*, однако обнаруживаются в *крови*, циркулируя в которой они попадают в другие органы кроветворения. Очевидно, что СКК обладают уникальной для малодифференцированных клеток способностью выселяться из костного мозга и, подобно зрелым форменным элементам, мигрировать через эндотелий венозных синусов в кровь. В *красном костном мозге* их содержание невелико (одна СКК приходится примерно на 2000 клеток), в *циркулирующей крови* СКК составляют 0.0001% от общего числа лейкоцитов (что соответствует соотношению 1 СКК: 1 млн. лейкоцитов). Важным источником получения СКК является *пуповинная (пуповинная) кровь* — концентрация СКК в ней достигает 0.16% от числа лейкоцитов, т.е. в 2-3 раза превосходит таковую в красном костном мозге взрослого. По способности к пролиферации СКК пуповинной крови в 10 раз превышают СКК костного мозга.

Основные свойства плюрипотентных стволовых клеток крови:

1. *Обладают способностью к самоподдержанию* без притока клеток извне (т.е. к образованию в результате деления дочерних клеток, не отличающихся своим *практически неограниченным* пролиферативным потенциалом от родительской). Согласно иным взглядам, они обладают высоким, но все же *ограниченным* пролиферативным потенциалом. В соответствии с такими представлениями, гемопоэз обеспечивается благодаря тому, что в течение жизни индивидуума происходит последовательная смена одних клонов стволовых клеток другими (*теория клональной последовательности, или каскадная теория*).

2. *Редко делятся* (основное состояние — покой); однако могут быть вовлечены в пролиферацию при значительных кровопотерях и при воздействии факторов роста. Деление СКК стимулируется *фактором стволовых клеток (ФСК)*, который вырабатывается стромальными клетками костного мозга и фиксируется на поверхности стволовых клеток протоонкогенным белком c-kit.

Деление СКК может осуществляться в трех вариантах: (1) *симметрично* с образованием двух дочерних клеток, *идентичных родительской*, (см. выше), (2) *симметрично* с появлением двух сходным образом *коммитированных полустволовых клеток*, (3) *асимметрично* путем так называемого *квантального митоза* с образованием *одной стволовой* и *одной коммитированной полустволовой* клетки.

3. *Способны образовывать все виды форменных элементов крови* (т.е. обладают истинной плюрипотентностью).

4. *Устойчивы к действию повреждающих факторов* (по сравнению с более дифференцированными клетками).

5. Располагаются в местах, хорошо *защищенных* от внешних воз действий (ячейки в костной ткани) и *обладающих обильным кровоснабжением*.

6. *Циркулируют в крови, мигрируя в другие органы кроветворения*.

КОММИТИРОВАНИЕ, ДЕТЕРМИНАЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

В ходе гемопоэза плюрипотентные СКК делятся и дают начало клеткам, пролиферация которых приводит ко все большему ограничению направлений их развития. Этот процесс обусловлен последовательным *коммитированием* (*ограничением потенциалов развития*) и *детерминацией* (*выбором направления развития*) кроветворных клеток, которые на определенных этапах сопровождаются приобретением ими *специфических структурных и функциональных признаков (дифференцировкой)*. Указанные процессы обусловлены *внутренней программой развития* гемопоэтических клеток, которая реализуется лишь в условиях строго определенного для каждого типа клеток *микроокружения* — совокупности разнообразных *физико-химических и трофических факторов*, влияния *гемопоэтинов* (цитокинов, колониестимулирующих факторов — КСФ), *контактных взаимодействий* с другими гемопоэтическими и стромальными клетками, а также компонентами межклеточного вещества и др.

Гемопоэтические факторы роста (гемопоэтины) вырабатываются стромальными компонентами кроветворных тканей и органов, в первую очередь, *ретикулярными клетками*. Они продуцируются также эпителиальными клетками тимуса, макрофагами, Т-лимфоцитами, жировыми клетками, клетками эндотелия, а также клетками, расположенными вне кроветворных тканей (например, эритропоэтин вырабатывается клетками почек и печени). Они выделяются в кровь и могут действовать (а) *дистантно* (подобно гормонам) или (б) *локально*. Эффект гемопоэтинов проявляется в низких концентрациях, опосредован их связыванием со специфическими рецепторами на плазмолемме развивающихся клеток крови и заключается во влиянии на *выживание, пролиферацию и дифференцировку* этих клеток.

Каждый этап развития конкретной линии клеток требует присутствия определенной *комбинации гемопоэтинов*. Отдельный гемопоэтический фактор может оказывать влияние на один или несколько типов развивающихся клеток.

Универсальным гемопоэтином служит ИЛ-3 (мульти-КСФ), который оказывает влияние как на самые ранние, так и на сравнительно поздние стадии гемопоэза. Основные эффекты ГМ-КСФ, Г-КСФ и М-КСФ связаны с их действием на родоначальные клетки, проявляющемся общей или раздельной стимуляцией развития клеток линии Гранулоцитов (нейтрофильных) и макрофагов. ИЛ-7 влияет на родоначальные клетки лимфоцитопоэза, стимулируя образование Т- и В-лимфоцитов.

КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

На основании способности к самообновлению, клеточному делению и образованию форменных элементов различных типов кровяные клетки можно разделить на шесть классов (рис. 9-2):

I класс — **плюрипотентные стволовые клетки**, которые могут образовывать любые форменные элементы и обладают способностью к самообновлению (см. выше).

II класс — **частично детерминированные поли-, или мультипотентные родоначальные клетки** (progenitor cells в англоязычной литературе), именуемые также *полустволовыми клетками*. Развиваются из СКК, способны к *ограниченному самоподдержанию*, являются *полипотентными*, однако *прошедшими первый этап коммитирования клетками*, т.е. дающими начало форменным элементам нескольких (но не всех) видов. Родоначальные клетки, относящиеся к данному и следующему (III) классам, называют также *колониобразующими единицами (КОЕ)*, поскольку в экспериментах на летально облученных мышах они способны давать колонии кровяных клеток в их органах. Используемый иногда термин *КОЕ-С (селенки)*, применяется неоднозначно — одними авторами для обозначения клеток только I класса (СКК), а другими — также и полустволовых клеток (клеток II класса).

Частично детерминированные полипотентные родоначальные клетки включают родоначальную клетку лимфоцитопоэза (КОЕ-Л) и родоначальную клетку миелопоэза (КОЕ-ГЭММ), дающую начало гранулоцитам, эритроцитам, моноцитам и мегакарицитам.

III класс — **унипотентные (коммитированные) родоначальные клетки**, прошедшие новый этап коммитирования и детерминированные в направлении развития только одного вида форменных элементов (за исключением КОЕ-ГМ, дающей два вида — см. ниже). Они обладают низким потенциалом самоподдержания. Эти клетки не идентифицируются морфологически и внешне сходны с малыми лимфоцитами.

Унипотентные (коммитированные) родоначальные клетки включают: (1) родоначальные клетки эритроцитов — БОЕ-Э — бурст-образующую единицу (происхождение термина см. ниже) и развивающуюся из нее КОЕ-Э, (2) КОЕ-Мег — родоначальную клетку мегакариоцитов, (3) КОЕ-ГМ — родоначальную клетку Гранулоцитов (нейтрофильных) и моноцитов, дающую КОЕ-Г(Н) — родоначальную клетку Гранулоцитов (нейтрофильных) и КОЕ-Мо — родоначальную клетку моноцитов, (4) КОЕ-Баз — родоначальную клетку базофилов, (5) КОЕ-Эо — родоначальную клетку эозинофилов, (6) коммитированные клетки лимфоцитопоэза — про-В-лимфоциты и протимоциты.

IV класс — **морфологически распознаваемые предшественники** — (precursors в англоязычной литературе) — **бластные формы**. Представляют отдельные линии развития форменных элементов. Пролиферативная активность этих клеток ограничена; способностью к самоподдержанию они не обладают. Название класса отражает тот факт, что, хотя морфологически все клетки этого класса сходны друг с другом, их можно идентифицировать при использовании стандартных гематологических методов окраски, не прибегая к выявлению иммуноцитохимических маркеров. Бластные формы имеют вид крупных клеток с базофильной цитоплазмой и светлым ядром, в котором хорошо определяются ядрышки.

V класс — **созревающие (дифференцирующиеся) клетки**. Подвергаются структурной и функциональной дифференцировке, образуя соответствующий вид форменных элементов, в ходе которой они (за исключением лимфоцитов и моноцитов) утрачивают способность к делению.

VI класс — **зрелые (дифференцированные) форменные элементы, циркулирующие в крови**. Неспособны к делению (за исключением лимфоцитов и моноцитов).

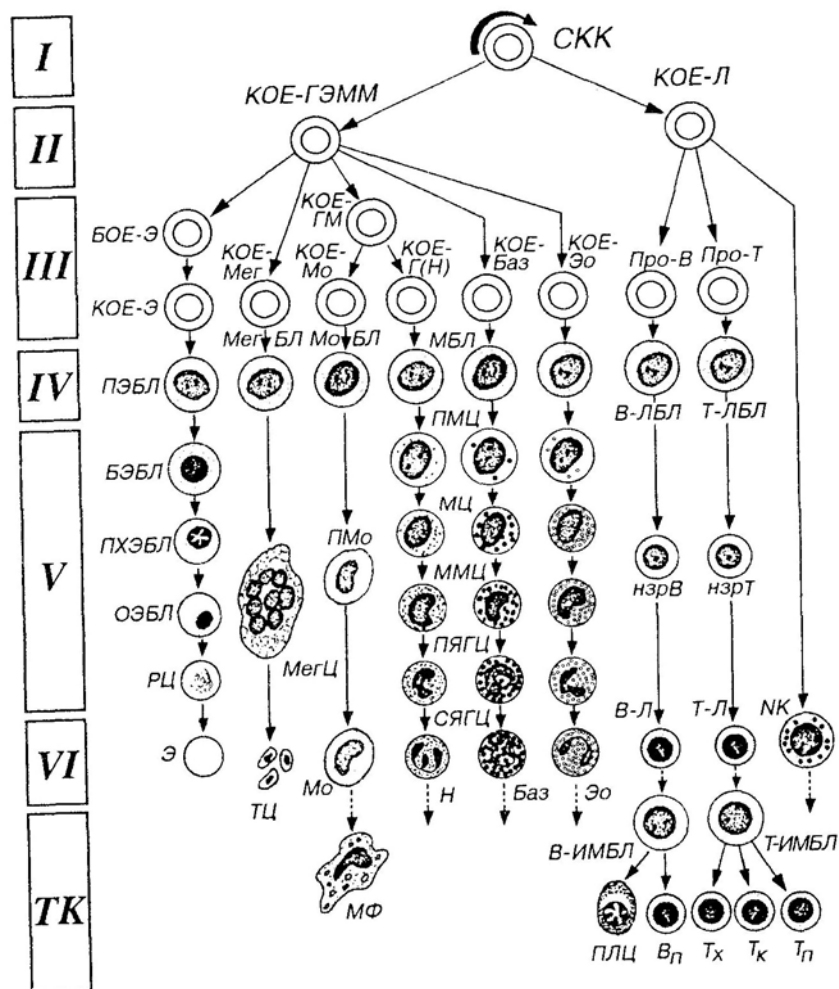


Рис. 9-2. *Схема кроветворения.* I-VI — классы кроветворных клеток, СКК — стволовая клетка крови, КОЕ — колониобразующая единица (родоначальная клетка): КОЕ-ГЭММ — КОЕ Гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов, КОЕ-Э -КОЕ эритроцитов, КОЕ-Мег — КОЕ мегакариоцитов, КОЕ-ГМ — КОЕ Гранулоцитов (нейтрофильных) и моноцитов, КОЕ-Г(Н) — КОЕ Гранулоцитов (нейтрофильных), КОЕ-Мо — КОЕ моноцитов, КОЕ-Баз — КОЕ базофилов, КОЕ-Эо — КОЕ эозинофилов, КОЕ-Л — КОЕ лимфоцитопоэза, БОЕ-Э — бурс-образующая единица, про-В — про-В-лимфоцит, про-Т — про-Т-лимфоцит (протимоцит), ПЭБЛ — проэритробласт, БЭБЛ -базофильный эритробласт, ПХЭБЛ — полихроматофильный эритробласт, ОЭБЛ -оксифильный (ортохроматофильный) эритробласт, РЦ — ретикулоцит, Э — эритроцит. МегБЛ — мегакариобласт, МегЦ — мегакариоцит, ТЦ — тромбоциты, МоБЛ — моноцитобласт, ПМо — промоноцит, Мо — моноцит, МФ — макрофаг, МБЛ — миелобласты, ПМЦ -промиелоциты, МЦ — миелоциты, ММЦ — метамиелоциты, ПЯГЦ — палочкоядерные гранулоциты, СЯГЦ — сегментоядерные гранулоциты (нейтрофильный — Н, базофильный — Баз, эозинофильный — Эо). В-ЛБЛ — В-лимфобласт, нзрВ — незрелый В-лимфоцит, В-Л — В-лимфоцит (зрелый), В-ИМБЛ — В-иммунобласт, ПЛЦ — плазмочит, Вп — В-клетка памяти, Т-ЛБЛ — Т-лимфобласт, нзрТ — незрелый Т-лимфоцит, Т-Л -Т-лимфоцит (зрелый), Т-ИМБЛ — Т-иммунобласт, Тх — Т-хелпер, Тк — Т-киллер, Тп -Т-клетка памяти, NK — NK-клетка. Миграция зрелых клеток из крови в периферические ткани (ТК) обозначена пунктирными стрелками; пути рециркуляции лимфоцитов не отмечены.

Форменные элементы крови в тканях. Из зрелых форменных элементов лишь эритроциты и (частично) тромбоциты выполняют свои функции исключительно в кровотоке, лейкоциты же реализуют их *после миграции в ткани*. Часть клеток при этом подвергается дальнейшим преобразованиям (например, моноциты превращаются в макрофаги и дендритные АПК, лимфоциты под действием антигенной стимуляции подвергаются бласт-трансформации и дальнейшей дифференцировке, основная часть В-лимфоцитов дифференцируется в плазматические клетки).

ЭРИТРОПОЭЗ

Эритропоэз (эритроцитопоэз) — процесс образования и созревания эритроцитов, происходящий в *миелоидной ткани*. Ход развития эритроцитов из стволовой клетки крови описывается последовательностью:

СКК → КОЕ-ГЭММ → БОЕ-Э → КОЕ-Э → проэритробласт → базофильный эритробласт → полихроматофильный эритробласт → оксифильный (ортохроматофильный) эритробласт → ретикулоцит → эритроцит.

Эритрон — эритроидный дифферон, представляющий собой совокупность указанных форм — от эритроидных родоначальных клеток до зрелых эритроцитов (включая циркулирующие в крови).

БОЕ-Э и КОЕ-Э. БОЕ-Э — бурс-образующая единица (от англ. burst — взрыв) — названа так по своей способности быстро (взрывоподобно) образовывать на полутвердой среде колонию эритроидных клеток численностью в несколько сотен элементов. Она отличается от развивающейся из нее КОЕ-Э более высокой пролиферативной активностью, высокой чувствительностью к ИЛ-3 и низкой — к эритропоэтину.

Терминология, используемая для наименования дальнейших стадий развития клеток эритроидного ряда (следующих за КОЕ-Э) неоднозначна. Термины *эритробласт*, *нормобласт* и *нормоцит* применяются разными авторами для обозначения *одних и тех же клеточных форм*. В настоящей книге использованы наименования указанных клеток, получившие наиболее широкое распространение в гематологической и гистологической литературе.

Процесс дифференцировки предшественников эритроцитов в зрелые форменные элементы включает (рис. 9-3):

- (1) уменьшение размеров клетки;
- (2) выработку и накопление гемоглобина в цитоплазме;
- (3) постепенное снижение содержания и в конечном итоге утрату всех органелл;
- (4) изменение окраски цитоплазмы от интенсивно базофильной (в связи с большим числом полирибосом) до оксифильной (обусловленной присутствием гемоглобина);
- (5) снижение, а в дальнейшем (в конце стадии оксифильного эритробласта) — утрату способности к делению;
- (6) конденсацию ядра и его последующее удаление из клетки.

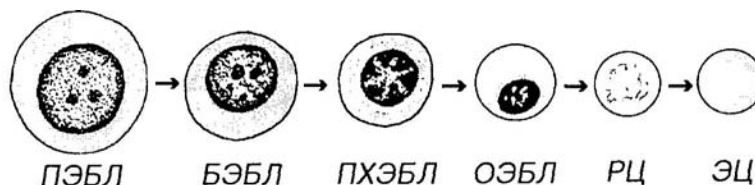


Рис. 9-3. Эритропоэз. ПЭБЛ — проэритробласт, БЭБЛ — базофильный эритробласт, ПХЭБЛ — полихроматофильный эритробласт, ОЭБЛ — оксифильный (ортохроматофильный) эритробласт, РЦ — ретикулоцит, ЭЦ — эритроцит.

Проэритробласт — крупная клетка (диаметром около 18-22 мкм) с большим сферическим ядром, содержащим мелкодисперсный хроматин и два-три бледных ядрышка. Цитоплазма умеренно базофильна вследствие присутствия свободных рибосом. Клетка интенсивно пролиферирует, давая начало эритробластам. Последние развиваются в составе так называемых *эритробластических островков*.

Эритробластические островки — особые структурные комплексы в миелоидной ткани, обеспечивающие развитие эритробластов. Их центр образован телом макрофага, который своими многочисленными отростками охватывает окружающие его в один-два слоя эритробласты. По мере созревания эритробласты центробежно смещаются по длине отростков макрофага, удаляясь от его тела и отодвигаясь на периферию эритробластического островка, одновременно приближаясь к поверхности венозного синуса.

Базофильный эритробласт — меньших размеров, чем проэритробласт (12-16 мкм), с более мелким ядром, содержащим умеренно конденсированный хроматин и ядрышки. Цитоплазма резко базофильна благодаря высокому содержанию полисом, активно синтезирующих гемоглобин. Базофильные эритробласты активно делятся.

Полихроматофильный эритробласт характеризуется более мелкими размерами, чем базофильный эритробласт (10-12 мкм); его ядро более компактно, чем в базофильном эритробласте, глыбки хроматина в нем распределены в виде спиц колеса, ядрышко не выявляется. Цитоплазма окрашивается полихромно; она воспринимает как основные красители (вследствие наличия в ней многочисленных полисом), так и кислые (из-за накопления в ней оксифильно окрашивающегося гемоглобина). Окраска цитоплазмы может быть либо диффузной и однородной, либо сочетать оксифильные и базофильные участки. Скопления гемоглобина вокруг ядра часто имеют вид оксифильного перинуклеарного ободка. По мере накопления гемоглобина полисомы и другие органеллы редуцируются. Способность клетки к делению сохраняется.

Железо, необходимое для синтеза гема, поступает в цитоплазму эритробластов из двух источников: (1) непосредственно из крови (где оно связано с белком трансферрином) — путем транспорта, опосредованного рецепторами трансферрина на поверхности эритробластов; (2) из цитоплазмы макрофагов, контактирующих с эритробластами в эритробластических островках. Железо в составе ферритина (в комплексе с белком) выделяется на поверхность эритробластов в виде частиц диаметром 6 нм, которые связываются с их гликокаликсом и далее переносятся в их цитоплазму механизмом микропиноцитоза. Небольшие скопления ферритина диаметром 0.1-0.3 мкм (сидеросомы) можно выявить в цитоплазме. Согласно расчетам, второй механизм переносит в 1000 раз больше железа, чем первый.

Оксифильный (ортохроматофильный) эритробласт (нормобласт) образуется путем дифференцировки из полихроматофильного эритробласта. По размерам он чуть крупнее эритроцита. Обладает оксифильно окрашенной цитоплазмой, богатой гемоглобином, в которой органеллы почти полностью отсутствуют. Ядро мелкое, компактное, пикнотическое, расположено эксцентрически. Способность к делению теряется.

Выталкивание ядра — наиболее важный этап в процессе превращения оксифильного эритробласта в ретикулоцит. Оно длится несколько минут и может происходить, когда клетка находится в составе эритробластического островка или мигрирует через стенку кровеносных сосудов (синусов) костного мозга в кровоток. Этому процессу предшествует перестройка цитоскелета клетки, образующего структуру в виде манжетки, которая способствует активному выталкиванию ядра с тонким ободком окружающей его цитоплазмы за пределы клетки, где оно быстро фагоцитируется макрофагами.

Ретикулоцит представляет собой безъядерную (постклеточную) структуру. Его оксифильная цитоплазма, почти целиком заполненная гемоглобином, содержит остатки полирибосом и других органелл, которые выявляются при суправиталь-

ной окраске в виде *базофильной сеточки*. В кровотоке ретикулоцит в течение 24-48 ч превращается в зрелый эритроцит (см. главу 7).

Длительность всех этапов эритропоэза — от КОЕ-Э до образования зрелого эритроцита равна около 3-7 сут.

Регуляция процесса эритропоэза осуществляется рядом гуморальных факторов, из которых наибольшее значение имеют ИЛ-3 (стимулирует пролиферативную активность БОЕ-Э) и *эритропоэтин* (усиливает пролиферацию КОЕ-Э). Для нормального эритропоэза необходимы также железо, фолиевая кислота и витамин В₁₂.

Эритропоэтин продуцируется у взрослого на 90% почкой, на 10% печенью (последняя, однако, служит главным его источником у плода) и вырабатывается в ответ на *гипоксию*. Его действие усиливается андрогенами, гормоном роста, тироксином и ослабляется эстрогенами (поэтому у женщин содержание эритроцитов и гемоглобина в крови ниже, чем у мужчин).

Недостаточная выработка эритропоэтина (например, при заболеваниях почек, некоторых эндокринных расстройствах — недостаточности гипофиза, щитовидной железы, коркового вещества надпочечника, мужском гипогонадизме) может вызывать развитие *анемии*, которая излечивается введением рекомбинантного эритропоэтина.

Применение эритропоэтина в качестве допинга у спортсменов для повышения физической работоспособности основано на увеличении переноса кислорода возросшим числом эритроцитов в крови. Последнее, однако, чревато риском развития тромботических осложнений из-за повышенной вязкости крови.

ТРОМБОЦИТОПОЭЗ

Тромбоцитопоэз — процесс образования и созревания тромбоцитов, происходящий в *миелоидной ткани*. Тромбоциты образуются в результате процесса частичной фрагментации цитоплазмы гигантских клеток костного мозга — *мегакариоцитов*. Ход развития мегакариоцитов из стволовой клетки крови описывается последовательностью:

СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-Мег → мегакариобласт → мегакариоцит

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕГАКАРИОЦИТА В ХОДЕ ЕГО СОЗРЕВАНИЯ

Мегакариоцит при созревании из *мегакариобласта* становится крупнее, достигая 20-50 мкм (по некоторым сведениям — до 100 мкм) в диаметре; его ядро и цитоплазма претерпевают выраженные изменения.

Дифференцировка ядра включает активную репликацию ДНК без митоза. *Полиплоидные клетки* в дальнейшем претерпевают эндомитоз с образованием многочисленных связанных перемычками *долей ядра*, в котором общее содержание ДНК соответствует 4-128n (наиболее часто — 16 или 32n). Хроматин постепенно *конденсируется*, ядрышко, как правило, не выявляется. Размеры клетки обычно соответствуют степени ее полиплоидизации.

Дифференцировка цитоплазмы мегакариоцитов начинается только по завершении репликации ДНК. Наиболее заметными ее проявлениями служат:

(1) **разделение цитоплазмы на три зоны**: околядерную, промежуточную и краевую (периферическую).

Околядерная зона содержит элементы гРЭПС, хорошо развитый комплекс Гольджи, митохондрии и центриоли.

Промежуточная зона — наибольшая по ширине, содержит гранулы и систему мембранных *демаркационных каналов* (см. ниже).

Краевая (периферическая) зона свободна от большинства органелл и гранул, в ней в значительном количестве сосредоточены элементы цитоскелета (преимущественно актиновые микрофиламенты и ассоциированные с ними белки). Она пересекается демаркационными каналами, связанными с поверхностью клетки.

(2) **образование и накопление гранул**, характерных для тромбоцитов и содержащих типичные для них белки (см. главу 7); гранулы отсутствуют в узкой периферической зоне цитоплазмы;

(3) **формирование системы мембран (демаркационных каналов)**, разрезающих цитоплазму мегакариоцитов на территории размером 2-4 мкм, соответствующие границам будущих тромбоцитов и содержащие гранулы. Демаркационные каналы возникают предположительно в результате инвагинации плазмолеммы и сообщаются с межклеточным пространством (согласно другим взглядам, они происходят из аЭПС или путем слияния пузырьков, продуцируемых комплексом Гольджи);

(4) **образование филоподий (протромбоцитов)** — узких длинных (2.5x120 мкм) лентовидных отростков мегакариоцитов, которые через поры эндотелия синусов красного костного мозга проникают в их просвет, где распадаются на отдельные тромбоциты (рис. 9-4). Каждый зрелый мегакариоцит образует несколько тысяч (до 8000) тромбоцитов. В некоторых случаях мегакариоциты способны отделять в просвет сосудов костного мозга крупные фрагменты цитоплазмы.

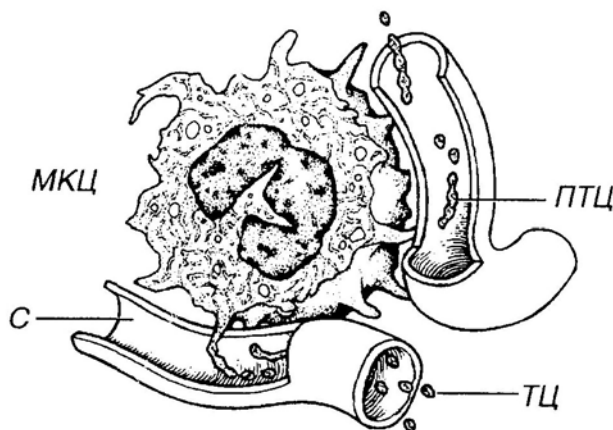


Рис. 9-4. Выделение тромбоцитов мегакариоцитом в кровяной поток. Мегакариоцит (МКЦ) образует узкие лентовидные отростки — филоподии, или протромбоциты (ПТЦ), которые через поры эндотелия синусов (С) красного костного мозга проникают в их просвет, где распадаются на отдельные тромбоциты (ТЦ).

Неэффективный тромбоцитопоез — процесс, при котором часть цитоплазмы мегакариоцитов (потенциально способная образовывать тромбоциты) остается в миелоидной ткани, не формируя филоподии. В норме активность этого процесса невелика, однако в патологических условиях он может приобретать значительные масштабы вследствие аномалий конечных стадий развития мегакариоцитов или их удаления от стенки синусов.

Остаточные мегакариоциты — клетки после полного выделения тромбоцитов, в которых сохраняется лишь узкий ободок цитоплазмы вокруг ядра (околоядерная зона). Они составляют около 10% мегакариоцитов в миелоидной ткани, подвергаются дегенерации, фагоцитируются и замещаются новыми. Высказывается, однако, предположение о способности остаточных мегакариоцитов к *восстановлению цитоплазмы* и продукции *нового поколения* тромбоцитов.

Тромбоциты внекостномозгового происхождения продуцируются мегакариоцитами, которые через стенку синусов красного костного мозга целиком мигрировали в их просвет и после циркуляции в крови "застряли" в узких сосудах (например, почки, селезенки, печени и, особенно часто — *легкого*). Предполагают, что *каждую минуту* в легкое таким путем попадают *десятки тысяч* мегакариоцитов. Благодаря их деятельности содержание тромбоцитов в крови, полученной из легочных вен, значительно выше, чем во взятой из легочной артерии. Более того, высказывается мнение, что продукция тромбоцитов мегакариоцитами в легких достаточна для поддержания их нормального уровня в крови и, возможно, даже превышает таковую в миелоидной ткани.

Цикл развития от стволовой клетки до формирования тромбоцитов занимает около 10 сут. Тромбоцитопоез контролируется рядом гуморальных факторов, из которых наибольшее значение имеют *КСФ-Мег* (стимулирует пролиферацию КОЕ-Мег) и *тромбопоэтин* (ускоряет созревание мегакариоцитов). Эти гуморальные факторы поддерживают скорость продукции тромбоцитов на необходимом для организма уровне, быстро повышая ее в случае возникающей потребности. Так, через несколько дней после кровопотери с развитием тромбоцитопении содержание мегакариоцитов в миелоидной ткани увеличивается в 3-4 раза, а уровни тромбоцитов в крови — в 1.5-2 раза по сравнению с нормой.

ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗ

Гранулоцитопоез — образование и дифференцировка гранулоцитов — происходит в *красном костном мозге*. Исходным источником развития всех гранулоцитов служит СКК, которая дает начало КОЕ-ГЭММ. В отношении ближайших потомков последней, однако, в литературе имеются некоторые разногласия, касающиеся уровня, на котором развитие *гранулоцитов* разделяется на *самостоятельные* клеточные линии (*нейтрофилов, базофилов и эозинофилов*). В соответствии с большинством современных источников, это происходит непосредственно после уровня КОЕ-ГЭММ с формированием отдельных КОЕ для каждой линии — *КОЕ-ГМ* (дающей начало *КОЕ-Г [нейтрофильных]* и КОЕ-Мо), *КОЕ-Баз* и *КОЕ-Эо* (см. рис. 9-2). На некоторых схемах кроветворения это разделение обозначено после стадий КОЕ-ГМ, миелобласта и даже промиелоцита.

Последовательность начальных этапов развития гранулоцитов:

- (а) *нейтрофильных*: СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-ГМ → КОЕ-ЦН;
- (б) *базофильных*: СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-Баз;
- (в) *эозинофильных*: СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-Эо.

Последующие стадии развития гранулоцитов протекают для всех трех типов клеток однотипно (рис. 9-5):

миелобласт → промиелоцит → миелоцит → метамиелоцит → палочкоядерный гранулоцит → сегментоядерный гранулоцит.

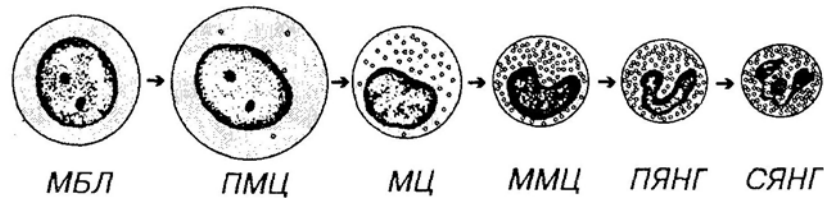


Рис. 9-5. Гранулоцитопоз (на примере развития нейтрофильных Гранулоцитов). МБЛ — миелобласт, ПМЦ — промиелоцит, МЦ — миелоцит, ММЦ — метамиелоцит, ПЯНГ — палочкоядерный нейтрофильный гранулоцит, СЯНГ — сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит.

При анализе развития базофильных и эозинофильных Гранулоцитов стадии палочкоядерной и сегментоядерной клеток обычно не разделяют.

Процесс дифференцировки предшественников гранулоцитов в зрелые клетки включает (см. рис. 9-5):

- (1) уменьшение размеров клетки;
- (2) снижение, а в дальнейшем (со стадии метамиелоцита) — утрату способности к делению;
- (3) изменение формы ядра — от округлой до бобовидной и палочковидной, его сегментация; нарастание конденсации ядерного хроматина;
- (4) выработку и накопление гранул в цитоплазме;
- (5) изменение состава гранул с постепенным увеличением доли специфических гранул и снижением содержания азурофильных;
- (6) нарастание подвижности клетки, обусловленное перестройкой цитоскелета с увеличением содержания актиновых микрофиламентов;
- (7) приобретение разнообразных рецепторов плазмолеммы, опосредующих адгезивные взаимодействия с другими клетками и компонентами межклеточного вещества и обеспечивающих важнейшие функции клеток — фагоцитоз, хемотаксис, секреторные реакции.

Промиелоцит — крупная (диаметр — 16-24 мкм) клетка с развитой слабобазофильной цитоплазмой и большим круглым светлым ядром, содержащим мелкодисперсный хроматин и 1-2 ядрышка. Многочисленные полисомы, цистерны грЭПС и крупный комплекс Гольджи обеспечивают образование *первичных (азурофильных) гранул (лизосом)* диаметром 500 нм, содержание которых по мере созревания промиелоцита увеличивается. К концу этой стадии образование азурофильных гранул завершается. Поэтому, поскольку промиелоцит *активно делится*, на последующих стадиях содержание этих гранул непрерывно снижается. К концу развития в промиелоците появляются единичные *вторичные (специфические — нейтрофильные, базофильные или эозинофильные) гранулы*.

Миелоцит обычно меньших размеров, чем промиелоцит (диаметр — 10-16 мкм). Характеризуется односторонним уплощением или небольшой инвагинацией эксцентрично расположенного ядра с более крупными гранулами гетерохроматина; ядрышки исчезают. Цитоплазма содержит *первичные гранулы* (количество которых постепенно падает) и *вторичные (специфические) гранулы* (число которых непрерывно возрастает благодаря деятельности синтезирующих их грЭПС и комплекса Гольджи). К концу стадии миелоцита вторичных гранул становится больше, чем первичных, происходит накопление гликогена. Миелоцит — *последняя митотически активная клетка* линии гранулоцитов.

Метамиелоцит — меньших размеров (по сравнению с миелоцитом) и отличается от него более заметной *инвагинацией ядра*, которое принимает *бобовидную форму и уплотняется*. По ходу созревания метамиелоцита, а позднее на стадиях *палочко- и сегментоядерного гранулоцита* происходят дальнейшие изменения ядра и цитоплазмы.

Ядро изменяет форму — из *бобовидного* становится *подковообразным*, а затем *палочковидным* с последующим *формированием перетяжек*, разделяющих его на *сегменты*; *конденсация хроматина* прогрессивно нарастает.

Цитоплазма характеризуется уменьшением количества элементов грЭПС, рибосом, митохондрий, редукцией комплекса Гольджи. В ней появляются *третичные гранулы* (у нейтрофильных гранулоцитов); внутри специфических гранул образуются *кристаллоиды* (у эозинофильных гранулоцитов), отмечаются количественные и качественные изменения цитоскелета (обеспечивающие высокую подвижность, образование псевдоподий) и рецепторного аппарата плазмолеммы (обуславливающие высокую способность к хемотаксису, фагоцитозу, адгезивным взаимодействиям и распознаванию различных сигнальных молекул).

Цикл развития гранулоцитов в миелоидной ткани включает:

- (1) стадии, связанные с *митотическим делением* клеток, — от СКК до миелоцита включительно (длительность — 5-7 сут.);
- (2) стадии *созревания (дифференцировки) постмитотических клеток* — начиная с метамиелоцита до сегментоядерных форм (длительность — около 3-4 сут.);
- (3) *накопление структурно зрелых гранулоцитов в костном мозге* (длительность — около 4-5 сут.) — создает значительные запасы этих клеток, которые могут выбрасываться костным мозгом при возникновении острой потребности; за счет

этой стадии общее количество гранулоцитов в миелоидной ткани в 10 раз превышает их содержание в крови;
(4) выделение зрелых клеток в кровь.

После циркуляции в крови в течение нескольких часов гранулоциты мигрируют в периферические ткани, где осуществляют свои функции (см. главу 7).

Повышение количества гранулоцитов в крови может осуществляться двумя механизмами:

1. При *острой потребности* гранулоциты (в особенности, нейтрофильные), быстро мобилизуются из очень обширного пула зрелых клеток, находящихся в миелоидной ткани.

2. При необходимости *длительного* поддержания высокого уровня этих клеток в крови (например, при бактериальной инфекции) происходит стимуляция пролиферации различных стадий развития гранулоцитов в костном мозге, которая регулируется системным и местным выделением *цитокинов (гемопоэтинов)*.

Регуляция развития гранулоцитов цитокинами осуществляется на различных уровнях и с участием большого количества разнообразных факторов. Наибольшее специфическое стимулирующее влияние оказывают на развитие:

- **нейтрофильных гранулоцитов** — Г-КСФ и ГМ-КСФ;
- **эозинофильных гранулоцитов** — ИЛ-5 и ГМ-КСФ;
- **базофильных гранулоцитов** — ИЛ-3 и ИЛ-4.

МОНОЦИТОПОЭЗ

Моноцитопоэз — процесс развития моноцитов — происходит в *красном костном мозге* и описывается последовательностью:

СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-ГМ → КОЕ-М → монобласт → промоноцит → моноцит.

Промоноцит — сравнительно крупная клетка (диаметром 12-18 мкм) с большим светлым слегка вогнутым ядром, в котором располагаются 1-2 ядрышка. Базофильная цитоплазма содержит умеренно развитую грЭПС, полисомы, митохондрии, центриоли и крупный комплекс Гольджи, от которого отделяются незрелые азурофильные гранулы. Промоноциты *делятся* и постепенно *дифференцируются* в моноциты.

Процесс преобразования монобластов в моноциты включает:

- (1) дальнейшее увеличение размеров клетки преимущественно за счет нарастания объема цитоплазмы,
- (2) снижение базофилии цитоплазмы,
- (3) накопление в ней азурофильных гранул (лизосом),
- (4) изменение формы ядра, которое становится бобовидным.

Моноциты покидают костный мозг вскоре после формирования, *не образуя резервного костномозгового пула*. Выделяясь в синусы красного костного мозга, они попадают в кровь, в которой циркулируют от 8 ч до 3-4 сут, а далее через стенку сосудов мигрируют в ткани. Лишь около 5% моноцитов, имеющих в организме, циркулирует в крови, остальные находятся во *внесосудистом пуле*. В тканях они превращаются в различные виды *макрофагов* (вместе с которыми образуют единую *моноцитарно-макрофагальную систему*), а также в *дендритные антиген-представляющие клетки* (см. главы 7 и 8). Развитие моноцитов стимулируется М-КСФ и ГМ-КСФ.

ЛИМФОЦИТОПОЭЗ

Лимфоцитопоэз — развитие лимфоцитов — происходит в *красном костном мозге* и *различных лимфоидных органах* и характеризуется их поэтапной *миграцией* (см. также главу 8).

Красный костный мозг содержит плюрипотентные СКК, которые дают начало частично детерминированным полипотентным родоначальным клеткам лимфоцитопоэза (КОЕ-Л).

КОЕ-Л служит источником развития трех видов лимфоцитов — В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и НК-клеток, давая, соответственно, три вида *унипотентных (коммитированных) родоначальных клеток* — про-В-лимфоциты, протимоциты и (возможно) предшественник НК-клеток. Каждая из этих клеток детерминирована в направлении развития только одного вида лимфоцитов.

Последующее развитие Т- и В-лимфоцитов из родоначальных клеток связано с их пролиферацией и дифференцировкой и разделяется на две фазы: *антиген-независимую* и *антиген-зависимую* (см. главу 8).

1. Антиген-независимая фаза развития Т- и В-лимфоцитов осуществляется в отсутствие антигенов в *центральных органах кроветворения и иммуногенеза* — *тимусе* и *красном костном мозге* (у птиц — фабрициевой сумке), соответственно. Ее наиболее важными этапами служат:

- (1) *миграция коммитированных предшественников из красного костного мозга в центральные органы кроветво-*

рения и иммуногенеза. У человека этот этап относится только к развитию Т-лимфоцитов, поскольку у него, как и всех млекопитающих, красный костный мозг одновременно выполняет роль центрального органа по отношению к В-лимфоцитам. Процесс миграции контролируется адгезивными взаимодействиями между эндотелием сосудов тимуса и клетками-предшественниками, а также, возможно, секрецией клетками тимуса *хемотаксических факторов*.

(2) **приобретение клетками набора рецепторов на плазмолемме:** (а) разнообразных *специфических антиген-распознающих рецепторов* (образуются в результате реаранжировки части генома, ответственной за антигенную специфичность); (б) ряда *добавочных рецепторов*, необходимых для взаимодействия с другими клетками;

(3) **процесс отбора (селекции) клеток с необходимым набором рецепторов и гибель механизмом апоптоза лимфоцитов, не прошедших селекцию;**

(4) **выселение лимфоцитов (прошедших селекцию) в просвет сосудов и их миграция** через кровоток из центральных органов кроветворения и иммуногенеза в периферические с заселением их *Т- и В-зависимых зон* (содержащих преимущественно лимфоциты соответствующего вида). Поскольку мигрирующие клетки еще не встречались с антигенами, их называют *наивными, или девственными*. Направленной миграции способствуют специфические адгезивные взаимодействия между *хоминг-рецепторами* наивных Т- и В-лимфоцитов и *лигандами (адрессинами) на поверхности эндотелия* сосудов периферических лимфоидных органов (см. главу 7).

2. Антиген-зависимая фаза развития лимфоцитов происходит в *периферических органах кроветворения и иммуногенеза* (лимфатических узлах, селезенке, миндалинах, пейеровых бляшках, аппендиксе и др.). Она осуществляется в *присутствии антигенов* (представляемых АПК), сопровождается *активацией и пролиферацией лимфоцитов* и завершается формированием эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, плазматических клеток, а также Т- и В-клеток памяти.

РАЗВИТИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ

Последовательность стадий антиген-независимого развития В-лимфоцитов представлена на рис. 9-6 (1). В ходе развития отмечается *реаранжировка генома* этих клеток, их выраженные *функциональные и иммунофенотипические* изменения, а также их некоторые *морфологические преобразования*.

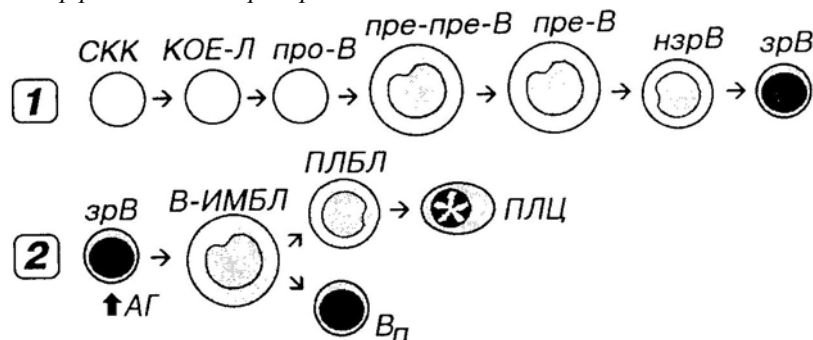


Рис. 9-6. Развитие В-лимфоцитов. 1 — антиген-независимое, 2 — антиген-зависимое. СКК — стволовая клетка крови, КОЕ-Л — колониеобразующая единица лимфоцитопозеза, про-В — про-В-лимфоцит, пре-пре-В — пре-пре-В-лимфоцит, пре-В — пре-В-лимфоцит, незрВ — незрелый В-лимфоцит, зрВ — зрелый В-лимфоцит, АГ — антиген, В-ИМБЛ — В-иммунобласт, ПЛБЛ — плазмобласт, ПЛЦ — плазмоцит, Вп — В-клетка памяти.

Про-В-лимфоцит соответствует стадии до *реаранжировки генома*, которая начинается на уровне **пре-пре-В-лимфоцита**. В цитоплазме **пре-В-лимфоцита** выявляется IgM, но он отсутствует на его плазмолемме; для **незрелого В-лимфоцита** характерна экспрессия IgM на плазмолемме. В **зрелом В-лимфоците** он экспрессируется совместно с IgD.

Развитие В-лимфоцитов сопровождается утратой одних *клеточных маркеров* и приобретением других, в частности, функционально важных в процессах адгезии, активации и рецепции цитокинов маркеров CD 19, CD20, CD21, CD22, CD23 и CD40, рецепторов к комплементу, Fc-фрагменту иммуноглобулинов (см. также главу 7). Развитие предшественников В-лимфоцитов протекает при *контактных взаимодействиях* со стромальными элементами и регулируется рядом *цитокинов*: ИЛ-1, -2, -3, -4, -5, -6 и -7.

Цитологические изменения на ранних стадиях лимфоцитопозеза не столь значительны, как функциональные и иммунофенотипические. Морфологически клетки, находящиеся на стадиях пре-пре- и пре-В-лимфоцита, соответствуют **лимфобласту (большому лимфоциту)**, на стадии незрелого В-лимфоцита — **среднему лимфоциту** и на стадии зрелого В-лимфоцита — **малому лимфоциту**.

Последовательность стадий антиген-зависимого развития В-лимфоцитов показана на рис. 9-6 (2). Покидая красный костный мозг, наивные (*зрелые*) В-лимфоциты, на поверхности которых экспрессируются IgM и IgD, циркулируют в крови и попадают в периферические органы кроветворения и иммуногенеза. В этих органах они взаимодействуют с *антигеном*, соответствующим по специфичности их рецепторам, а также с *Т-хелперами* и активируются, подвергаясь *бласт-*

трансформации и превращаясь в течение 1-2 сут. в **В-иммунобласты** (см. главу 8). Последние спустя 3-4 сут. дают начало **плазмобластам** (далее дифференцирующимся в **плазматические клетки**) и **В-клеткам памяти**.

Созревание аффинности и соматические гипермутации. В особых структурах периферических органов кроветворения и иммуногенеза (*герминативных центрах лимфатических узлов*) с антигеном начально взаимодействуют В-лимфоциты, специфические иммуноглобулиновые рецепторы которых обладают по отношению к нему неодинаковой *аффинностью (сродством)*. В дальнейшем, однако, происходит *селекция* В-лимфоцитов с *высокоаффинными рецепторами*, которые активно пролиферируют, тогда как клетки с низкоаффинными рецепторами, не получая необходимой для роста стимуляции, подвергаются *апоптозу*. Соответственно, антитела, которые будут продуцироваться плазматическими клетками — потомками В-лимфоцитов — будут постепенно приобретать все более высокую аффинность (*процесс созревания аффинности*) и повышенную способность к нейтрализации или элиминации антигена. Эффективной селекции способствует процесс *соматической гипермутации*, который вносит еще большее разнообразие в обширный репертуар рецепторов, обусловленный реаранжировкой генома В-лимфоцитов в красном костном мозге. Этот процесс запускается в результате взаимодействия активированных В-лимфоцитов с Т-лимфоцитами.

Плазмобласты и плазмоциты. Плазмобласты отличаются от иммунобластов усиленным развитием грЭПС и комплекса Гольджи, синтезом и секрецией иммуноглобулинов. По мере их преобразования в *плазматические клетки* синтетические процессы еще более усиливаются. Происходит дальнейшее увеличение доли объема цитоплазмы, занятой грЭПС. На светооптическом уровне выявляется *усиление базофилии* по всей цитоплазме, за исключением светлого *околоядерного "дворика"*, соответствующего месту расположения комплекса Гольджи и центриолей. Ядро уменьшается в размерах, занимает эксцентричное положение в клетке, хроматин конденсируется с образованием характерной картины "*спицы колеса*" (см. рис. 8-8).

В процессе развития плазматических клеток происходит потеря части специфических маркеров, свойственных В-лимфоцитам (например, связанных с мембраной иммуноглобулинов, рецепторов С3-компонента комплемента, Fc-фрагмента иммуноглобулинов, CD19 и CD21).

Топография дифференцирующихся плазматических клеток. Образование плазматических клеток может происходить в периферических лимфоидных органах или (при миграции активированных клеток с током крови в периферические ткани) — в собственной пластинке слизистых оболочек, строме желез. Оно осуществляется также в красном костном мозге.

Часть В-иммунобластов превращается в *долгоживущие В-клетки памяти* с высокоаффинными поверхностными рецепторами, функция которых заключается в обеспечении быстрой реакции на повторный контакт с антигенами.

РАЗВИТИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Последовательность стадий антиген-независимого развития Т-лимфоцитов представлена на рис. 9-7(1).

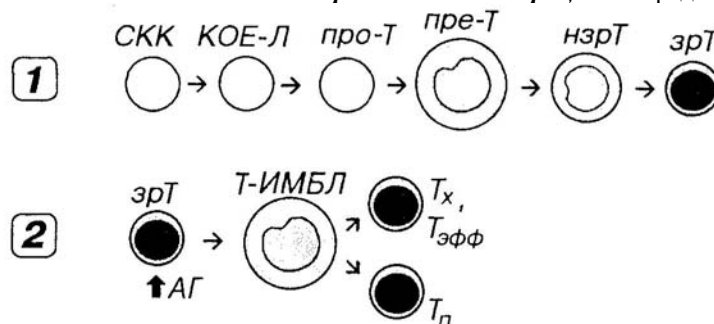


Рис. 9-7. Развитие Т-лимфоцитов. 1 — антиген-независимое, 2 — антиген-зависимое. Про-Т — про-Т-лимфоцит (протимоцит), пре-Т — пре-Т-лимфоцит (претимоцит), незрТ — незрелый Т-лимфоцит, зрТ — зрелый Т-лимфоцит, зрТ — зрелый Т-лимфоцит, Т-ИМБЛ — иммунобласт, Тэфф — Т-лимфоцит-эффектор, Тх — Т-хелпер, Тп — Т-клетка памяти, остальные обозначения — как на рис. 9-6.

Протимоцит (про-Т-лимфоцит) образуется в красном костном мозге из КОЕ-Л и соответствует стадии, предшествующей реаранжировке генома.

Претимоцит — наиболее ранняя стадия развития Т-лимфоцитов в тимусе после миграции из красного костного мозга. В нем начинается *реаранжировка генома*, однако экспрессия Т-клеточных рецепторов (ТКР) на поверхности клетки отсутствует. На плазмолемме имеются поверхностные маркеры, свойственные незрелым клеткам.

Незрелые Т-лимфоциты и зрелые Т-лимфоциты — последовательные стадии, идущие за претимоцитами. Эти клетки претерпевают *реаранжировку генома* с формированием разнообразных *специфических антиген-распознающих ТКР*, которые экспрессируются на их поверхности. На плазмолемме появляется ряд маркеров, типичных для зрелых Т-лимфоцитов и необходимых для их взаимодействия с другими клетками. Одновременно утрачиваются маркеры, свойственные незрелым клеткам. При этом их фенотип изменяется следующим образом:



ТКР+/CD3+/CD4+/CD8- или ТКР+/CD3+/CD4-/CD8+

Морфологически претимоциты соответствуют *лимфобластам*, незрелые Т-лимфоциты — *средним лимфоцитам*, а зрелые Т-лимфоциты — *малым лимфоцитам*.

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе регулируется их контактными взаимодействиями с эпителиальными клетками, образующими строму этого органа, а также разнообразными гемопоэтинами, продуцируемыми, в частности, этими клетками. К ним относятся различные КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, а также ряд *специфических тимусных факторов* — тимозин, тимопоэтин, тимусный сывороточный фактор и др.

Последовательность стадий антиген-зависимого развития Т-лимфоцитов представлена на рис. 9-7(2).

Покидая тимус, наивные (зрелые) Т-лимфоциты с током крови мигрируют в *Т-зависимые зоны периферических органов кроветворения и иммуногенеза*. В этих органах они встречаются с *антигенами*, которые им представляют АПК после процессинга, и взаимодействуют с *Т-хелперами*.

Взаимодействуя с антигеном, который находится в комплексе с молекулами МНС, а также получая дополнительные сигналы при адгезионных контактах и воздействии цитокинов, Т-лимфоциты *активируются, подвергаются бластотрансформации* — превращаются в *Т-иммунобласты*. Последние пролиферируют и дифференцируются, формируя крупные клоны эффекторных и регуляторных клеток (см. главу 8). Часть Т-лимфоцитов превращается в *долгоживущие Т-клетки памяти* с фенотипом *CD45RO+* и усиленной экспрессией ТКР и ряда маркеров, которые придают им высокую чувствительность к повторному воздействию данного антигена.

РАЗВИТИЕ НК-КЛЕТОК

НК-клетки происходят из *костномозгового предшественника*, причем их развитие не связано с образованием Т- и В-лимфоцитов. Полагают, что наряду с костным мозгом, они могут развиваться также и в тимусе. После выхода в кровь НК-клетки циркулируют в ней или мигрируют в селезенку; в лимфатических узлах содержатся лишь единичные НК-клетки. Их созревание происходит в тканях под влиянием малоизученных факторов микроокружения. Механизмы, регулирующие рециркуляцию НК-клеток и их миграцию в селезенку, остаются малоизученными; по всей видимости, они опосредуются адгезивными взаимодействиями между НК-клетками и эндотелием сосудов.

СТРОЕНИЕ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ МИЕЛОИДНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНЕЙ

Миелоидная и лимфоидная ткани являются *кроветворными тканями*, которые представляют собой особые виды *соединительных тканей, или тканей внутренней среды* (см. главу 6). В состав каждой из этих тканей входят два компонента:

- (1) *форменные элементы крови на различных стадиях развития* (описание см. выше);
- (2) *ретикулярная ткань*.

СТРОЕНИЕ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ТКАНИ

Ретикулярная ткань относится к *соединительным тканям со специальными свойствами* и обеспечивает развитие форменных элементов крови. Она является главным элементом, образующим структурную основу (*строму*) кроветворных тканей (*миелоидной и лимфоидной*) во всех органах кроветворения и иммуногенеза. Лишь лимфоидная ткань тимуса служит исключением из общего правила, поскольку в ней место ретикулярной ткани занимает *специализированная эпителиальная ткань*.

Функции ретикулярной ткани. Наиболее общая функция ретикулярной ткани — *обеспечение процессов кроветворения путем создания необходимого микроокружения для развивающихся клеток крови*. Она включает ряд более частных функций — *опорную, трофическую, секреторную, фагоцитарную* и (в периферических органах кроветворения и иммуногенеза) *антиген-представляющую*.

Компонентами ретикулярной ткани являются *клетки и межклеточное вещество* (рис. 9-8).

Клетки ретикулярной ткани подразделяются на *фиксированные* — *ретикулярные клетки* (ведущий компонент) и *свободные* — *макрофаги и дендритные антиген-представляющие клетки*.

Ретикулярные клетки — крупные отростчатые фибробластоподобные клетки, формирующие сеть, которая пронизывает кроветворные ткани и образует их структурную основу. Они характеризуются большим округлым центрально расположенным *светлым (с преобладанием эухроматина) ядром* с крупным ядрышком, *слабоокисфильной цитоплазмой*, в которой при электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются умеренно развитые органеллы, хорошо выраженный *цитоскелет*, включения гликогена. Ретикулярные клетки связаны друг с другом посредством *щелевых соединений*; к их поверхности прилежат *ретикулярные волокна*, которые частично вдавливаются в их цитоплазму.

Адвентициальные клетки — одна из разновидностей ретикулярных клеток в миелоидной ткани, которые снаружи вплотную прилегают к эндотелию венозных синусов красного костного мозга, образуя их наружную оболочку — адвентицию. Эти клетки, по-видимому, обладающие достаточно высоким уровнем дифференцировки, не следует смешивать с малодифференцированными клетками рыхлой волокнистой соединительной ткани, носящими то же название (см. главу 10). Адвентициальные клетки *регулируют миграцию* зрелых форменных элементов из миелоидной ткани в кровь, создавая своеобразный барьер на их пути. Близкую функцию контроля миграции форменных элементов крови, возможно, выполняют и адвентициальные (ретикулярные) клетки, охватывающие венозные синусы в селезенке.

Ретикулярные клетки и адипоциты. Высказывается предположение, что малодифференцированные предшественники ретикулярных клеток, накапливая липиды, могут (подобно малодифференцированным фибробластам — см. главы 10 и 11) превращаться в жировые клетки (адипоциты), особенно многочисленные в миелоидной ткани. Согласно другим взглядам, адипоциты представляют собой самостоятельный элемент, входящий в состав стромы кроветворных органов.

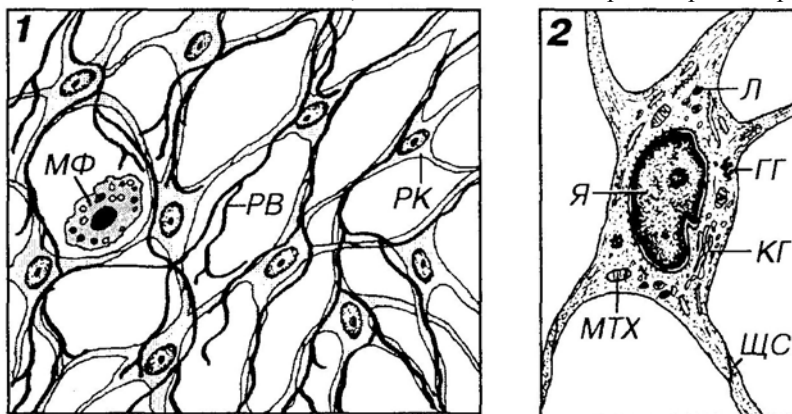


Рис. 9-8. Ретикулярная ткань. 1 — общий вид ткани на гистологическом препарате; 2 — ультраструктурная организация ретикулярной клетки. РК — ретикулярные клетки, РВ — ретикулярные волокна, МФ — макрофаг, ЩС — щелевое соединение, Я — ядро, КГ — комплекс Гольджи, МТХ — митохондрия, Л — лизосомы, ГГ — гранулы гликогена.

Функции ретикулярных клеток:

1. Поддерживающая — образование механической основы (совместно с ретикулярными волокнами) для развивающихся форменных элементов крови;

2. Создание микроокружения для развивающихся клеток крови путем: (а) транспорта им питательных веществ; (б) секреции гемопоэтинов — гуморальных факторов (цитокинов и факторов роста), регулирующих их деление и дифференцировку и (в) адгезивных контактных взаимодействий с развивающимися клетками крови;

3. Синтетическая — образование компонентов межклеточного вещества — ретикулярных волокон и основного аморфного вещества;

4. Фагоцитарная — захват и переваривание мертвых клеток, тканевого детрита, микроорганизмов (возможно, эту функцию, ранее приписываемую собственно ретикулярным клеткам, выполняют не они, а расположенные в ретикулярной ткани и контактирующие с ретикулярными клетками макрофаги);

5. Регуляторная (барьерная) — контроль миграции форменных элементов в просвет кровеносных сосудов.

Макрофаги контактируют с ретикулярными, дендритными антиген-представляющими клетками и развивающимися форменными элементами, а также с ретикулярными волокнами.

Функции макрофагов в кроветворных тканях:

1. Фагоцитарная — макрофаги активно поглощают мертвые клетки, апоптозные тела, старые эритроциты и ядра, выделяющиеся из эритробластов (в миелоидной ткани), а также тканевой детрит и микроорганизмы.

2. Секреторная (регуляторная) — макрофаги продуцируют и секретируют цитокины и факторы роста, которые (а) непосредственно влияют на развитие клеток крови (главными из них являются ИЛ-1, КСФ и ФНО), (б) индуцируют другие клетки (ретикулярные клетки, фибробласты, эндотелиоциты, Т-лимфоциты) к синтезу различных гемопоэтинов.

3. Метаболическая — макрофаги накапливают железо, связывая его с белком и передавая развивающимся эритробластам в виде частиц ферритина.

4. Антиген-представляющая — макрофаги способны также к представлению антигенов, однако эта функция у них выражена слабее, чем у дендритных антиген-представляющих клеток.

Дендритные антиген-представляющие клетки присутствуют в лимфоидной ткани во всех периферических органах иммунной системы (лимфатических узлах, селезенке, а также лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками). Описание их структурных и функциональных особенностей приведено в главах 7 и 8.

Межклеточное вещество ретикулярной ткани представлено ретикулярными волокнами и основным аморфным веществом.

Ретикулярные волокна (образованы коллагеном III типа) формируют разветвленную трехмерную сеть, оплетающую

ретикулярные клетки и в отдельных участках охваченную цитоплазмой этих клеток (см. рис. 9-8). Диаметр волокон варьирует в пределах 0.1-2.0 мкм, они практически не выявляются стандартными методами окраски, обладают *аргирофилией* и дают *ШИК-реакцию*. Они содержат примерно в 10 раз больше углеводов, чем собственно коллагеновые волокна (образованные коллагеном I типа), сравнительно растяжимы. Эти волокна представлены скоплениями *ретикулярных микрофибрилл* диаметром 20-40 нм, покрытыми *оболочкой из гликопротеинов и протеогликанов* (которые, вероятно, и обуславливают аргирофилию, положительную ШИК-реакцию и другие тинкториальные особенности волокон).

Помимо ретикулярной ткани ретикулярные волокна в различном количестве встречаются во всех других видах соединительной ткани. Они вплетаются в базальную мембрану эпителия (образуя ее наружный слой — ретикулярную пластинку), окружают жировые клетки, гладкие миоциты, волокна скелетной мышечной ткани, кардиомиоциты, нервные волокна.

Основное аморфное вещество ретикулярной ткани продуцируется преимущественно ретикулярными клетками и, подобно основному веществу рыхлой волокнистой соединительной ткани, представлено протеогликанами и структурными гликопротеинами, состав и соотношение которых отличаются от таковых в волокнистых тканях. Эти компоненты обеспечивают выполнение ряда важных функций (см. главу 10); применительно к ретикулярной ткани, входящей в состав органов кроветворения и иммуногенеза, особое значение имеет способность компонентов основного вещества (в первую очередь, гликопротеинов), обратимо связывать, накапливать и выделять *факторы роста*, в том числе влияющие на процессы гемопоэза. Тем самым основное вещество принимает участие в создании *индуктивного гемопоэтического микроокружения*, необходимого для пролиферации и дифференцировки развивающихся клеток крови. Структурные гликопротеины ламинин, фибронектин и гемонектин способствуют адгезии кроветворных клеток к строме.

СТРОЕНИЕ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

Лимфоидная ткань состоит из трехмерной сети, образованной *ретикулярными клетками и волокнами* (в тимусе — отростчатыми эпителиальными клетками), в *петлях которой выявляются лимфоциты* на различных стадиях развития, *плазматические клетки и макрофаги*, а в периферических лимфоидных органах — также и *дендритные антигенпредставляющие клетки* (рис. 9-9). Для гистологического и цитологического исследования эту ткань получают из различных лимфоидных органов иссечением их фрагментов или пунктированием.

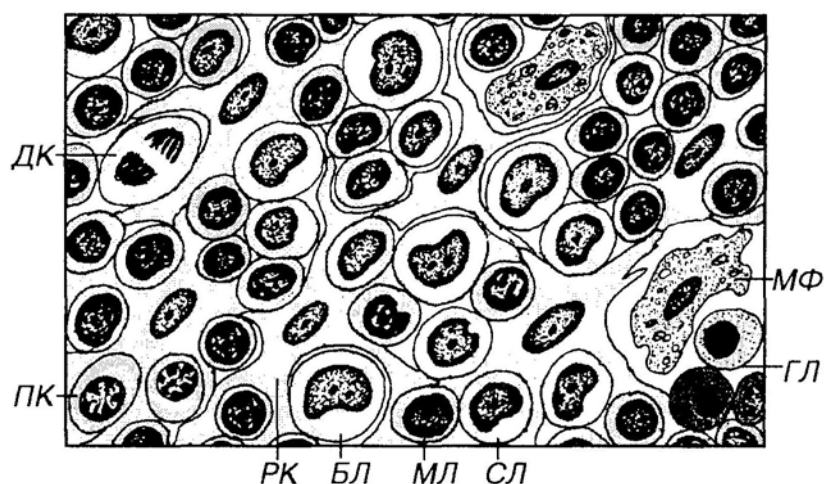


Рис. 9-9. Лимфоидная ткань. РК — ретикулярные клетки, МЛ — малый лимфоцит, СЛ — средний лимфоцит, БЛ — большой лимфоцит, ПК — плазматическая клетка, ДК — делящаяся клетка, ГЛ — гибнущие лимфоциты, МФ — макрофаг.

Лимфоциты на мазках или срезах лимфоидной ткани, окрашенных стандартными гистологическими красителями, разделить на отдельные субпопуляции невозможно (для этого необходимо использование специфических *иммуноцитохимических маркеров*). Можно отметить лишь различия в размерах лимфоидных элементов — выявляются *большие лимфоциты (лимфо- или иммунобласты)*, *средние и малые лимфоциты*. В некоторых зонах в больших количествах встречаются *гибнущие лимфоциты и фагоцитирующие их макрофаги*. Концентрация лимфоцитов может в отдельных участках лимфоидной ткани быть столь высокой, что их скопления маскируют ретикулярную ткань, которая в этих случаях идентифицируется с трудом.

Пути выделения созревших клеток из лимфоидных органов неодинаковы: образовавшиеся в тимусе и селезенке лимфоциты мигрируют *в кровь* через стенку кровеносных сосудов. В лимфатических узлах зрелые клетки выделяются в особые щелевидные внутриорганные *лимфатические сосуды (синусы)*, из которых далее попадают в систему лимфатических сосудов, а оттуда через грудной лимфатический проток — в кровь.

СТРОЕНИЕ И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ МИЕЛОИДНОЙ ТКАНИ

Миелоидная ткань образована *ретикулярной тканью* (см. выше), в петлях которой располагаются многочисленные *форменные элементы крови относящиеся ко всем ее росткам*, поскольку в ней осуществляются процессы *эритропоэза, тромбоцитопоэза, гранулоцитопоэза, моноцитопоэза и (частично) лимфоцитопоэза* (рис. 9-10). Миелоидную ткань для

исследования обычно получают путем *аспирации* красного костного мозга из плоских костей. Ее изучают на гистологических срезах, а для диагностических целей обычно изготавливают цитологические препараты.

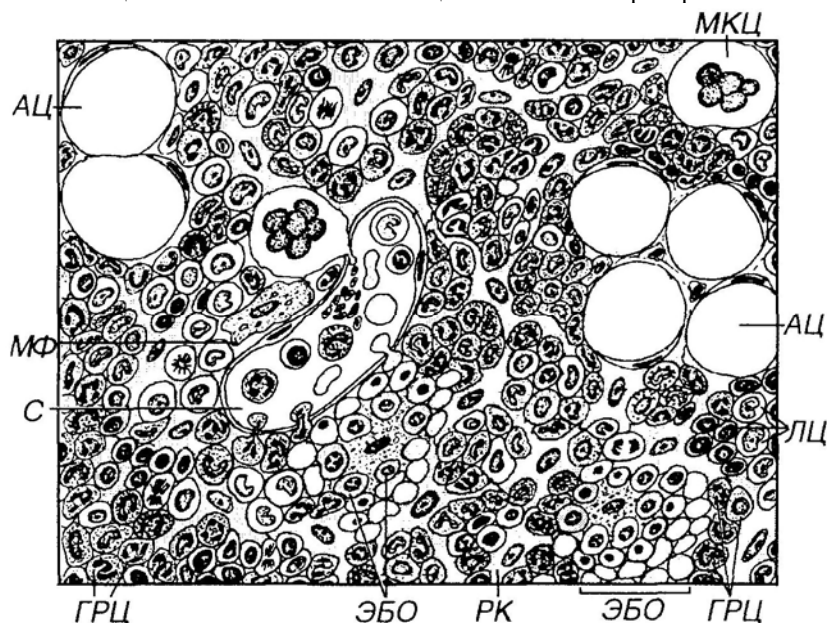


Рис. 9-10. Миелоидная ткань. В петлях сети, образованной ретикулярными клетками (РК), находятся развивающиеся форменные элементы — Гранулоциты (ГРЦ), эритроциты в составе эритробластических островков (ЭБО), лимфоциты (ЛЦ), МКЦ — мегакариоцит. Зрелые форменные элементы мигрируют в просвет синусов (С). АЦ — адипоциты, МФ — макрофаг.

Количественное соотношение развивающихся форменных элементов в миелоидной ткани определяют путем их дифференциального подсчета па окрашенных цитологических препаратах красного костного мозга. Полученные данные записывают в виде *миелограмм* — анализа состава миелоидной ткани, который имеет существенное диагностическое значение при обследовании больных с гематологическими расстройствами. Соотношение форменных элементов в миелоидной ткани отличается от такового в крови. Так, содержание развивающихся лейкоцитов обычно в 3-4 раза выше, чем элементов эритроидного ростка. Из развивающихся лейкоцитов преобладают нейтрофильные Гранулоциты (около 60% клеток); лимфоциты составляют до 10% клеток, моноциты — около 2%.

Пространственное распределение развивающихся форменных элементов в миелоидной ткани неравномерно. Развивающиеся форменные элементы в миелоидной ткани находятся в виде скоплений, заполняющих внутри костных ячеек пространства между особыми сосудами красного костного мозга — венозными синусами (см. ниже). *Ранние предшественники гранулоцитов* располагаются на периферии ячеек вблизи выстилки костных трабекул — эндоста. Более *зрелые гранулоциты* смещаются в центральный участок ячейки. *Развивающиеся эритроциты* (в составе эритробластических островков), а также *мегакариоциты* вплотную прилежат к синусам в центральных отделах костномозговой полости. *Лимфоидные элементы* разбросаны среди жировых клеток в виде отдельных элементов и клеточных скоплений различных размеров.

Жировые клетки (адипоциты), обычно присутствуют в миелоидной ткани в значительном количестве и легко обнаруживаются на препаратах благодаря своим крупным размерам. Вместе с ретикулярной тканью они входят в состав *стромального компонента* миелоидной ткани и выполняют в ней важные функции: (1) они являются резервуаром *трофических веществ*, (2) вырабатывают ряд *гемопоэтинов* и (3) *регулируют давление* внутри костных ячеек (путем изменения своего объема). Согласно некоторым представлениям, жировые клетки образуются из тех же малодифференцированных предшественников, что и ретикулярные клетки (в таком случае их следует рассматривать как компонент ретикулярной ткани).

Макрофаги в миелоидной ткани располагаются вблизи сосудов — синусов (см. ниже). Они часто распластываются по их стенке и проникают своими отростками между эндотелиальными клетками. Макрофаги обладают высокой фагоцитарной активностью, захватывая материал как из вокруг сосудистого пространства, так и из просвета синусов. Они также секретуют *гемопоэтины*, влияя на развитие клеток крови.

Венозные (посткапиллярные) синусы — особые крупные тонкостенные анастомозирующие друг с другом кровеносные сосуды красного костного мозга — располагаются в миелоидной ткани между скоплениями развивающихся форменных элементов. Они служат *путями миграции в кровь зрелых форменных элементов*.

Выделение форменных элементов из миелоидной ткани в кровь происходит через узкие поры в эндотелии венозных синусов костного мозга. Этот процесс контролируется рядом гуморальных факторов, а также адгезивными взаимодействиями форменных элементов с эндотелием синусов (распознающим степень их зрелости). Предварительно форменные элементы утрачивают ранее имевшиеся в процессе дозревания прочные адгезивные связи с ретикулярными клетками и проникают в щели между ретикулярными (адвентициальными) клетками, непосредственно окружающими снаружи эндотелий венозных синусов.

Наиболее зрелые лейкоциты снаружи прилегают к стенке синусов и, сильно деформируясь, активными амебоидными движениями мигрируют через эндотелий в их просвет. Перемещение *ретикулоцитов* происходит пассивно под влиянием давления, создаваемого в костных полостях. *Мегакариоциты* своими узкими отростками (филоподиями, или протромбоцитами) через поры эндотелия проникают в просвет синусов, и дальнейшем распадаясь на отдельные тромбоциты.

Нарушения деятельности кроветворных тканей

Угнетение процессов регенерации миелоидной ткани в связи с облучением, введением цитотоксических препаратов, некоторых антибиотиков, вирусными заболеваниями (в частности, ВИЧ-инфекцией) или замещением этой ткани другими (например, опухолевыми) тканями выбывает развитие тяжелой *анемии*, проявления которой обусловлены недостаточностью или полным подавлением выработки эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. *Угнетение деятельности лимфоидной ткани* приводит к развитию *иммунодефицитных состояний*.

Опухоли кроветворных тканей — *лейкозы и лимфомы* — составляют 4-5% злокачественных новообразований у взрослых, однако они очень распространены в детском возрасте. *Лейкозы* — системные опухолевые разрастания гемопоэтических тканей (в части случаев обусловленные хромосомными нарушениями) с неконтролируемым размножением аномальных клонов лейкоцитов в костном мозге (который замещается этими клетками), лимфатических узлах, селезенке и др. органах и их появлением в крови. Опухолевая пролиферация может происходить на уровне клеток разной степени зрелости. *Лимфомы* — регионарные (компактные) опухолевые разрастания лимфоидной ткани. Сравнительно частое развитие этих заболеваний связывают с высоким уровнем физиологической регенерации, свойственным кроветворным тканям.

Морфологические (цитологические и гистологические) исследования нашли широкое применение в диагностике заболеваний органов кроветворения и иммуногенеза. Диагноз лейкозов и лимфом, а также анемий и иммунодефицитных состояний производится на основании результатов исследования мазков крови, пунктатов красного костного мозга, а также цитологических и гистологических препаратов пораженных лимфоидных органов.

Трансплантация миелоидной ткани (красного костного мозга) является высокоэффективным методом лечения ряда заболеваний. К ним относятся некоторые нарушения кроветворения (*анемии*), *иммунодефицитные состояния*, а также злокачественные заболевания системы крови (*лейкозы, лимфомы*). Лечение основано на введении больному *здорового костного мозга*, содержащего СКК, которые восстанавливают нормальное кроветворение. В последние годы в качестве альтернативного источника СКК используют также *пуповинную кровь* (см. выше). Хотя красный костный мозг для аллотрансплантации получают от донора, оптимально подобранного по антигенным показателям, в ряде случаев возникают осложнения — его *отторжение*, а иногда и *реакция Т-лимфоцитов донора против тканей реципиента*. Разработаны также методы *ауто-трансплантации костного мозга, прошедшего обработку in vitro* (например, после уничтожения опухолевых клеток). Хранение *здорового красного костного мозга* в банке в *замороженном состоянии* для осуществления его ауто-трансплантации в случае необходимости целесообразно у работников, деятельность которых связана с опасностью облучения или интоксикации химическими соединениями, повреждающими кроветворные ткани.

Глава 10

ВОЛОКНИСТЫЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Волокнистые соединительные ткани являются наиболее типичными представителями группы соединительных тканей, отчего их называют также *собственно соединительными тканями*. Как и другие ткани этой группы, они характеризуются *высоким содержанием межклеточного вещества*. В последнем значительное место занимают *волокна* (что отражено в наименовании этих тканей), которые выполняют важную функциональную роль; пространства между волокнами заполнены *основным аморфным веществом*. Межклеточное вещество продуцируется клетками волокнистых соединительных тканей.

Функции волокнистых соединительных тканей включают все основные функции, свойственные соединительным тканям (см. главу 6), однако наиболее важными из них являются: (1) *трофическая*, (2) *регуляторная*, (3) *защитная* и (4) *опорная (механическая)*. Биологические и физико-химические свойства, определяющие функции конкретного вида волокнистых соединительных тканей, отражены в характеристиках, которые положены в основу их классификации.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЛОКНИСТЫХ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Классификация волокнистых соединительных тканей основана на *соотношении клеток и межклеточного вещества*, а также *свойствах и особенностях организации (степени упорядоченности) последнего* (см. главу 6). В соответствии с классификацией выделяют *рыхлую волокнистую соединительную ткань* и *плотную волокнистую соединительную ткань*.

1. Рыхлая волокнистая соединительная ткань характеризуется сравнительно невысоким содержанием волокон в межклеточном веществе, относительно большим объемом основного аморфного вещества, многочисленным и разнообразным клеточным составом.

2. Плотная волокнистая соединительная ткань отличается преобладанием в межклеточном веществе волокон при незначительном объеме, занимаемом основным аморфным веществом, относительно малочисленным и однообразным клеточным составом. Плотную волокнистую соединительную ткань, в свою очередь, подразделяют на:

- (а) *оформленную* (в которой все волокна ориентированы в одном направлении) и
- (б) *неоформленную* (с различной ориентацией волокон).

Так как в рыхлой волокнистой соединительной ткани волокна всегда имеют разнообразный ход, она является *неоформленной*, однако обычно это не отмечается в ее названии, поскольку оформленного варианта этой ткани не существует.

РЫХЛАЯ ВОЛОКНИСТАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

Рыхлая волокнистая соединительная ткань является самым распространенным видом соединительных тканей и имеет наиболее типичное для этих тканей строение, так как содержит разнообразные клетки и все компоненты межклеточного вещества (рис. 10-1). Она выполняет все функции, свойственные соединительным тканям, *взаимодействуя* с другими тканями, *связывая их между собой* (что оправдывает общее название этой группы тканей) и способствуя *поддержанию гомеостаза в организме*. Эта ткань обнаруживается повсеместно, во всех органах — она образует их *строму* (основу), в частности, междольковые прослойки и прослойки между слоями и оболочками, заполняет пространства между функциональными элементами других тканей, сопровождает нервы и сосуды, входит в состав кожи и слизистых оболочек.

КЛЕТКИ РЫХЛОЙ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Клетки рыхлой волокнистой соединительной ткани представляют собой *сложную гетерогенную популяцию функционально разнообразных и взаимодействующих* между собой и с компонентами межклеточного вещества элементов (см. рис. 10-1), которые условно объединяют в несколько групп.

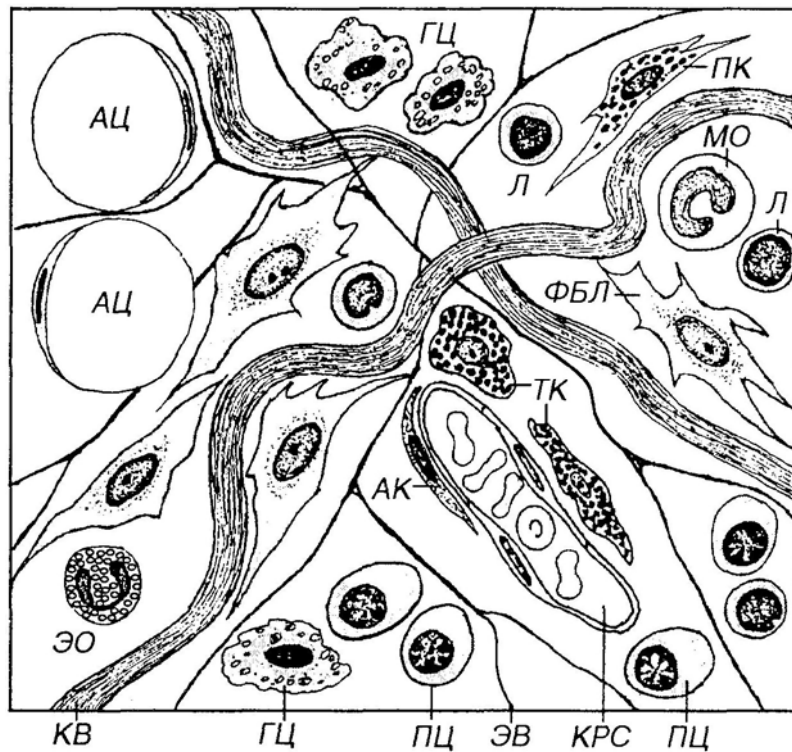


Рис. 10-1. Рыхлая волокнистая соединительная ткань. АК — адвентициальная клетка, КРС — кровеносный сосуд, ФБЛ — фибробласт, АЦ — адипоцит, ГЦ — гистиоцит, ПЦ — плазмоцит, ТК — тучная клетка, Л — лимфоцит, МО — моноцит, ЭО — Эозинофил, ПК — пигментная клетка, КВ — коллагеновые волокна, ЭВ — эластические волокна.

По признаку *постоянства присутствия* в составе рыхлой волокнистой соединительной ткани ее клетки подразделяют на:

(1) оседлые (фиксированные, резидентные) клетки, т.е. образующиеся и постоянно пребывающие в этой ткани. К этой группе относят адвентициальные клетки, фибробласты, фиброциты и жировые клетки (адипоциты). В зрелой рыхлой волокнистой соединительной ткани содержание оседлых клеток относительно стабильно;

(2) блуждающие клетки (иммигранты) — подвижные элементы, поступающие в соединительную ткань *из крови*. В эту группу включают все виды лейкоцитов (Гранулоцитов и агранулоцитов). Содержание этих клеток в отдельных участках соединительной ткани может существенно изменяться при различных иммунных реакциях и воспалении.

Макрофаги (гистиоциты), плазматические и тучные клетки одни авторы считают оседлыми элементами (поскольку они образуются в соединительной ткани и постоянно присутствуют в ней), другие причисляют к блуждающим клеткам (так как они дифференцируются из предшественников, циркулирующих в крови).

По источникам развития выделяют три группы клеток:

1. Клетки линии механоцитов — адвентициальные клетки, фибробласты, фиброциты, адипоциты — развиваются из *особой стволовой клетки этой клеточной линии*, которая имеет *мезенхимное* происхождение. К линии механоцитов помимо указанных клеток рыхлой волокнистой соединительной ткани относят клетки других тканей — ретикулярной (ретикулярные клетки), а также скелетных соединительных (хондроциты и остеоциты), поскольку вырабатываемые ими продукты (компоненты межклеточного вещества) обеспечивают механические свойства тканей.

2. Клетки-потомки стволовой клетки крови (СКК) — макрофаги (гистиоциты), дендритные АПК, плазматические и тучные клетки, лейкоциты (Гранулоциты и агранулоциты) — развиваются, как следует из названия группы, из СКК, которая происходит из *мезенхимы*.

3. Клетки нейтрального происхождения — пигментные клетки (развиваются из предшественников, которые выселяются из нервного гребня).

Фибробласты

Фибробласты (от лат. fibra — волокно и греч. blastos — росток) — *наиболее распространенные и функционально ведущие* клетки рыхлой волокнистой соединительной ткани, относящиеся к клеточной линии *механоцитов*.

Функции фибробластов (лишь частично отражены в их названии):

1. Продукция *всех компонентов* межклеточного вещества (волокон и основного аморфного вещества);

2. Поддержание структурной организации и химического гомеостаза межклеточного вещества (за счет сбалансированных процессов его *выработки и разрушения*);
3. *Регуляция деятельности других клеток* соединительных тканей и влияние на другие ткани.

Развитие фибробластов

Источником развития фибробластов в эмбриогенезе является мезенхима. После рождения фибробласты представляют собой сложную *систему (дифферон) клеток*, имеющих общего предшественника и различающихся по степени дифференцировки, морфологическим и функциональным характеристикам. *Основная линия* развития в этом диффероне (рис. 10-2) представлена последовательностью:

стволовая клетка линии механоцитов → полустволовая клетка-предшественник → малодифференцированный (юный) фибробласт → зрелый (дифференцированный) фибробласт → фиброцит.

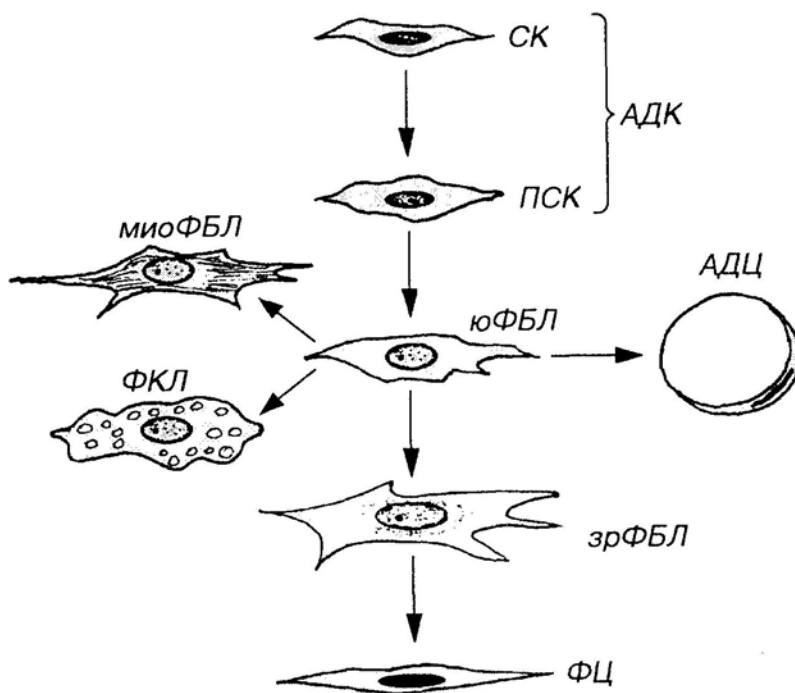


Рис. 10-2. Дифферон фибробластов. СК — стволовая клетка (линии механоцитов), ПСК — полустволовая клетка-предшественник, АДК — адвентициальная клетка, юФБЛ — юный (малодифференцированный) фибробласт, зрФБЛ — зрелый (дифференцированный) фибробласт, ФЦ — фиброцит, АДЦ — адипоцит, ФКЛ — фиброblast, миоФБЛ — миофибробласт.

Стволовая клетка линии механоцитов и полустволовые клетки-предшественники, образующиеся из нее в ходе дифференцировки, представляют собой наиболее ранние элементы дифферона фибробластов. Морфологически им, по всей видимости, соответствует **адвентициальная клетка** — мелкая веретеновидная уплощенная мало-дифференцированная клетка, располагающаяся по ходу капилляров (см. рис. 10-1). Для нее характерно темное ядро и базофильная цитоплазма, содержащая слабо развитые органеллы. Стволовые клетки устойчивы к повреждающим воздействиям, редко делятся и образуют самоподдерживающуюся популяцию. Полустволовые клетки при стимуляции способны к высокой митотической активности, однако их синтетический аппарат не развит и они не продуцируют компонентов межклеточного вещества соединительной ткани. Вопрос о природе и свойствах стволовой клетки линии механоцитов окончательно не разработан.

Альтернативные представления о природе стволовых клеток линии механоцитов поддерживаются некоторыми авторами, которые отождествляют их с **перицитами** — особыми клетками, лежащими снару́жи от эндотелиоцитов в сосудах микроциркуляторного русла. Для перицитов, в отличие от адвентициальных клеток, характерна сложная форма (варьирующая в различных сосудах), наличие первичных (крупных) отростков, отходящих от клеточного тела и разделяющихся на ряд вторичных (более мелких), которые охватывают эндотелиоциты снару́жи. Функция перицитов до конца не выяснена; помимо представления о них, как о малодифференцированных клетках линии механоцитов, разные авторы приписывают им выполнение транспортной, сократительной, фагоцитарной и регуляторной функций, способность превращаться в гладкие миоциты и макрофаги, контролировать образование и рост сосудов (ангиогенез).

Малодифференцированный (юный) фибробласт — базофильная клетка более крупных размеров, чем адвентициальная, с небольшим числом отростков. Для нее характерно крупное круглое или овальное ядро с 1-2 ядрышками, умеренно развитый синтетический аппарат. Она *сохраняет способность к пролиферации*, но уже начинает осуществлять *синтез* типичных компонентов межклеточного вещества соединительной ткани — *коллагена и гликозаминогликанов*.

Способность юных фибробластов к направленной миграции определяет их важную роль в репаративных процессах, в частности, в заживлении ран. Миграция осуществляется благодаря наличию в их цитоплазме сократимых микрофиламентов, на которые опосредованно передаются сигналы с многочисленных рецепторов плазмолеммы, воспринимающих молекулы хемотаксических веществ. Факторами, привлекающими их в очаг повреждения, служат продукты, выделяемые макрофагами, Т-лимфоцитами, тромбоцитами (в частности, ТРФР, называемый "раневым гормоном"), фибронектин, а также пептиды, образующиеся при расщеплении коллагена. Многие из этих факторов оказывают на юные фибробласты также митогенное действие, стимулируют их функциональную активность и дифференцировку, по завершении которой эти клетки превращаются в зрелые фибробласты.

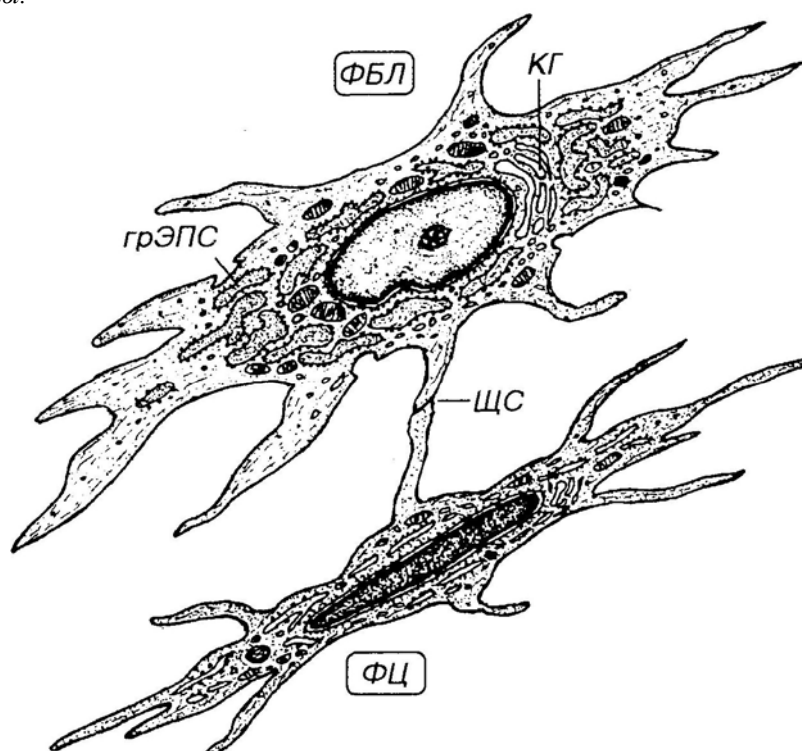


Рис. 10-3. Ультраструктурная организация фибробласта (ФБЛ) и фиброцита (ФЦ). ЩС — щелевое соединение (между отростками ФБЛ и ФЦ), КГ — комплекс Гольджи.

Зрелый (дифференцированный) фибробласт — крупная (на пленочных препаратах — более 40-50 мкм в поперечнике) отростчатая клетка с нерезкими границами и светлым ядром, содержащим мелкодисперсный хроматин и 1-2 ядрышка (см. рис. 10-1 и 10-3). Цитоплазма слабо базофильна и характеризуется диплазматической дифференцировкой — нерезким разделением на внутреннюю, более плотную часть, окружающую ядро, — эндоплазму и периферическую, сравнительно светлую и образующую отростки — эктоплазму. Эндоплазма содержит большую часть органелл мощно развитого синтетического аппарата, а эктоплазма заполнена преимущественно элементами цитоскелета. Цистерны грЭПС часто растянуты, содержат мелкозернистый материал низкой электронной плотности. В цитоплазме располагаются также лизосомы, митохондрии, липидные капли и многочисленные пузырьки. Все элементы цитоскелета хорошо выражены. Фибробласт обладает подвижностью, способностью изменять свою форму и обратимо прикрепляться к другим клеткам и компонентам межклеточного вещества (волоконкам).

Функции зрелого фибробласта заключаются в сбалансированных процессах *продукции, перестройки и частичного разрушения* межклеточного вещества (см. ниже), что обеспечивает возможность тонкой регуляции его архитектоники и состояния. Фибробласты оказывают также влияние на деятельность клеток других типов в соединительной и соседних с ней тканях.

Регуляция деятельности фибробластов осуществляется факторами, вырабатываемыми макрофагами, Т-лимфоцитами, тромбоцитами и эпителиальными клетками (включая эндотелиоциты), а также различными гормонами.

Регуляторное влияние фибробластов на другие клетки обеспечивается благодаря продукции ими гуморальных факторов, активно воздействующих на рост, дифференцировку и функциональную активность как их собственной популяции, так и макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, гладкомышечных и эпителиальных клеток. На указанные клетки в качестве локальных регуляторов воздействуют также вырабатываемые фибробластами компоненты межклеточного вещества (в особенности, фибронектин, гликозаминогликаны, коллагены различных типов).

Большинство фибробластов разрушается в процессе жизнедеятельности, но часть их превращается в малоактивную долгоживущую форму — фиброциты.

Фиброцит — конечная форма развития фибробласта — узкая веретенообразная, неспособная к пролиферации клетка с длинными тонкими отростками, которые часто имеют уплощенную крыловидную форму. Ядро — сравнительно плотное (с преобладанием гетерохроматина), занимает большую часть клетки. Цитоплазма содержит слабо развитый синтетический аппарат.

аппарат, значительное количество лизосом, липофусциновых гранул (см. рис. 10-3). Функция этих клеток состоит в *регуляции метаболизма и поддержании стабильности межклеточного вещества*; синтез его компонентов осуществляется ими очень слабо. Фиброциты располагаются между пучками коллагеновых волокон.

Фиброкласты (от лат. fibra — волокно и греч. klasis — разрушение) — клетки дифферона фиброцитов, специализированные на функции *разрушения* межклеточного вещества соединительной ткани, которая резко преобладает над их синтетической и секреторной активностью. По-видимому, процессы деградации межклеточного вещества этими клетками осуществляются внутриклеточным и внеклеточным механизмами, аналогичными тем, что используются зрелыми фибробластами (см. ниже). В их цитоплазме выявляются многочисленные вакуоли, содержащие литические ферменты и коллагеновые фибриллы на различных стадиях лизиса. Эти клетки обеспечивают перестройку и инволюцию соединительной ткани; они особенно многочисленны в молодой соединительной (*грануляционной*) ткани и рубцах, подвергающихся обратному развитию.

Миофибробласты — особые клетки, которые по своему строению и функции занимают *промежуточное положение* между типичными фибробластами и клетками гладкой мышечной ткани — *гладкими миоцитами*. На светооптическом уровне их невозможно отличить от типичных фибробластов, однако по ультраструктурной организации они близки к гладким миоцитам, хотя, в отличие от последних, и *не окружены базальной мембраной*. Более половины объема их цитоплазмы занимают элементы *сократительного аппарата*. Их синтетический аппарат развит слабее, чем в зрелых фибробластах. Иммуноцитохимически в их цитоплазме помимо *виментина* выявляются *актин* и *десмин* гладкомышечного типа.

Активация миофибробластов происходит при повреждении соединительной ткани. Они активно участвуют в репаративных процессах: образуют коллаген (главным образом, *III типа*), который заполняет и связывает поврежденные участки; сокращаясь, они стягивают края раны и уменьшают ее размеры (*контракция* раны — от лат. contractio -сокращение). В связи с указанной функцией миофибробласты в большом количестве обнаруживаются в молодой регенерирующей соединительной (*грануляционной*) ткани, *рубцах*, в мышечной оболочке матки при беременности. В ходе заживления раны миофибробласты с высоким содержанием актина постепенно погибают механизмом апоптоза; в рубцах они замещаются типичными фибробластами и фиброцитами. С повышенной активностью миофибробластов связывают развитие ряда заболеваний (фиброза легкого, печени, почек).

Жировые клетки

Жировые клетки (адипоциты), согласно принятым представлениям, образуются из малодифференцированных (юных) фибробластов (см. рис. 10-2) путем накопления в их цитоплазме мелких липидных капель, которые сливаются между собой в одну крупную, заполняющую ее почти целиком (см. рис. 11-1). Подробное описание развития, строения и функции этих клеток приведено в главе 11.

Жировые клетки являются нормальным компонентом рыхлой волокнистой соединительной ткани и в небольшом количестве встречаются в ней повсеместно, располагаясь по отдельности или в виде мелких скоплений. Ткань, в которой адипоциты являются структурно и функционально ведущими клеточными элементами, называют *жировой* и относят к одному из видов соединительных тканей со специальными свойствами (см. главы 6 и 11).

Морфологические признаки гистиоцитов зависят от степени их функциональной активности. В целом, вследствие наличия переходных форм популяция гистиоцитов характеризуется выраженным *полиморфизмом*.

Покоящиеся гистиоциты трудно идентифицировать на светооптическом уровне. Они имеют вид мелких уплощенных клеток удлинённой или отростчатой формы с четкими контурами, прикрепленных к коллагеновым волокнам. Эти клетки характеризуются небольшим темным ядром и плотной цитоплазмой со слабо развитыми органеллами.

Макрофаги (гистиоциты)

Макрофаги (гистиоциты) — вторые по численности (после фибробластов) клетки рыхлой волокнистой соединительной ткани. Они принадлежат к *линии потомков стволовой клетки крови* и непосредственно образуются из *моноцитов* после их миграции в соединительную ткань из просвета кровеносных сосудов (см. главу 7). В соединительной ткани макрофаги располагаются поодиночке или группами. Эти клетки очень многочисленны в собственной пластинке слизистых оболочек, а также в серозных оболочках. Они могут пребывать в одном из двух взаимобратимых состояний:

- (1) *покоящихся* клеток, обладающих низкой функциональной активностью;
- (2) *блуждающих* клеток с высокой функциональной активностью.

По мнению некоторых авторов, термин *гистиоцит* следует употреблять только применительно к клеткам в покое, однако в настоящее время он, как правило, используется в более общем смысле для обозначения макрофага соединительной ткани.

Функции гистиоцитов (подробнее см. главу 7):

1. *распознавание, поглощение и переваривание* поврежденных, зараженных, опухолевых и погибших клеток, компонентов межклеточного вещества, а также экзогенных материалов и микроорганизмов;
2. *участие в индукции иммунных реакций* посредством захвата, переработки (процессинга) антигенов и представления их лимфоцитам (играют роль антиген-представляющих клеток);
3. *регуляция деятельности клеток других типов* (фибробластов, лимфоцитов, тучных клеток, эндотелиоцитов и др.).

Морфологические признаки гистиоцитов зависят от степени их функциональной активности. В целом, вследствие наличия переходных форм популяция гистиоцитов характеризуется выраженным *полиморфизмом*.

Покоящиеся гистиоциты трудно идентифицировать на светооптическом уровне. Они имеют вид мелких уплощенных клеток удлинненной или отростчатой формы с четкими контурами, прикрепленных к коллагеновым волокнам. Эти клетки характеризуются небольшим темным ядром и плотной цитоплазмой со слабо развитыми органеллами.

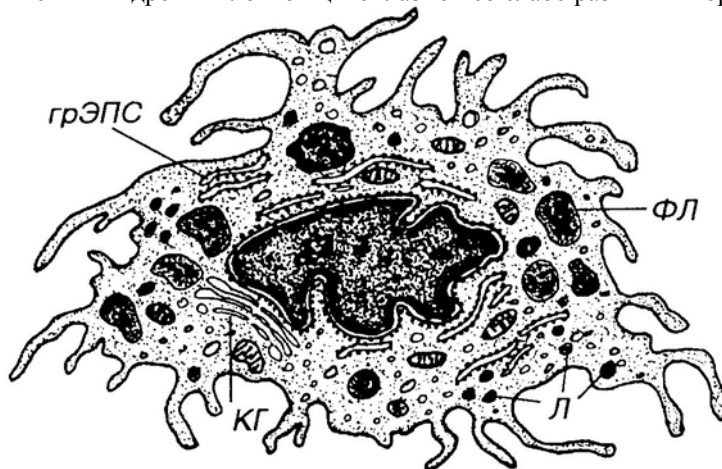


Рис. 10-4. Ультраструктурная организация гистиоцита. Клетка образует многочисленные цитоплазматические выросты и псевдоподии, содержит значительное число лизосом (Л) и фаголизосом (ФЛ), умеренно развитый комплекс Гольджи (КГ).

Блуждающие (активные) гистиоциты обладают высокой подвижностью, изменчивой (отростчатой, реже округлой) формой с неровными, но обычно четко выявляемыми краями (см. рис. 10-1). Их ядро светлее, чем в покоящихся клетках, но темнее, чем в фибробластах; в нем может выявляться ядрышко. Цитоплазма содержит *многочисленные лизосомы* (рис. 10-4) и развитые элементы цитоскелета, которые концентрируются в области псевдоподий; другие органеллы развиты умеренно. Многочисленные крупные фаголизосомы, содержащие перевариваемые продукты, в виде вакуолей хорошо видны под световым микроскопом, придавая цитоплазме гистиоцитов вспененный вид. На плазмолемме в большом количестве находятся *рецепторы* цитокинов, гормонов, хемоаттрактантов, а также *адгезивные молекулы*, которые обеспечивают контактные взаимодействия гистиоцитов с другими клетками и компонентами межклеточного вещества.

Преобразования гистиоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани. При активации, происходящей под действием микроорганизмов или их продуктов, а также ряда цитокинов (см. главу 7), клетки в покое могут превращаться в блуждающие. Последние, получая стимулирующие сигналы, способны длительно находиться в состоянии высокой активности, однако в конечном итоге *погибают* механизмом *апоптоза* и фагоцитируются другими макрофагами. Под воздействием дополнительных сигналов в очаге повреждения они могут также превратиться в *особые виды макрофагов* — *гигантские многоядерные клетки* и *эпителиоидные клетки* (см. главу 7). Утрачивая активность и подвижность и прикрепляясь к коллагеновым волокнам, блуждающие клетки способны возвращаться в состояние покоя.

Дендритные антиген-представляющие клетки (АПК)

Дендритные АПК являются постоянными клеточными элементами рыхлой волокнистой соединительной ткани, относящимися к *потомкам стволовой клетки крови*. По всей видимости, они образуются непосредственно из моноцитов крови после их миграции в ткани. Не исключается полностью и возможность их развития из гематогенного предшественника, отличного от моноцитов. Установлено, что дендритные АПК в организме образуют единую систему морфологически и функционально сходных элементов. Общей функциональной особенностью дендритных АПК служит свойственная им высокая активность захвата, процессинга и *представления антигенов лимфоцитам*. Морфологическим признаком, характерным для этих клеток, является их отростчатая форма, наличие многочисленных *ветвящихся цитоплазматических отростков, которые могут укорачиваться при перемещении клеток*.

Дендритные АПК, выявляемые в соединительной ткани, могут относиться к одной из двух популяций клеток: (1) АПК, специализированным на захвате антигенов только в пределах этой ткани (собственно соединительнотканым АПК), и (2) АПК, располагающимся и захватывающим антигены в эпителиях (кожи, слизистых оболочек), которые находятся в процессе *миграции через соединительную ткань* из эпителия в лимфатические сосуды или из кровеносных сосудов в эпителий. В ходе миграции происходят изменения ряда фенотипических свойств дендритных АПК. Детали строения, функции и распределения этих клеток рассматриваются в главах 7 и 8.

Тучные клетки

Тучные клетки — постоянный клеточный компонент рыхлой волокнистой соединительной ткани, осуществляющий важные регуляторные функции. Относятся к потомкам стволовой клетки крови.

Терминология. Тучные клетки получили свое название в связи с первоначальным ошибочным предположением о том, что их многочисленные гранулы содержат запасы питательных веществ. Этим, вероятно, объясняется и другое их название — *лаброциты* (от греч. labros -жадный и cytos, или kytos — клетка). Тучные клетки именуют также *тканевыми базофилами*, подчеркивая их сходство с *базофильными гранулоцитами крови*, однако это название неудачно, так как оно создает путаницу между тучными клетками и отличающимися от них базофилами крови после их миграции в соединительную ткань.

Развитие тучных клеток осуществляется в тканях из предшественника, который имеет, как предполагают, костномозговое происхождение. На их дифференцировку и рост влияют ИЛ-3 (продуцируемый Т-лимфоцитами) и факторы клеточного микроокружения (фибробласты, эпителиальные клетки и их продукты). В отличие от базофилов, которые после миграции в ткани живут недолго (от нескольких часов до нескольких суток), тучные клетки, по-видимому, обладают сравнительно *большой продолжительностью жизни* (от нескольких недель до нескольких месяцев). В течение этого периода под действием соответствующих стимулов тучные клетки, очевидно, способны делиться.

Функции тучных клеток в целом сходны с функциями базофилов, находящихся в тканях (см. главу 7). К ним относятся:

1. **Гомеостатическая**, которая осуществляется в физиологических условиях путем *медленного* выделения *небольших* количеств биологически активных веществ, способных влиять на различные тканевые функции — в первую очередь, на проницаемость и тонус сосудов и поддержание баланса жидкостей в тканях.

2. **Защитная и регуляторная**, которая обеспечивается путем локального выделения *медиаторов воспаления и хемотаксических факторов*, обеспечивающих (а) *мобилизацию эозинофилов и различных эффекторных клеток*, участвующих в так называемых *реакциях поздней фазы*; (б) *воздействие на рост и созревание соединительной ткани* в зоне воспаления.

3. **Участие в развитии аллергических реакций** вследствие наличия высокоаффинных рецепторов к иммуноглобулинам класса E (IgE) на их плазмолемме и функциональной связи этих рецепторов с секреторным механизмом.

Распределение тучных клеток в организме. Тучные клетки располагаются преимущественно около мелких сосудов — *периваскулярно* (см. рис. 10-1), что, вероятно, связано с их регуляторной функцией и влиянием на проницаемость сосудов. Распределение тучных клеток в организме неравномерно — соединительная ткань различных органов содержит неодинаковое их количество. Этими клетками особенно богата *дерма* — соединительнотканная часть кожи, где их содержание достигает 10-20 тыс. клеток/мм³. Они также очень многочисленны в собственной пластинке слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательной, выделительной и половых систем, в строме молочной железы и тимуса. В среднем, в рыхлой волокнистой соединительной ткани их относительное содержание составляет 10% от общего числа клеток.

Проявлением *регуляторной функции тучных клеток* служит *нарастание их количества* в строме различных органов, функциональная активность которых *повышается*, например, в щитовидной железе при ее гиперфункции, в лактирующей молочной железе, в матке при беременности и в течение менструального цикла и т.п. Оно увеличено также вблизи и внутри очагов хронического воспаления, в опухолях и по периферии заживающих ран. Механизмами *локального нарастания содержания* тучных клеток могут служить их *миграция*, обусловленная хемоаттрактантами, усиленная *дифференцировка* из местных предшественников и, возможно, *митотическое деление*.

В тканях тучные клетки устанавливают многочисленные адгезивные контакты с фибробластами, эндотелиальными клетками мелких сосудов, коллагеновыми и нервными волокнами, молекулами фибронектина, ламинина и другими компонентами межклеточного вещества. Эти взаимодействия оказывают регуляторные влияния как на состояние самих тучных клеток (способствует их дифференцировке из предшественников, облегчают их миграцию, распластывание, секреторную реакцию), так и на клетки других типов.

Строение тучных клеток. Тучные клетки имеют удлиненную или округлую форму, неровную поверхность с многочисленными тонкими отростками и выростами. Они в 1.5-2 раза крупнее базофилов (диаметр 20-30 мкм).

Ядро тучных клеток — сравнительно небольшое, *несегментированное*, овальное или округлое, с умеренным содержанием гетерохроматина. На светооптическом уровне оно часто прослеживается с трудом, так как маскируется гранулами, содержащимися в цитоплазме.

Цитоплазма тучных клеток содержит умеренно развитые органеллы, элементы цитоскелета, липидные капли и гранулы (рис. 10-5).

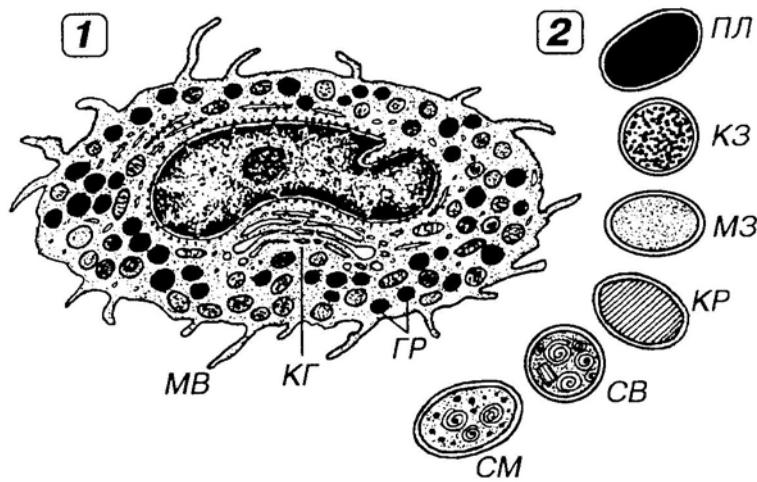


Рис. 10-5. Ультраструктурная организация тучной клетки (1) и морфологическая вариабельность содержимого ее гранул (2). МВ — микроворсинки, КГ — комплекс Гольджи, ГР — гранулы: с плотным (ПЛ), крупнозернистым (КЗ), мелкозернистым МЗ) гомогенным содержимым, с кристаллоидной структурой (КР), с матриксом, содержащим структуры в виде "пергаментных свитков" (СВ), смешанного строения (СМ).

Гранулы тучных клеток сходны по строению и составу содержимого с гранулами базофилов, но не идентичны им. Они также окрашиваются метакроматически, но они мельче, чем в базофилах, более многочисленны и обладают более вариабельной формой и ультраструктурой (даже в составе одной клетки). Встречаются гранулы с плотным, крупно- или мелкозернистым гомогенным содержимым, с кристаллоидной структурой, с матриксом умеренной плотности, в который погружены более плотные структуры (иногда в форме "пергаментных свитков"). Последний вид гранул особенно характерен для тучных клеток слизистых оболочек. Нередко обнаруживаются гранулы смешанного строения (см. рис. 10-5).

Содержимое гранул тучных клеток: гепарин, гистамин, дофамин, хемотаксические факторы эозинофилов и нейтрофилов, хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота, гликопротеины и фосфолипиды. В составе основных белков гранул имеются нейтральные протеазы, кислые гидролазы, катепсин G.

Функциональная морфология тучных клеток в физиологических условиях. Феномен медленной дегрануляции тучных клеток человека (длящейся сутками), как и аналогичная реакция базофилов (см. главу 7), установлен лишь в последние годы. Ее структурным механизмом служит *микровезикулярный транспорт содержимого специфических гранул* к плазмолемме. Малые дозы биологически активных веществ, выделяющиеся при медленной секреции, обуславливают локальные физиологические регуляторные реакции, направленные на поддержание *гомеостаза* (преимущественно на изменения тонуса и проницаемости сосудов, а, следовательно, активности трофики тканей и водно-солевого баланса).

Структурно-функциональные различия тучных клеток. Популяция тучных клеток образована элементами, которые обладают *неодинаковыми морфофункциональными свойствами* и могут качественно и количественно различаться даже в пределах одного органа. Высказывают предположение о том, что отдельные субпопуляции тучных клеток выполняют в организме неодинаковые функции.

Типы тучных клеток различают на основании особенностей окраски и содержания медиаторов в их гранулах, ультраструктуры, количества рецепторов на плазмолемме (и, следовательно, чувствительности к действию различных угнетающих и стимулирующих факторов), активности ряда ферментов. Описаны клетки двух основных типов:

- (1) *тучные клетки соединительной ткани* (находятся преимущественно в составе дермы и стромы различных органов);
- (2) *тучные клетки слизистых оболочек* (преобладают в собственной пластинке слизистых оболочек).

Дифференцировка предшественников тучных клеток в тот или иной тип зрелых клеток определяется, как предполагают, факторами микроокружения и влиянием цитокинов.

Участие тучных клеток в развитии аллергических реакций, как и базофильных гранулоцитов (см. главу 7 и рис. 7-10), включает:

- (1) *связывание IgE с высокоаффинными рецепторами* на их плазмолемме;
- (2) *взаимодействие мембранного IgE с аллергеном*;
- (3) *активацию и дегрануляцию тучных клеток* с выделением содержащихся в их гранулах веществ и продукцией ряда новых. Дегрануляция может опосредоваться также рецепторами комплемента или вызываться белками нейтрофилов, протеиназами, нейропептидами (вещество P, соматостатин), лимфокинами.

Активация тучных клеток индуцирует синтез и выделение ими *эйкозаноидов* - производных ненасыщенных жирных кислот (простагландинов, тромбоксана, простациклина и лейкотриенов), играющих важную роль в сосудистых реакциях, сокращении гладких мышц внутренних органов и привлечении нейтрофилов. Продуцируемый ими ФАТ (фактор, активирующий тромбоциты), вызывает гиперреактивность бронхов, усиливает сосудистую проницаемость, отек и инфильтрацию ткани тучными клетками и эозинофилами.

Выработка цитокинов тучными клетками. Тучные клетки продуцируют разнообразные мультифункциональные цитокины (ФНОα, ИЛ-1, -2, -3, -4, -5, -6, ГМ-КСФ и др.), которые накапливаются в их гранулах или вновь синтезируются при ак-

тивации. Эти вещества оказывают действие на многие типы клеток, участвующих в различных процессах, в частности, в так называемых *реакциях поздней фазы* - длительной иммунной стимуляции, развивающейся спустя несколько часов после контакта с аллергеном (см. ниже).

Анафилактическая дегрануляция тучных клеток человека протекает в течение нескольких минут. Она начинается с набухания гранул, содержимое которых частично растворяется и становится менее плотными, в дальнейшем гранулы сливаются в извитые цепочки. Последние превращаются во внутрицитоплазматические каналы, содержащие материал гранул. Мембрана каналов (или реже отдельных набухших гранул) сливается с плазмолеммой, обеспечивая выделение их содержимого за пределы клетки. Множественные устья каналов расширяются, что сопровождается образованием многочисленных складок и выпячиваний плазмолеммы. Восстановление исходных морфологических особенностей тучных клеток после дегрануляции (регрануляция) занимает более 24-48 ч.

Результатом анафилактической дегрануляции тучных клеток, как и базофилов, служат разнообразные реакции, связанные со спазмом гладких мышц, расширением сосудов, повышением их проницаемости, повреждением тканей (например, эпителия бронхов, кишки). Выделение различных ферментов (протеаз, карбоксипептидаз и др.) обуславливает переваривание компонентов межклеточного вещества с образованием веществ, обладающих хемотаксическим действием на гранулоциты, макрофаги и фибробласты.

Клинические проявления массивной дегрануляции тучных клеток зависят от распространенности и преимущественной тканевой и орган-вой локализации этой реакции. Они включают бронхоспазм, острый ринит, отеки, кожный зуд, понос, падение кровяного давления вплоть до анафилактического шока и смерти.

Участие тучных клеток в реакциях поздней фазы (длительной иммунной стимуляции). Разнообразные биологически активные вещества, выделенные тучными клетками, привлекают базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, а также другие клетки и облегчают их миграцию из кровеносных сосудов в ткани, усиливая их адгезию к эндотелию. Выселившиеся клетки секретируют ряд собственных медиаторов, которые могут привлекать новые клетки, поддерживая или углубляя повреждение тканей. Вместе с тем, некоторые из продуцируемых тучными клетками веществ способствуют течению репаративных процессов, в частности, стимулируют выработку межклеточного вещества фибробластами и ангиогенез.

Вещества, угнетающие дегрануляцию тучных клеток, (с различным механизмом фармакологического действия) нашли широкое клиническое применение в качестве средств профилактики и лечения аллергических заболеваний.

Плазматические клетки (плазмоциты)

Плазматические клетки (плазмоциты) и их предшественники — В-лимфоциты, находящиеся на различных этапах преобразования в плазмоциты — в небольших количествах постоянно содержатся в различных участках рыхлой волокнистой соединительной ткани (см. рис. 10-1). Они особенно многочисленны в соединительной ткани серозных оболочек, собственной пластинки различных слизистых оболочек, а также вокруг концевых отделов и выводных протоков экзокринных желез. Эти клетки имеют мелкие размеры, располагаются поодиночке или группами и обладают высокой синтетической и секреторной активностью, вырабатывая и выделяя антитела (иммуноглобулины) и обеспечивая тем самым гуморальный иммунитет. Характерные морфологические и функциональные признаки плазмоцитов описаны в главе 8.

Лейкоциты

Лейкоциты (гранулоциты и агранулоциты) являются нормальными клеточными компонентами рыхлой волокнистой соединительной ткани, в (или через) которую они мигрируют для выполнения своих функций после выхода из кровеносного русла (см. главу 7). *Лимфоциты*, в отличие от других видов лейкоцитов, способны из соединительной ткани через отекающую лимфу вновь попадать в кровь (*осуществлять рециркуляцию*, см. главу 8).

Содержание лейкоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани в норме незначительно. Выделяя цитокины, эти клетки могут оказывать регуляторное влияние друг на друга, на остальные виды клеток соединительной ткани и на клетки соседних тканей.

Локальное увеличение числа лейкоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани, образующих в большей или меньшей степени очерченные скопления, выявляется при *воспалении* (см. ниже). В частности, при *остром воспалении* в таких скоплениях (*инфильтратах*) преобладают *нейтрофильные гранулоциты*, при *хроническом* — обнаруживаются преимущественно *лимфоциты*, *плазматические клетки*, *моноциты* и *образующиеся из них макрофаги*.

Пигментные клетки

Пигментные клетки человека имеют *нейтральное происхождение* и являются потомками клеток, выселившихся в эмбриональном периоде из нервного гребня. Цитоплазма этих клеток содержит пигменты *меланины* (от греч. melanos — чер-

ный). Цвет пигментов варьирует от коричнево-черного (эумеланины, от греч. ей — истинный) до желто-коричневого (феомеланины, от греч. rheo- светлый). Пигментные клетки имеют отростчатую форму и подразделяются на два вида — *меланоциты*, которые вырабатывают пигмент, и *меланофоры*, способные лишь накапливать его в цитоплазме (см. главу 11). Пигментные клетки входят в состав рыхлой волокнистой соединительной ткани (см. рис. 10-1), хотя у человека и других млекопитающих они встречаются в ней сравнительно редко.

Повышенное содержание пигментных клеток характерно для соединительнотканной части кожи (*дермы*) некоторых участков тела (мошонки, сосков, перианальной области). У новорожденных детей, в особенности принадлежащих к монголоидной расе, пигментные клетки дермы часто образуют крупное скопление, располагающееся в области крестца и копчика, которое макроскопически выявляется как пигментированный участок кожи ("*монгольское пятно*"). Его окраска по интенсивности достигает максимума к 1-му году, а размеры — к 2 годам, после чего оно блекнет и постепенно исчезает (обычно к 6-7 годам). Микроскопически, однако, пигментные клетки в составе дермы определяются у людей любого возраста, более того, в среднем и пожилом возрасте они могут формировать крупные скопления (это нарушение называется *меланоцитозом*), образуя пигментные пятна — чаще всего в области лица и спины. Содержание пигментных клеток в соединительной ткани дермы увеличено в области родимых пятен (*невусов*); оно резко повышено в ней при некоторых заболеваниях кожи, связанных с образованием очагов *гиперпигментации*.

Численное преобладание пигментных клеток над другими клеточными элементами соединительной ткани характерно для радужки и сосудистой оболочки глаза, где им принадлежит и функционально ведущая роль. Такую ткань называют *пигментной* и относят к одному из видов соединительных тканей со специальными свойствами (см. главу 11).

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО РЫХЛОЙ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Межклеточное вещество рыхлой волокнистой соединительной ткани состоит из *волокон* и *основного аморфного вещества*. Оно является продуктом деятельности клеток этой ткани, в первую очередь, фибробластов.

Функции межклеточного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани:

1. обеспечение *архитектоники, физико-химических и механических свойств* ткани;
2. участие в создании *оптимального микроокружения* для деятельности клеток;
3. *объединение в единую систему всех клеток* соединительной ткани и обеспечение передачи информации между ними;
4. *воздействие на многочисленные функции различных клеток* (пролиферацию, дифференцировку, подвижность, экспрессию рецепторов, синтетическую и секреторную активность, чувствительность к действию различных стимулирующих, ингибирующих и повреждающих факторов и т.п.). Этот эффект может осуществляться путем *контактного воздействия* компонентов межклеточного вещества на клетки, а также благодаря его способности накапливать и выделять *факторы роста*.

ВОЛОКНА МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЕЩЕСТВА РЫХЛОЙ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Волокна, входящие в состав межклеточного вещества рыхлой волокнистой соединительной ткани, относятся к трем основным типам, каждый из которых обладает особыми морфологическими, механическими и биохимическими свойствами и выполняет определенную функцию в ткани. Различают: (1) *коллагеновые волокна*, (2) *ретикулярные волокна* и (3) *эластические волокна*.

Коллагеновые волокна

Коллагеновые волокна образованы белками *коллагенами*, которые получили свое название из-за способности содержащих их тканей при длительном вываривании давать животный клей (от греч. kolla — клей и genes — рождающий).

Коллагены — семейство родственных белков, являющихся наиболее распространенными белками в межклеточном веществе соединительных тканей и во всем организме человека (составляют 25-30% их общего количества). Они придают тканям механическую прочность и выполняют *морфогенетическую функцию*, влияя на рост, миграцию, дифференцировку, секреторную и синтетическую активность различных клеток. Их молекулы способны собираться в *филаменты, фибриллы* или образовывать *сети*, взаимодействующие с другими белками межклеточного вещества.

Молекулы коллагенов состоят из трех скрученных спирально полипептидных нитей — α -цепей (рис. 10-6), в которых преобладают аминокислоты глицин, пролин, лизин, гидроксипролин и гидроксизин (последние две образуются в гРЭПС из пролина и лизина, соответственно, в ходе синтеза коллагена). Идентифицировано более 30 вариантов α -цепей коллагена, различных по химическому строению. Каждая из них кодируется отдельным геном, причем разные ткани характеризуются экспрессией тех или иных комбинаций этих генов. Хотя теоретически комбинации всех вариантов α -цепей могли бы дать более 1000 молекулярных форм коллагена, до настоящего времени обнаружено лишь 19 типов (обозначаемых римскими

цифрами — I-XIX), из которых наибольшее значение имеют первые пять (см. ниже). Эти коллагены различаются аминокислотным составом их α -цепей, порядком чередования в них аминокислот, молекулярной массой, распределением в тканях.

Коллагены I, II, III и V типов называются *фибриллярными*, или *интерстициальными*, так как они образуют фибриллы, которые входят в состав соединительных тканей; коллаген IV типа относят к *аморфным* (образует плоские сети).

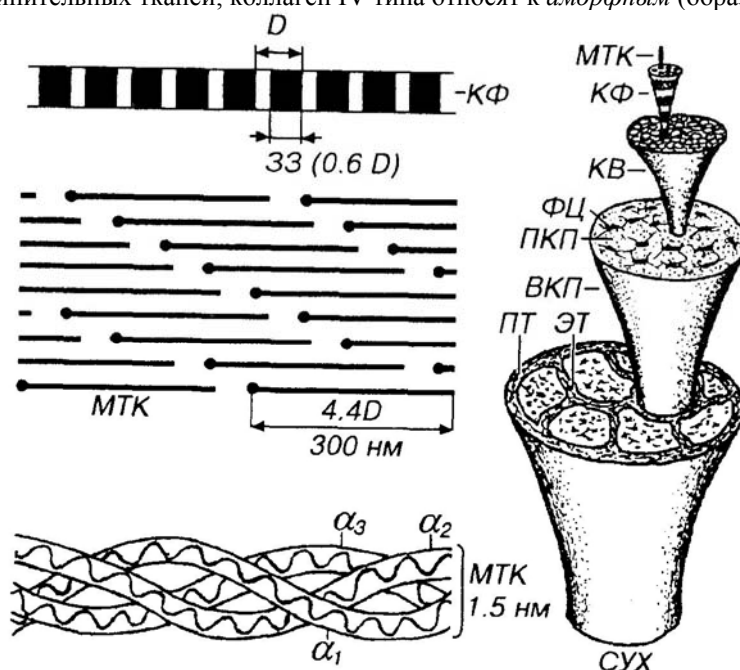


Рис. 10-6. Образование коллагеновой фибриллы и сборка фибрилл в коллагеновые структуры более высокого порядка. Молекула тропоколлагена (МТК) толщиной 1.5 нм и длиной около 280-300 нм образована тремя спирально скрученными полипептидными α -цепями. При упорядоченной внеклеточной агрегации, приводящей к образованию коллагеновых фибрилл (КФ) толщиной 20-120 нм, МТК связываются в продольные цепочки, которые располагаются параллельно друг другу. Внутри каждой цепочки МТК разделены промежутками — зонами зазора (33); в соседних цепочках МТК сдвинуты друг относительно друга на четверть своей длины. При негативном окрашивании наблюдается поперечная исчерченность КФ с периодичностью 64-68 нм (D) вследствие отложения красителя в 33 (шириной 0.6 D). Пучки МТК формируют КФ, которые, в свою очередь, образуют коллагеновые волокна (КВ) диаметром 1-20 мкм. КВ образуют первичные коллагеновые пучки (ПКП), которые располагаются между рядами фиброцитов (ФЦ); группа ПКП, окруженная эндотендинием (ЭТ), формирует вторичный коллагеновый пучок (ВКП). Несколько ВКП, окруженных перитендинием (ПТ), составляют третичный коллагеновый пучок — сухожилие (СУХ).

Клетки, вырабатывающие коллагены, помимо фибробластов, включают остеобласты, хондробласты, одонтобласты, цементобласты, ретикулярные клетки, гладкие миоциты, клетки периневрия. Коллагены IV и V типов (как компоненты базальной мембраны) продуцируются также эпителиальными клетками, адипоцитами, гладкими миоцитами, кардиомиоцитами, волокнами скелетной мышечной ткани, клетками нейроглии. Процессы биосинтеза коллагена наиболее подробно изучены применительно к фибробластам, однако они происходят сходным образом и в указанных выше клетках.

Распределение основных типов коллагена в организме

Типы коллагена	Основные участки распределения в организме
I	Соединительнотканная часть кожи (дерма), кость, волокнистый хрящ, дентин, цемент, связки, сухожилия, роговица глаза, рыхлая волокнистая соединительная ткань в различных органах
II	Гиалиновый, эластический и (частично) волокнистый хрящ, стекловидное тело, хорда (эмбриона), nucleus pulposus межпозвонкового диска
III	Ретикулярные волокна в кровеносных тканях, в стенке крупных кровеносных сосудов, кишке, печени, легком, клапанах сердца, гладкомышечной ткани, нервах

<i>IV</i>	Базальные мембраны, капсула хрусталика
<i>V</i>	Базальные мембраны, стенка кровеносных сосудов, кожа, связки, дентин, роговица, гладкая и поперечнополосатая мышечные ткани

Биосинтез коллагеновых волокон. Образование коллагеновых волокон включает два этапа: (а) *внутриклеточный* и (б) *внеклеточный* (рис. 10-7).

Внутриклеточный этап:

(1) *Образование иРНК*, кодирующих синтез α -цепей коллагена, в результате транскрипции соответствующих генов (происходит в ядре фибробласта).

(2) *Поглощение и транспорт аминокислот*, необходимых для синтеза коллагена, механизмом эндоцитоза.

(3) *Синтез полипептидных α -цепей* из аминокислот на рибосомах гРЭПС (*трансляция*) под контролем иРНК, поступивших в цитоплазму из ядра. Образуются молекулы с длинными краевыми ("регистрационными") пептидами, которые, как предполагают, необходимы для (а) после дующей правильной сборки трех α -цепей в молекулы проколлагена, (б) обеспечения его растворимости в воде и (в) предотвращения само произвольной сборки фибрилл внутри клетки. Синтезированные цепи накапливаются в просвете цистерн гРЭПС.

(4) *Посттрансляционные изменения* — ферментное гидроксилирование пролина и лизина (зависит от витамина С, играющего роль кофактора ферментов), гликозилирование гидроксилизина, а также образование дисульфидных мостиков — осуществляются в просвете цистерн гРЭПС.

(5) *Образование молекулы проколлагена* в результате сборки (скручивания) трех α -цепей — происходит в просвете гРЭПС.

(6) *Перенос молекул проколлагена из гРЭПС в комплекс Гольджи* - осуществляется мембранными транспортными пузырьками.

(7) *Терминальное гликозилирование и упаковка молекул проколлагена в секреторные пузырьки* — происходят в комплексе Гольджи.

(8) *Транспорт молекул проколлагена в секреторных пузырьках, отщепляющихся от комплекса Гольджи, к плазмолемме* (обеспечивается элементами цитоскелета — микротрубочками и микрофиламентами).

(9) *Экзоцитоз молекул проколлагена* в участке инвагинации цито плазмы фибробласта ("бухточка").

Внеклеточный этап (сборка фибрилл — фибрилlogenез):

(10) *Отщепление регистрационных пептидов* проколлагена с помощью связанных с плазмолеммой специфических протеаз (проколлаген пептидаз) с образованием нерастворимого *тропоколлагена*, способного к самосборке в фибриллы.

(11) *Полимеризация тропоколлагена с образованием коллагеновых фибрилл и волокон* протекает самопроизвольно с участием протеогликанов и структурных гликопротеинов, секретлируемых фибробластами. Структура фибрилл стабилизируется благодаря формированию ковалентных мостиков между молекулами тропоколлагена под действием фермента лизил оксидазы, секретлируемого фибробластами.

Коллагеновые фибриллы толщиной 20-120 нм, обладающие типичной для коллагенов I, II и III типов *поперечной исчерченностью* (с периодичностью 64-68 нм), образуются в результате упорядоченной агрегации молекул тропоколлагена (диаметром 1.5 нм). Последние связываются в продольные цепочки, разделяясь небольшими промежутками (см. рис. 10-6). Располагаясь параллельно друг другу, такие цепочки образуют пучки, в которых каждая из молекул тропоколлагена сдвинута по отношению к таковой в соседней цепочке на четверть своей длины. Полагают, что при такой конфигурации молекулы оптимальным образом связывают и усиливают друг друга в пределах коллагеновой фибриллы, не создавая в ней "слабых точек", по которым мог бы происходить ее поперечный разрыв.

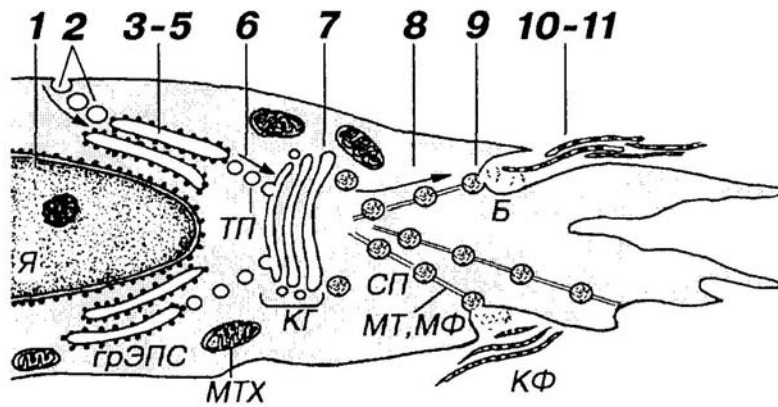


Рис. 10-7. *Последовательные этапы синтеза коллагена и образования коллагеновых волокон фибробластом.* Внутриклеточный этап: в ядре (Я) происходит образование иРНК, кодирующих синтез α -цепей коллагена (1); аминокислоты, необходимые для синтеза коллагена, поглощаются механизмом эндоцитоза и транспортируются к грЭПС (2); в грЭПС осуществляются процессы синтеза полипептидных α -цепей из аминокислот и их накопление в просвете цистерн (3), посттрансляционные изменения α -цепей (4), образование молекулы проколлагена в результате сборки трех α -цепей (5). Молекулы проколлагена переносятся из грЭПС в комплекс Гольджи (КГ) посредством транспортных пузырьков (ТП) — (6); внутри КГ (7) происходит терминальное гликозилирование и упаковка молекул проколлагена в секреторные пузырьки (СП); молекулы проколлагена транспортируются в СП из КГ к плазмолемме (с помощью микротрубочек и микрофиламентов (МТ и МФ) — (8) и выделяются экзоцитозом в области "бухточка" (Б) — (9). Внеклеточный этап (фибриллогенез): отщепление регистрационных пептидов проколлагена с образованием нерастворимого тропоколлагена (10); полимеризация тропоколлагена с образованием коллагеновых фибрилл (КФ) и волокон (11). Процессы синтеза и секреции коллагена требуют большого количества энергии, продуцируемой митохондриями (МТХ).

Поперечная исчерченность коллагеновых фибрилл (см. рис. 10-6) обусловлена тем, что при так называемом негативном окрашивании краситель заполняет промежутки (зазоры) между молекулами тропоколлагена, которые приобретают вид повторяющихся поперечных темных полос на фибриллах. Линейные участки фибрилл при этом не окрашиваются и имеют вид светлых полос, расположенных между темными. При позитивном окрашивании создается более сложный рисунок поперечной исчерченности коллагеновой фибриллы, включающий несколько полос различной толщины.

Утолщение фибрилл происходит постепенно вследствие присоединения новых молекул тропоколлагена, однако этот процесс находится под контролем, причем для каждого вида ткани характерен свой диаметр фибрилл. В рыхлой волокнистой ткани недавно образованные ("молодые") фибриллы цилиндрической формы во много раз тоньше более зрелых, часто имеющих неправильную форму.

Коллагеновые протофибриллы и коллагеновые микрофибриллы -промежуточные уровни организации коллагеновых структур (между уровнем молекул тропоколлагена и коллагеновых фибрилл), выделяемые рядом авторов. Коллагеновые *протофибриллы* диаметром 3-5 нм образованы пучками молекул тропоколлагена; коллагеновые *микрофибриллы* диаметром до 20 нм образованы несколькими протофибриллами.

Объединение коллагеновых фибрилл в пучки приводит к *формированию коллагеновых волокон* толщиной 1-20 мкм (см. рис. 10-6).

Разрушение (деградация) коллагена фибробластами осуществляется двумя основными путями — внутриклеточным и внеклеточным.

Внутриклеточное разрушение коллагена может происходить *до и после* секреции синтезированного материала. От 10 до 50% вновь образованного коллагена разрушается самим фибробластом в течение ближайшего времени после его продукции. При этом значительная часть коллагена после синтеза не выделяется из клетки. Предполагают, что такая внутриклеточная деградация коллагена связана с активностью некоего механизма "контроля качества", который выявляет и уничтожает молекулы с измененной структурой, возникшие вследствие "биологических ошибок". Фибробласты подвергают внутриклеточному разрушению и коллагеновые фибриллы, находящиеся в межклеточном пространстве. Для этого они сначала распознают фибриллу, которая подлежит разрушению, затем частично расщепляют ее путем ферментного воздействия, фагоцитируют ее фрагменты и переваривают их внутриклеточно с помощью лизосомальных ферментов.

Внеклеточное разрушение коллагена осуществляется путем секреции фибробластами в межклеточное пространство группы ферментов (из которых наиболее изучена коллагеназа), обеспечивающих внеклеточное расщепление белков межклеточного вещества до мелких пептидных фрагментов.

Коллагеновые волокна толщиной 1-20 мкм образуются путем объединения в пучки коллагеновых фибрилл (см. рис. 10-6). В рыхлой волокнистой соединительной ткани коллагеновые волокна (собственно коллагеновые волокна) образованы преимущественно коллагеном I типа. На препаратах они имеют вид оксифильных продольно исчерченных извитых тяжей, идущих в различных направлениях поодиночке и часто образующих пучки переменной (до 150 мкм) толщины — (см. рис. 10-1). При изучении в поляризационном микроскопе обнаруживается, что коллагеновые волокна обладают свойством двойного лучепреломления, что указывает на наличие продольно расположенных субмикроскопических единиц. При исследовании под электронным микроскопом выявляются образующие их параллельно лежащие фибриллы диаметром 20-120 нм с поперечной исчерченностью (период 64-68 нм) — см. рис. 10-6.

Основные функции коллагеновых волокон:

1. *обеспечение высоких механических свойств соединительной ткани.* Чем выше содержание коллагеновых волокон в данной ткани, тем большей прочностью она обладает. Эти волокна практически нерастяжимы; при увеличении нагрузки они лишь слегка распрямляются, утрачивая волнообразный ход и более не удлиняясь вплоть до достижения предела прочности, превышение которого вызывает их разрыв;

2. *определение (в значительной мере) архитектоники соединительной ткани;*

3. *обеспечение взаимодействий между клетками и межклеточным веществом*, а также связь между отдельными компонентами межклеточного вещества;

4. *влияние на пролиферацию, дифференцировку, миграцию и функциональную активность различных клеток.*

Нарушения синтеза коллагена и сборки коллагеновых волокон очень многообразны и могут явиться результатом дефектов (обычно генетически обусловленных) отдельных стадий внутриклеточного или внеклеточного этапов их образования. Они лежат в основе ряда заболеваний, связанных с мутациями генов, кодирующих молекулы коллагена. К таким заболеваниям, в частности, относятся различные формы синдрома Элерса-Данло (Ehlers-Danlos), при котором у больных отмечаются повышенная эластичность кожи, патологическая подвижность суставов, разрывы стенки аорты и (или) кишки; различные формы несовершенного остеогенеза (osteogenesis imperfecta), для которого характерны патологическая ломкость костей и нарушения функции сердца (см. также главу 12).

Поскольку для синтеза коллагена необходим витамин С (аскорбиновая кислота), его недостаточное поступление в организм вызывает серьезные расстройства (*цингу*), проявляющиеся, наряду с другими симптомами (мышечной слабостью, кровоточивостью, отечностью и изъязвлением десен), признаками, обусловленными нарушением выработки коллагена. В частности, при цинге происходит расшатывание и выпадение зубов (из-за нарушения обновления волокон периодонтальной связки — главного элемента поддерживающего аппарата зуба), замедляется заживление ран и костных переломов.

Нарушение баланса между образованием и разрушением коллагена может приводить к избыточному отложению коллагеновых волокон (диффузному или очаговому), которое характерно для фиброза — патологического состояния, возникающего в различных органах (печени, почках, легких, миокарде) и вызывающего нарушение их функций. Избыточное накопление коллагена в участках повреждения кожи приводит к формированию утолщенных *келоидных* рубцов (от греч. kele — опухоль и oidos — подобный).

Ретикулярные волокна

Ретикулярные волокна имеют малый диаметр (0.1–2 мкм) и, как правило, формируют тонкие растяжимые трехмерные сети, что определило их название (от лат. reticulum — сеточка). Они образованы коллагеном III типа, т.е. по своей химической природе также являются коллагеновыми. Эти волокна не обнаруживаются на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Их выявление основано на способности давать ШИК-реакцию и окрашиваться солями серебра, отчего их называют также *аргирофильными* (от греч. argyros — серебро и philia — любовь). Каждое ретикулярное волокно образовано пучком *микрофибрилл* толщиной 20–40 нм, обладающих поперечной исчерченностью с периодичностью 64–68 нм и заключенных в оболочку из гликопротеинов и протеогликанов, которая и обуславливают аргирофилию и ШИК-реакцию этих волокон.

Основная функция ретикулярных волокон — *опорная*. Они встречаются в рыхлой волокнистой соединительной ткани (особенно во вновь образованной или подвергающейся перестройке), а также во всех других видах соединительной ткани. Ретикулярные волокна многочисленны в кровяных (миелоидной и лимфоидной) тканях, в которых вместе с ретикулярными клетками образуют поддерживающий каркас для развивающихся элементов крови (см. рис. 9–8). Ретикулярные волокна входят в состав базальных мембран (образуя их ретикулярную пластинку), располагаются между эпителиальными структурами в печени и почке, окружают капилляры и нервные волокна.

Клетки, обладающие способностью к выработке ретикулярных волокон, помимо фибробластов включают ретикулярные и жировые клетки, гладкие миоциты, кардиомиоциты, нейролеммоциты (клетки, образующие оболочку нервных волокон в периферической нервной системе). Эта способность характерна и для симпластических образований — волокон скелетной мышечной ткани.

Эластические волокна

Эластические волокна в соединительной ткани обычно содержатся в значительно меньшем количестве, чем коллагеновые, за исключением участков, обладающих подвижностью. На светоптическом уровне они выявляются при использовании избирательных методов окраски (чаще всего — орсеина). Эластические волокна варьируют по толщине в пределах 0.2–10 мкм, ветвятся и анастомозируют друг с другом, формируя трехмерные сети (см. рис. 10–1); в отличие от коллагеновых волокон, они обычно не образуют пучки.

Функции эластических волокон:

(1) *определение архитектоники ткани;*

(2) *обеспечение способности ткани к обратимой деформации* (к возвращению к исходной форме после ее временного изменения).

Эластин — главный белковый компонент эластических волокон. Он составляет более 90% их массы и представлен гликопротеиновыми молекулами, имеющими в состоянии покоя форму скрученных нитей. При растяжении они распрямляются, а после прекращения действия нагрузки — вновь закручиваются. Молекулы эластина ковалентно "сшиты" друг с другом в комплексы, формирующие эластические волокна и пластинки (мембраны).

Структурные компоненты эластических волокон выявляются на электронно-микроскопическом уровне. Каждое волокно содержит: (а) *центральный светлый (аморфный) компонент*, образованный эластином, (б) *периферический (микрофибриллярный) компонент*, состоящий из волокон толщиной 10-12 нм, образованных гликопротеином фибриллином. Элементы микрофибриллярного компонента частично погружены в аморфный компонент (рис. 10-8).

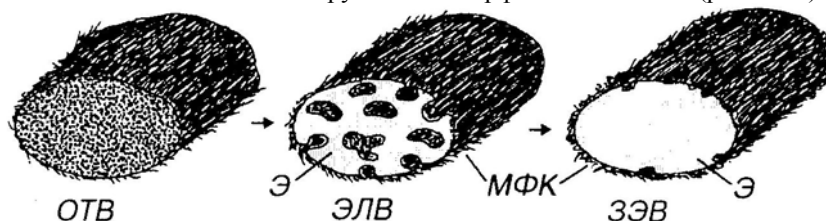


Рис. 10-8. Ультраструктурная организация волокон эластической системы. Эластическую систему образуют окситалановые волокна (ОТВ), которые в ходе эластогенеза постепенно превращаются в элауниновые волокна (ЭЛВ), а в дальнейшем — в зрелые эластические волокна (ЗЭВ). Фибробласты первоначально синтезируют микрофибриллы толщиной 10-12 нм, образованные гликопротеином фибриллином, которые связываются друг с другом, формируя ОТВ. Микрофибриллы служат структурной основой для последующего отложения эластина (Э). В ЭЛВ Э постепенно накапливается в центральной части, а микрофибриллы, образующие микрофибриллярный компонент (МФК), оттесняются к периферии и частично разрушаются. Зрелое эластическое волокно (ЗЭВ) содержит два компонента: центральный, аморфный, образованный Э, и периферический, МФК, частично погруженный в аморфный компонент.

Эластическая система — совокупность волокон, обладающих эластическими свойствами. Помимо собственно эластических волокон, являющихся ее основным и наиболее зрелым элементом, к ней относят также окситалановые и элауниновые волокна. Первые образованы микрофибриллами толщиной 10-12 нм, сходными с теми, которые окружают центральный аморфный компонент эластических волокон, вторые по строению занимают промежуточное положение между типичными эластическими и окситалановыми (см. рис. 10-8).

Синтез и взаимосвязь элементов эластической системы. Микрофибриллярный компонент, первоначально синтезируемый фибробластами, как предполагают, служит структурной основой, на которую далее эти клетки откладывают эластин. Поэтому, по мере созревания эластического волокна, эластин постепенно накапливается в его центральной части, а микрофибриллярный компонент оттесняется к периферии волокна и в конечном итоге почти полностью разрушается. Таким образом, формирование эластического волокна (эластогенез) описывается последовательностью:

окситалановое волокно → элауниновое волокно → эластическое волокно (см. рис. 10-8).

В соответствии с этой схемой окситалановые и элауниновые волокна можно рассматривать как незрелые эластические.

Клетки, вырабатывающие эластические волокна (помимо фибробластов) включают: *гладкие миоциты, хондробласты и хондроциты*. Микрофибриллы входят в состав межклеточного вещества мезангия в почечном клубочке, образуют волокна ресничного пояса (цинновой связки), удерживающие хрусталик.

Структурные изменения эластических волокон, обуславливающие нарушение их функциональных свойств, выявлены при ряде заболеваний, связанных с мутациями генов, кодирующих синтез соответствующих белков. У таких больных выявляется ненормальная растяжимость кожи, повышенная подвижность суставов, аномалии сердца и сосудов. При *синдроме Марфана* выявлено нарушение синтеза фибриллина (микрофибриллярного компонента эластических волокон). Такие больные погибают в возрасте до 35 лет (при неонатальной форме — в раннем детстве) преимущественно вследствие аномалий органов сердечно-сосудистой системы, неспособных выдерживать нормальные функциональные нагрузки (наиболее часто — вследствие разрыва аорты). Для этого синдрома характерны также изменения кожи, суставов, скелета, смещение хрусталика.

ОСНОВНОЕ АМОРФНОЕ ВЕЩЕСТВО РЫХЛОЙ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Основное аморфное вещество заполняет промежутки между волокнистыми компонентами межклеточного вещества и окружает клетки. При изучении под светооптическим и электронным микроскопами оно имеет *аморфное строение, прозрачно*, характеризуется *базофилией и низкой электронной плотностью*. На молекулярном уровне оно обладает сложной организацией и состоит из *макромолекулярных гидратированных комплексов протеогликанов* (см. рис. 12-3) и *структурных гликопротеинов*.

Протеогликаны состоят из пептидной цепи, связанной с *гликозаминоглицинами (ГАГ)*. Строение молекулы протеогликанов описано в главе 12.

Гликозаминогликаны (ГАГ) — крупные неразветвленные отрицательно заряженные гидрофильные полисахаридные молекулы, образованные повторяющимися дисахаридными единицами. Основными ГАГ в организме человека являются: *гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат и гепарин, а также кератансульфат*. За исключением гиалуроновой кислоты, ГАГ связываются с белками, образуя протеогликианы. Присутствие определенных типов ГАГ в различных тканях определяет свойства их межклеточного вещества, в частности, его проницаемость и способность связывать другие молекулы.

Протеогликианы синтезируются в грЭПС и комплексе Гольджи фибробластов, после чего выделяются механизмом экзоцитоза в межклеточное пространство, где они, вероятно, объединяются в крупные *протеогликановые агрегаты*. Обновление протеогликанов в тканях происходит более интенсивно, чем коллагена. Они разрушаются рядом лизосомальных ферментов клеток соединительной ткани; при дефектах или недостаточности этих ферментов развиваются заболевания, обусловленные накоплением в клетках частично переваренных протеогликанов — *мукополисахаридозы*.

Распределение гликозаминогликанов в организме человека

Гликозаминогликаны	Органы и ткани
<i>Гиалуроновая кислота</i>	Хрящ, синовиальная жидкость, кожа, пуповина, стекловидное тело, аорта
<i>Хондроитинсульфат, дерматансульфат</i>	Хрящ, кость, кожа, кровеносные сосуды, сердце
<i>Гепарансульфат, гепарин</i>	Базальные мембраны, аорта, артерии легкого, печень, кожа, гранулы тучных клеток
<i>Кератансульфат</i>	Хрящ, роговица, межпозвоночный диск (студенистое ядро)

Функции протеогликанов:

1. взаимодействие с молекулами коллагена (связаны с ними с через каждые 60-65 нм) и влияние на образование коллагеновых волокон (способствуют правильной укладке молекул тропоколлагена в фибриллах и фибрилл в волокнах и ограничивают их рост в толщину);

2. обеспечение связи между поверхностью клеток и компонентами межклеточного вещества (фибронектином, ламинином и коллагеном). *CD44* и *синдекан* пронизывают плазмолемму, прикрепляясь своим цитоплазматическим участком к элементам цитоскелета (актиновым микрофиламентам), а внеклеточным участком — к компонентам межклеточного вещества (рис. 10-9).

Аналогичную функцию выполняют *интегрины* (см. также главы 3 и 4) — адгезивные гликопротеины, которые через белки *таллин* и *винкулин* связывают актиновые микрофиламенты цитоскелета с коллагеновыми волокнами — непосредственно или опосредованно — через молекулы *фибронектина* (см. рис. 10-9);

3. играют важную роль в транспорте электролитов и воды благодаря связыванию большого количества молекул воды;

4. связывают, накапливают и выделяют факторы роста (особенно активно эту функцию осуществляют гепарин и гепарансульфат);

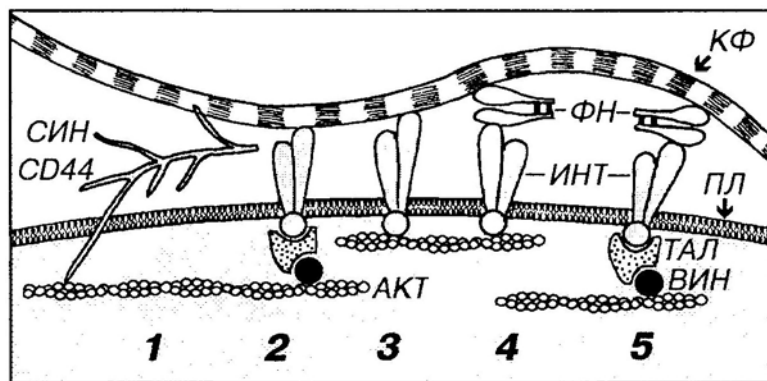


Рис. 10-9. Различные механизмы связи клеток с компонентами межклеточного вещества. Актиновые микрофиламенты (АКТ) цитоскелета клеток взаимодействуют с коллагеновыми фибриллами (КФ) посредством ряда молекул — интегринов (ИНТ), синдекана (СИН), CD44, талина (ТАЛ), винкулина (ВИН) и фибронектина (ФН). Протеогликаны СИН и CD44 пронизывают плазмолемму (ПЛ), связывая АКТ и КФ (1). Адгезивные гликопротеины ИНТ связываются с АКТ прямо (3, 4) или с помощью белков ТАЛ и ВИН (2, 5). Взаимодействие ИНТ с КФ осуществляется непосредственно (2, 3) или опосредованно — через молекулы ФН (4, 5).

Наиболее важные протеогликаны рыхлой волокнистой соединительной ткани включают *декорин* (связывается с коллагеном и регулирует рост его фибрилл), *верзикан* (связывает поверхность клеток компонентами межклеточного вещества), *перлекан*, связывающийся с фибронектином и опосредующий прикрепление фибробласта к компонентам межклеточного вещества), *синдекан* (связывает поверхность клетки с фибронектином), *CD44* (связывает поверхность клетки с фибронектином, ламинином и коллагеном).

Структурные гликопротеины представляют собой нефибриллярные белки, которые способствуют образованию базальных мембран, формированию фибрилл в межклеточном веществе, а также опосредуют взаимодействия между клетками и межклеточным веществом (благодаря присутствию соответствующих рецепторов на поверхности клеток). Они характеризуются разветвленной пептидной цепью, с которой связано небольшое количество простых гексоз. К наиболее важным структурным гликопротеинам относят *фибронектин*, *ламинин* и *энтактин/нидоген*.

Фибронектин — гликопротеин, синтезируемый фибробластами и другими клетками мезенхимного происхождения, а также эпителиоцитами. Он обеспечивает организацию компонентов межклеточного вещества: взаимодействует с ГАГ, связывается с коллагеном и опосредует прикрепление к нему тромбоцитов, фибробластов и других клеток, влияя на их различные функции (адгезию, подвижность, рост, синтетическую и секреторную активность).

Ламинин — гликопротеин, входящий в состав базальных мембран, связывается с молекулами коллагена IV типа и с рецепторами на поверхности клеток.

Энтактин/нидоген связывается с коллагеном IV типа и ламинином, входит в состав плотной пластинки базальной мембраны.

ВОСПАЛЕНИЕ

Координированное взаимодействие различных клеток рыхлой волокнистой соединительной ткани друг с другом и с элементами межклеточного вещества особенно отчетливо проявляется в таких важнейших взаимосвязанных процессах, как *воспаление* и *регенерация*.

Воспаление — эволюционно сформировавшаяся стереотипная защитно-приспособительная реакция на местное повреждение, которая может быть вызвана действием различных факторов — экзогенных (инфекция, травма, ожог, гипоксия и др.) или эндогенных (очаг некроза, гемостаза, отложения солей, иммунных комплексов). Биологический смысл воспаления состоит в *ликвидации* (или *отграничении* от здоровой ткани) очага повреждения и вызвавших его патогенных агентов, максимальное анатомическое *восстановление* ткани с минимальными функциональными нарушениями.

Острое воспаление продолжается от нескольких часов до нескольких суток и характеризуется преимущественным накоплением нейтрофильных Гранулоцитов и белкового экссудата в участке повреждения ткани. *Хроническое воспаление* развивается в том случае, если острая реакция не обеспечила устранения повреждающего агента. При этом происходит инфильтрация ткани моноцитами, макрофагами и лимфоцитами, пролиферация фибробластов и рост мелких кровеносных сосудов. Процесс *регенерации* тесно связан с воспалением и обычно начинается сразу же после нейтрализации повреждающего агента.

Клиническими признаками воспаления (в особенности, острого), согласно классическим описаниям, являются: *покраснение ткани (rubor)*, ее *припухлость (tumor)*, *повышение температуры (calor)*, *боль (dolor)* и *нарушение функции (functio laesa)*. Хотя воспаление по своей сути служит защитной реакцией, в некоторых случаях его проявления не адекватны выраженности действия патогенного фактора и сами способны вызвать тяжелые повреждения тканей.

Фазы воспаления

В развитии воспалительной реакции традиционно выделяют три взаимосвязанные и частично перекрывающиеся фазы:

(1) фазу альтерации, (2) фазу экссудации и (3) фазу пролиферации.

1. Фаза альтерации (от лат. *alteratio* — изменение, нарушение) характеризуется *повреждением тканей и выделением медиаторов воспаления* — комплекса биологически активных веществ, отвечающих за возникновение и поддержание воспалительных явлений. Компоненты поврежденных тканей выделяют хемотаксические факторы, в частности, деполимеризованные белково-гликозаминогликановые комплексы, свободные аминокислоты, полипептиды.

Медиаторы воспаления включают: (а) *гуморальные медиаторы*, поступающие из плазмы крови (кинины, факторы свертывания, производные комплемента) и (б) *клеточные медиаторы*, содержащиеся в цитоплазме или вырабатываемые в ответ на стимуляцию моноцитами, макрофагами, тучными клетками, Гранулоцитами, тромбоцитами, лимфоцитами и др. клетками (биогенные амины, производные арахидоновой кислоты — эйкозаноиды, лизосомальные ферменты, активные метаболиты кислорода и др.)- Характер и количество выделяемых медиаторов воспаления совместно с природой, выраженностью и распространенностью действия повреждающего фактора, определяют всю последующую картину воспалительной реакции.

2. Фаза экссудации (от лат. *exsudatio* — выпотевание) включает: (1) *изменения микроциркуляторного русла*, (2) *формирование жидкого (бесклеточного) экссудата* (3) *формирование клеточного экссудата (эмиграцию лейкоцитов)*,

(1) **Изменения микроциркуляторного русла.** Реакция сосудов в очаге воспаления начинается с кратковременного (длительностью от нескольких секунд до нескольких минут) *спазма* мелких артерий и артериол, который сменяется их расширением (позднее — также капилляров и венул. Возникает *артериальная*, а затем и *венозная гиперемия* (продолжается от нескольких часов — до нескольких суток), которая проявляется типичными местными признаками воспаления — *покраснением ткани и повышением ее температуры*. Механизм гиперемии связан с выделением вазоактивных веществ — медиаторов воспаления (гистамина, кининов, серотонина, ФАТ, лейкотриенов и др.) макрофагами, тучными клетками, базофилами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами.

(2) **Формирование жидкого (бесклеточного) экссудата.** Факторами, обеспечивающими усиленную экссудацию жидкой части крови в ткани служат:

(а) *Резкое увеличение проницаемости стенок микрососудов* (наиболее выраженное в венулах) в очаге воспаления под действием указанных медиаторов, а также микробных ферментов. Происходит в результате усиления везикулярного транспорта, а также сокращения эндотелиальных клеток с появлением щелей между ними.

(б) *Повышение гидростатического давления в сосудах* вследствие гиперемии ткани.

(в) *Увеличение осмотического и онкотического давления в очаге воспаления* (в результате альтерации тканей с расщеплением макромолекул).

Отек ткани возникает вследствие усиленной экссудации жидкой части крови в участок воспаления при снижении активности венозного оттока и лимфооттока и клинически проявляется возникновением *припухлости*. Выделение кининов и повышенное гидростатическое давление обуславливают *боль* в области очага воспаления и *нарушение функции* органа.

Экссудация способствует притоку в очаг альтерации: (а) *бактерицидных факторов* сыворотки (антител, компонентов комплемента); (б) *ИФНу* — неспецифического *противовирусного* агента; (в) *фибриногена*, превращающегося в *фибрин* (который играет роль цементирующего вещества, связывающего различные ткани, является барьером, препятствующим распространению микроорганизмов, и фактором, усиливающим их поглощение фагоцитами); (г) *фибронектина*, оказывающего на лейкоциты хемоаттрактантное и адгезивное действие.

Замедление кровотока в расширенных сосудах усугубляется *нарушениями реологических свойств крови* в результате ее сгущения и изменения состава (из-за усиленной экссудации), что способствует *маргинации* (краевому стоянию), *адгезии* и последующей *эмиграции* (выселению) *лейкоцитов*. При *резком* повреждении эндотелия проницаемость его пласта может увеличиваться столь значительно, что будет происходить выход (*диapedез*) *эритроцитов* за пределы сосудистого русла.

(3) **Формирование клеточного экссудата (эмиграция лейкоцитов).** По мере замедления кровотока активируются адгезивные взаимодействия лейкоцитов с эндотелиальными клетками (преимущественно *посткапиллярных венул*): сначала усиливается их *качение* по поверхности эндотелия, в дальнейшем оно сменяется *прочным прикреплением* лейкоцитов к эндотелию и их *распластыванием* по его поверхности. Эти процессы обуславливаются изменением экспрессии адгезивных молекул на поверхности как эндотелия сосудов, так и лейкоцитов, вызванным локальным действием цитокинов и медиаторов воспалительных реакций (см. главу 7).

После *прикрепления* к стенке микрососудов лейкоциты *мигрируют* через межклеточные промежутки в эндотелиальной выстилке и базальную мембрану за пределы сосуда. Этот процесс обычно занимает от 3 до 30 мин. (интервалы очень вариabельны). Далее они *перемещаются* по межклеточному веществу в очаг повреждения тканей под действием хемотаксических факторов.

Клеточный состав экссудата на разных сроках после альтерации определяется закономерной избирательностью и последовательностью эмиграции отдельных видов лейкоцитов в участок повреждения тканей. Он обусловлен (а) *природой повреждающего агента* (например, характером продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и веществ, образующихся в тканях под влиянием микробных ферментов); (б) *особенностями медиаторов воспаления*, выделяющихся в ответ на повреждение; (в) *дифференциальной* (меняющейся во времени) *экспрессией адгезивных молекул* на эндотелии и лейкоцитах при их

стимуляции (в значительной мере связанной с действием медиаторов воспаления). Последовательное выселение в очаг клеток различных типов соответствует тем задачам, которые каждый из них способен выполнить исходя из своих функциональных особенностей.

Нейтрофильные гранулоциты, как правило, наиболее активно выселяются в ткань на начальных этапах острого воспаления (первые 6-24 ч). Они появляются в очаге уже через 10 мин., а через 4-6 ч их содержание в нем обычно достигает пика (составляя более 90% всех клеток). Нейтрофильные гранулоциты в очаге воспаления благодаря наличию мощных антимикробных систем (см. главу 7) выполняют *фагоцитарную и микробицидную функции*, блокируя проникновение микроорганизмов в окружающие ткани внутренней среды. Продукты их распада, а также вещества, выделяющиеся из полностью или частично разрушенных микробных клеток, вызывают приток новых нейтрофилов, а позднее — моноцитов и макрофагов.

Моноциты преобладают в экссудате через 16-24 ч, их содержание в очаге максимально обычно на третьи сутки. Одновременно с ними или несколько позднее эмигрируют лимфоциты. Моноциты крови, которые интенсивно выселяются в очаг воспаления, последовательно превращаются в *незрелые*, а в дальнейшем — в *зрелые макрофаги* (см. главу 7). Макрофаги сначала концентрируются по периферии зоны повреждения, содержащей живые и погибшие нейтрофильные гранулоциты, затем проникают вглубь нее. Они активируются под действием цитокинов и микробных продуктов и фагоцитируют погибшие нейтрофилы, клеточный детрит и микроорганизмы, формируя второй ограничивающий (антимикробный) барьер. Однако роль макрофагов, очевидно, не сводится к фагоцитозу и уничтожению патогенного агента, а включает выявление его антигенных детерминант и инициацию иммунной реакции (антиген-представляющая функция).

Хроническое воспаление. Описанные защитные гуморальные и клеточные механизмы, участвующие в острой воспалительной реакции обычно устраняют патогенный фактор в течение 4-6 нед. (в большинстве случаев — за 1.5-2 нед.). Если этого не происходит в указанные сроки, то говорят о том, что воспалительный процесс приобретает хроническое течение. По мнению ряда авторов, в некоторых случаях воспаление изначально может развиваться как хроническое. *При хроническом воспалении* в очаге численно преобладают *макрофаги и лимфоциты*, которые часто образуют компактные скопления — *гранулемы*. Макрофаги в очаге хронического воспаления способны преобразовываться: сливаясь друг с другом, они формируют *гигантские многоядерные клетки*, а дифференцируясь в элементы, специализированные на секреции различных регуляторных веществ, превращаются в *эпителиоидные клетки* (см. главу 7). Хроническое воспаление может нередко иметь очень длительное течение, так как клетки, образующие его очаги (макрофаги, лимфоциты, фибробласты, Гранулоциты и др.), выделяют различные стимулирующие факторы, способствующие его *самоподдержанию*.

3. Фаза пролиферации (продуктивная фаза, или фаза репарации). Макрофаги, лимфоциты и другие клетки, инфильтрирующие очаг воспаления, выделяют ряд биологически активных веществ (фибронектин, ИЛ-1, ФНО, ТФРР, ТФР(3 и др.), которые вызывают: (1) хемотаксис, пролиферацию и стимуляцию синтетической активности *фибробластов*, (2) активацию образования и роста сосудов (*ангиогенез*).

В результате привлечения в очаг воспаления фибробластов, их усиленной пролиферации и активной синтетической деятельности, а также быстрому разрастанию мелких сосудов формируется богато васкуляризованная молодая рыхлая волокнистая соединительная ткань с высоким содержанием различных клеточных элементов — *грануляционная ткань*. В этой ткани постепенно откладывается все большее количество коллагеновых волокон и она со временем из рыхлой преобразуется в плотную, которая формирует рубец.

Благодаря использованию методов *тканевой инженерии* получены культуры интенсивно пролиферирующих и синтетически активных фибробластов человека, которые вводят в плохо заживающие кожные раны. После трансплантации такие клетки обеспечивают активную выработку межклеточного вещества, заполняющего раневой дефект; одновременно их секреторные продукты стимулируют процессы регенерации поврежденной эпителиальной ткани. Тем самым удается достичь высокого клинического эффекта заживления ран.

Чрезмерному отложению коллагена и других компонентов межклеточного вещества препятствуют: (1) гибель значительного количества активных фибробластов механизмом апоптоза по мере созревания ткани, (2) снижение синтетической активности оставшихся фибробластов, (3) повышение коллагенолитической активности фибробластов и макрофагов. В перестройке рубца и его частичной инволюции принимают участие также Гранулоциты (например, эозинофилы), лимфоциты и тучные клетки.

Роль рыхлой волокнистой соединительной ткани в регенерации различных органов и тканей неоднозначна. При гибели участка органа вследствие каких-либо патологических процессов имеющаяся в органе рыхлая волокнистая соединительная ткань активно реагирует на повреждение и способна, разрастаясь и преобразуясь в соответствии с описанной выше последовательностью, заполнять участки погибшей функционально ведущей ткани органа. Такая *регенерация органа* называется *неполной (заместительной)*, поскольку соединительная ткань лишь замещает ранее имевшуюся ткань, но не может компенсировать ее утраченную функцию.

Если поврежденная функционально ведущая ткань органа неспособна к регенерации на тканевом и клеточном уровнях, то соединительная ткань играет в целом полезную роль, замещая образующийся дефект и связывая ее

неповрежденные участки. Так, при инфаркте миокарда, вызванном острым нарушением кровоснабжения отдельного участка сердечной мышцы, на месте погибшей и неспособной к регенерации сердечной мышечной ткани возникает *соединительнотканый рубец*, который обеспечивает целостность мышечной оболочки сердца. Однако этот участок миокарда функционально неполноценен, поскольку он не обеспечивает необходимой *сократительной функции*. Более того, при значительных размерах рубца он может постепенно мешковидно растягиваться (вследствие высокого давления в камерах сердца), формируя *аневризму сердца* (от греч. *aneurumo* — расширение), которая со временем истончается и в конечном итоге разрывается, вызывая мгновенную смерть больного.

Если функционально ведущая ткань органа способна к регенерации на тканевом и клеточном уровнях, то быстро разрастающаяся волокнистая соединительная ткань во многих случаях может препятствовать нормальному течению этого процесса. Так, опережая восстановление функционально ведущих тканей и формируя рубцы, она способна нарушать регенерацию нервов, скелетных мышц и стенки полых органов, содержащих гладкую мышечную ткань (например, матки, маточной трубы, мочеоточника, кишки).

Соединительнотканые рубцы, возникающие в различных органах после повреждений, могут изменить их архитектуру, деформировать, сузить просвет (вплоть до его полной облитерации), вызвать смещение (при образовании спаек в плевральной, брюшной полости или сердечной сумке), нарушить кровоснабжение и иннервацию. Рубцовые изменения клапанов сердца способны полностью нарушить его функцию.

ПЛОТНАЯ ВОЛОКНИСТАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

Плотная волокнистая соединительная ткань образована теми же компонентами, что и рыхлая волокнистая соединительная ткань, отличаясь от нее (1) очень *высоким содержанием волокон* (преимущественно коллагеновых), формирующих *толстые пучки* и занимающих основную часть объема ткани, (2) *малым количеством основного аморфного вещества* в составе межклеточного вещества (3) *сравнительно низким содержанием клеточных элементов* и (4) *преобладанием одного (главного) типа клеток — фиброцитов* — над остальными (особенно в плотной оформленной ткани).

Главное свойство плотной волокнистой соединительной ткани — *очень высокая механическая прочность* — обусловлено присутствием мощных пучков коллагеновых волокон. Ориентация этих волокон соответствует направлению действия сил, вызывающих деформацию ткани.

Плотная волокнистая неоформленная соединительная ткань характеризуется *неупорядоченным* расположением пучков коллагеновых волокон в трех различных плоскостях, которые переплетаются между собою, формируя *трехмерную сеть* (рис. 10-10). Последняя обеспечивает прочность ткани при воздействии деформирующих сил любой направленности. Помимо коллагеновых волокон, имеются также и эластические, также формирующие трехмерную сеть. Содержание основного аморфного вещества невелико, клетки немногочисленны. Среди клеток преобладают *фибробласты и фиброциты*, но встречаются и другие клеточные элементы (тучные клетки, гистиоциты, лейкоциты). Малодифференцированные элементы сосредоточены в тонких прослойках рыхлой волокнистой ткани, окружающих сосуды. Такая ткань образует *глубокий (сетчатый) слой дермы* (соединительнотканной части кожи), *капсулы* различных органов. Ткань, образующая капсулы, отличается более упорядоченным расположением коллагеновых волокон (преимущественно параллельно поверхности органа), чем в сетчатом слое дермы, благодаря чему отчасти напоминает плотную волокнистую оформленную соединительную ткань.

Плотная волокнистая оформленная соединительная ткань содержит толстые пучки коллагеновых волокон, располагающиеся *параллельно друг другу* (в направлении действия нагрузки), которые связаны небольшим количеством основного аморфного вещества (рис. 10-11). Между ними специальными красителями можно выявить тонкие сети эластических волокон. Содержание клеток невелико; среди них подавляющее большинство составляют *фибробласты*. Описанное строение имеет ткань, образующая *сухожилия, связки, фасции и апоневрозы*.

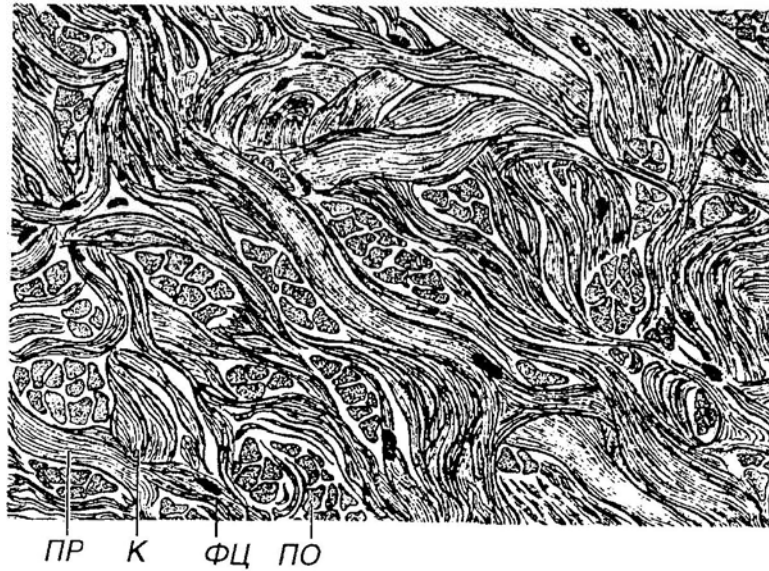


Рис. 10-10. Плотная волокнистая неоформленная соединительная ткань (сетчатый слой дермы). Основной объем в ткани занимают толстые пучки коллагеновых волокон, идущие в различных направлениях и переплетающиеся между собой. На срезе видны продольные (ПР), поперечные (ПО) и косые (К) сечения пучков коллагеновых волокон. Клетки — фиброциты (ФЦ) — немногочисленны.

Сухожилия представляют собой удлиненные цилиндрические или уплощенные образования, которые связывают поперечнополосатую соматическую мышцу с костью. Они образованы плотно упакованными параллельными пучками коллагеновых волокон, между которыми располагаются ряды *фиброцитов*, которые именуют также *сухожильными клетками*, или *тендиноцитами* (от лат. tendo — сухожилие). Последние характеризуются удлиненными ядрами, ориентированными вдоль оси сухожилия (параллельно коллагеновым пучкам), и слабо оксифильной цитоплазмой, трудно различимой на уровне светового микроскопа. Периферические участки цитоплазмы образуют уплощенные пластинчатые отростки, охватывающие пучки коллагеновых волокон. На поперечных срезах сухожилия его клетки имеют звездчатую форму; специальными исследованиями показано, что своими отростками они латерально контактируют друг с другом, формируя типичные щелевые соединения, которые связывают клетки электрически и химически. При этом фиброциты образуют единую систему (подобную той, что объединяет остециты в костной ткани — см. главу 12). Так как клеточные отростки посредством интегринов связаны с коллагеновыми волокнами, малейшие изменения нагрузки передаются на клетки и влияют на активность их синтетических процессов, регулируя выработку компонентов межклеточного вещества.

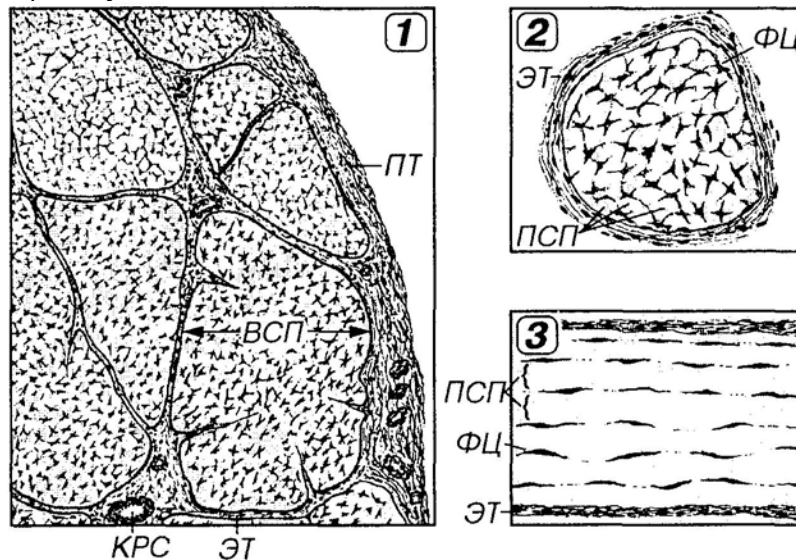


Рис. 10-11. Плотная волокнистая оформленная соединительная ткань (сухожилие). 1 — поперечный разрез сухожилия (третичного сухожильного пучка), 2 — поперечный и 3 — продольный разрез вторичного сухожильного пучка. ПСП — первичные сухожильные пучки, ФЦ — фиброциты. ВСП — вторичные сухожильные пучки, ЭТ — эндотендий, КРС — кровеносные сосуды, ПТ — перитендий.

Сухожилие как орган включает: (1) компоненты, образованные плотной волокнистой соединительной тканью — *пучки коллагеновых волокон* различных порядков с расположенными между ними *фиброцитами*; (2) оболочки (прослойки) из рыхлой и плотной неоформленной соединительных тканей, окружающие пучки коллагеновых волокон и несущие кровеносные сосуды и нервы. В сухожилии выделяют *первичные, вторичные и третичные сухожильные пучки* (см. рис. 10-6 и 10-11).

Первичные сухожильные (коллагеновые) пучки (пучки первого порядка) располагаются между рядами фиброцитов.

Вторичные сухожильные (коллагеновые) пучки (пучки второго порядка) образованы группой первичных пучков, окруженных снаружи оболочкой из рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани — *эндотендинием*, в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды и нервные волокна.

Третичные сухожильные (коллагеновые) пучки (пучки третьего порядка) состоят из нескольких вторичных пучков, которые окружены снаружи оболочкой из плотной волокнистой неоформленной соединительной ткани — *перитендинием*, отдающего вглубь сухожилия прослойки эндотендиния.

Сухожилие в целом может представлять собой третичный пучок, в некоторых случаях оно складывается из нескольких третичных пучков, окруженный общей оболочкой — *эпитендинием*.

Связки соединяют кости друг с другом и по строению сходны с сухожилиями, отличаясь от них несколько менее строго ориентированным расположением коллагеновых волокон. В большинстве связок преобладают коллагеновые волокна, однако в некоторых из них (желтые связки, соединяющих позвонки, голосовые связки, а также подвешивающая связка полового члена) функционально ведущими элементами служат толстые пучки *эластических волокон*, разделенные тонкими прослойками коллагеновых волокон и рядами фиброцитов. Такие связки называют *эластическими*.

Фасции и апоневрозы также образованы плотной волокнистой соединительной тканью, в которой пучки коллагеновых волокон и фиброциты располагаются в виде пластин (мембран). В каждой пластине волокна располагаются параллельно друг другу, но они могут менять свое направление в различных пластинах.

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ СО СПЕЦИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Соединительные ткани со специальными свойствами включают *жировую, ретикулярную, слизистую и пигментную ткани*. Они выполняют ряд важных специализированных функций и (за исключением широко распространенной в организме жировой ткани) характеризуются строго определенной топографией. Эти ткани родственны волокнистым соединительным тканям, причем их клетки способны вырабатывать межклеточное вещество, содержащее волокна. Более того, ряд клеток, численно преобладающих в отдельных видах этих тканей (например, жировые и пигментные клетки), в умеренном количестве могут встречаться в качестве нормальных компонентов и в рыхлой волокнистой соединительной ткани. Клетки соединительных тканей со специальными свойствами, вырабатывающие волокна, по своему происхождению, строению и функциям близки фибробластам. Даже столь морфологически несхожие с фибробластами зрелые жировые клетки развиваются из фибробластоподобных предшественников, вновь превращаясь в них после утраты жировых включений (при голодании).

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Жировая ткань представляет собой особую разновидность соединительных тканей со специальными свойствами, в которой основной объем занимают жировые клетки — *адипоциты* (от лат. *adeps* — жир и *cytos*, или *kytos* — клетка). Она повсеместно распространена в организме и составляет в норме около 15-20% массы тела у мужчин и порядка 20-25% — у женщин. Абсолютная масса жировой ткани (10-20 кг у здорового человека) способна резко изменяться при патологических состояниях. При ожирении (которым страдает в развитых странах не менее 30% взрослого населения) она увеличивается до 40-100 кг и более, при голодании или нервной анорексии (потере аппетита) — может снижаться до 3% нормального уровня. Аномалии содержания и распределения жировой ткани связаны с рядом генетических нарушений и эндокринных расстройств и нередко служат диагностически важными признаками заболеваний.

Функции жировой ткани:

1. Энергетическая (трофическая) — благодаря накоплению липидов, служащих в организме резервными источниками энергии (легко формируются в периоды избыточного питания и обеспечивают необходимые потребности организма в периоды голодания).

2. Опорная, защитная и пластическая — жировая ткань полностью или частично окружает различные органы (почки, глазное яблоко, лимфатические узлы, сосудисто-нервные пучки, суставы и др.) и заполняет пространства между ними; смягчая удары, она защищает их от возможных механических травм, служит опорным и фиксирующим элементом (резкое похудание, например, может привести к смещению почек). Она замещает ткань некоторых органов после их инволюции (тимуса, молочной железы, костного мозга).

3. Теплоизолирующая — жировая ткань обладает свойствами теплоизолятора, благодаря чему она препятствует чрезмерной потере тепла организмом (что особенно важно для человека, в отличие от животных, лишенного шерсти). С этим ее свойством, вероятно, связано то, что у северных народов, например, подкожная жировая клетчатка обычно лучше развита, чем у живущих в средней полосе.

4. Теплопродуцирующая — часть энергии, образованной вследствие окисления энергоемких молекул жиров, превращается в тепло. Один из видов жировой ткани (бурая жировая ткань — см. ниже) специализирован на выработке значительного количества тепла в результате преобразования в него почти всей полученной при окислении жиров энергии, отчего такую ткань называют "химической печкой".

5. Регуляторная (в процессах миелоидного кроветворения) — жировые клетки входят в состав стромального компонента красного костного мозга, формируя микроокружение развивающихся форменных элементов крови, обеспечивая их питательными веществами и воздействуя на них факторами роста. Изменяя свой объем, жировые клетки влияют на давление внутри мелких костных полостей, содержащих красный костный мозг, и тем самым участвуют в регуляции скорости миграции созревших элементов в сосуды.

6. Деponирующая — жировая ткань накапливает жирорастворимые витамины (А, D, E, К) и служит крупным депо стероидных гормонов (особенно эстрогенов — женских половых гормонов).

7. Эндокринная — синтезирует эстрогены и гормон, регулирующий потребление пищи — лептин.

Классификация жировой ткани

У млекопитающих, включая человека, имеются два вида жировой ткани — *белая и бурая*, которые различаются по цвету (что отражено в их названиях), распределению в организме, метаболической активности, строению образующих их клеток (*адипоцитов*) и степени кровоснабжения.

БЕЛАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Белая жировая ткань является преобладающим видом жировой ткани у человека. Она нередко имеет желтоватый оттенок из-за высокого содержания каротиноидов, растворенных в жировой капле адипоцитов.

Распределение белой жировой ткани в организме неравномерно: она образует скопления, которые подразделяются на поверхностные и глубокие. *Поверхностные скопления* располагаются преимущественно подкожно и образуют *гиподерму* (слой подкожной жировой клетчатки — от греч. *hupo* — под и *derma* — кожа). *Глубокие (висцеральные) скопления* белой жировой ткани сосредоточены в области сальника, брыжейки кишки, в забрюшинном пространстве.

Половые различия распределения жировой ткани в организме (у мужчин преимущественно в верхней половине тела, у женщин — в нижней) обуславливают характерные половые особенности контуров фигуры. Они возникают под влиянием половых гормонов при половом созревании, до которого топография жировой ткани у мальчиков и девочек сходна.

ГИСТОГЕНЕЗ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Жировая ткань в эмбриогенезе развивается из *мезенхимы*; наиболее ранним предшественником адипоцитов служат малодифференцированные фибробласты (фибробластоподобные клетки), лежащие по ходу мелких кровеносных сосудов. Они превращаются в *преадипоциты*, которые прекращают деление и постепенно преобразуются в *адипоциты* (рис. 11-1). В ходе дифференцировки в цитоплазме преадипоцитов появляются ферменты, ответственные за синтез липидов (главным маркером этого превращения служит *липопротеиновая липаза*), и скопления гликогена, а позднее образуются мелкие *липидные капли*. В дальнейшем мелкие капли сливаются друг с другом, образуя одну крупную каплю, смещающую остальную часть цитоплазмы и ядро к периферии. Клетки утрачивают отростки и приобретают сферическую форму; щелевые соединения между ними исчезают.

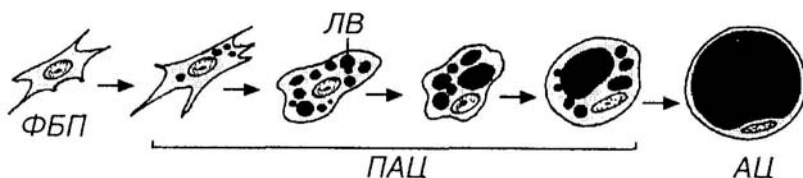


Рис. 11-1. Образование клеток белой жировой ткани из фибробластоподобного предшественника (ФБП) путем постепенного накопления липидных включений (ЛВ). При липогенезе формируются отдельные жировые капли, которые сливаются в единую, оттесняющую ядро и большую часть органелл к одному из полюсов. Клетка приобретает перстневидное строение. Предполагается, что при голодании, вызывающем усиление процессов липолиза, возможны обратные морфологические преобразования с формированием множественных жировых капель из одной и последующим их уменьшением и исчезновением. ПАЦ — преадипоциты, АЦ — адипоцит.

Дифференцировка адипоцитов связана с перестройкой цитоскелета и изменением синтеза около 100 белков. В частности, угнетается синтез коллагенов I и III типов и фибронектина, усиливается продукция коллагенов IV и VI типов и других белков (энтактина и нидогена), которые участвуют в биогенезе базальной мембраны. Сходный процесс происходит в адипоцитах, которые утратили липидные включения в результате длительного голодания (и приняли вид фибробластоподобных клеток), когда они вновь накапливают липиды после возвращения к нормальному питанию.

В ходе развития размер отдельных адипоцитов увеличивается в 7-10 раз, а масса всей жировой ткани — в 300-1000 раз. Особенно интенсивно накопление жировой ткани происходит в последний триместр беременности, поэтому ее слабое развитие у новорожденного служит одним из признаков недоношенности. С возрастом число мелких адипоцитов снижается, а крупных — нарастает. Изменения объема жировой ткани в отдельных участках тела после полового созревания связаны с появлением регионарных различий в чувствительности адипоцитов к гормональным влияниям, обуславливающим их гипертрофию. В старческом возрасте объем жировой ткани нередко падает.

Регуляция дифференцировки адипоцитов из предшественников осуществляется *гормоном роста (ГР) гипофиза, тиреоидными гормонами и инсулиноподобным фактором роста-1*. Нормальное развитие адипоцитов обеспечивается также их адгезивными взаимодействиями с другими клетками и компонентами межклеточного вещества (коллагеном, фибронектином), оказывающими влияние на их мембранные рецепторы и цитоскелет (через интегрин).

СТРОЕНИЕ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Белая жировая ткань состоит из *долек* (компактных скоплений адипоцитов), разделенных тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, несущими кровеносные сосуды и нервы (рис. 11-2). Кровеносные капилляры и отдельные нервные волокна проникают внутрь долек, располагаясь в узких щелевидных пространствах между адипоцитами. Хотя адипоциты занимают основную часть объема жировой ткани, они составляют, по разным оценкам, лишь 20-60% числа ее клеток. Остальная часть приходится на клетки-предшественники адипоцитов, макрофаги, клетки сосудов и лейкоциты крови. *Общее число адипоцитов в жировой ткани человека* составляет $20-30 \times 10^9$ клеток; при ожирении оно может достигать 100×10^9 клеток. *Химически* белая жировая ткань на 60-85% представлена липидами, на 5-30% — водой и на 2-3% — белками.

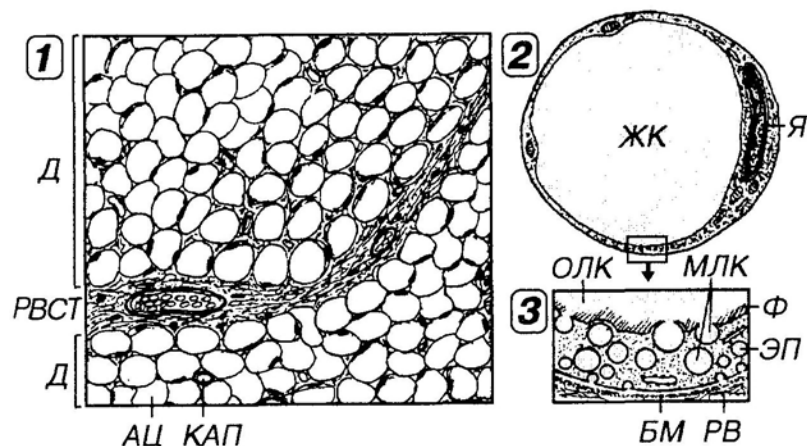


Рис. 11-2. Структура белой жировой ткани. 1 — дольки (Д) жировой ткани, разделенные прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ) с кровеносными сосудами и нервами. Внутри Д между адипоцитами (АЦ) располагаются малодифференцированные клетки, макрофаги, кровеносные капилляры (КАП) и нервные волокна. 2 — зрелый адипоцит, содержащий одну крупную жировую каплю (ЖК), которая занимает большую часть объема цитоплазмы. Уплотненное ядро (Я) смещено к краю клетки вместе с тонким ободком окружающей его цитоплазмы. 3 — участок цитоплазмы адипоцита с многочисленными эндоцитозными пузырьками (ЭП) и мелкими липидными каплями (МЛК), сливающимися с основной (ОЛК), которая, окружена тонкими филаментами (Ф). Снаружи адипоцит покрыт базальной мембраной (БМ), в которую вплетаются ретикулярные волокна (РВ).

Адипоциты — крупные (диаметром от 25-50 до 150-250 мкм) клетки сферической формы, которые в жировых дольках, плотно прилегая друг к другу, нередко приобретают форму многогранников.

Ядро адипоцита уплощено и смещено к краю клетки вместе с тонким ободком окружающей его цитоплазмы (см. рис. 11-2). Оно содержит умеренно конденсированный хроматин.

Цитоплазма адипоцита содержит одну крупную жировую каплю, занимающую основную часть (до 95-98%) ее объема (по этой причине адипоциты белой жировой ткани называют *однокапельными*). Остальная часть цитоплазмы образует тончайший ободок, окружающий жировую каплю и расширяющийся до уплощенного полулуния в участке вокруг ядра, где расположена большая часть органелл адипоцита. Цитоплазма характеризуется развитой аЭПС, многочисленными пиноцитозными пузырьками, мелким комплексом Гольджи, небольшим количеством митохондрий, промежуточных филаментов. Обнаруживаются мелкие липидные капли, сливающиеся с основной, которая, по мнению одних авторов, окружена мембраной, а по данным других — тонкими (5-10 нм) филаментами.

При стандартных методах обработки гистологического материала липиды, находящиеся в жировой капле, растворяются спиртами и ксилолом, в результате чего адипоцит приобретает вид перстня или пустого пузырька с одним утолщенным краем (в области расположения ядра и основных органелл). Для выявления липидов на гистологических препаратах используются специальные методы фиксации и проводки материала, обеспечивающие их сохранение, а также окраски срезов (наиболее часто — суданом черным или суданом III).

Плазмолемма содержит многочисленные инвагинации (ямки), отражающие процессы формирования эндоцитозных пузырьков, а также соответствующие участкам слияния мембраны экзоцитозных пузырьков. Каждый адипоцит снаружи окружен *базальной мембраной*, в которую вплетаются ретикулярные волокна (образованы коллагеном III типа). Адипоциты обладают рецепторами нейромедиаторов (в частности, норадреналина), а также различных гормонов, которые влияют на новообразование и разрушение липидов (см. ниже).

ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Жиры, как трофические материалы, обладают преимуществами по сравнению с белками и углеводами — малым весом и небольшим объемом (в расчете на единицу энергии, получаемой при метаболических превращениях). Жировая ткань у среднего человека содержит 80% энергетических запасов тела. Она обеспечивает примерно 40-дневную потребность в энергии, а у лиц с ожирением — до годовой и более.

Ранее принятые взгляды на жировую ткань, лишь как на место сосредоточения инертных запасов жиров, накапливаемых в периоды усиленного питания и в дальнейшем используемых в качестве энергетических ресурсов в периоды голодания, в настоящее время полностью пересмотрены. Они уступили место представлениям, согласно которым *жировая ткань обладает высокой метаболической активностью, а запасы ее липидов непрерывно динамично обновляются*. Поддержание сравнительно постоянной массы жировой ткани обеспечивается равновесием между процессами отложения жиров (*липогенеза*) и их мобилизации (*липолиза*).

Отложение жиров в жировой ткани (липогенез)

Липиды, которые накапливаются в адипоцитах человека, представлены, главным образом (на 90-99%), *триглицеридами (триацилглицеролами)*, т.е. являются эфирами жирных кислот и глицерина (глицерола). При температуре тела они находятся в жидком состоянии.

Источниками обновления липидов жировой ткани служат:

(1) *хиломикроны* (от греч. *chylos* — сок и *mikros* — мелкий) — частицы диаметром 50-1000 нм, образующиеся в эпителиальных клетках кишки (энтероцитах) после всасывания продуктов гидролиза жиров из просвета кишки (рис. 11-3). Хиломикроны транспортируются в лимфу, оттекающую от кишки, и в плазму крови;

(2) *липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП)*, которые синтезируются клетками печени (*гепатоцитами*) и транспортируются сывороткой крови. Они представляют собой частицы диаметром 30-90 нм и, подобно хиломикронам, состоят из *центральной липидной части*, окруженной оболочкой из молекул фосфолипидов, холестерина (холестерола), в которую погружены молекулы белка — *аполипопротеина*. Последние синтезируются в грЭПС и включаются в молекулу липопротеинов в аЭПС. Липопротеины транспортируются через комплекс Гольджи, где к ним присоединяются углеводные компоненты;

(3) *триглицериды (триацилглицеролы)*, синтезируемые из углеводов самими адипоцитами, которые гидролизуются до свободных жирных кислот перед выделением в кровь.

Хиломикроны и ЛОНП подвергаются гидролизу с отщеплением *триглицеридов* (основная форма депонирования жирных кислот) в кровеносных капиллярах жировой ткани благодаря активности фермента *липазы липопротеинов (липопротеиновой липазы)*. Этот фермент синтезируется адипоцитами и транспортируется в капилляры жировой ткани, где он встраивается в плазмолемму эндотелиоцитов, обращенную в просвет сосуда. Жирные кислоты, полученные при гидролизе липопротеинов, транспортируются через цитоплазму эндотелиальных клеток в межклеточное пространство, откуда захватываются адипоцитами. В цитоплазме адипоцитов (в аЭПС) жирные кислоты связываются с α -глицерофосфатом (процесс *реэстерификации*), образуя *триглицериды (нейтральные жиры)*, которые транспортируются в жировую каплю.

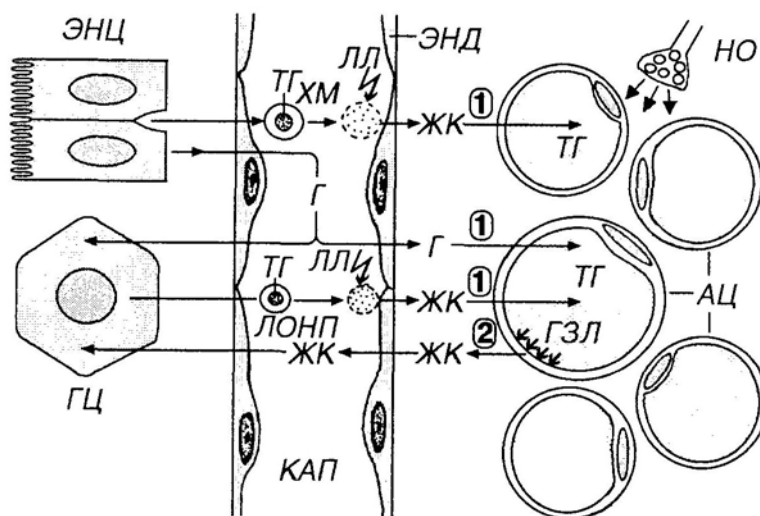


Рис. 11-3. Процессы отложения (1) и мобилизации (2) жиров в жировой ткани. Энтероциты (ЭНЦ) всасывают продукты расщепления жиров из просвета кишки и ресинтезируют их с образованием триглицеридов (ТГ), которые транспортируются в лимфу, а в дальнейшем в кровь в виде хиломикронов (ХМ). ХМ расщепляются в эндотелии (ЭНД) кровеносных капилляров (КАП) ферментом липопротеиновой липазой (ЛЛ) с выделением жирных кислот (ЖК), которые переносятся в цитоплазму адипоцитов (АЦ) и после реэстерификации образуют ТГ, транспортирующиеся в жировую каплю. ТГ в АЦ могут синтезироваться из глюкозы (Г). Гепатоциты (ГЦ) захватывают ЖК из крови или синтезируют их из Г, образуя ТГ, которые транспортируются в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Гидролиз ЛОНП посредством ЛЛ приводит к образованию ЖК, которые переносятся в цитоплазму АЦ, образуя ТГ. При липолизе ТГ расщепляются ферментом гормонально-зависимой липазой (ГЗЛ) и в виде ЖК транспортируются в кровь. Липолиз стимулируется норадреналином, который выделяется из нервных окончаний (НО), диффундирует в пространства между АЦ и связывается с рецепторами на их плазмолемме.

Регуляция поглощения глюкозы жировой тканью и синтеза ею жиров из углеводов осуществляется рядом факторов, главным из которых служит **инсулин**. Этот гормон угнетает также выделение свободных жирных кислот жировой тканью, ингибируя активность особого фермента, осуществляющего расщепление жиров, — **гормонально-зависимой липазы (липазы триглицеридов)**. Жировая ткань очень чувствительна к действию инсулина и является, по-видимому, главной тканью-мишенью этого гормона. **В отсутствие инсулина (при сахарном диабете)** отмечаются повышенные уровни глюкозы, неэстерифицированных жирных кислот и липопротеинов в крови, снижение утилизации глюкозы. У таких больных главным источником энергии становятся не углеводы, а жиры.

Мобилизация жиров (липолиз)

Мобилизация жиров (липолиз) в жировой ткани осуществляется посредством **нейрального и гуморального механизмов**, в результате деятельности которых происходит выделение **жирных кислот и глицерина** в кровь. Расщепление жиров обеспечивается **гормонально-зависимой липазой**, которая активируется аденилатциклазой (путем образования цАМФ) при стимуляции ткани нейромедиаторами и гормонами.

Нейральная регуляция липолиза. Хотя нервные волокна, обеспечивающие иннервацию жировой ткани, по мнению многих исследователей, являются чисто сосудодвигательными, их стимуляция приводит к липолизу. Предполагают, что **норадреналин** выделяется многочисленными окончаниями постганглионарных симпатических нервных волокон (входящих в

состав периваскулярных нервных сплетений), распространяется по межклеточным промежуткам и связывается с рецепторами на плазмолемме адипоцитов. Норадреналин воздействует на адипоциты и как гормональный фактор, диффундируя из крови. Активность липолиза увеличивается в несколько раз в период между приемами пищи.

Гормональная регуляция липолиза. Липолиз в жировой ткани стимулируется большим числом гормонов. К *липолитическим гормонам*, наряду с норадреналином (обладающим у человека наиболее выраженным эффектом), относятся гипофизарные гормоны: адренокортикотропный (АКТГ), тиреотропный (ТТГ), меланоцитостимулирующий (МСГ), липотропный (ЛПГ), лютеинизирующий (ЛГ) и гормон роста (ГР). Рецепторы этих гормонов располагаются на плазмолемме адипоцитов. При взаимодействии указанных гормонов с соответствующими рецепторами происходит усиление выработки цАМФ, который в адипоцитах повышает активность *гормонально-зависимой липазы*. Этот фермент разлагает накопленные триглицериды на жирные кислоты и глицерин (глицерол), которые выделяются в кровоток. Для оптимального течения липолиза требуется присутствие гормонов коркового вещества надпочечников (глюкокортикоидов) и щитовидной железы (тиреоидных гормонов). Чувствительность жировой ткани к липолитическим факторам с возрастом снижается.

Жировая ткань при ожирении и голодании

А. Жировая ткань при ожирении

Структурно-функциональные особенности жировой ткани при ожирении. В течение длительного времени считали, что количество адипоцитов в организме устанавливается в раннем детстве и не меняется в течение жизни. Поэтому предполагали, что увеличение массы жировой ткани при избыточном питании у взрослого человека происходит только вследствие нарастания объема (*гипертрофии*) адипоцитов. Этот механизм действительно характерен для большинства (примерно 80%) случаев ожирения, при которых отмечается положительная корреляция между массой тела и размерами адипоцитов. Установлено, однако, что при некоторых, наиболее тяжелых, формах ожирения, развивающихся в молодом возрасте (20% всех случаев), происходит не только гипертрофия адипоцитов, но и *увеличение их числа (гиперплазия)*. Число адипоцитов при *гиперпластической форме ожирения* может увеличиваться в 3-4 раза по сравнению с таковым у индивидуумов с нормальной массой тела. Это обусловлено, вероятно, вовлечением мало-дифференцированных предшественников в процесс дифференцировки, завершающийся их превращением в адипоциты.

Топографические особенности отложения жировой ткани при ожирении. Увеличение массы жировой ткани при ожирении может происходить по *гиноидному* (от греч. *gune* — женщина) или *андроидному* (от греч. *andros* — мужчина) типам (т.е. в участках нормального преобладания этой ткани в нижних или верхних частях тела — см. выше). Установлено, что гиноидное ожирение не связано с повышенным риском развития различных заболеваний. Напротив, андроидное ожирение (которое может наблюдаться и у женщин), особенно при преобладании висцерального жира над подкожным, очень часто сочетается и причинно связано с рядом тяжелых заболеваний (ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, инсультом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью).

Б. Жировая ткань при голодании

Структурно-функциональные особенности жировой ткани при голодании. Снижение массы тела человека в результате лечебного или вынужденного голодания сопровождается падением массы жировой ткани. Этот процесс обусловлен усилением липолиза и угнетением липогенеза, что приводит к резкому уменьшению объема адипоцитов при сохранении их общего числа в жировой ткани. Адипоциты при этом претерпевают выраженные структурно-функциональные преобразования. Единая жировая капля в их цитоплазме при мобилизации жира распадается на несколько сравнительно крупных, которые в дальнейшем становятся все более мелкими и исчезают. Адипоциты постепенно уменьшаются в размерах, из сферических становятся отростчатыми или веретеновидными и приобретают сходство с фибробластоподобными клетками. При возобновлении нормального питания они вновь быстро накапливают липиды и, увеличиваясь в размерах, превращаются в типичные адипоциты. Этим объясняется часто отмечаемое быстрое восстановление повышенной массы тела после отмены лечебной диеты или голодания.

Топографические особенности реакции жировой ткани на голодание. Мобилизация жиров при голодании неодинаково затрагивает различные участки жировой ткани: в первую очередь, она отмечается в подкожных, брыжеечных и ретроперитонеальных ее скоплениях. При этом крупные адипоциты быстрее теряют липиды, чем более мелкие. Жировая ткань на ладонях, подошвах и в ретроорбитальных участках очень резистентна к процессам липолиза даже при длительном голодании. Это способствует сохранению ее опорной и пластической функции.

Репродуктивные расстройства (в особенности, у женщин) сопровождают потерю жировой ткани при голодании (или при усиленной мышечной нагрузке, например, у спортсменов). Так, снижение массы жировой ткани, на величину, превышающую 30%, вызывает дисфункцию системы гипоталамус-гипофиз-яичники и обуславливает подавление менструального цикла и бесплодие. Предполагают, что биологический смысл этого явления (многократно описанного и у животных) заключается в выключении репродуктивной функции в отсутствие достаточных запасов питательных веществ, необходимых для обеспечения беременности и выкармливания потомства. В определенной степени, это явление может быть связано и с подавлением эндокринной функции жировой ткани.

Эндокринная функция жировой ткани

Жировая ткань вырабатывает два вида гормонов: *половые стероидные гормоны* (преимущественно эстрогены) и гормон, регулирующий потребление пищи — *лептин*.

Выработка эстрогенов. Установлено, что жировая ткань не только накапливает женские половые гормоны (эстрогены) но способна и синтезировать их благодаря высокой активности фермента *ароматазы*. В частности, жировая ткань служит *главным источником эстрогенов у мужчин и пожилых женщин*. Активность ароматазы в жировой ткани повышается с возрастом и при ожирении; она *неодинакова* в различных участках жировой ткани и более чем в 10 раз выше в области бедер и ягодиц по сравнению с тканью на животе и груди. Экспрессия ароматазы регулируется посредством паракринных и аутокринных механизмов, связанных с секрецией цитокинов. Способность жировой ткани активно продуцировать эстрогены может играть существенную роль и в патологии: установлено, например, что благодаря этому свойству жировая ткань, окружающая опухоль молочной железы, оказывает стимулирующее влияние на ее рост.

Выработка лептина. Баланс энергии в организме в физиологических условиях регулируется центрами, расположенными в гипоталамусе. В частности, его вентромедиальное ядро рассматривается как центр насыщения, повреждение которого вызывает ожирение. Гипоталамус контролирует активность *гормональной системы регуляции потребления пищи*, основным компонентом которой является пептидный гормон *лептин*, взаимодействующий с гипоталамическим *нейропептидом Y (NPY)*.

Лептин (от греч. leptos — тонкий) — пептидный "фактор насыщения" (открыт в 1994 г.), вырабатываемый жировой тканью и способствующий поддержанию постоянства ее массы в организме. Он оказывает действие на уровне гипоталамуса, вызывает ощущение сытости и снижает потребление пищи.

Неуропептид Y (NPY) усиливает потребление пищи, стимулирует секрецию инсулина и накопление жира в адипоцитах. Инсулин индуцирует выделение лептина, который, в свою очередь, угнетает секрецию NPY и потребление пищи.

При голодании потеря массы тела (а, следовательно, и жировой ткани) вызывает *снижение уровня лептина*, снимая его тормозящее влияние на гипоталамус и приводя к *усиленной секреции NPY* и развитию реакции на голодание. Последняя включает повышенное потребление пищи, снижение температуры тела, энергетических затрат, угнетение репродуктивной функции и усиление активности парасимпатической нервной системы. Совокупность этих изменений приводит к последующему восстановлению массы тела и жировой ткани.

Недостаточная выработка лептина или дефект лептинового рецептора в гипоталамусе быстро приводят к развитию *ожирения*. Последний механизм более характерен для ожирения у человека, которое чаще протекает на фоне повышенного уровня лептина, хотя описаны случаи ожирения и при сниженной продукции лептина. Уровни лептина в норме прямо пропорциональны массе тела (и содержанию жировой ткани); они несколько выше у женщин, чем у мужчин.

БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Бурая жировая ткань содержится у человека в небольшом количестве и, в отличие от белой жировой ткани, сосредоточена лишь в нескольких четко очерченных участках тела (между лопаток, в подмышечных впадинах, на задней поверхности шеи и между ее сосудами, в воротах почек). Она сравнительно хорошо представлена у *плодов человека и новорожденных* (составляя у них 2-5% массы тела). У взрослых бурая жировая ткань почти не обнаруживается, однако, полностью она, по видимому, не исчезает. Ее содержание может даже увеличиваться у пожилых людей и при некоторых заболеваниях. Более того, она служит источником развития некоторых видов доброкачественных опухолей жировой ткани (*липом*). Важной особенностью бурой жировой ткани является то, что ее содержание мало меняется при недостаточном и избыточном питании.

Гистогенез бурой жировой ткани

Гистогенез бурой жировой ткани протекает сходно с развитием белой жировой ткани (см. выше). В отличие от последней, накапливающиеся в клетках липиды находятся в отдельных жировых каплях, которые сливаются друг с другом, но *не образуют единой капли* и поэтому не оттесняют ядро адипоцитов к периферии. В бурой жировой ткани адипоциты не достигают столь крупных размеров, как в белой.

Строение бурой жировой ткани

Бурая жировая ткань, как и белая, образована *дольками*, состоящими из адипоцитов бурой жировой ткани, среди которых могут находиться отдельные клетки белой жировой ткани (рис. 11-4). Соединительнотканые прослойки между дольками очень тонкие, а кровоснабжение долек чрезвычайно обильное. Внутри долек между адипоцитами располагаются многочисленные кровеносные капилляры и симпатические нервные волокна. Последние образуют окончания, которые, в отличие от терминалей нервных волокон в белой жировой ткани, часто плотно прижаты к поверхности адипоцитов или даже погружены в инвагинированные участки их цитоплазмы. Бурый цвет ткани связан как с ее обильным кровоснабжением, так и с высоким содержанием окрашенных окислительных ферментов — *цитохромов* — в митохондриях адипоцитов.

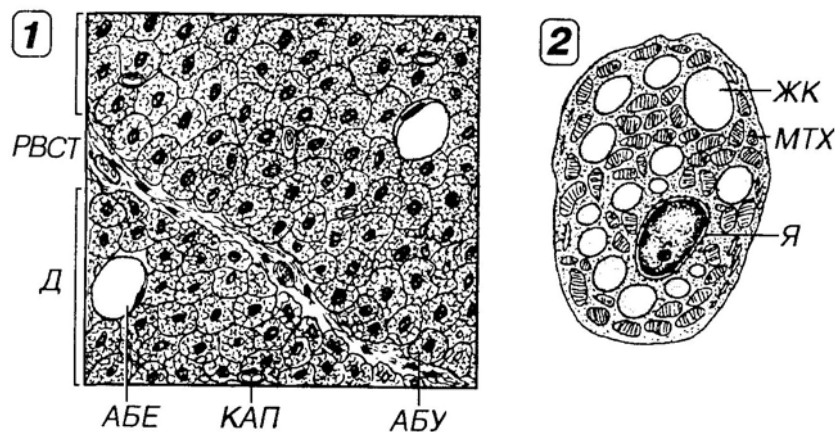


Рис. 11-4. *Строение бурой жировой ткани.* 1 — дольки (Д), состоящие из адипоцитов бурой жировой ткани (АБУ), с отдельными клетками белой жировой ткани (АБЕ), разделенные тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ). Внутри Д между АБУ — многочисленные кровеносные капилляры (КАП) и нервные волокна. 2 — ультраструктурная организация адипоцита бурой жировой ткани. Ядро (Я) не смещено к периферии клетки; цитоплазма содержит множественные жировые капли (ЖК) и большое количество митохондрий (МТХ).

Адипоциты бурой жировой ткани существенно отличаются от аналогичных клеток в белой жировой ткани. Они имеют более мелкие размеры (до 60 мкм) и полигональную форму. Их округлое **ядро** располагается в центре клетки или эксцентрично (в последнем случае оно не смещено к периферии адипоцита, а **цитоплазма** содержит *множественные жировые капли* различных размеров (наиболее крупные из них достигают 25 мкм). По этой причине такие клетки называют *многокапельными адипоцитами* (см. рис. 11-4). В цитоплазме располагается мелкий комплекс Гольджи, сравнительно слабо развитая ЭПС, отдельные рибосомы и включения гликогена. Значительную часть объема цитоплазмы занимают многочисленные митохондрии с высоким содержанием параллельно расположенных ламеллярных крист.

Гистофизиология бурой жировой ткани

Ведущая функция бурой жировой ткани — термогенез — обеспечивается характерными структурными и функциональными особенностями митохондрий образующих ее адипоцитов. В этих митохондриях отмечен *относительный дефицит грибовидных частиц (оксисом)* на внутренней поверхности их крист (участков расположения АТФ-синтетического комплекса). Здесь же в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани выявлен особый белок *UCP* (сокр. от англ. uncoupling protein — разобщающий белок), или *термогенин*, обуславливающий *разобщение* метаболических процессов окисления и фосфорилирования. Поэтому результатом окисления жиров в этих клетках служит не накопление энергии в форме макроэргических соединений, а образование значительного количества тепла. Обильное кровоснабжение бурой жировой ткани обеспечивает быстрое отведение вырабатываемого тепла.

При стимуляции активность окислительных процессов в бурой жировой ткани возрастает в сотни раз, что сочетается с многократным усилением кровотока в ее сосудах. Именно в связи с функцией термогенеза бурая жировая ткань сравнительно хорошо развита у *новорожденных детей*, обладающих несовершенной функцией терморегуляции, и у животных, в особенности, впадающих в зимнюю спячку (*гибернантов*). Помимо терморегуляторной функции, бурая жировая ткань играет роль депо жиров — высококалорийного резервного материала. Главным фактором, вызывающим мобилизацию липидов из бурой жировой ткани и термогенез, служит *стимуляция симпатической нервной системы*.

РЕТИКУЛЯРНАЯ ТКАНЬ

Ретикулярная ткань представляет собой специализированную соединительную ткань, которая входит в качестве структурной основы (*стромы*) в состав *кроветворных тканей* — *миелоидной и лимфоидной*. В этих тканях ее элементы (*ретикулярные клетки и ретикулярные волокна*) образуют трехмерную сеть, в петлях которой развиваются клетки крови. Строение и функции ретикулярной ткани подробно рассмотрены в главе 9.

СЛИЗИСТАЯ ТКАНЬ

Слизистая ткань представляет собой видоизмененную рыхлую волокнистую соединительную ткань с резким количественным *преобладанием межклеточного вещества*, в котором *волокнистый компонент развит очень слабо*. Вследствие этого она имеет желеобразную консистенцию. В отличие от типичной рыхлой волокнистой ткани, слизистая ткань не содержит ни мелких кровеносных и лимфатических сосудов, ни нервных волокон. Эта ткань имеется у *плодов*, у которых она заполняет пупочный канатик и известна под названием *вартонова студня*. У взрослых близкое строение имеет ткань, образующая так называемое стекловидное тело глазного яблока.

Клетки слизистой ткани в большинстве сходны с фибробластами, однако нередко содержат в цитоплазме значительное количество гликогена. Они имеют отростчатую форму, часто контактируют друг с другом, синтезируют преимущественно основное аморфное вещество и лишь в очень незначительных количествах — коллагеновые волокна. Помимо них в небольшом числе присутствуют также макрофаги и лимфоциты.

Межклеточное вещество слизистой ткани очень обильно и характеризуется резким преобладанием основного вещества над волокнистым компонентом, что обуславливает свойства всей ткани. Макроскопически оно однородно и прозрачно. Микроскопически в нем обнаруживаются тонкие коллагеновые волокна (накапливающиеся по мере развития плода), погруженные в обильное основное вещество, которое окрашивается подобно слизи и обладает метахромазией. Основное вещество характеризуется высокой концентрацией полимеризованной гиалуроновой кислоты, очень гигроскопично и содержит большое количество воды, что придает ему значительный тургор и препятствует сдавлению пупочного канатика и проходящих в нем крупных сосудов.

ПИГМЕНТНАЯ ТКАНЬ

Пигментная соединительная ткань напоминает рыхлую волокнистую соединительную ткань, однако содержит значительно большее количество пигментных клеток, которые являются ее численно преобладающими и функционально ведущими клеточными элементами. В ней имеется большое количество кровеносных сосудов. Наиболее характерными участками расположения этой ткани служат радужка и сосудистая оболочка глаза.

Клетки пигментной соединительной ткани представлены многочисленными фибробластами, фиброцитами, гистиоцитами, тучными клетками, лейкоцитами и пигментными клетками. Пигментные клетки подразделяются на меланоциты и меланофоры.

Меланоциты пигментной соединительной ткани — отростчатые клетки, контактирующие с другими клетками этой ткани и волокнами межклеточного вещества. Ядро — удлиненное, с многочисленными вдавлениями кариолеммы. Цитоплазма содержит развитый синтетический аппарат и большое число гранул (меланосом), постепенно заполняющихся темным пигментом — меланином. По мнению некоторых авторов, истинные меланоциты располагаются преимущественно в эпителии, тогда как в соединительной ткани присутствуют, главным образом, меланофоры.

Меланофоры — удлиненные или отростчатые клетки со слабо развитым синтетическим аппаратом и значительным числом зрелых меланиновых гранул в цитоплазме. Эти клетки не способны к синтезу меланина; меланиновые гранулы поглощаются ими после того, как они выделяются синтезировавшими их меланоцитами.

Межклеточное вещество включает многочисленные коллагеновые, ретикулярные и эластические волокна, формирующие трехмерные сети, а также основное аморфное вещество.

Глава 12

СКЕЛЕТНЫЕ СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Скелетные соединительные ткани включают *хрящевые и костные ткани*, объединенные в единую группу на основании ряда признаков:

- (1) *общей функции* — опорной;
- (2) *общего источника развития в эмбриогенезе* (мезенхимы);
- (3) *сходства строения* — и хрящевые, и костные ткани образованы *метками* и преобладающим по объему *межклеточным веществом*, имеющим значительную механическую прочность, которое является *функционально ведущим*, так как обеспечивает выполнение этими тканями опорной функции.

Общий план строения скелетных соединительных тканей

Клетки скелетных соединительных тканей представлены элементами трех типов:

1. Клетками с высокой синтетической активностью, *образующими межклеточное вещество и обеспечивающими гистогенез скелетных тканей* — "**бластами**" (от греч. blastos — росток): в хрящевой ткани - *хондробластами* (от греч. chondros — хрящ); в костной ткани — *остео бластами* (от лат. os — кость). Хондробласты и остеобласты обеспечивают развитие, соответственно, хрящевых и костных тканей в эмбриогенезе, сохраняются в зрелых тканях и являются их камбиальными элементами;

2. Клетками, *поддерживающими структурную организацию зрелых скелетных тканей* и обладающими сравнительно низкой синтетической активностью, — "**цитами**" (от греч. cytos, или kytos — клетка): в хряще вой ткани *хондроцитами*, в костной ткани — *остеоцитами*. Хондроциты и остеоциты образуют большую часть клеток в зрелых хрящевой и костной тканях;

3. Клетками, активно *разрушающими скелетные ткани* — "**кластами**" (от греч. klasis — разрушите): в хрящевой ткани *хондрокластами*, в костной — *остеокластами*. Остеокласты являются нормальными клеточными компонентами костной ткани, тогда как хондрокласты в нормальной хрящевой ткани отсутствуют, появляясь в ней лишь при ее дегенеративных изменениях (в частности, обызвествлении) и последующем разрушении.

Межклеточное вещество скелетных соединительных тканей обладает *высокой механической прочностью*, которая определяется своеобразием его структурной и биохимической организации. Особая прочность костных тканей обусловлена тем, что их межклеточное вещество *обызвествлено (минерализовано)*, т.е. содержит кристаллы минеральных веществ (преимущественно *гидроксиапатита*).

Структурные компоненты межклеточного вещества скелетных соединительных тканей — волокна и основное аморфное вещество. Из волокон преобладают *коллагеновые* (образованы в хрящевых тканях коллагенами II и I типов, а в костных тканях — коллагеном I типа). Эластические волокна имеются в составе только особого вида хрящевой ткани (эластической хрящевой ткани). Основное вещество содержит протеогликаны и гликопротеины; в хрящевых тканях в нем имеется большое количество молекул воды (оно резко *гидратировано*). Биохимически в хрящевой ткани коллагена меньше, а протеогликанов и воды — много больше, чем в костной; минеральные вещества в ней в норме практически отсутствуют.

Характер питания скелетных соединительных тканей определяется физико-химическим состоянием их межклеточного вещества. В хрящевых тканях гидратированное и сравнительно хорошо проникаемое межклеточное вещество обеспечивает *диффузное* распространение питательных веществ, поэтому кровеносные сосуды в них отсутствуют. В костных тканях, содержащих минерализованное межклеточное вещество, малопроницаемое для питательных веществ, питание осуществляется пронизывающими их *кровеносными сосудами*.

ХРЯЩЕВЫЕ ТКАНИ

Хрящевые ткани входят в состав органов дыхательной системы (носа, гортани, трахеи, бронхов), ушной раковины, суставов, межпозвоночных дисков. На эти ткани у взрослого человека приходится около 2% массы тела, однако у плода ими образована значительная часть скелета. Поскольку большинство костей в эмбриогенезе развивается на месте так называемых *хрящевых моделей*, хрящевой скелет выполняет по отношению к костному *провизорную* (временную) функцию. Хрящевая ткань играет важную роль и в обеспечении *роста* костей.

Хрящевые ткани подразделяются на три вида (см. ниже), однако общий план их строения сходен. Они состоят из *клеток (хондроцитов)* и *межклеточного вещества (матрикса)*. Последнее образовано *коллагеновыми волокнами* (в эластиче-

ском хряще — также и *эластическими*) и *основным аморфным веществом*. В состав аморфного вещества входят протеогликаны, формирующие крупные агрегаты, и гликопротеины. Для всех видов хрящевых тканей характерно высокое (до 65-85%) содержание воды в матриксе. Хрящевые ткани образуют структуры органного порядка — хрящи (см. ниже).

Общие структурно-функциональные свойства хрящевых тканей:

- (1) сравнительно низкий уровень метаболизма;
- (2) отсутствие сосудов;
- (3) способность к непрерывному росту;
- (4) прочность и эластичность (способность к обратимой деформации).

Классификация хрящевых тканей

Классификация хрящевых тканей основана, главным образом, на особенностях строения и биохимического состава их *межклеточного вещества*. Выделяют три вида хрящевых тканей: (1) *гиалиновую хрящевую ткань*, (2) *эластическую хрящевую ткань* и (3) *волокнистую (коллагеново-волокнистую) хрящевую ткань*.

Гистогенез хрящевых тканей (на примере гиалиновой хрящевой ткани)

1. Образование хондрогенного островка из клеток мезенхимы служит наиболее ранней стадией развития хрящевых тканей в эмбриональном периоде. Клетки мезенхимы в участках расположения будущего хряща усиленно размножаются, утрачивают отростки, округляются, увеличиваются в размерах и образуют плотные скопления — *хондрогенные островки* (рис. 12-1).

2. Дифференцировка хондробластов и начало секреции хрящевого матрикса. Дифференцировка клеток хондрогенного островка в *хондробласты* включает дальнейшее увеличение их объема и развитие синтетического аппарата в цитоплазме. Хондробласты — крупные округлые синтетически активные молодые клетки, сохраняющие способность к пролиферации, — характеризуются крупным большим светлым ядром и обширной цитоплазмой с многочисленными рибосомами, развитой фЭПС, крупным комплексом Гольджи.

Секреция хондробластами компонентов *межклеточного вещества (матрикса)* хряща начинается с выработки *коллагена II типа* (придает матриксу *оксифилию*), в дальнейшем присоединяется продукция *сульфатированных гликозаминогликанов* (придают матриксу *базофилию*), *связанных с неколлаженовыми белками (протеогликанов)*. Накапливающееся межклеточное вещество раздвигает хондробласты, которые располагаются в мелких полостях (*лакунах*) и постепенно превращаются в зрелые клетки с более низкой синтетической активностью — *хондроциты*. Мезенхима, окружающая формирующийся хрящ, дает начало его соединительнотканной оболочке — *надхрящнице*, внутренний слой которой содержит камбиальные элементы (*прехондробласты*), способные превращаться в хондробласты.

3. Рост хрящевой закладки осуществляется двумя механизмами: путем *интерстициального роста* и *аппозиционного роста*.

(1) *Интерстициальный рост* (от лат. *interstitium* — промежуточное, или внутреннее пространство, т.е. рост хряща "изнутри") обусловлен увеличением числа и размеров молодых хрящевых клеток, а также накоплением межклеточного вещества. Клетки "замуровываются" в выработанном ими матриксе, но в течение некоторого времени еще сохраняют способность к делению. Хондроциты, образовавшиеся в результате деления одной клетки и лежащие в одной лакуне, формируют *изогенные группы* (от греч. *isos* — одинаковый и *genesis* — развитие). Интерстициальный рост хряща характерен для эмбрионального периода, а также для процессов его регенерации.

(2) *Аппозиционный рост* (от лат. *appositio* — наслоение, т.е. рост хряща наложением "снаружи") осуществляется благодаря постоянному процессу дифференцировки находящихся в надхрящнице прехондробластов в хондробласты, которые вырабатывают матрикс и постепенно превращаются в хондроциты. Вследствие этого на поверхности хряща откладываются все новые массы хрящевых клеток и окружающего их матрикса. Способность к аппозиционному росту выражена в эмбриональном периоде и во время роста хряща в детстве; у взрослого она сохраняется в латентном состоянии, реализуясь лишь при повреждении хряща.

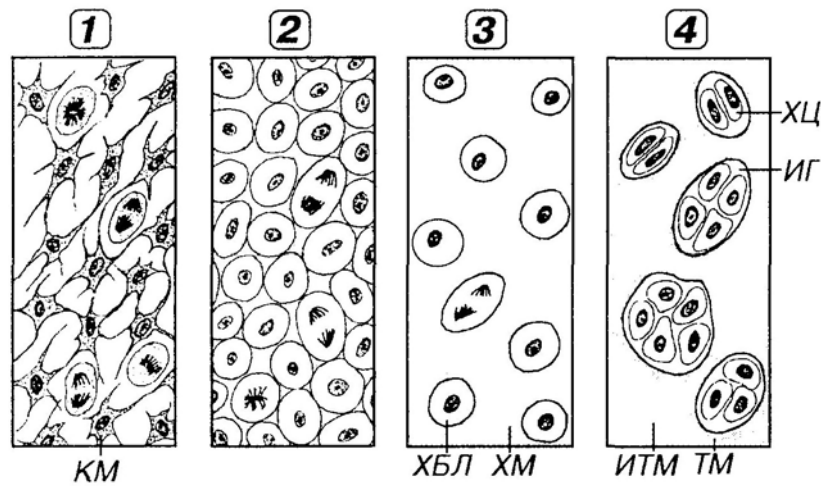


Рис. 12-1. Гистогенез гиалиновой хрящевой ткани. 1 — начало образования хондрогенного островка: усиленное размножение клеток мезенхимы (КМ); 2 — поздняя стадия образования хондрогенного островка: КМ утрачивают отростки, округляются, увеличиваются в размерах и формируют плотное скопление, продолжая пролиферировать; 3 — дифференцировка КМ в хондробласты (ХБЛ), которые начинают активно секретировать хрящевой матрикс (ХМ). Накапливающийся ХМ раздвигает ХБЛ, сохраняющие способность к делению; 4 — формирование изогенных групп (ИГ): ХБЛ превращаются в хондроциты (ХЦ), которые утрачивают способность к размножению и не расходятся после деления, располагаясь внутри одной лакуны. ХМ дифференцируется на территориальный (ТМ) и интертерриториальный (ИТМ).

Регуляция роста хряща включает воздействия, оказывающие влияние на: (1) пролиферацию, (2) дифференцировку и (3) биосинтетическую активность его клеток. Она осуществляется посредством *эндокринных, паракринных и аутокринных факторов*. Из внешних для хряща гуморальных факторов, наибольшее регуляторное влияние на него оказывают гормоны и факторы роста. Стимулирующим действием на рост хряща обладают гормон роста (эффект которого опосредуется соматомединами — инсулиноподобными факторами роста), гормоны щитовидной железы, андрогены, ЭФР и фактор роста фибробластов; угнетающим — кортикостероиды, эстрогены.

ГИАЛИНОВАЯ ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ

Гиалиновая хрящевая ткань является наиболее распространенным в организме видом хрящевых тканей. Она образует скелет у плода, вентральные концы ребер, хрящи носа, гортани (частично), трахеи и крупных бронхов, покрывает суставные поверхности. Название этой хрящевой ткани обусловлено ее внешним сходством на макропрепарате с матовым стеклом (греч. *hyalos* — стекло). В состав ткани входят *клетки (хондроциты) и межклеточное вещество*.

Хондроциты — высокоспециализированные клетки, вырабатывающие межклеточное вещество (*матрикс*) хрящевой ткани. Они имеют овальную или сферическую форму и располагаются в *лакунах* поодиночке или в виде *изогенных групп* (которые в глубоких отделах хряща могут содержать до 8-12 клеток). Под электронным микроскопом на их поверхности выявляются многочисленные микроворсинки (рис. 12-2). Прижизненно хондроциты целиком заполняют лакуны; при фиксации они сжимаются, отделяясь от стенки лакуны, и могут приобретать отростчатую форму. Ядро хондроцитов — круглое или овальное, светлое (преобладает эухроматин), с одним или несколькими ядрышками. Цитоплазма содержит многочисленные цистерны гРЭПС, нередко умеренно расширенные, крупный комплекс Гольджи, гранулы гликогена и липидные капли. Хондроцит является конечной стадией развития хондробласта.

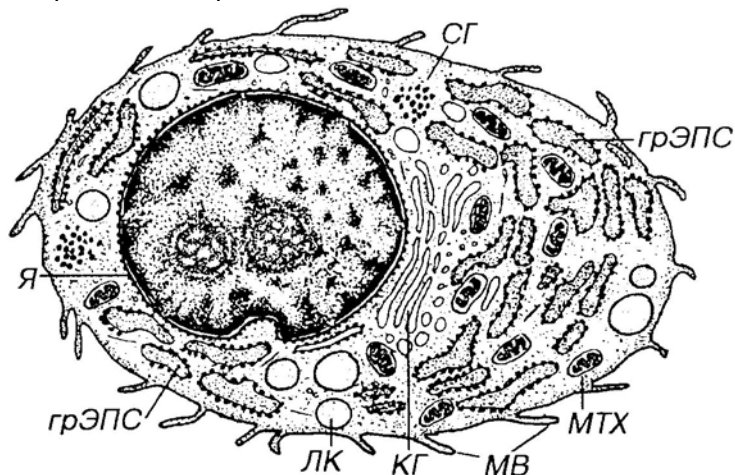


Рис. 12-2. Ультраструктурная организация хондроцита. Я — ядро, КГ — комплекс Гольджи, МВ — микроворсинки, МТХ — митохондрии, ЛК — липидные капли, СГ — скопления гликогена. Цистерны гРЭПС растянуты и содержат мелкозернистый материал умеренной электронной плотности.

Критерии разграничения понятий "хондроцит" и "хондробласт" не абсолютны. По сравнению с хондробластами хондроциты представляют собой более зрелые клетки, в значительной мере утратившие способность к делению (которая все же может проявляться в определенных условиях) и обладающие высокой активностью синтетических процессов.

Синтетическая деятельность хондроцитов в гиалиновой хрящевой ткани связана с выработкой следующих продуктов:

- (1) **коллагена II типа** (кодируется особым геном, отличным от генов, контролирующих выработку коллагенов I и III типов; выделяется за пределы клетки в виде молекул *тропоколлагена*, которые формируют волокна путем самосборки);
- (2) **сульфатированных гликозаминогликанов**, продуцируемых в виде мономерных молекул, которые в дальнейшем внеклеточно объединяются в крупные *агрегаты протеогликанов*;
- (3) **гликопротеинов**.

Процессы синтеза коллагена II типа и сульфатированных гликозаминогликанов являются *фенотипическими признаками хондроцита* и четко скоординированы между собой.

Межклеточное вещество (матрикс) хрящевой ткани обеспечивает высокие биомеханические свойства хрящевых тканей и включает три основных компонента: (1) *коллаген II типа*, образующий волокнистый каркас; (2) *протеогликаны*, формирующие агрегаты, которые заполняют петли коллагенового каркаса и взаимодействуют с ним; (3) *интерстициальную воду*, свободно перемещающуюся в пространствах, заполненных протеогликанами. В матриксе указанные компоненты составляют 20-25%, 5-10% и 65-85% его влажного веса, соответственно. Значение матрикса хряща связано также с тем, что он способствует *поддержанию хондроцитов в дифференцированном состоянии*.

На гистологических препаратах матрикс кажется однородным — коллагеновые волокна в нем невидны, поскольку они маскируются основным веществом, имеющим сходный коэффициент преломления. Матрикс дает положительную ШИК-реакцию на углеводы, связывает основные красители и окрашивается *метахроматически* толуидиновым синим.

(1) **Коллаген II типа** образует тонкие (10-20 нм) фибриллы, собирающиеся в волокна, распределение которых в пространстве обычно соответствует направлению сил, действующих на хрящ. Благодаря этому обеспечиваются высокие механические свойства ткани. Коллагеновый каркас хрящевого матрикса обладает большой упругостью и высокой прочностью, препятствуя его растяжению и, в меньшей степени, сжатию. У взрослого коллагеновые волокна в гиалиновом хряще *не обновляются*, что может способствовать его *старению*.

(2) **Протеогликаны** хрящевого матрикса являются главными компонентами его основного аморфного вещества. Они на 10-20% состоят из белков и на 80-90% — из гликозаминогликанов. Среди последних преобладает *хондроитинсульфат*, небольшую часть составляет *кератансульфат*. Каждая субъединица (*мономер*) протеогликанов хряща содержит молекулу *осевого белка* длиной около 300 нм, связанную с отходящими от нее под прямым углом молекулами хондроитинсульфата и кератансульфата, что придает ей вид "ершика для мытья пробирок" (рис. 12-3). В *агрегате протеогликанов* примерно 80 таких субъединиц посредством связующих белков соединены с длинной молекулой гиалуроновой кислоты, располагаясь с интервалом примерно 30 нм. В матриксе хряща агрегаты протеогликанов объединяются в еще более крупные образования — *суперагрегаты*. В расплавленном состоянии объем протеогликанов хряща составляет 50 мл/1 г ткани. Протеогликаны связывают большое количество воды, имеющейся в хряще, что обеспечивает его упругость. С возрастом эта способность протеогликанов хряща снижается, с чем связывают ухудшение его механических свойств. Однако протеогликаны в гиалиновом хряще взрослого способны медленно обновляться.

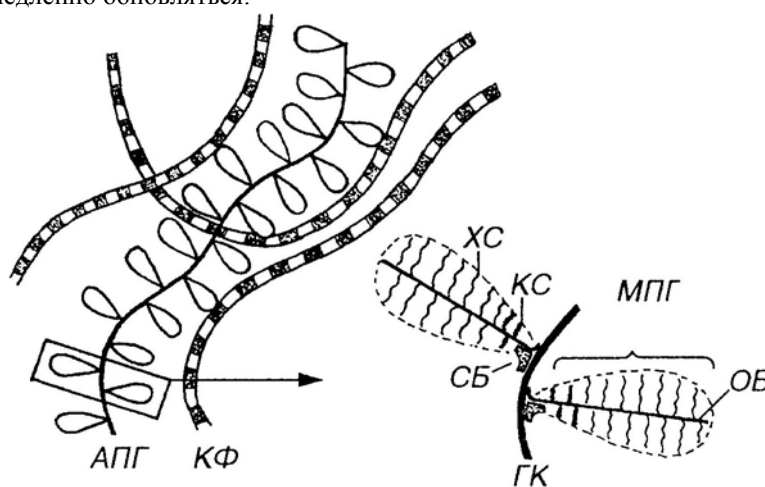


Рис. 12-3. Межклеточное вещество хрящевой ткани. В хрящевом матриксе коллагеновые фибриллы (КФ) взаимодействуют с протеогликанами, организованными в агрегаты (АПГ). АПГ состоят из субъединиц (мономеров) протеогликанов (МПГ), соединенных посредством связующих белков (СБ) с молекулой гиалуроновой кислоты (ГК). Каждый МПГ образован осевым белком (ОБ), связанным с молекулами хондроитинсульфата (ХС) и кератансульфата (КС).

(3) **Интерстициальная вода** обладает способностью перемещаться в пределах матрикса хряща. Она вытесняется из участка, испытывающего давление, вновь возвращаясь в него после прекращения воздействия. В интерстициальной воде

содержатся растворенные в ней ионы и низкомолекулярные белки. Благодаря своей *несжимаемости* вода обеспечивает жесткость хрящевой ткани.

Адгезивные белки хрящевого матрикса (хондронектин, анкорин) связывают компоненты матрикса (агрегаты протеогликанов и коллагеновые волокна) друг с другом и с поверхностью хондроцитов, объединяя их в целостную тканевую систему.

Территориальный и интертерриториальный матрикс — участки межклеточного вещества с различными структурными и функциональными свойствами, хорошо выявляемые на гистологических препаратах.

Территориальный матрикс непосредственно окружает хрящевые клетки или их изогенные группы (см. рис. 12-1 и 12-5), обычно в виде округлого *базофильного* облачка (хрящевой территории) с нерезкими границами (откуда произошло его второе название — *хондриновый шар*). Коллагеновые волокна ориентированы в пределах этого матрикса по поверхности клеточных групп. Переплетения коллагеновых волокон образуют стенку лакун. Внутри лакун пространства между клетками заполнены протеогликанами.

Интертерриториальный матрикс соответствует наиболее старым участкам межклеточного вещества и характеризуется *слабобазофильной* или *оксифильной* окраской. Коллагеновые волокна в нем ориентированы вдоль направления действия механических сил на хрящ.

ЭЛАСТИЧЕСКАЯ ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ

Эластическая хрящевая ткань образует хрящи, которые обладают *гибкостью* и способностью к *обратимой деформации*. Из нее состоят хрящи ушной раковины, наружного слухового прохода, евстахиевой трубы, надгортанника, некоторые хрящи гортани, а также хрящевые пластинки и островки средних бронхов. Макроскопически эта ткань отличается от гиалиновой хрящевой ткани желтоватым цветом и непрозрачностью; микроскопически их строение сходно. Эластическая хрящевая ткань, как и гиалиновая, состоит из клеток (хондроцитов) и межклеточного вещества (матрикса).

Хондроциты в эластической хрящевой ткани располагаются в *лакунах*, где они лежат поодиночке или в виде *небольших* (до 4 клеток) *изогенных групп* (рис. 12-4). Помимо *коллагена II типа* и *сульфатированных гликозаминогликанов*, они вырабатывают *эластин* и специфические *гликопротеины*.

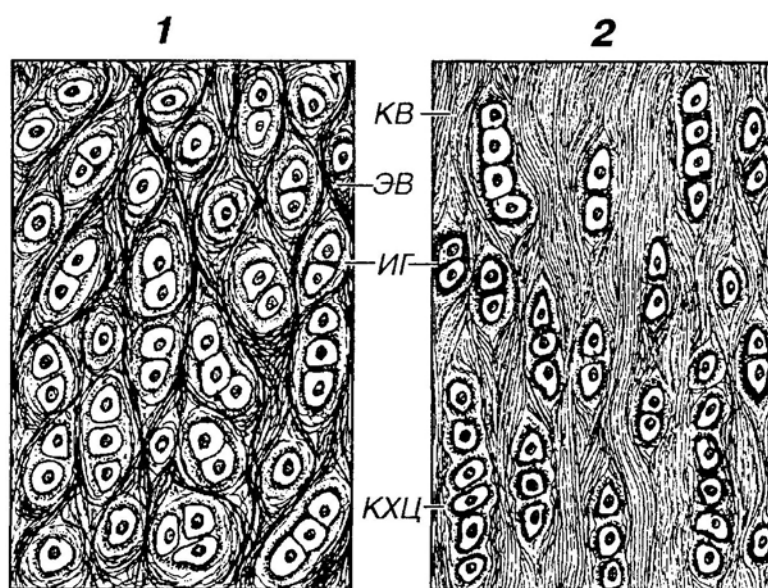


Рис. 12-4. Эластическая (1) и волокнистая (2) хрящевые ткани. ИГ — изогенные группы (хондроцитов), КХЦ — колонки хондроцитов, ЭВ — эластические волокна, KB — коллагеновые волокна.

Межклеточное вещество в эластической хрящевой ткани более чем на 90% состоит из белка *эластина*, который образует ветвящиеся *эластические волокна* переменной толщины (0,2-5 мкм), образующих в матриксе плотную сеть. Эти волокна имеют большую толщину и располагаются плотнее в глубоких участках хряща. Эластические и менее многочисленные коллагеновые волокна вплетаются в надхрящницу. Содержание основного вещества невелико.

ВОЛОКНИСТАЯ (КОЛЛАГЕНОВОЛОКНИСТАЯ) ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ

Волокнистая (коллагеноволоконная) хрящевая ткань образует хрящи, которые обладают значительной *механической прочностью*. Она обнаруживается в межпозвоночных дисках, лонном симфизе, участках прикрепления сухожилий и связок к костям или гиалиновым хрящам. Эта ткань никогда не выявляется изолированно, она всегда переводит в плотную волокнистую соединительную ткань и гиалиновую хрящевую ткань.

Хондроциты в волокнистой хрящевой ткани имеют округлую или удлинненную форму и располагаются в *лакунах* поодиночке или в виде *мелких изогенных групп*, нередко выстраиваются в *колонки* вдоль пучков коллагеновых волокон (см.

рис. 12-4). Морфологически они сходны с хондроцитами других хрящевых тканей, однако функционально занимают промежуточное положение между типичными хондробластами и фибробластами, поскольку, помимо *коллагена II типа* и компонентов *основного вещества* хряща, в значительных количествах продуцируют *коллаген I типа*. Сходство с фибробластами отчетливо проявляется в участках соединения хряща с сухожилиями, где клетки типа фиброцитов (со стороны сухожилия) постепенно через ряд промежуточных форм сменяются типичными хондроцитами (со стороны хряща).

Межклеточное вещество в волокнистой хрящевой ткани на 90% образовано *коллагеном I типа*, менее 10% составляет *коллаген II типа*. *Основное вещество* выявляется только вблизи хондроцитов, где оно маскирует коллагеновые волокна, хорошо заметные в других участках хрящевой ткани. Коллагеновые волокна располагаются высокоупорядоченно в соответствии с вектором действия механических сил, часто параллельными пучками.

ХРЯЦ КАК ОРГАН

Хрящевые ткани являются функционально ведущими и количественно преобладающими тканями *хрящей* — структурного порядка, в состав которых, помимо них, входит покрывающая их *надхрящница* — соединительнотканная оболочка, содержащая *кровеносные сосуды, нервы и камбиальные элементы* хрящевой ткани. Исключением из общего правила являются суставные хрящи, лишенные надхрящницы.

Надхрящница

Функции надхрящницы:

(1) *трофическая* — надхрящница обеспечивает питание хряща, которое происходит *диффузно* из ее сосудов, прилежащих к поверхности хрящевой ткани. Удаление надхрящницы или ее отделение от хряща (например, ее отрыв в результате травмы) на достаточно большом протяжении неизбежно вызывает гибель соответствующего участка хряща вследствие прекращения его питания;

(2) *регенераторная* — надхрящница содержит *камбиальные элементы (прехондробласты)*, которые при соответствующей активации способны превращаться в *хондробласты* — синтетически активные клетки, продуцирующие хрящевой матрикс и обеспечивающие регенерацию хряща;

(3) *механическая, опорная* — надхрящница обеспечивает механическую связь хряща с другими структурами (сухожилиями, связками и др.), прикрепляющихся к нему.

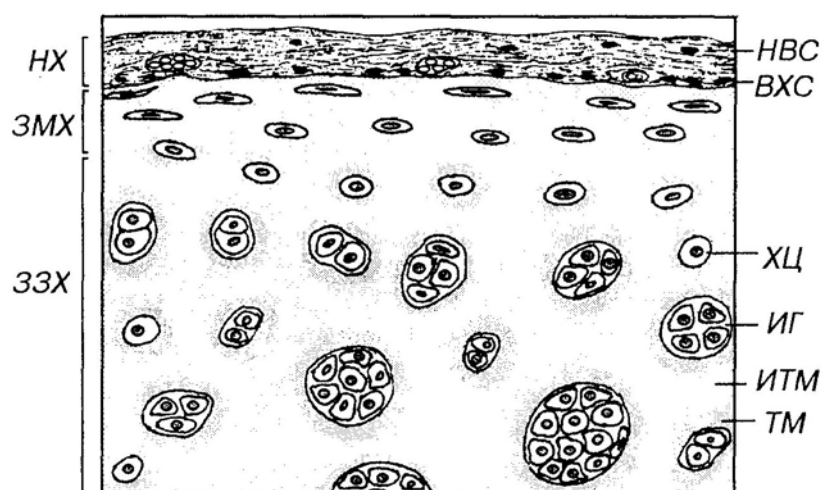


Рис. 12-5. *Гиалиновый хрящ*. ЗМХ — зона молодого хряща, ЗЗХ — зона зрелого хряща, ХЦ — хондроциты, ИГ — изогенные группы (ХЦ), ТМ — территориальный матрикс, ИТМ — интертерриториальный матрикс, НХ — надхрящница: НВС — наружный волокнистый слой, ВХС — внутренний хондрогенный слой.

Строение надхрящницы. В состав надхрящницы входят два слоя: *наружный волокнистый* и *внутренний клеточный (хондрогенный)*.

(1) *наружный волокнистый слой* — толстый, образован *плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью*, содержащей не большое количество клеточных элементов (рис. 12-5). Этот слой обеспечивает механическую прочность надхрящницы, ее связь с другими структурами;

(2) *внутренний клеточный (хондрогенный) слой* — тонкий, состоит из *рыхлой волокнистой соединительной ткани*

с высоким содержанием клеток. В нем располагается *сосудистая сеть*, питающая хрящ, а также *камбиальные элементы* — *прехондробласты*, которые морфологически имеют признаки покоящихся малодифференцированных клеток, способных активироваться, пролиферировать и дифференцироваться в *хондробласты* при соответствующей стимуляции. Образование хондробластов в этом слое обеспечивает *аппозиционный рост хряща* в эмбриональном периоде и в детском возрасте. У взрослого по завершении роста хряща сигналом к активации камбиальных элементов обычно служит повреждение надхрящницы.

Зональность строения хряща

В хряще (как органе) выявляются два нерезко разграниченные слоя (*зоны*), в пределах каждого из которых хрящевая ткань характеризуется рядом морфологических, биохимических и функциональных особенностей (см. рис. 12-5):

(1) *зона молодого хряща* располагается в виде сравнительно тонкого слоя непосредственно под надхрящницей. Она состоит из уплощенных молодых хондроцитов, лежащих поодиночке параллельно поверхности хряща, которые окружены гомогенным *оксифильным* матриксом.

(2) *зона зрелого хряща* образует его основную массу и располагается глубже предыдущей. В области плавного перехода из зоны молодого хряща хондроциты в ней становятся более округлыми, еще глубже они располагаются в виде изогенных групп, а матрикс приобретает *базофилию* и разделяется на *территориальный* и *интертерриториальный* (см. выше).

Регрессивные изменения хряща

Регрессивные изменения хряща в наибольшей степени затрагивают *гиалиновый хрящ*, тогда как эластический и волокнистый хрящи сравнительно устойчивы к повреждениям и мало меняются при старении. Проявлением регрессивных изменений хряща служит его *обызвествление* (*кальцинация*, или *минерализация*), которое отмечается в *ходе развития костей* (когда дегенеративно измененная хрящевая ткань замещается костной), а также *при старении*.

Механизмы обызвествления хряща. В отличие от прежних представлений, рассматривающих минерализацию хряща как вторичное, сугубо пассивное явление, в настоящее время получены свидетельства об *активной роли самих хондроцитов* в этом процессе. Минерализации предшествуют характерные изменения матрикса и клеток хряща. Матрикс утрачивает базофилию, клетки набухают и увеличиваются в размерах (по-видимому, вследствие изменения осмотического равновесия), получая название *гипертрофированных*, или *пузырчатых хондроцитов*.

Гипертрофированные (пузырчатые) хондроциты характеризуются сначала *набухшими*, в дальнейшем *пикнотизирующимися* ядрами, вакуолизированной цитоплазмой с большими скоплениями гликогена и резко расширенными цистернами гРЭПС, содержащими синтезированные продукты. Эти клетки обеспечивают последующую минерализацию хряща благодаря тому, что они: (1) *продуцируют ряд веществ* (крупные агрегаты протеогликанов и С-пропептид коллагена II типа), которые, накапливаясь локально в больших концентрациях, *способствуют связыванию кальция* и росту кристаллов гидроксиапатита; (2) *секретируют матричные пузырьки*.

Матричные пузырьки — мелкие (около 100-200 нм) округлые мембранные образования, которые отделяются от поверхности гипертрофированных хондроцитов и обнаруживаются в межклеточном веществе и участках минерализации хряща. Они участвуют в процессе *обызвествления межклеточного вещества хрящевой ткани*, подобно тому, как матричные пузырьки, продуцируемые остеобластами, обеспечивают обызвествление межклеточного вещества костной ткани (см. ниже). Матричные пузырьки благодаря ассоциированным с мембраной ферментам и липидам обладают способностью связывать и накапливать кальций, поэтому они содержат высокие концентрации минеральных соединений и являются участками отложения первых кристаллов солей кальция в межклеточном веществе хряща (в виде *гидроксиапатитов*).

Изменения хряща при обызвествлении. По мере роста кристаллов и слияния обызвествленных участков матрикса хрящ утрачивает прозрачность и становится твердым и хрупким. *Базофилия матрикса* начала *теряться*, а с обызвествлением *усиливается*. Хондроциты постепенно гибнут и исчезают вследствие нарушения диффузии питательных веществ через минерализующийся матрикс. Обызвествленный хрящ обычно разрушается *хондрокластами* — многоядерными клетками типа остеокластов.

Репаративная регенерация хряща

Регенерация хряща при его повреждении может осуществляться благодаря наличию *камбиальных элементов в надхрящнице*. Содержащиеся в надхрящнице *прехондробласты* активируются, пролиферируют и дифференцируются в *хондробласты*, которые *вырабатывают межклеточное вещество* хряща, постепенно заполняющее образовавшийся дефект. Однако практически полноценная регенерация наблюдается лишь при небольших повреждениях хряща в детском возрасте. У взрослого регенерацию хрящевой ткани опережает развитие волокнистой соединительной ткани, происходящей из надхрящницы, которая быстро заполняет дефект хрящевой ткани, со временем превращаясь из рыхлой волокнистой ткани в плотную (*рубцу*). Иногда в этом участке соединительной ткани развивается костная ткань. Такое заживление, хотя и обеспечивает связывание неповрежденных участков хряща, *неполноценно* и при нагрузках может привести к повторному разрыву хряща по линии рубца.

Хрящ как объект трансплантации и тканевой инженерии

В связи с низкой проницаемостью матрикса хряща для макромолекул и отсутствием сосудов он относительно инертен иммунологически и благодаря этому считается удачным объектом для *трансплантации*. Разработка методов трансплантации хряща ориентирована, в первую очередь, на возможность замены поврежденного суставного хряща (см. ниже), поскольку поражения суставов относятся к одним из наиболее распространенных заболеваний человека. При операциях трансплантации суставного хряща используют приемы как *аутопластики* (пересадки собственного хряща после его удаления из другого места и придания ему необходимой формы), так и *аллопластики* (использования донорской, в частности, трупной ткани). В последние годы с целью получения необходимого материала для хрящевых имплантатов широкое применение нашли методы *тканевой инженерии*: разработаны приемы выращивания хрящевых фрагментов нужных размеров с необходимыми механическими свойствами в искусственных строго контролируемых условиях.

КОСТНЫЕ ТКАНИ

Костные ткани образуют *скелет*, защищающий внутренние органы от повреждений, входящий в *локомоторный аппарат* и являющийся важнейшим *депо минеральных веществ* в организме (содержат около 1200 г Са — 99% его запасов в организме — и 530 г Р).

Общие принципы структурно-функциональной организации костных тканей

Костная ткань образована *клетками* и *обызвествленным межклеточным веществом (матриksom)*. Примерно 67% ее массы приходится на минеральные компоненты (придающие ей высокую прочность), 33% — на органические (обеспечивающие необходимый уровень пластичности).

Клетки костной ткани включают *остеобласты, остеоциты и остеокласты* (рис. 12-6). Остеокласты происходят из стволовой клетки крови; остальные клетки развиваются в последовательности:

остеогенные клетки-предшественники → остеобласты → остеоциты

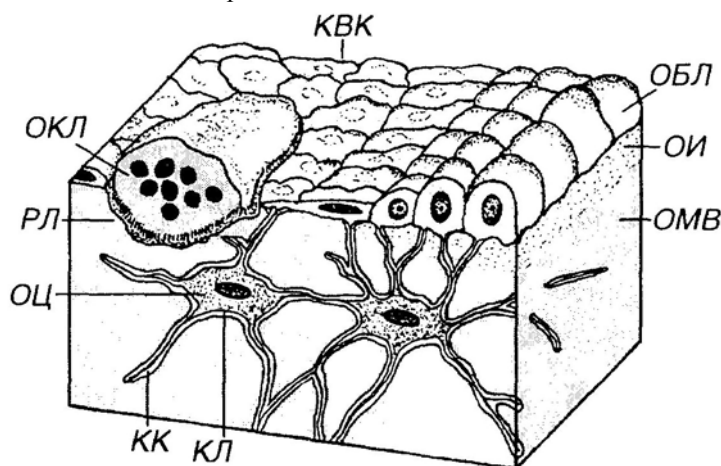


Рис. 12-6. *Клетки костной ткани*. ОБЛ — остеобласты (активные), КВК — клетки, выстилающие кость (неактивные остеобласты), КЛ — костные лакуны с телами остеоцитов (ОЦ), КК — костные каналцы, содержащие отростки ОЦ, ОКЛ — остеокласт в резорбционной лакуне (РЛ), ОИ — остеонид, ОМВ — обызвествленное межклеточное вещество.

Остеогенные клетки-предшественники — малодифференцированные клетки мезенхимного происхождения, которые способны дифференцироваться в *остеобласты*. Они очень многочисленны в ходе развития костей у плода и имеют вид отростчатых клеток с крупным светлым ядром. Эти клетки встречаются и в соединительных тканях взрослого организма, где они имеют мелкие размеры, веретеновидную форму и слабо развитые органеллы; они могут находиться также в периферической крови. Их превращение в остеобласты происходит под индуцирующим воздействием ряда факторов, из которых наиболее изучена группа *костных морфогенетических белков (КМБ)*.

Остеобласты — *клетки, образующие костную ткань*. Они синтезируют и секретируют неминерализованное межклеточное вещество (матрикс) кости (*остеоид*), участвуют в его обызвествлении, регулируют поток кальция и фосфора в костную ткань и из нее. Различают *активную и неактивную формы остеобластов*.

Активные остеобласты — кубические или призматические клетки, связанные тонкими отростками с другими клеточными элементами — клетками-предшественниками, соседними остеобластами и остеоцитами (см. рис. 12-6). Округлое ядро с крупным ядрышком удалено от полюса, контактирующего с поверхностью костного матрикса. Цитоплазма харак-

теризуется выраженной базофилией; на ультраструктурном уровне ей свойственна отчетливая полярность. Она содержит мощно развитый синтетический аппарат (включающий множественные цистерны грЭПС, часто растянутые, крупный комплекс Гольджи), большое число митохондрий, пузырьков (рис. 12-7). На ее поверхности находятся многочисленные микроворсинки. Эти клетки покрывают в норме 2-8% поверхности кости.

Продукты, синтезируемые и секретируемые остеобластами в составе органического матрикса костной ткани (*osteoida*): коллаген I типа (90% всех образуемых ими белков), в небольшом количестве коллагены других типов — III, IV, V, XI, XIII — (5% белков), ряд неколлагеновых белков — гликопротеины матрикса (остеонектин, костный сиалопротеин, остеопонтин, остеокальцин), протеогликаны (бигликан, декорин, гиалуроновая кислота). Остеобласты продуцируют также цитокины, различные факторы роста, костные морфогенетические белки, ферменты (щелочную фосфатазу, коллагеназу), фосфопротеины (фосфорины).

Нарушение синтеза остеоида остеобластами наблюдается при ряде заболеваний. Так, выработка химически измененного коллагена остеоида (вследствие мутаций кодирующих его генов), вызывающая нарушение нормального процесса формирования костной ткани, обнаруживается при ряде врожденных заболеваний, проявляющихся ломкостью костей, например, различных формах несовершенного остеогенеза (*osteogenesis imperfecta*). Дефицит витамина С (цинга) у детей характеризуется нарушением формирования и роста костей вследствие дефекта синтеза коллагена и гликозаминогликанов. По этой же причине при цинге затрудняется заживление переломов костей.

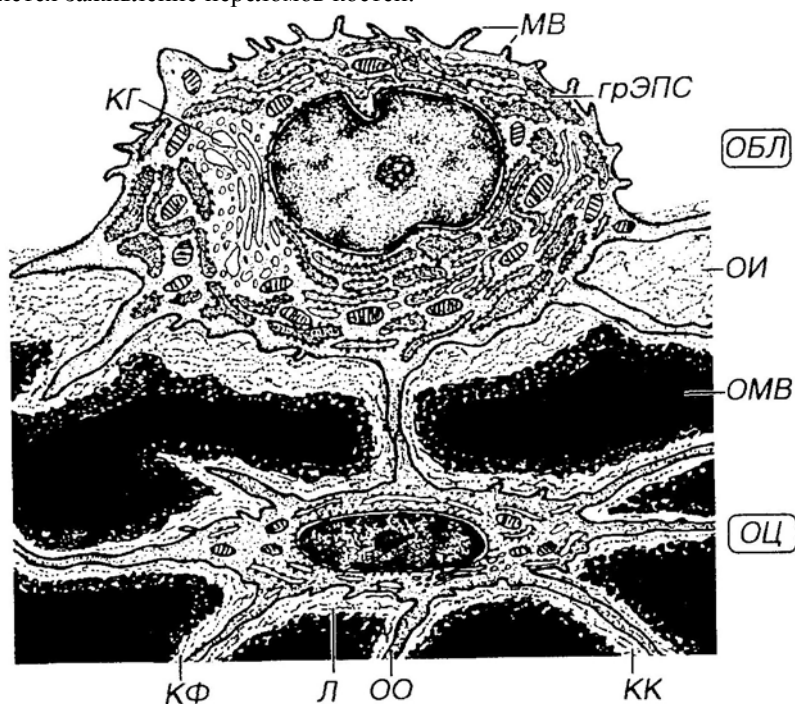


Рис. 12-7. Ультраструктурная организация остеобласта (ОБЛ) и остеоцита (ОЦ). ОБЛ вырабатывают неминерализованное межклеточное вещество — остеоид (ОИ) и обеспечивают его минерализацию с образованием обызвествленного межклеточного вещества (ОМВ). МВ — микроворсинки, КГ — комплекс Гольджи. ОБЛ связан с ОЦ отростками, образующими щелевое соединение. Тело ОЦ лежит в лакуне (Л) в ОМВ в окружении коллагеновых фибрилл (КФ), его отростки (ОО) — в костных канальцах (КК).

Минерализация органического матрикса остеобластами осуществляется двумя основными механизмами:

(1) путем отложения кристаллов гидроксиапатита из перенасыщенной внеклеточной жидкости вдоль фибрилл коллагена. Секретируемые остеобластами неколлагеновые белки контролируют ход минерализации. В частности, костный сиалопротеин и остеонектин усиливают связывание минеральных веществ и регулируют рост кристаллов гидроксиапатита. Особую роль в процессах формирования начального ядра отложения кристаллов (*нуклеации*) приписывают некоторым *протеогликанам*, занимающим зоны зазоров между молекулами тропоколлагена в коллагеновых фибриллах. Эти протеогликаны связывают кальций, удерживая его в зонах зазоров; в дальнейшем они разрушаются ферментами, а с коллагеном в области зазоров связываются *фосфопротеины*. Их фосфат реагирует с ионами кальция, образуя первые кристаллы минералов. Процесс протекает с участием *щелочной фосфатазы*, обеспечивающей дефосфорилирование и локальное повышение концентраций фосфатных ионов. Это способствует образованию новых кальциево-фосфатных преципитатов в области зон зазора, быстро трансформирующихся в первые кристаллы гидроксиапатита, которые растут в промежутках между коллагеновыми фибриллами.

(2) посредством секреции особых матричных пузырьков — мелких (100-200 нм) округлых мембранных структур, которые образуются и выделяются в матрикс остеобластами. Эти пузырьки содержат высокие концентрации *фосфата кальция* и *щелочной фосфатазы*, им свойственна высокая активность других мембранных ферментов и липидов. Микросреда внутри матричных пузырьков способствует отложению первых кристаллов *гидроксиапатита*. В этом процессе важную роль приписывают щелочной фосфатазе, отщепляющей фосфат, связанный с органическими веществами, который далее участвует в образовании кристаллов гидроксиапатита. Разрушаясь, пузырьки служат ядрами, вокруг которых растут кристаллы гидроксиапатита.

ксиапатита. В дальнейшем очаги минерализации увеличиваются в размерах и сливаются друг с другом, превращая новообразованный остеоид в зрелый костный матрикс.

В результате минерализации 90-95% солей кальция включаются в состав коллагеновых волокон и лишь 5-10% находятся в остальной части матрикса.

Скорость минерализации остеоида может существенно варьировать. В норме минерализация осуществляется вскоре после образования остеоида, занимая у человека примерно 15 сут. При высокой скорости обновления костной ткани выработка остеоида опережает его минерализацию и его слой отчетливо выявляется между остеообластами и минерализованным матриксом. Такая картина наблюдается, в частности, при быстром росте костей у плодов, их перестройке после переломов и при некоторых заболеваниях.

Нарушение процессов минерализации кости происходит при снижении в крови уровня кальция (вследствие недостаточного поступления с пищей, нарушения всасывания) или фосфата (обычно при усиленном выделении с мочой). Результатом угнетения минерализации является размягчение и деформация костей — *остеомаляция* (от греч. *osteon* -кость и *malakos* — мягкий). В период роста организма аналогичные нарушения наблюдаются при *рахите* — заболевании, вызванном дефицитом витамина D, точнее его биологически активной формы — кальцитриола [1,25(OH)₂-D₃], который стимулирует всасывание кальция и фосфата в кишке. Рахит излечивается введением витамина D с пищей, а также пребыванием на солнечном свете (поскольку витамин D синтезируется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей).

Кальций в кристаллах гидроксиапатита может замещаться другими элементами; наиболее опасно его замещение радиоактивными стронцием (⁹⁰Sr), плутонием (²⁵⁹Pu) или другими продуктами расщепления урана. Эти элементы могут попадать в костную ткань из внешней среды при ее радиоактивном заражении. Включаясь в состав костной ткани и длительно в ней находясь, они вызывают сильное внутреннее облучение организма, повреждая, в первую очередь, костный мозг.

Регуляция деятельности остеобластов осуществляется гормонами и другими биологически активными веществами благодаря наличию на их плазмолемме специфических рецепторов паратгормона, витамина D, глюкокортикоидов, половых гормонов (андрогенов, эстрогенов), кальцитонина, тиреоидных гормонов, факторов роста, инсулина, простагландинов. Они реагируют также на факторы, продуцируемые остеокластами и секретируют вещества, обуславливающие их собственную активацию (аутокринные регуляторы).

Неактивные (покоящиеся) остеобласты (клетки, выстилающие кость) образуются из активных остеобластов и в покоящейся кости покрывают 80-95% ее поверхности. Они имеют вид уплощенных клеток (толщиной 0.1-1 мкм и диаметром до 50 мкм) с веретеновидными (на срезе) ядрами (см. рис. 12-6). Органеллы редуцированы, однако рецепторы к различным гормонам и факторам роста, а также способность реагировать на них сохраняются. Между покоящимися остеобластами и поверхностью кости имеется тонкий (0.1-0.5 мкм) слой неминерализованного матрикса — *эндостальная мембрана*, который защищает костную поверхность от возможной атаки остеокластов. Эндостальная мембрана отличается от остеоида своей структурной организацией, биохимическим составом, а также тем, что никогда не минерализуется. Предполагают, что покоящиеся остеобласты сохраняют связи друг с другом и с остеоцитами, образуя систему, *регулирующую минеральный обмен костной ткани*. Они играют важную роль в *инициации перестройки костной ткани* (см. ниже).

Остеобласты служат источником развития двух типов опухолей костной ткани — доброкачественной *остеомы* (в которой клетки сохраняют способность не только к выработке органического матрикса, но и к его минерализации) и злокачественной — *остеосаркомы* (клетки которой больше напоминают остеогенные клетки-предшественники и утрачивают способность к минерализации матрикса).

Остеоциты — *основной тип клеток зрелой костной ткани*. Они образуются из остеобластов, когда те в результате своей синтетической активности и минерализации остеоида оказываются окруженными со всех сторон обшественным матриксом (см. рис. 12-6). При этом остеобласты утрачивают способность к делению, уменьшаются в размерах, их органеллы редуцируются, а интенсивность синтетических процессов резко падает. Уплощенные тела остеоцитов лишены полярности и находятся в узких костных полостях — *лакунах*, где они окружены коллагеновыми фибриллами и узкой полоской остеоида (см. рис. 12-7). Их отростки (числом до нескольких сотен) располагаются в узких *костных канальцах* и связывают соседние клетки благодаря *целевым соединениям* между ними (через которые передаются низкомолекулярные питательные вещества и ионы).

Функция остеоцитов состоит в *поддержании нормального состояния костного матрикса* (и баланса Ca и P в организме). При этом они не только вырабатывают его компоненты, но, по-видимому, обладают способностью к ограниченному растворению матрикса, что приводит к увеличению объема лакун (*остеоцитарный остеолит*). Это явление у здоровых людей отмечается в 3-4% лакун; оно усиливается в несколько раз при повышенных уровнях паратгормона или недостатке витамина D. Остеоциты воспринимают механические напряжения, возникающие внутри костной ткани; они, очевидно, чувствительны и к электрическим потенциалам, образующимся в матриксе при воздействии деформирующих сил. Реагируя на эти и другие сигналы, остеоциты *запускают локальный процесс перестройки костной ткани*, ограниченный мелким участком скелета.

Остеокласты — многоядерные гигантские клетки (точнее говоря, симпластические структуры, образующиеся вследствие слияния моноцитов), обладающие подвижностью и осуществляющие *разрушение*, или *резорбцию* (от лат. *resorptio* — рассасывание) *костной ткани*. Так как резорбция кости сопровождается освобождением связанного с ее матриксом

кальция, эти клетки играют важнейшую роль в поддержании *кальциевого гомеостаза*. Они располагаются в образованных ими углублениях на поверхности костной ткани (*резорбционных лакунах*, или *лакунах Хаушипа*) поодиночке или небольшими группами (см. рис. 12-6), способны проделывать в костной ткани глубокие ходы (тоннели). Достигают крупных размеров (20-100 мкм) и содержат до 20-50 ядер (на отдельном срезе обычно видны 6-10). Цитоплазма — ацидофильная, пеннистая, с высоким содержанием лизосом, митохондрий, пузырьков (рис. 12-8). Комплекс Гольджи образован множественными диктиосомами. Маркерными ферментами этих клеток служат особая (тарtrate-нечувствительная) форма *кислой фосфатазы (КФ)*, *карбоангидраза* и *АТФаза*. Другими важными маркерами этих клеток являются рецепторы кальцитонина и витронектина. Остеокласты — резко поляризованные клетки. В активном остеокласте участок его цитоплазмы, прилегающий к кости и не содержащий ядер и большинства органелл, образует многочисленные складки клеточной мембраны (*гофрированный край*). В отличие от исчерченной каемки, состоящей из микроворсинок, выпячивания цитоплазмы остеокласта в области гофрированного края — переменные структуры, постоянно вытягивающиеся и сокращающиеся. По обеим сторонам гофрированного края имеются гладкие краевые *светлые зоны* — участки плотного прикрепления его цитоплазмы к кости.

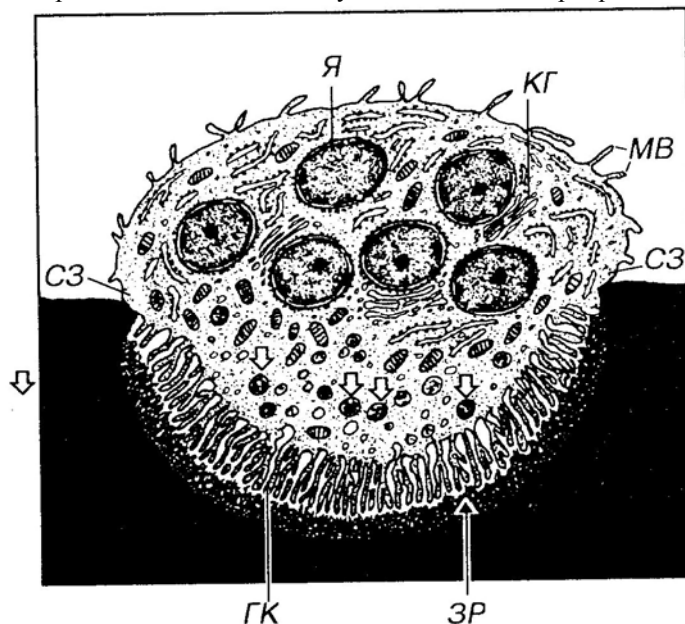


Рис. 12-8. Ультраструктурная организация остеокласта. Цитоплазма остеокласта образует многочисленные складки клеточной мембраны — гофрированный край (ГК) — участок обеспечивающий резорбцию кости. Резорбция включает деминерализацию матрикса в зоне резорбции (ЗР) и переваривание его органических компонентов в лизосомах (стрелки). Плотное прикрепление цитоплазмы остеокласта к кости осуществляется в области краевых светлых зон (СЗ). МВ — микроворсинки, КГ — комплекс Гольджи. Я — ядро.

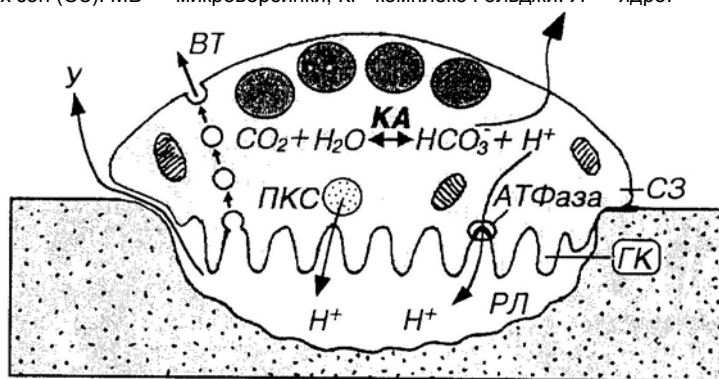


Рис. 12-9. Механизм резорбции костной ткани остеокластом. Остеокласт прикрепляется к поверхности кости в участке резорбции; особо плотное прикрепление образуется в области краевых светлых зон (СЗ). Закисление содержимого резорбционной лакуны (РЛ), обуславливающее растворение минерального компонента матрикса, осуществляется путем экзоцитоза пузырьков с кислым содержимым (ПКС), сливающихся с плазмолеммой остеокласта в области гофрированного края (ГК), а также благодаря действию протонных насосов (АТФазы мембраны ГК), накачивающих ионы H^+ в РЛ. Источником протонов служит реакция между CO_2 и H_2O , катализируемая ферментом карбоангидразой (КА). Органические компоненты матрикса разрушаются лизосомальными ферментами, выделяемыми в лакуну. Продукты резорбции костной ткани удаляются из лакуны путем их утечки (У) в области СЗ (механизм "разгерметизации" лакуны) или везикулярным транспортом (ВТ) через цитоплазму клетки.

Механизм резорбции костной ткани остеокластами. Разрушение костной ткани остеокластами протекает *циклически*: периоды высокой активности у каждой клетки повторно сменяются периодами покоя. Процессы разрушения сочетаются с активным фагоцитозом и всасыванием в кровь продуктов деградации и включают несколько этапов (рис. 12-9):

1) *прикрепление остеокластов к резорбируемой поверхности кости* обеспечивается рядом адгезивных взаимодействий, опосредованных интегринами и белками матрикса (в частности, остеопонтином, витронектином). При этом в остеокласте наблюдается выраженная перестройка элементов цитоскелета. Особое плотное прикрепление к костной ткани остеокласты

образуют в области краевых светлых зон, тем самым "герметизируя" зону резорбции, и препятствуя в дальнейшем утечке из нее протонов;

2) *закисление содержимого лакун* осуществляется двумя механизмами: (а) путем выделения кислого содержимого вакуолей в лакуну; (б) благодаря действию протонных насосов (АТФазы мембраны гофрированного края), накачивающих ионы H^+ в лакуну;

3) *резорбцию минерального компонента матрикса*, которая осуществляется вследствие воздействия на него кислого содержимого лакуны;

4) *растворение органических компонентов матрикса* вследствие действия лизосомальных ферментов остеокластов, секретированных ими в лакуну и активирующихся при низких значениях рН. Высказывается мнение о том, что остеокласты осуществляют лишь деминерализацию матрикса, а разрушение органических компонентов обеспечивается макрофагами;

5) *удаление продуктов разрушения костной ткани* осуществляется двумя механизмами: (а) их утечкой из лакуны после отделения плазмолеммы от поверхности кости (механизм "разгерметизации" лакуны), (б) поглощением продуктов остеокластами, и их везикулярным транс портом через цитоплазму клетки с последующим выделением в области ее апикального полюса.

Регуляция активности остеокластов обеспечивается общими и местными факторами.

Общие факторы включают гормон околощитовидных желез (паратгормон), 1,25 гидроксивитамин D_3 (*активируют* остеокласты и увеличивают их число, стимулируя слияние мононуклеарных предшественников). Гормон щитовидной железы кальцитонин и женские половые гормоны (эстрогены) *угнетают* активность остеокластов. Кальцитонин связывается со специфическими рецепторами на поверхности остеокластов, а паратгормон, рецепторы которого на остеокластах отсутствуют, оказывает на них не прямое действие, по-видимому, *опосредованное остеобластами*.

Местные факторы, вызывающие активацию остеокластов в конкретных участках костной ткани, остаются малоизученными. Получены сведения о том, что механические напряжения создают локальные электрические поля, к которым чувствительны эти клетки. Роль посредников при этом, возможно, выполняют коллагеновые волокна, обладающие свойствами пьезоэлектриков. Показано, что деятельность остеокластов стимулируется особым *фактором, активирующим остеокласты* (ФАО), который продуцируется лимфоцитами. На нее оказывают влияние простагландины, вырабатываемые макрофагами и остеобластами. На образование и активность остеокластов влияют также ряд интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6) и факторов роста.

Хемотаксические факторы, привлекающие остеокласты или их предшественники, очевидно, выделяются *неактивными остеобластами*. Последние при этом смещаются, обнажая поверхность кости и, секретировав ферменты, способствуют удалению поверхностного слоя неминерализованного матрикса, выполняющего защитную роль.

В процессе резорбции костной ткани остеокласты, в свою очередь, выделяют ТФРβ и ряд других факторов роста, которые индуцируют дифференцировку предшественников остеобластов и инициируют активность зрелых остеобластов.

Заболевания, связанные с нарушением деятельности остеокластов, в большинстве обусловлены общим или локальным увеличением их числа и (или) активности, развивающимися под влиянием общих или местных факторов и приводящими к общему или местному усилению резорбции костной ткани.

Гиперпаратиреоз (повышенная продукция паратгормона околощитовидными железами) характеризуется быстрым разрушением костной ткани многочисленными остеокластами, что клинически проявляется патологическими переломами костей.

Болезнь Педжета (деформирующий остоз) — тяжелое заболевание, при котором периодически отмечаются эпизоды локального резкого повышения активности остеокластов в различных участках скелета, вызванные неизвестными факторами. В результате развиваются переломы и деформации костей, а в поврежденных участках в дальнейшем благодаря усиленной деятельности остеобластов компенсаторно происходит быстрое и избыточное образование низкоорганизованной и механически непрочной костной ткани.

Миеломная болезнь (см. главу 9) сопровождается появлением участков разрушения костной ткани вследствие местной стимуляции деятельности остеокластов лимфотоксином, который вырабатывают измененные плазматические (*миеломные*) клетки в костном мозге.

Остеопетроз, в отличие от отмеченных выше заболеваний, характеризуется нарушением резорбции кости вследствие дефекта активности остеокластов. В результате кость приобретает ненормально высокую плотность и деформируется, а пространства, занимаемые костным мозгом, резко сокращаются, что приводит к развитию тяжелой анемии.

Гистологическое исследование биоптатов костной ткани производится для диагностики локальных и системных поражений скелета. В последнем случае биоптаты обычно получают из гребня подвздошной кости для выявления аномалий ее строения, оценки состояния матрикса, содержания и активности отдельных клеточных элементов. Такое исследование позволяет не только поставить диагноз различных системных заболеваний, но и осуществлять контроль эффективности проводимой терапии.

Классификация костных тканей

Классификация костных тканей основана на различиях строения межклеточного вещества, в частности, степени упорядоченности расположения в нем коллагеновых волокон. Выделяют (1) *грубоволокнистую (ретикулофиброзную) костную ткань* и (2) *пластинчатую костную ткань*.

ГРУБОВОЛОКНИСТАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ

Грубоволокнистая (ретикулофиброзная) костная ткань (рис. 12-10) характеризуется *неупорядоченным* расположением коллагеновых волокон в матриксе. Она отличается относительно небольшой

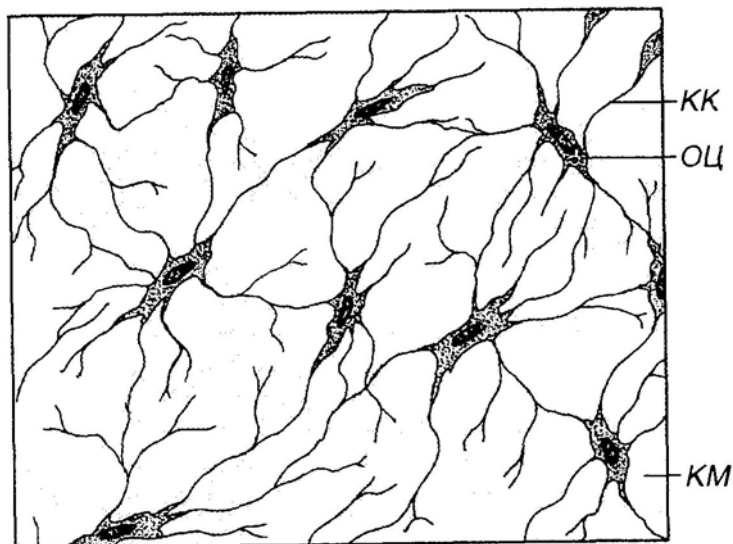


Рис. 12-10. *Грубоволокнистая костная ткань*. Коллагеновые волокна (на препарате не прослеживаются) расположены неупорядоченно в костном матриксе (КМ). Лакуны с телами остеоцитов (ОЦ) не имеют закономерной ориентации. ОЦ связаны посредством своих ветвящихся отростков, которые проходят в костных канальцах (КК).

механической прочностью и обычно образуется тогда, когда остеобласты формируют остеоид с высокой скоростью. В норме это происходит при образовании костной ткани у плода, в патологических условиях — при заживлении перелома кости или при болезни Педжета. Лакуны с телами остеоцитов не имеют закономерной ориентации. Содержание остеоцитов в грубоволокнистой костной ткани выше, чем в пластинчатой, а в ее матриксе больше основного вещества и меньше минеральных компонентов. В ходе нормального развития и при регенерации костной ткани грубоволокнистая костная ткань постепенно *замещается пластинчатой*. У взрослого она сохраняется лишь в заросших швах черепа и участках прикрепления некоторых сухожилий к костям.

ПЛАСТИНЧАТАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ

Пластинчатая костная ткань у взрослого образует практически весь костный скелет. Ее минерализованное межклеточное вещество состоит из особых *костных пластинок* толщиной 3-10 мкм, каждая из которых содержит параллельно расположенные тонкие коллагеновые волокна. Волокна соседних пластинок лежат под углом друг к другу, что способствует равномерному распределению действующих на них нагрузок. Пластинки в кости образуют нескольких систем (см. ниже). *Лакуны*, содержащие тела остеоцитов, располагаются между пластинками упорядоченно, а *костные канальцы*, в которых находятся отростки клеток, пронизывают пластинки под прямыми углами.

КОСТЬ КАК ОРГАН

Кость как орган обладает сложной архитектурой и тканевым составом. Функционально ведущей тканью кости служит пластинчатая костная ткань, снаружи и со стороны костномозговой полости она покрыта соединительнотканными оболочками (*надкостницей* и *эндостом*). Кость содержит костный мозг, кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. В кости как органе различают *компактное (кортикальное) вещество кости* и *губчатое (трабекулярное) вещество*, которые образованы *пластинчатой костной тканью* и плавно переходят друг в друга.

Компактное вещество (кортикальная кость) — сравнительно плотное, тяжелое (составляет 80% массы скелета взрослого человека); мягкие ткани занимают в нем менее 10% объема. Оно образует диафизы трубчатых костей и формирует наружный слой костной ткани всех других костей. Его обновление протекает значительно медленнее, чем губчатого вещества, метаболически оно более стабильно и в меньшей степени подвергается изменениям при старении. Компактное вещество обладает большей механической прочностью и, располагаясь снаружи от менее прочного губчатого вещества, защищает его от возможных повреждений.

Высокие механические свойства компактного вещества обеспечиваются особой архитектурой образующих его структурных компонентов — костных пластинок, которые формируют три пространственно и функционально взаимосвязанные системы.

Системы костных пластинок компактного вещества кости:

(1) остеоны (заверсовы системы), (2) вставочные (интерстициальные) пластинки, (3) наружные и внутренние общие (генеральные) пластинки (рис. 12-11 и 12-12).

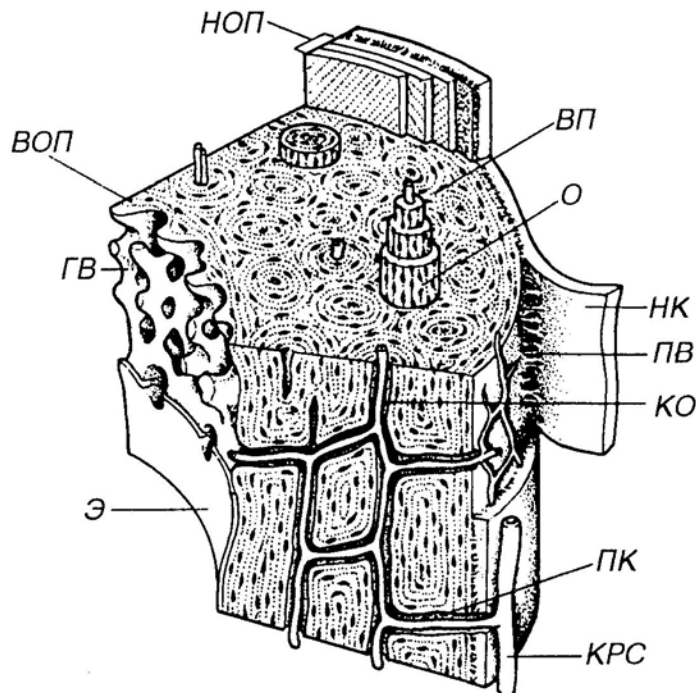


Рис. 12-11. Строение кости как органа: диафиз трубчатой кости. О — остеон, КО — канал остеона, ВП — вставочные пластинки, НОП — наружные общие пластинки, ВОП — внутренние общие пластинки, НК — надкостница, Э — эндост, ПВ — прободающие (шарпеевские) волокна, ПК — прободающий (фолькмановский) канал, КРС — кровеносный сосуд, ГВ — губчатое вещество (трабекулярная кость).

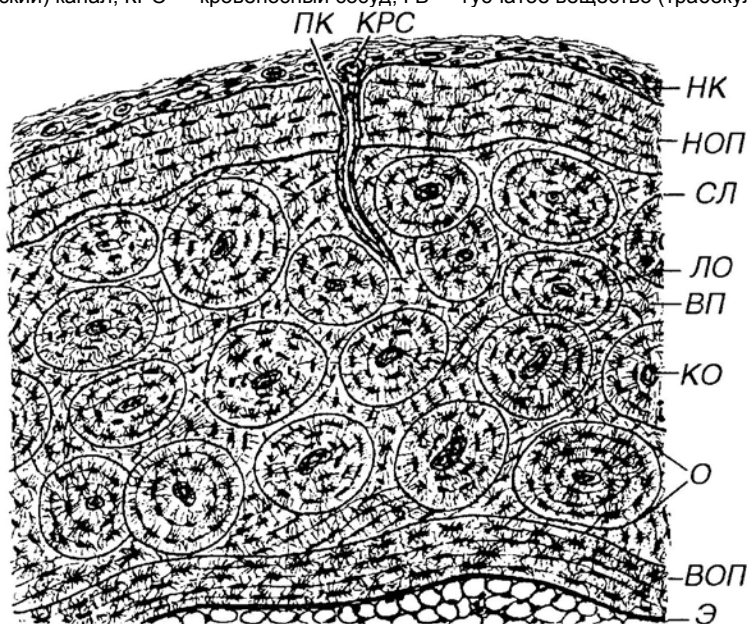


Рис. 12-12. Поперечный срез диафиза трубчатой кости. О — остеон, КО — канал остеона, СЛ — спайная (цементирующая) линия, ЛО — лакуны с остеоцитами, ВП -вставочные пластинки, НОП — наружные общие пластинки, ВОП — внутренние общие пластинки, НК — надкостница, Э — эндост, ПК — прободающий (фолькмановский) канал, КРС — кровеносный сосуд.

1. Остеоны (заверсовы системы) образуют основную массу компактного вещества и рассматриваются как его морфофункциональные единицы. Они имеют вид цилиндров (иногда разветвляющихся и анастомозирующих) диаметром 100-500 мкм и длиной до нескольких сантиметров, которые располагаются вдоль длинной оси кости (рис. 12-13). Каждый остеон состоит из 3-25 костных пластинок, расположенных концентрически вокруг канала остеона (заверсова канала). Между пластинками остеона залегают лакуны с остеоцитами; отростки ближайших к каналу остеоцитов проникают в его периваскулярное (окружающее сосуд) пространство, откуда получают питательные вещества и кислород. Наружной границей остеона

(отделяющей его от соседних остеонов и вставочных пластинок) является *спайная (цементирующая) линия* толщиной 1-2 мкм, образованная преимущественно основным веществом и почти не содержащая волокон.

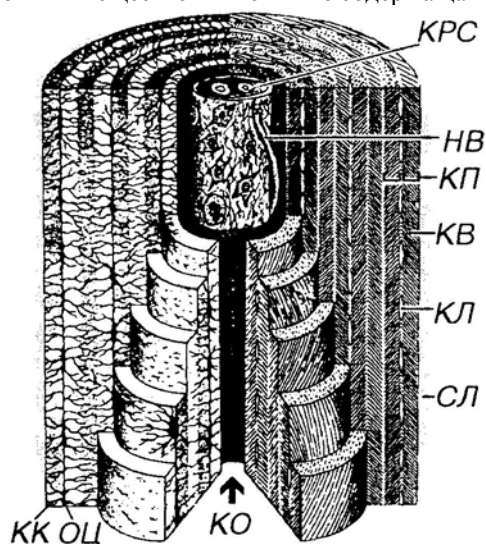


Рис. 12-13. *Схема строения остеона* (по P. Stohr, 1959, с изменениями). Остеон состоит из костных пластинок (КП), расположенных концентрически вокруг канала остеона (КО). Коллагеновые волокна (КВ) соседних КП лежат под углом друг к другу (показано в правой части схемы). Между КП находятся костные лакуны (КЛ) с телами остеоцитов (ОЦ); отростки ОЦ проходят в костных канальцах (КК), связывающих ОЦ в единую систему (левая часть схемы). Наружной границей остеона является спайная линия (СЛ). В КО (см. верхнюю часть схемы) проходят кровеносный сосуд (КРС) и нервное волокно (НВ), окруженные небольшим количеством рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей остеогенные клетки-предшественники, полежащие остеобласты, макрофаги и остеокласты.

Канал остеона (заверсов канал) диаметром 20-120 мкм проходит через его центр и содержит один или два *мелких кровеносных сосуда (артериолу, венулу или капилляр)*, окруженные небольшим количеством рыхлой волокнистой соединительной ткани. В последней находятся *остеогенные клетки-предшественники, полежащие остеобласты, макрофаги, остеокласты, а также нервные волокна и лимфатические капилляры*. Каналы остеонов сообщаются друг с другом, с надкостницей и костномозговой полостью за счет поперечно или косо идущих *прободающих (фолькмановских) каналов*, содержащих сосуды. В отличие от каналов остеона, прободающие каналы не окружены концентрически расположенными костными пластинками.

2. Вставочные (интерстициальные) пластинки заполняют пространства между остеонами (см. рис. 12-11 и 12-12) и являются остатками ранее существовавших остеонов, разрушенных в процессе перестройки кости.

3. Наружные и внутренние общие (генеральные, или окружающие) пластинки образуют самый наружный и самый внутренний слои компактного вещества кости и располагаются параллельно поверхности кости под надкостницей и эндостом, соответственно (см. рис. 12-11 и 12-12). Внутренние общие пластинки имеются лишь на границе с костномозговой полостью диафиза и слабо выражены в участках перехода компактного вещества в губчатое.

Губчатое вещество (трабекулярная кость) — относительно легкое (образует 20% массы скелета взрослого человека); мягкие ткани составляют в нем 75% объема. Оно состоит из трехмерной сети анастомозирующих *трабекул (дуг, арок)*, разделенных межтрабекулярными пространствами, содержащими костный мозг (см. рис. 12-11). Такое строение обеспечивает не только большую площадь поверхности (порядка 10 м^2), на которой осуществляются метаболические процессы, происходящие в кости, но и придает высокую механическую прочность при относительно небольшой массе. Наиболее толстые и мощные трабекулы располагаются в направлении действия максимальных механических нагрузок.

Трабекулы губчатого вещества кости образованы параллельно лежащими костными пластинками неправильной формы, объединенными в *трабекулярные пакеты (морфофункциональные единицы губчатого вещества)*. Границей между пакетами служит *цементирующая линия*, аналогичная окружающей остеон. Типичный пакет имеет форму уплощенной дуги с радиусом 600 мкм, достигает в толщину 50 мкм и в длину 1 мм.

Лакуны с телами остеоцитов располагаются между пластинками губчатого вещества кости. Большая часть трабекул — тонкие (менее 0.2 мм) и не содержат кровеносных сосудов. Питание клеток осуществляется путем диффузии с поверхности трабекул через костные канальцы, идущие к их поверхности. Трабекулы толще 0.2 мкм в центральной части обычно содержат структуру, сходную с остеоном, расположенную вокруг кровеносного сосуда. Поверхность костных трабекул губчатого вещества покрыта на большом протяжении слоем полежащих остеобластов.

Площадь поверхности губчатого вещества значительно больше, чем аналогичный показатель компактного вещества (в пересчете на единицу объема в 10 раз), содержит более крупные популяции клеток, подвергается более выраженным динамическим изменениям и чаще, чем компактное, служит местом развития патологических изменений в кости.

Надкостница покрывает кость снаружи (см. рис. 12-11 и 12-12) и прочно прикреплена к ней толстыми пучками коллагеновых *прободающих (шарпеевских) волокон*, которые проникают и вплетаются в слой наружных общих пластинок кости. В надкостнице имеются два слоя.

Наружный слой надкостницы образован плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью, в которой преобладают волокна, идущие параллельно поверхности кости. Надкостница без резких границ переходит в участки прикрепления связок и мышц.

Внутренний слой надкостницы (у взрослых различим слабо) состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой располагаются плоские веретенновидные клетки — *покоящиеся остеобласты* и их предшественники (*преостеобласты*).

Функции надкостницы:

(1) *трофическая* — надкостница обеспечивает питание кости, поскольку она содержит сосуды, которые (вместе с нервами) проникают из нее в кость через особые питательные отверстия на ее поверхности и направляются в *прободающие (фолькмановские) каналы*, расположенные под углом (часто прямым) к длиннику диафиза. Эти каналы внутри кости содержат сосуды, связывающие между собой сосуды остеонов и питающие костный мозг. Травматическое отделение надкостницы от кости на значительном протяжении лишает последнюю питания и вызывает в ней некротические изменения;

(2) *регенераторная* — обусловлена наличием в ее внутреннем слое *камбиальных элементов* — *остеогенных клеток*, которые при стимуляции превращаются в *активные остеобласты*, продуцирующие костный матрикс и обеспечивающие регенерацию кости;

(3) *механическая, опорная* — надхрящница обеспечивает механическую связь кости с другими структурами (сухожилиями, связками, мышцами), прикрепляющимся к ней.

Эндост — тонкая выстилка кости со стороны костного мозга, аналогичная надкостнице, состоящая из непрерывного слоя плоских клеток. Содержит остеогенные клетки и остеокласты.

ГИСТОГЕНЕЗ, ПЕРЕСТРОЙКА И РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТЕЙ

Развитие костной ткани (остеогистогенез) начинается и наиболее активно протекает у эмбриона (*эмбриональный остеогистогенез*), продолжаясь и после рождения (*постнатальный остеогистогенез*). Процессы постнатального гистогенеза обеспечивают рост костей в детском и подростковом возрасте. Формирование костей (как органов) завершается, в среднем, к 25 годам, однако гистогенез костной ткани при этом не прекращается, поскольку у взрослого в физиологических условиях она подвергается постоянной внутренней перестройке. Резкая активация процессов гистогенеза костной ткани возникает в ответ на повреждение костей (*репаративный остеогистогенез*). Необычным вариантом развития костной ткани у взрослого служит ее образование вне скелета (*эктопический остеогистогенез*). Несмотря на некоторые частные отличия, при любом из вариантов гистогенеза костной ткани проявляются *единые общие закономерности* этого процесса.

Гистогенез костной ткани у эмбриона

Развитие костной ткани у эмбриона может происходить двумя путями: (1) *непосредственно из мезенхимы (прямой остеогистогенез)* и (2) *на месте ранее образованной хрящевой модели кости (непрямой остеогистогенез)*.

Развитие кости непосредственно из мезенхимы (прямой остеогенез)

Прямой остеогенез характерен для развития *грубоволокнистой костной ткани*, образующей первоначально плоские кости черепа, ключицы, конечных фаланг пальцев. Он наблюдается очень рано, уже в первый месяц эмбриогенеза и включает три основные стадии: (1) *формирование остеогенных островков*; (2) *дифференцировку клеток остеогенных островков и образование органического матрикса кости (остеоида)*; (3) *обызвествление остеоида* (рис. 12-14).

1. **Формирование остеогенного островка** происходит путем скопления активно размножающихся клеток мезенхимы в участке раз вития будущей кости.

2. **Дифференцировка клеток остеогенного островка и образование органического матрикса кости (остеоида)**. Клетки мезенхимы внутри остеогенного островка прекращают делиться и дифференцируются в *остеобласты*, вырабатывающие *органический матрикс (остеоид)*. Последний состоит из коллагеновых волокон, которые в дальнейшем спаиваются вместе основным аморфным веществом (*оссеомукоидом*). По мере накопления образующегося остеоида клетки раздвигаются им, но сохраняют свою отростчатую форму и связи с другими клетками.

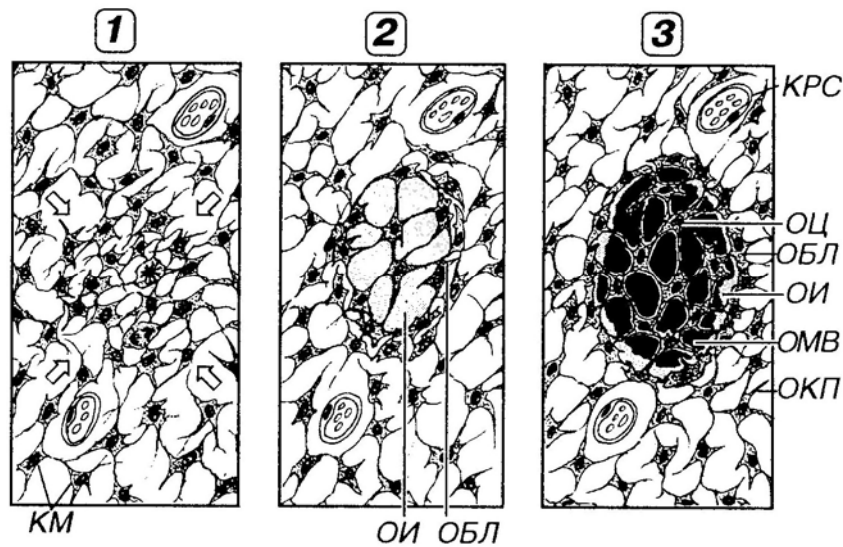


Рис. 12-14. Развитие кости непосредственно из мезенхимы (прямой остеогенез). 1 — формирование остеогенного островка (показан стрелками) из скопления активно размножающихся клеток мезенхимы (КМ); 2 — дифференцировка клеток остеогенного островка в остеобласты (ОБЛ) и образование ими остеоида (ОИ); 3 — минерализация ОИ, осуществляемая ОБЛ, с формированием обызвествленного межклеточного вещества (ОМВ). ОБЛ, замурованные в ОМВ, превращаются в остеоциты (ОЦ), сохраняющие связь с ОБЛ. Тела ОЦ лежат в костных полостях (лакунах), а их отростки проходят в костных канальцах. Остеогенные клетки-предшественники (ОКП) постепенно дифференцируются в новые ОБЛ. КРС — кровеносный сосуд.

3. Обызвествление остеоида обеспечивается **osteoblastами** путем отложения кристаллов гидроксиапатита вдоль фибрилл коллагена и секреции матричных пузырьков (см. выше). Замуровываясь в обызвествленном межклеточном веществе, **osteoblastы превращаются в остеоциты** (см. рис. 12-14 и 12-15). В результате образуются **перекладины (трабекулы, или балки)** грубоволокнистой кости, поверхность которых покрыта остеобластами, дифференцирующимися из окружающих остеогенных клеток-предшественников мезенхимного происхождения. Остеобласты связаны с лежащими внутри костных трабекул **остеоцитами**, тела которых заключены в костные полости (**лакуны**), а отростки проходят в **костных канальцах**. Остеогенные клетки-предшественники постепенно дифференцируются в новые остеобласты, секретирующие межклеточное вещество на поверхности балок, а далее погружающиеся в него и превращающиеся в остеоциты. Таким путем осуществляется **аппозиционный рост костной ткани**. В некоторых участках трабекулы частично подвергаются разрушению вследствие деятельности **osteокластов**, дифференцировавшихся из гематогенных предшественников (см. рис. 12-15).

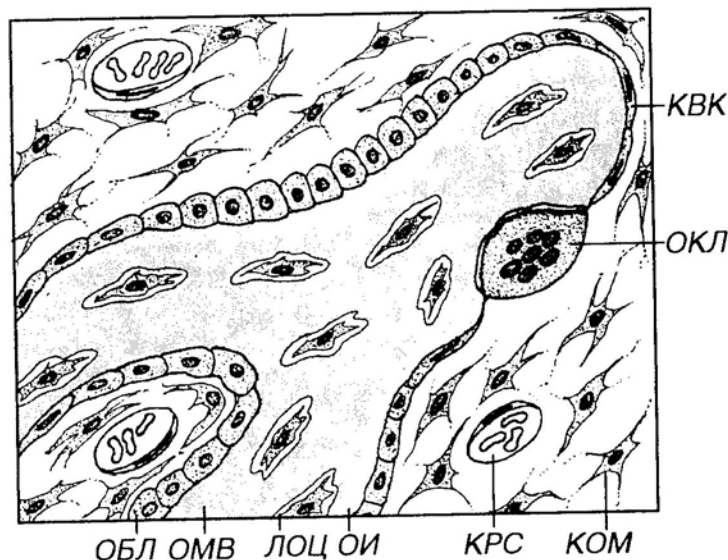


Рис. 12-15. Костная трабекула (прямой остеогенез). КОМ — клетки остеогенной мезенхимы, ОБЛ — остеобласты (активные), КВК — клетки, выстилающие кость (неактивные остеобласты), ЛОЦ — лакуны с остеоцитами, ОКЛ — остеокласт (в резорбционной лакуне), ОИ — остеоид, ОМВ — обызвествленное межклеточное вещество, КРС — кровеносный сосуд.

Формирование кости происходит благодаря слиянию трабекул друг с другом в единую сеть, промежутки которой заполнены волокнистой соединительной тканью (дифференцируется из мезенхимы) с высоким содержанием сосудов (рис. 12-16). Мезенхима вокруг формирующейся кости дает начало надкостнице, которая обеспечивает ее питание и регенерацию. Сформированная таким путем кость образована **грубоволокнистой костной тканью** и называется **первичной губчатой костью**. В дальнейшем грубоволокнистая костная ткань в большинстве участков замещается пластинчатой костной тканью, а образовавшаяся при этом кость носит название **вторичной губчатой кости (взрослых)**. Этот процесс иногда рассматривают как четвертую (последнюю) стадию остеогенеза.

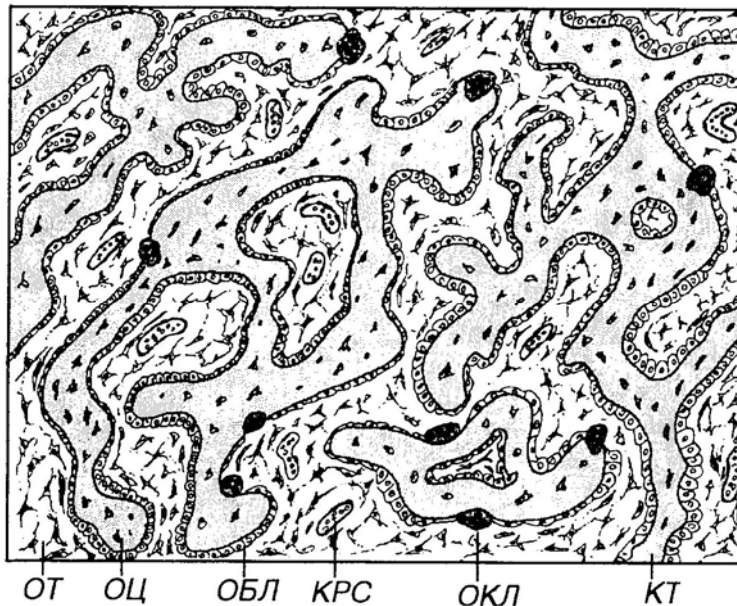


Рис. 12-16. Формирование кости при прямом остеогенезе. Костные трабекулы (КТ) сливаются друг с другом, располагаясь среди остеогенной ткани (ОТ) с высоким содержанием кровеносных сосудов (КРС). ОБЛ — остеобласты (активные), ОЦ — остециты, ОКЛ — остеокласт.

Развитие кости на месте ранее образованной хрящевой модели (непрямой остеогенез)

Непрямой остеогенез характерен для развития подавляющего большинства костей скелета человека (длинных и коротких трубчатых, костей таза, основания черепа, позвонков). Первоначально формируется хрящевая модель будущей кости, которая служит основой для ее развития, а в дальнейшем она разрушается и замещается костью. Непрямой остеогенез начинается на 2-м мес. эмбрионального развития и включает следующие стадии: (1) образование хрящевой модели кости; (2) образование перихондральной костной манжетки; (3) образование эндохондральной кости в диафизе; (4) образование эндохондральной кости в эпифизах и формирование эпифизарных пластинок роста (рис. 12-17).

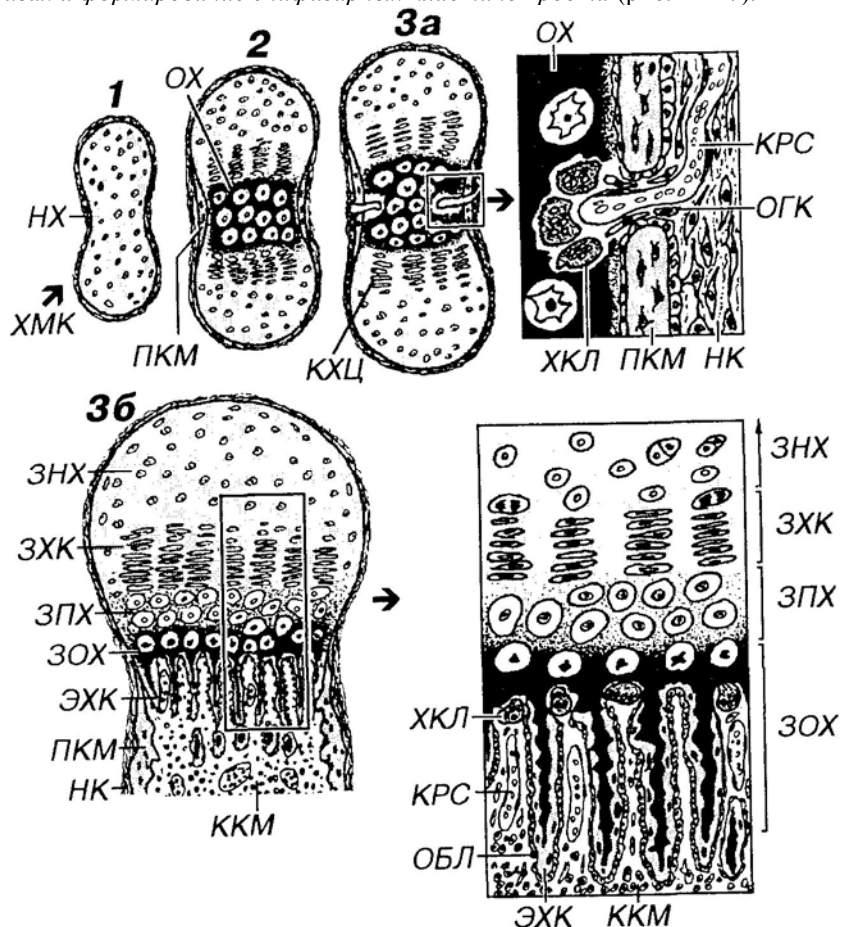


Рис. 12-17. Развитие кости на месте хряща (непрямой остеогенез). 1 — образование хрящевой модели кости (ХМК), покрытой надхрящницей (НХ). 2 — образование перихондральной костной манжетки (ПКМ) в области диафиза, дистрофические изменения в хряще; ОХ — обызвест-

ленный хрящ, КХЦ — колонки хондроцитов. За и 36 -образование эндохондральной кости (ЭХК) в диафизе. Проникновение внутрь хряща остеогенных клеток (ОГК) с кровеносными сосудами (КРС), врастающими в нее из надкостницы (НК) благодаря разрушению хряща хондрокластами (ХКЛ). Дифференцировка ОГК в остеобласты (ОБЛ), образующие ЭХК. Зональность изменений хряща: ЗНХ — зона неизмененного хряща, ЗХК — зона хрящевых колонок, ЗПХ — зона пузырьчатого хряща, ЗОХ — зона обызвествленного хряща. Образование костномозговой полости в центральной части диафиза, заполняющейся элементами красного костного мозга (ККМ).

1. Образование хрящевой модели кости происходит из мезенхимы в соответствии с закономерностями гистогенеза хряща (см. выше). Сформировавшаяся модель по форме сходна с будущей костью и отличается от нее лишь отсутствием диафизарной полости. Она образована *гиалиновым хрящом*, который снаружи покрыт надхрящницей и в течение определенного времени увеличивается в размерах (путем как аппозиционного, так и интерстициального роста).

2. Образование перихондральной костной манжетки начинается в середине диафиза хрящевой модели с дифференцировки во внутреннем слое ее надхрящницы остеобластов, которые приступают к продукции костного межклеточного вещества. Формирующиеся трабекулы из грубоволокнистой костной ткани образуют ажурную *манжетку*, которая в виде цилиндра охватывает диафиз хрящевой модели, располагаясь *перихондрально* (от греч. peri — вокруг и chondros — хрящ). Перихондральная кость непрерывно утолщается и разрастается от центра диафиза в сторону эпифизов. В дальнейшем она подвергается перестройке: грубоволокнистая костная ткань в ней замещается пластинчатой; остеоны образуются вокруг врастающих кровеносных сосудов, ориентированных вдоль кости.

Дистрофические изменения и обызвествление хрящевой модели начинаются в центральной части диафиза в результате нарушения ее трофики. Обычно это нарушение считают следствием того, что между хрящом и питающей его путем диффузии надхрящницей разрастается перихондральная кость, которая (как и дистрофические процессы в хряще) распространяется от центра диафиза хрящевой модели в сторону эпифизов. По мнению некоторых авторов, однако, дегенеративные изменения хряща не вызываются, а лишь усугубляются появлением перихондральной манжетки.

Морфологические изменения хряща при нарушении его трофики характеризуются увеличением размера (в 5-10 раз) и округлением его клеток, которые превращаются в так называемые *пузырчатые (гипертрофированные)* хондроциты (см. выше). Следующая, более глубокая, стадия дистрофических изменений сопровождается *гибелью хондроцитов и обызвествлением межклеточного вещества хряща*, приобретающего *резкую базофилию*. На границе дистрофически изменяющегося хряща с неизмененным (в эпифизе) хондроциты образуют *колонки*, в пределах которых клетки активно делятся и вырабатывают матрикс.

3. Образование эндохондральной (энхондральной) кости в диафизе происходит в результате проникновения внутрь хрящевой модели *остеогенных клеток*. Они попадают туда вместе с мезенхимой, окружающей кровеносные сосуды, которые врастают из надкостницы в центральной части диафиза. Сосуды способны проникать в плотный обызвествленный хрящ благодаря его разрушению клетками типа остеокластов (здесь их правильнее именовать *хондрокластами*). Остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, которые образуют кость внутри разрушающегося хряща — эндо-, или энхондрально (от греч. endon — внутри и chondros — хрящ). Область начального образования костной ткани в диафизе называется *первичной точкой окостенения*. Далее процесс обызвествления хряща, его разрушения и замещения эндохондральной костью продвигается по направлению к эпифизам.

Изменения хрящевой ткани, взаимодействующей с надвигающейся на нее эндохондральной костной тканью, максимально выражены в участке контакта с костной тканью и минимально — в области эпифиза. В соответствии с выраженностью и характером этих изменений в хряще выделяют четыре нерезко отграниченных друг от друга слоя, или зоны (в направлении от эпифиза к диафизу):

- (1) *зона неизмененного хряща (резервная зона)* — сравнительно узкая, прилежащая к костной ткани эпифиза;
- (2) *зона хрящевых колонок (пролиферативная)* — широкая, содержащая *колонки (столбики)* уплотненных хондроцитов, которые активно делятся и продуцируют межклеточное вещество;
- (3) *зона пузырьчатого (гипертрофированного) хряща* состоит из крупных округлых дегенеративно измененных хондроцитов;
- (4) *зона обызвествленного хряща* (прилежит к эндохондральной кости диафиза), непрерывно разрушается и замещается разрастающейся эндохондральной костью.

Разрушение эндохондральной кости в центральной части диафиза остеокластами приводит к образованию *костномозговой полости*, которая заполняется элементами *красного костного мозга*. Эндохондральная кость, имеющая пластинчатое строение, сохраняется только в области границы с обызвествляющимся и разрушающимся хрящом, остатки которого она окружает, а часто и "замуровывает". Эта граница, которая соответствует линии наступления эндохондральной кости на обызвествленный хрящ (*фронт, или линия окостенения*), имеет сложный зигзагообразный ход из-за неравномерности процесса.

4. Образование эндохондральной (энхондральной) кости в эпифизах и формирование эпифизарных пластинок роста. Образование эндохондральной (энхондральной) кости в эпифизах отмечается вскоре после рождения, когда в верхних, а затем в нижних эпифизах возникают *вторичные точки окостенения* в результате процесса, сходного с ранее происходившим в диафизе. В дегенеративно измененный и обызвествляющийся эпифизарный хрящ врастают кровеносные сосуды, в окружении которых находятся *остеогенные клетки*. Последние дифференцируются в *остеобласты*, образующие *эндохондральную кость внутри эпифиза*. В дальнейшем в эпифизах формируются пластинки губчатой кости. Неизмененный гиали-

новый хрящ в эпифизе сохраняется только на *суставной поверхности* и в области, прилежащей к диафизу (*метафизе*).

Формирование эпифизарной (метаэпифизарной) хрящевой пластинки роста происходит в результате разрастания навстречу друг другу эндохондральной кости из эпифиза и диафиза. Между ними сохраняется дисковидная пластинка роста, образованная гиалиновой хрящевой тканью, размножение клеток которой обеспечивает рост кости в длину. Строение эпифизарной хрящевой пластинки роста характеризуется *зональностью* — ее клетки располагаются в виде четырех описанных выше зон (неизмененного хряща, хрящевых колонок, пузырчатого хряща и обызвествленного хряща).

РОСТ, ФОРМИРОВАНИЕ И ПЕРЕСТРОЙКА КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТЕЙ

Рост костей

Рост трубчатой кости в длину осуществляется благодаря постоянной пролиферации клеток хрящевых колонок в эпифизарной пластинке роста, которые активно продуцируют матрикс и смещаясь, становятся пузырчатыми хондроцитами, а в дальнейшем разрушаются в зоне обызвествленного хряща. Тем самым образование хрящевой ткани в пластинке роста компенсирует ее убыль со стороны диафиза, где на месте обызвествленного хряща развивается эндохондральная костная ткань — поэтому в течение всего периода роста кости в длину хрящевая пластинка роста сохраняет сравнительно постоянную ширину.

Регуляция роста кости в длину осуществляется путем изменения скорости пролиферации хондроцитов в хрящевых колонках. В растущем организме она поддерживается на необходимом уровне благодаря сбалансированному комплексу регуляторных сигналов, в частности, гормональных (гормон роста, половые и тиреоидные гормоны, инсулин и др.).

Гормон роста (соматотропный гормон), вырабатываемый гипофизом, служит важнейшим регулятором роста костей в длину; его влияние на пролиферацию клеток хрящевой пластинки опосредовано *соматомединами* — *инсулиноподобными факторами роста*). Недостаточная выработка гормона роста обуславливает карликовость, избыточная — гигантизм.

Роль *половых гормонов* остается недостаточно изученной: с одной стороны, они необходимы для роста костей, с другой — их резкое повышение при преждевременном половом созревании вызывает прекращение роста и замещение хрящевой пластинки роста костной тканью. Напротив, лица с гипогонадизмом (недостаточностью функции гонад) обычно имеют высокий рост.

Завершение роста трубчатой кости в длину (после полового созревания) обуславливается снижением пролиферативной активности хондроцитов в эпифизарной хрящевой пластинке при сохранении прежнего темпа дегенеративных изменений и процессов обызвествления. В результате пластинка истончается, а в дальнейшем полностью исчезает, замещаясь костной тканью, связывающей диафиз с эпифизом в единое костное образование. После этого дальнейший рост кости в длину становится невозможным. Способность кости к росту в толщину сохраняется.

Рост трубчатой кости в толщину в процессе развития сочетается с ее ростом в длину. Он осуществляется благодаря процессу аппозиционного роста — постоянному отложению новых слоев костной ткани на *наружной поверхности диафиза*. Одновременно происходит разрушение костной ткани *со стороны костномозговой полости*, которая при этом постепенно расширяется. Так как отложение костной ткани снаружи происходит более активно, чем ее разрушение изнутри, в итоге увеличивается не только диаметр диафиза, но и толщина компактной кости, образующей его стенку.

ФОРМИРОВАНИЕ И ПЕРЕСТРОЙКА КОСТНОЙ ТКАНИ

В костной ткани в течение всей жизни человека непрерывно происходят процессы ее разрушения и образования (*физиологической регенерации*), регуляция которых осуществляется внешними (механическая нагрузка) и внутренними (гормоны, факторы роста, цитокины) факторами. Выделяют периоды (1) *формирования (моделирования) костной ткани*, начинающийся ее развитием в эмбриональном периоде и завершающийся примерно к 25 годам, и (2) *перестройки (ремоделирования) во взрослом возрасте*, который продолжается всю оставшуюся жизнь.

Формирование (моделирование) костной ткани

Описание гистогенеза костной ткани и ее основных изменений в течение пренатального и постнатального роста костей приведено выше. По завершении основных этапов гистогенеза кости ее дальнейшее развитие связано не только с количественным ростом в длину и ширину, но и с постоянной *внутренней перестройкой*, сочетающей процессы *образования костной ткани* и ее разрушения (*резорбции*). При этом участки грубоволокнистой костной ткани замещаются пластинчатой тканью, в которой также происходит непрерывное разрушение старых и формирование новых остеонов и трабекул. В течение периода формирования *образование костной ткани преобладает над ее резорбцией* и происходит в несколько раз быстрее, чем в зрелом организме. Скорость обновления костной ткани в детском возрасте достигает 30-100% в год и осуществляется на 100% ее поверхности (в отличие от перестройки костной ткани у взрослых, которая затрагивает менее 20% костной поверхности).

Перестройка (ремоделирование) костной ткани во взрослом возрасте

У взрослого постоянно происходит внутренняя перестройка костей, причем по сравнению с детским возрастом скорость обновления костной ткани резко снижается, составляя в среднем около 2-5% в год (для трабекулярной кости и кости на эн-

достальной поверхности — больше, чем для кортикальной кости). Это означает, что за 10-20 лет у человека обновляется примерно половина скелета.

Максимум массы костной ткани в организме достигается примерно к 25 годам; его абсолютное значение зависит от пола, расовой принадлежности, наследственных факторов, физической активности и количества Са, полученного в детском и подростковом возрасте.

Динамика перестройки костной ткани после 25 лет характеризуется некоторым превышением процессов ее резорбции над образованием (что означает постепенную потерю части массы костной ткани), в особенности, в области трабекулярной кости. При этом отмечаются выраженные различия, связанные с полом и возрастом. Так, у молодых женщин потеря костной ткани происходит с такой же скоростью, как и у мужчин (0.4% массы костной ткани в год), а после менопаузы резко ускоряется (1% в год). К старости у мужчин теряется 5-15% кортикальной кости и 15-45% трабекулярной, а у женщин — 25-30% и 35-50%, соответственно. Кости при этом становятся ломкими, легко деформируются. Особенно опасно разрежение костной ткани в позвонках, предплечье и в шейке бедра, где оно достигает 40-60% (что предрасполагает к частым переломам). Скорость потери костной ткани увеличивается при курении, злоупотреблении алкоголем, неправильной диете, сидячем образе жизни.

Остеопороз — избыточная потеря костной ткани (по отношению к нормальному показателю возрастной группы), при которой данный объем кости содержит меньшую массу костной ткани). Остеопороз является самым распространенным обменным заболеванием костной системы, поражающим преимущественно пожилых людей, в особенности, женщин. По разным данным, он выявляется у 30-80% людей в возрасте 70-80 лет. В мире им поражено более 100 млн. человек; только в США от него страдает около 20 млн. женщин.

Факторы, способствующие развитию остеопороза, включают сниженные нагрузки, гормональные и связанные с ними обменные нарушения, воздействие вредных веществ.

Снижение нагрузок на кости при иммобилизации вызывает уменьшение массы костной ткани на 10-20% за 3-6 нед., часто с неполным восстановлением в течение многих месяцев. При длительном пребывании в постели потеря массы костной ткани достигает порядка 30% за 6 мес. Продолжительные (более 2 мес.) космические полеты обуславливают потерю до 35%, которая может выявляться даже спустя 5 лет после полета.

Гормональные и метаболические нарушения, вызывающие или усиливающие остеопороз, включают: гиперпаратиреоз, повышенную продукцию (или введение) кортикостероидов, гипертиреоз, снижение функции яичек (гипогонадизм) и, в особенности, яичников (в частности, в постменопаузальном периоде остеопороз поражает 30-80% женщин). Остеопороз возникает при недостаточном поступлении Са в организм, в том числе в связи с заболеваниями пищеварительного тракта, гиповитаминозом D.

Лечение остеопороза представляет значительные трудности и ставит своей целью снижение скорости потери массы костной ткани, так как увеличения массы этой ткани обычно достичь не удается. Для этого используют кальцитонин, анаболические стероиды, фторид натрия (угнетает резорбцию костной ткани), бифосфонаты (индуцируют апоптоз остеокластов), у женщин — эстрогены, у мужчин — андрогены.

Клеточные механизмы перестройки кости

Функциями непрерывно осуществляемой перестройки кости у взрослого человека служат:

- 1) постоянное обновление структуры кости (осуществление ее физиологической регенерации) и ее приведение в соответствие с действующими на кость нагрузками;
- 2) поддержание гомеостаза минеральных веществ в организме за счет постоянного отложения Са и других неорганических веществ в костное депо и извлечения из него.

Перестройка кости обеспечивается сочетанием процессов ее разрушения и образования, которые осуществляются остеокластами и остеобластами, соответственно. Современные данные о клеточных механизмах процесса перестройки кости обобщены в теории сопряжения функции остеокластов и остеобластов.

Теория сопряжения функции остеокластов и остеобластов основана на представлении о координации деятельности этих клеток, которая обеспечивается благодаря тому, что остеобласты стимулируют дифференцировку и активность остеокластов, а остеокласты, в свою очередь, индуцируют деятельность остеобластов. Регуляция такого сопряжения обеспечивается как непосредственным влиянием клеток этих двух типов друг на друга, так и через сложную систему контроля, опосредованную гормонами и факторами роста.

Перестройка кости — циклический процесс, который включает четыре последовательно развивающиеся этапа (фазы) — (1) активацию, (2) резорбцию, (3) реверсию и (4) формирование, или остеогенез (рис. 12-18).

1. Фаза активации характеризуется выходом клеток в небольшом участке костной ткани (в намечающейся зоне перестройки) из состояния покоя (в котором пребывают клетки на 80-95% поверхности кости), повышением их функциональной активности и дифференцировкой. Предполагают, что ведущая роль в определении локализации этого участка принадлежит *остеоцитам* (возможно, и *остеобластам*), которые интегрируют разнообразные общие и локальные механические и гуморальные сигналы и запускают местный процесс перестройки кости. Активация происходит в различных участках скелета примерно каждые 10 секунд и является каскадным процессом, который включает:

(а) активацию клеток, выстилающих кость (покоящихся *остеобластов*), которые изменяют свою форму, становясь из плоских звездчатыми, смещаются и обнажают небольшой участок костной поверхности — место последующего прикрепления *остеокластов*;

(б) подготовку поверхности кости для деятельности *остеокластов*, которая осуществляется активированными клетками, выстилающими кость, выделяющими ряд ферментов, разрушающих органическую пленку (*эндостальную мембрану*), покрывающую кость и препятствующую прикреплению *остеокластов*;

(в) активацию предшественников *остеокластов*, которые под влиянием хемотаксических факторов, выделяемых неактивными *остеобластами*, и поверхностью кости после удаления *эндостальной мембраны*, мигрируют к участку перестройки, прикрепляются к нему и, сливаясь друг с другом, начинают дифференцироваться в зрелые *остеокласты*.

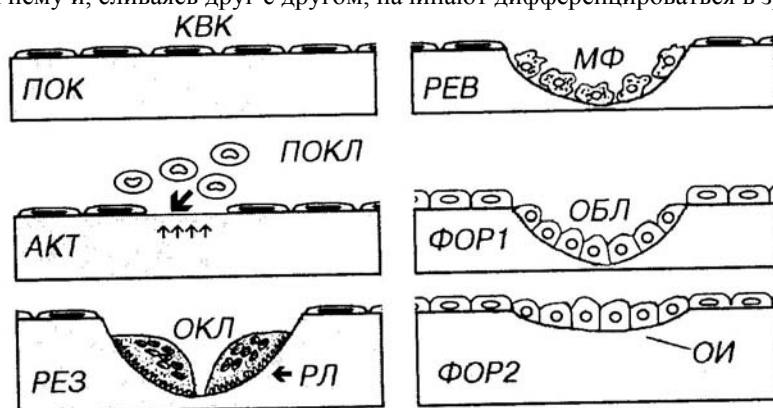


Рис. 12-18. Циклический процесс перестройки кости. В состоянии покоя (ПОК) поверхность кости покрыта неактивными *остеобластами* (клетками, выстилающими кость — КВК). Фаза активации (АКТ): активация и смещение КВК на небольшом участке костной ткани с обнажением ее поверхности (стрелки). Предшественники *остеокластов* (ПОКЛ) мигрируют в участок перестройки, прикрепляются к нему и, сливаясь друг с другом, дифференцируются в зрелые *остеокласты* (ОКЛ). В фазе резорбции (РЕЗ) костная ткань активно разрушается зрелыми ОКЛ с формированием *резорбционной лакуны* (РЛ). В течение фазы реверсии (РЕВ) клетки типа *макрофагов* (МФ) подготавливают РЛ и способствуют привлечению *остеобластов* (ОБЛ). В начале фазы формирования (ФОР1) происходит локальная дифференцировка ОБЛ, которые на более поздних сроках (ФОР2) заполняют РЛ *остеоидом* (ОИ) и далее подвергают его минерализации.

2. Фаза резорбции (от лат. resorptio — рассасывание) характеризуется высокой активностью процессов разрушения костной ткани зрелыми *остеокластами*, которые образуют глубокие *резорбционные лакуны* (*Хаушипа*). Резорбция включает начальную *демнерализацию* межклеточного вещества и последующее ферментное *разрушение органического матрикса* (см. выше) и продолжается около 6 нед.

3. Фаза реверсии (от лат. reversio — обратный ход, возвращение) сравнительно краткий (1-2 нед.) период времени, который характеризуется переходом от процессов *резорбции костной ткани к ее формированию* и служит проявлением *сопряжения* деятельности *остеокластов* и *остеобластов*. В течение этой фазы *резорбционная лакуна* подготавливается к последующему привлечению *остеобластов* и заполнению межклеточным веществом в результате их деятельности. Этот процесс осуществляется клетками типа *макрофагов*, которые замещают *остеокласты* (по мнению некоторых авторов, они могут образовываться в результате расщепления *остеокластов*). Указанные клетки сглаживают неровности на поверхности *лакуны* и откладывают на ней особое *цементирующее вещество*, которое способствует привлечению *остеобластов*.

4. Фаза формирования (остеогенеза) начинается с локальной *дифференцировки остеобластов из преостеобластов* и их миграции в область *резорбционной лакуны*. Благодаря высокой синтетической и секреторной активности *остеобластов* лакуна постепенно заполняется межклеточным веществом, которое начально образуется как *органический матрикс* — *остеоид* (откладывается со скоростью до 2-3 мкм/сут.), а в дальнейшем спустя 5-15 сут. начинает *минерализоваться* (средняя продолжительность процесса — около 20 нед.). Впоследствии активные *остеобласты* утрачивают способность к секреции и минерализации *костного матрикса*, уплощаются и превращаются в неактивные *остеобласты* (клетки, выстилающие кость).

Индукция процессов образования костной ткани обеспечивается еще в течение фазы ее *резорбции* посредством *механизма сопряжения*, в основе которого, по-видимому, лежит действие на *преостеобласты* продуктов ферментного переваривания *костного матрикса*, в том числе ТФРр и ряда других связанных с ним факторов роста.

Перестройка трабекулярной кости происходит описанным выше путем и включает точно отрегулированную последовательность процессов разрушения *костного матрикса*, сменяющихся его образованием.

Перестройка компактной кости осуществляется сходным образом, однако клетки, участвующие в этом процессе, в

определенных участках образуют особые *специализированные группы*, внутри которых одни из них разрушают, а другие — в дальнейшем образуют костную ткань. Каждая из таких клеточных групп получила название *единицы перестройки кости* — *ЕПК* (в англоязычной литературе — Bone Remodelling Unit — BRU) или *базовой многоклеточной единицы* — *БМЕ* (Basic Multicellular Unit — BMU). Подсчитано, что в скелете человека одновременно активно функционируют порядка 35 млн. ЕПК (БМЕ).

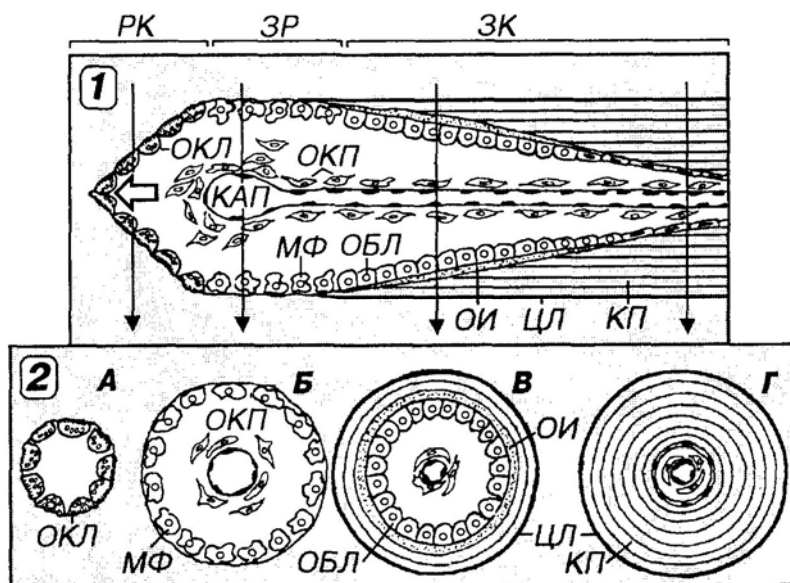


Рис. 12-19. Базовая многоклеточная единица (БМЕ) компактной кости на продольном (1) и поперечных (2) разрезах. В центре БМЕ проходит кровеносный капилляр (КАП), окруженный остеогенными клетками-предшественниками (ОКП). Передняя часть БМЕ — режущий конус (ПК) — выстлана остеокластами (ОКЛ), перемещающимися в направлении, указанном стрелкой, и разрушающими кость с образованием резорбционного канала. Средняя часть БМЕ — зона реверсии (ЗР) — выстлана клетками типа макрофагов (МФ). Задняя часть БМЕ — замыкающий конус (ЗК) — выстлана остеобластами (ОБЛ), заполняющими резорбционный тоннель от его периферии (цементирующей линии — ЦЛ) концентрически расположенными костными пластинками (КП). Поперечные срезы соответствуют (слева направо): формирующейся резорбционной полости (А), зрелой резорбционной полости (Б), формирующемуся остеону (В), зрелому остеону (Г).

ЕПК (БМЕ) имеет форму цилиндра с двумя конусовидными краями, в центре которого проходит *кровеносный капилляр*, окруженный *остеогенными клетками-предшественниками* (рис. 12-19). Передняя часть ЕПК (*режущий конус*) выстлана *остеокластами*, которые разрушают компактную кость, образуя в ней *резорбционный канал (тоннель)*. Средняя часть ЕПК (*реверсивная зона*) представляет собой *зрелую резорбционную полость*, выстланную клетками типа *макрофагов* и сменяющимися их *преостеобластами*. Задняя часть ЕПК (*замыкающий конус*) выстлана *остеобластами*, которые заполняют резорбционный тоннель от его периферии (*цементирующая линия*) концентрически расположенными *костными пластинками*.

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТИ

Репаративная регенерация кости после ее перелома осуществляется благодаря наличию в ней значительного количества *камбиальных остеогенных клеток* (в надкостнице, эндосте и каналах остеонов), которые мигрируют в участок повреждения, пролиферируют и дифференцируются в *остеобласты*, вырабатывающие межклеточное вещество кости. Течение репаративной регенерации кости во многом сходно с ее гистогенезом в эмбриональном периоде.

Факторы, влияющие на ход репаративной регенерации кости. Характер клеточных процессов при регенерации, ее активность, а также сроки восстановления строения и функции кости после перелома зависят от многих общих (возраст, состояние питания) и локальных факторов. Важнейшими из последних являются степень *репозиции (сопоставления) отломков* и *неподвижности (иммобилизации) краев костной раны*. Существенную роль играют также условия кровоснабжения области перелома, оказывающие влияние на *направление развития остеогенных клеток-предшественников*, которые могут дифференцироваться не только в *остеобласты*, но и в другие клетки линии механоцитов, например, *фибробласты* или *хондробласты*.

Заживление перелома кости первичным костным сращением (без образования мозоли) наблюдается при *оптимальном сопоставлении отломков* путем остеосинтеза и иммобилизации (рис. 12-20). При этом гибнет незначительная часть костной ткани по обеим сторонам от перелома, которая резорбируется остеокластами и макрофагами. Кровоизлияние в область перелома невелико. Остеогенные клетки пролиферируют и в условиях хорошего кровоснабжения дифференцируются в *остеобласты*, которые образуют пластинчатую костную ткань.

Заживление перелома кости вторичным костным сращением (с образованием мозоли) происходит в *отсутствие оптимальной иммобилизации и сопоставления костных отломков*, между которыми имеется промежуток. Последний заполняется сначала свернувшейся кровью, а спустя несколько дней — рыхлой волокнистой соединительной (*грануляционной*) тканью.

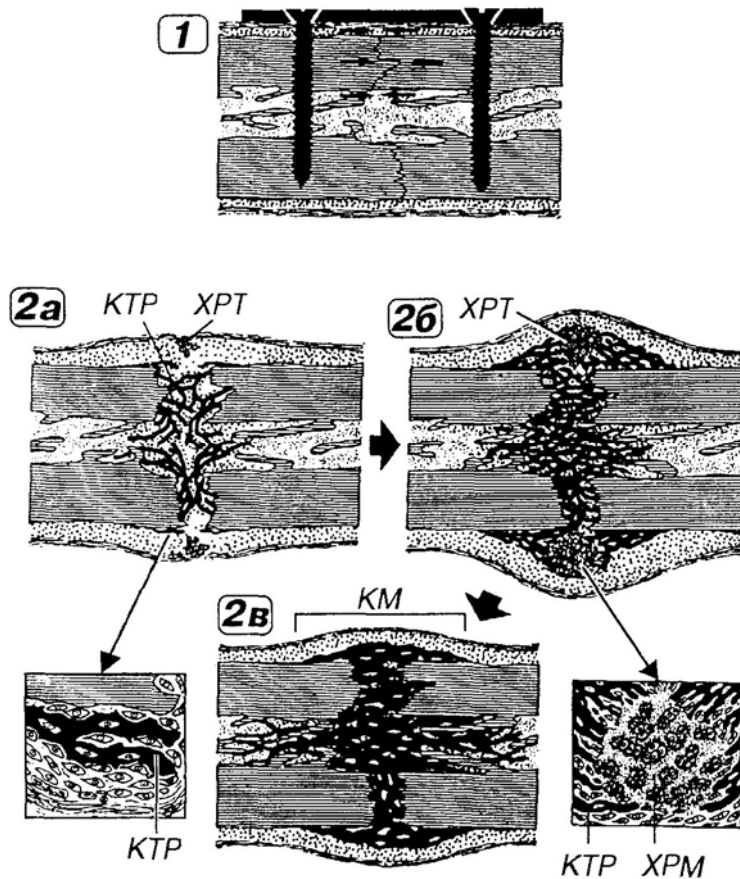


Рис. 12-20. Репаративная регенерация кости при переломе (по R.Krstic, 1985, с изменениями). 1 — заживление перелома кости первичным костным сращением (без образования мозоли) при незначительной гибели костной ткани и оптимальном сопоставлении отломков путем остеосинтеза и иммобилизации. Образование пластинчатой костной ткани, связывающей отломки. 2 — заживление перелома кости вторичным костным сращением (с образованием мозоли) в отсутствие оптимальной иммобилизации и сопоставления костных отломков, разделенных промежутком. 2а — дифференцировка хондробластов и образование хрящевой ткани (ХРТ) снаружи от краев костных отломков, которые изнутри связываются костными трабекулами (КТП), показанными в рамке слева. 2б — разрастание анастомозирующих КТП, связывающих костные отломки. ХРТ снаружи костных отломков формирует хрящевую мозоль (ХРМ), которая временно спаивает их концы (показана в рамке справа). 2в — замещение костной тканью ХРТ и формирование костной мозоли (КМ), которая со временем замещает ХРМ (начало этого процесса показано в рамке справа).

Остеогенные клетки в условиях слабого кровоснабжения области перелома дифференцируются не в остеобласты, а в хондробласты, (частично в фибробласты), быстро образующие хрящевую мозоль, которая снаружи спаивает концы костных отломков, окружая их в виде муфты и тем самым временно обеспечивая их необходимую фиксацию. Часть остеогенных клеток дифференцируется в остеобласты, которые образуют многочисленные анастомозирующие костные трабекулы, связывающие костные отломки изнутри. В дальнейшем разрастающиеся костные трабекулы формируют костную мозоль, прочно связывающую костные отломки и замещающую хрящевую, которая разрушается хондрокластами. Костная мозоль, имеющая строение трабекулярной кости, постепенно перестраивается с образованием компактной кости.

ЭКТОПИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Эктопическое развитие костной ткани (от греч. ек — вне и to-pos — место), т.е. ее возникновение в необычных местах, происходит в органах, не имеющих отношения к скелету (почках, щитовидной железе, поперечнополосатых мышцах, сухожилиях, стенке крупных артерий и др.). Его источником служат клетки-предшественники, находящиеся, по-видимому, в соединительной ткани, которые под влиянием индуцирующих (остеогенетических) факторов, превращаются в остеобласты, вырабатывающие межклеточное вещество костной ткани. Остеогенетические факторы, вероятно, выделяются особенно активно в участках повреждения органов и в воспалительных очагах, поскольку в них наиболее часто обнаруживают эктопическую костную ткань. Одной группой таких факторов, изученных наиболее подробно и полученных в чистом виде, служат костные морфогенетические белки (КМБ), в частности, КМБ-3 (остеогенин). Введение этого белка в рыхлую волокнистую соединительную ткань (или в какой-нибудь орган, например, скелетную мышцу) может индуцировать в ней развитие костной ткани. Мощным остеоиндуцирующим влиянием обладает деминерализованный костный матрикс. Некоторые ткани продуцируют вещества-индукторы остеогенеза. В частности, этим свойством обладает переходный эпителий мочевыводящих путей, который при трансплантации в волокнистую соединительную ткань закономерно вызывает развитие в ней костной ткани.

КОСТЬ КАК ОБЪЕКТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

При утрате значительных по размеру участков кости (вследствие ее повреждения или после удаления опухоли) возникает необходимость в возмещении возникшего дефекта. Число больных, нуждающихся в операциях по восстановлению целостности костей, очень велико: только в США, например, оно превышает 1 млн. ежегодно. Оптимальным методом лечения служит трансплантация костной ткани. Для этой цели используют аутотрансплантаты или аллотрансплантаты.

Аутотрансплантация кости ограничена в своих возможностях имеющимися резервами костной ткани в организме, к тому же пересаженный костный аутотрансплантат, лишенный нормального кровоснабжения, обычно гибнет и постепенно рассасывается, замещаясь костной тканью, которая растет из отломков. Указанная операция, однако, не бесполезна, поскольку пересаженная костная ткань механически скрепляет концы отломков, служит направляющим элементом для растущих костных трабекул и, по-видимому, индуцирует и стимулирует развитие новой костной ткани.

Аллотрансплантация кости (обычно полученной от трупа) вследствие тканевой несовместимости донора и реципиента завершается отторжением трансплантата. Несмотря на реакцию отторжения, пересаженная костная ткань все же способствует стимуляции остеогенеза в костных отломках реципиента.

Использование новых материалов для костных протезов создает возможности для восстановления целостности костей путем стимуляции и пространственной организации остеогенеза. Наряду с использованием протезов из биологически инертных материалов, в последние годы применяют недавно разработанные специальные пористые и биоактивные (например, содержащие гидроксиапатиты) материалы, структура которых способствует прорастанию костной ткани сквозь выполненный из них трансплантат. Интересным направлением может служить использование пористых биodeградируемых материалов, которые временно выполняют роль опорных и направляющих элементов, способствующих росту костной ткани, а в дальнейшем — постепенно рассасываются.

Индукция остеогенеза — новый перспективный подход к восстановлению целостности костей — может осуществляться несколькими путями. Один из них связан с применением порошка из деминерализованной кости, который при внесении в область повреждения индуцирует и стимулирует рост костной ткани. Объем получаемой таким путем ткани, однако, не всегда оказывается достаточным для достижения клинического эффекта. Другим перспективным направлением представляется использование костных морфогенетических белков для индукции костной ткани (в сочетании с деминерализованным матриксом или без него) и факторов роста (таких, как, например, ТФРР) для стимуляции ее роста.

СОЕДИНЕНИЯ КОСТЕЙ

Соединения костей разделяются на **непрерывные** — синартрозы (от греч. *syn* — вместе и *arthron* — сустав), являющиеся неподвижными или малоподвижными, и **прерывные** — суставы, или диартрозы (от греч. *dia* — через и *arthron* — сустав), обеспечивающие подвижность костей.

Непрерывные соединения костей (синартрозы)

Непрерывные соединения костей (синартрозы) разделяются в зависимости от характера ткани, осуществляющей связь между костями, на три типа: (1) *синдесмозы*, (2) *синхондрозы* и (3) *синостозы*.

1. Синдесмозы (от греч. *syn* — вместе и *desmos* — связка) — соединения костей посредством плотной волокнистой соединительной ткани. У человека к таким соединениям относят межкостные перепонки, связывающие кости предплечья, голени, швы между костями черепа в период роста (очень широкие у плода и младенца — роднички).

2. Синхондрозы (от греч. *syn* — вместе и *chondros* — хрящ) — соединения костей посредством хрящевой ткани. Примерами таких соединений служат соединения между ребрами и грудиной с помощью гиалинового хряща или лонное сращение, основную массу которого образует волокнистая хрящевая ткань. Временными синхондрозами являются соединения костных диафиза и эпифизов пластинкой эпифизарного гиалинового хряща в ходе развития кости. Важнейший вид синхондроза представлен в организме межпозвоночными дисками.

Межпозвоночные диски связывают тела позвонков и благодаря своему строению обеспечивают некоторую степень подвижности. Они состоят из механически прочного *фиброзного кольца* (*annulus fibrosus*), которое включает сильно сдавленное и выполняющее роль амортизатора *студенистое ядро* (*nucleus pulposus*). Фиброзное кольцо образовано типичным *волокнистым хрящом*, а состав студенистого ядра претерпевает выраженные возрастные изменения. У детей оно имеет полужидкую консистенцию вследствие высокого содержания воды (около 90%) и преобладания компонентов основного аморфного вещества, однако с возрастом в нем нарастает содержание коллагеновых волокон.

Возрастные дегенеративные изменения или травматические повреждения фиброзного кольца могут приводить к деформации межпозвоночных дисков (особенно частой в поясничном отделе позвоночника) и сдавлению нервных корешков, что клинически проявляется болями, расстройствами движений и чувствительности.

3. Синостозы (от греч. *syn* — вместе и *osteon* — кость) — соединения костей посредством *костной ткани* — во многих случаях возникают в качестве завершающей стадии развития скелета путем *замещения синхондрозов и синдесмозов*. Например, кости таза в детстве представляют собой самостоятельные структуры, связанные гиалиновым хрящом, что обеспечивает им возможность роста. После периода полового созревания они вторично связываются воедино костной тканью. Аналогичным образом, волокнистая соединительная ткань между костями черепа, обеспечивающая возможность их роста в детстве, у взрослого замещается костной тканью с образованием синостоза.

Прерывные соединения костей (диартрозы, или суставы)

Прерывные соединения костей (диартрозы, или суставы) обеспечивают свободные движения костей, которые удерживаются посредством связок и окружены плотной *соединительнотканной суставной сумкой*, охватывающей их концы в виде муфты. Для достижения минимального трения суставные поверхности костей покрыты гладким *суставным хрящом* и смачиваются *синовиальной жидкостью*, заполняющей *суставную полость* (рис. 12-21).

Суставной хрящ (обычно гиалиновый) покрывает суставные поверхности в виде слоя толщиной 0.1-6 мм. Он прочно прикреплен к кости, имеет гладкую поверхность и не только обеспечивает *скольжение*, но и способствует *амортизации* толчков. *Питание* суставного хряща осуществляется из двух источников: из синовиальной жидкости (основной путь поступления метаболитов) и со стороны субхондральной кости, контактирующей с обызвествленным хрящом.

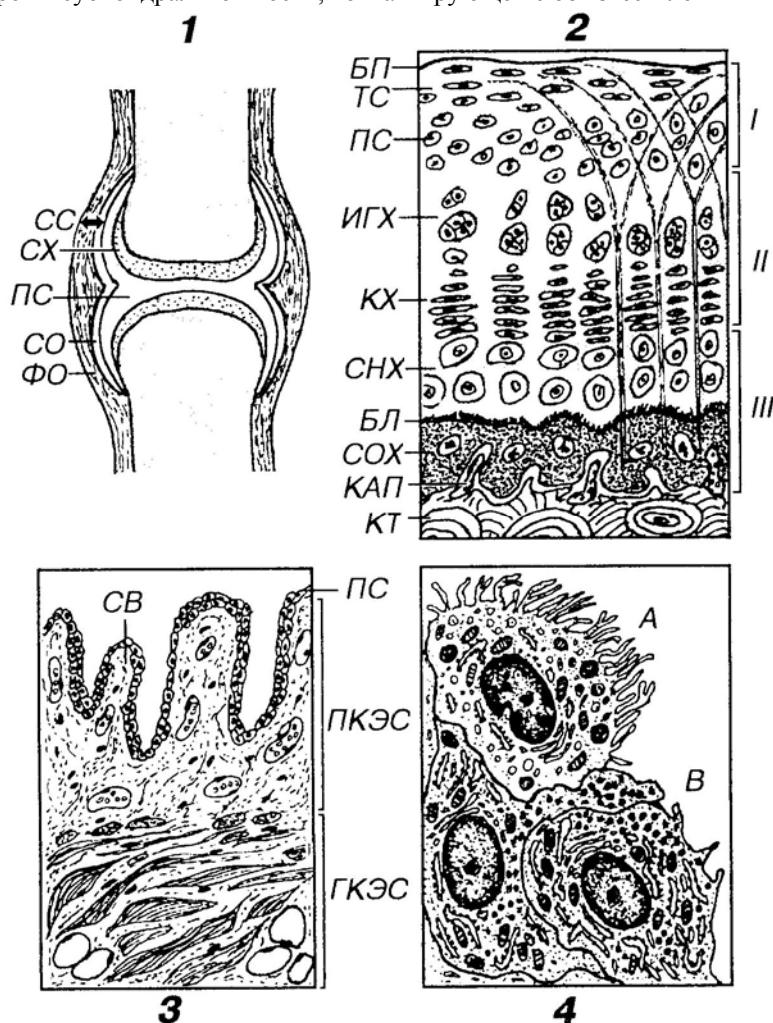


Рис. 12-21. *Строение сустава*. 1 — общий вид сустава: СС — суставная сумка, ФО — фиброзная оболочка, СО — синовиальная оболочка, СХ — суставной хрящ, ПС — полость сустава. 2 — суставной хрящ: I — поверхностная зона, II — промежуточная (основная) зона, III — базальная зона, КТ — костная ткань, СНХ — слой необызвествленного хряща (гипертрофированных хондроцитов), СОХ — слой обызвествленного хряща, БЛ — базофильная линия (фронт минерализации), КАП — капилляры, КХ — колонки хондроцитов, ИГХ — изогенные группы хондроцитов, ПС — переходный слой, ТС — тангенциальный слой, БП — бесклеточная пластинка. Ход коллагеновых волокон показан в правой части рисунка. 3 — синовиальная оболочка: СВ — синовиальные ворсинки, ГКЭС — глубокий коллагеново-эластический слой, ПКЭС — поверхностный коллагеново-эластический слой, ПС — покровный слой. 4 — синовиоциты: А — А-клетки (макрофагальные синовиоциты), В — В-клетки (фибробластоподобные синовиоциты).

Строение суставного хряща отчасти сходно со структурой хрящевой эпифизарной пластинки роста кости. В нем выделяют три зоны: (1) *поверхностную*; (2) *промежуточную (основную)* и (3) *базальную* (см. рис. 12-21).

1. *Поверхностная зона* состоит из *бесклеточной пластинки*, обращенной в полость сустава, *тангенциального слоя*,

содержащего уплощенные хондроциты, и *переходного слоя*, образованного отдельно лежащими округлыми хондроцитами. Коллагеновые волокна в этой зоне располагаются в большинстве почти параллельно (тангенциально) суставной поверхности.

2. Промежуточная (основная) зона — наиболее широкая из всех зон хряща. Она содержит два нечетко разграниченных слоя в которых хондроциты располагаются в виде *колонок* и *изогенных групп*. Коллагеновые волокна проходят между колонками и ориентированы преимущественно под углом к суставной поверхности, приближаясь к ней в виде дуг.

3. Базальная зона связывает суставной хрящ с субхондральной костью. Она образована слоями *необызвествленного и обызвествленного хряща*, границей между которыми служит волнообразная *базофильная линия*, соответствующая фронту минерализации. Слой обызвествленного хряща непосредственно прилежит к кости, из которой в него проникают капиллярные петли. Слой необызвествленного хряща содержит гипертрофированные хондроциты. Коллагеновые волокна этой зоны располагаются перпендикулярно суставной поверхности.

Суставной хрящ в период активного роста кости имеет для растущего эпифиза такое же значение, что и эпифизарная пластинка для растущего диафиза: его клетки пролиферируют и продуцируют межклеточное вещество, тем самым компенсируя убыль обызвествленного хряща, который постоянно замещается костной тканью. Когда рост эпифиза завершается, рост суставного хряща и его замещение костной тканью прекращаются. В дальнейшем хондроциты вырабатывают значительное количество межклеточного вещества, но уже более не делятся. Поскольку суставной хрящ лишен надхрящницы (места расположения камбиальных элементов в хряще), он *не обладает способностью к регенерации*.

Суставная сумка (капсула) герметически окружает область сустава, прочно прикрепляясь к надкостнице костей выше и ниже расположения *суставных поверхностей* и ограничивая *суставную полость*. Она образована двумя оболочками — наружной *фиброзной* и внутренней *синовиальной* (см. рис. 12-21).

Фиброзная оболочка образована *плотной волокнистой соединительной тканью*, которая переходит в надкостницу. Во многих суставах в ней можно выделить *внутренний слой* с преимущественно продольным расположением коллагеновых волокон и *наружный слой*, содержащий циркулярно ориентированные волокна.

Синовиальная оболочка выстилает изнутри суставную сумку за исключением суставных поверхностей, покрытых хрящом. В отдельных участках она образует *синовиальные складки* и выпячивания — *синовиальные ворсинки (отростки)*. Синовиальная оболочка может либо вплотную прилежать к фиброзной оболочке, либо отделяться от нее слоем рыхлой волокнистой соединительной или жировой ткани. При повреждении она обладает высокой способностью к регенерации.

Строение синовиальной оболочки. Синовиальная оболочка состоит из трех слоев (от фиброзной оболочки к полости сустава): (1) *глубокого коллагеново-эластического*, (2) *поверхностного коллагеново-эластического* и (3) *покровного*.

1. Глубокий коллагеново-эластический слой содержит коллагеновые и толстые эластические волокна, которые вплетаются в фиброзную оболочку суставной сумки. Они располагаются перпендикулярно или под углом к оси сустава и волокнам поверхностного коллагеново-эластического слоя.

2. Поверхностный коллагеново-эластический слой содержит клетки (фиброциты, гистиоциты, тучные и жировые клетки) и межклеточное вещество, в котором коллагеновые и тонкие эластические волокна ориентированы по длинной оси сустава.

3. Покровный слой (обращен в полость сустава) состоит из 1-6 слоев синовиальных клеток (*синовиоцитов*), расположенных в виде несплошных эпителиоидных пластов, под которыми находятся *фенестрированные кровеносные и лимфатические капилляры*. В отличие от эпителия, синовиоциты не связаны межклеточными соединениями, а в промежутках между ними лежат компоненты межклеточного вещества. В отдельных участках покровного слоя эти клетки могут полностью отсутствовать.

Синовиоциты — специализированные клетки соединительной ткани — разделяются на два основных типа, между которыми имеются промежуточные варианты:

A-клетки (M-клетки, макрофагоподобные, или макрофагальные синовиоциты) — удлиненные клетки с овальным ядром, многочисленными митохондриями, умеренно развитыми гРЭПС и комплексом Гольджи, высоким содержанием лизосом, фагосом, пиноцитозных пузырьков. На их поверхности имеются многочисленные ветвящиеся микроворсинки. По-видимому, функция этих клеток связана с *поглощением (резорбцией) компонентов синовиальной жидкости*.

B-клетки (F-клетки, фибробластоподобные синовиоциты, или синовиальные фибробласты) — полигональные клетки с круглым ядром, многочисленными митохондриями, хорошо развитым синтетическим аппаратом и плотными секреторными гранулами диаметром около 300 нм. Их цитоплазматические отростки, содержащие гранулы, проникают в полость сустава. B-клетки образуют *компоненты матрикса* и секретируют ряд веществ (протеогликаны и гиалуроновую кислоту) в синовиальную жидкость.

Синовиальная жидкость — вязкая прозрачная желтоватая жидкость с рН 7.2-7.4, находящаяся в полости суставов, где ее объем составляет 0.2-4.5 мл. Ее основу образует *фильтрат крови*, циркулирующей в сосудах синовиальной оболочки, в который добавляются *секреторные продукты*, выделяемые В-клетками (преимущественно протеогликаны и гиалуроновая кислота).

Функции синовиальной жидкости: (1) *смачивает суставные поверхности, выполняя роль смазки;* (2) *обеспечивает питание суставных хрящей.*

Состав синовиальной жидкости: биохимически на 95% представлен водой; содержит небольшое количество белка и липидов. В норме в синовиальной жидкости отсутствуют иммуноглобулины и факторы системы свертывания (поэтому она не свертывается). *Клетки в синовиальной жидкости* здорового сустава немногочисленны (их концентрация составляет 13-200 клеток/мм³); преобладают разрушающиеся элементы. В основном, это синовиальные покровные клетки (36%), лимфоциты (40%), гистициты (10%), встречаются единичные моноциты и нейтрофилы.

Изменения состава синовиальной жидкости при заболеваниях суставов может иметь *диагностическое значение*, благодаря чему ее *цитологическое исследование* получило широкое распространение. При необходимости исследование синовиальной жидкости сочетают с гистологическим изучением *биоптата* синовиальной оболочки. При заболеваниях изменяются как концентрация клеток, так и соотношения между отдельными их видами. В частности, при воспалительных поражениях суставов содержание клеток часто достигает 50 000/мм³, а в тяжелых случаях может превышать 100 000/мм³ при резком преобладании (65-85%) нейтрофильных гранулоцитов.

Поражения суставов — *артриты* (обусловленные инфекционными агентами, метаболическими нарушениями или аутоиммунными процессами), относятся к наиболее частым заболеваниям человека, особенно в пожилом возрасте. Они обычно протекают с разрушением суставного хряща и изменениями в суставной сумке, что вызывает нарушения функции суставов (вплоть до их полной неподвижности — *анкилоза*) и сопровождается сильными болями.

Глава 13

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Мышечные ткани представляют собой группу тканей различного происхождения и строения, объединенных на основании общего признака — *выраженной сократительной способности*, — благодаря которой они могут выполнять свою основную **функцию** — *перемещать тело или его части в пространстве*.

Сократимость в той или иной степени свойственна клеткам всех тканей организма вследствие наличия в их цитоплазме *сократимых микрофиламентов*, однако мышечные ткани *специализированы* на этой функции, что обеспечивается особыми свойствами их сократительного аппарата.

Сократительный аппарат мышечных тканей характеризуется:

- 1) *Очень мощным развитием* (занимает значительную часть объема цитоплазмы).
- 2) Присутствием в его составе особых, *мышечных изоформ актина* (свойственных только мышечным тканям), в то время как для других клеток характерны *немышечные (цитоплазматические) изоформы актина*.
- 3) *Высокоупорядоченным и компактным расположением* актиновых и миозиновых филаментов, создающим оптимальные условия для их взаимодействия.
- 4) Формированием из филаментов особых органелл специального значения — *миофибрилл* (в части мышечных тканей).

Общие морфофункциональные характеристики мышечных тканей:

1. Структурные элементы мышечных тканей (клетки, волокна) обладают *удлиненной формой*;
2. В элементах мышечных тканей *сократимые структуры* (миофиламенты, миофибриллы) *располагаются продольно* (что создает эффект *продольной исчерченности*);
3. *С сократимыми структурами связаны элементы цитоскелета и плазмолемма*, выполняющие опорную функцию;
4. Вследствие того, что *для мышечного сокращения требуется значительное количество энергии*, накапливающейся преимущественно в виде макроэргических соединений (АТФ), а также *ионы кальция (Ca^{2+})*, в структурных элементах мышечных тканей:
 - а) содержится *большое количество митохондрий* (обеспечение энергией);
 - б) имеются *трофические включения* (липидные капли, гранулы гликогена), содержащие субстраты — источники энергии;
 - в) присутствует (в некоторых мышечных тканях) кислород-связывающий железосодержащий белок *миоглобин* (способствует повышению активности процессов окислительного фосфорилирования);
 - г) хорошо развиты структуры, осуществляющие *накопление и выделение Ca^{2+}* (аЭПС, кавеолы);
5. Для *синхронизации сокращений* элементов мышечных тканей соседние элементы обычно *иннервируются из одного источника* (терминальными ветвлениями аксона одного нейрона) или (и) связаны много численными *целевыми соединениями* (обеспечивающими транспорт ионов);
6. *Увеличение нагрузки* на мышечную ткань вызывает *нарастание* ее массы, которое достигается (в зависимости от вида мышечной ткани - см. ниже) путем *гипертрофии* (увеличения объема) ее структурных единиц или (и) их *гиперплазии* (увеличения количества). *Снижение нагрузки*, напротив, обуславливает *падение массы мышечной ткани (атрофию)* вследствие уменьшения объема каждой структурной единицы или падения их количества.

Терминология, используемая при описании элементов мышечных тканей, традиционно обладает некоторыми особенностями и, хотя ряд терминов был исключен из последней Гистологической Номенклатуры (1987 г.), они продолжают широко использоваться в научной и учебной литературе. Так, цитоплазму мышечных клеток и волокон часто называют *саркоплазмой* (от греч. sarkos — мясо), плазмолемму — *сарколеммой*, аЭПС — *саркоплазматической сетью*, митохондрии — *саркосомами*. Используются также термины *саркомер*, *саркотубулярная система* и др. (см. ниже). Сложные названия мышечных клеток и их структурных компонентов часто включают также корень мио- (от греч. mys - мышца), что означает мышечный (*миоцит, миофиламент, миофибрилла* и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ

Классификация мышечных тканей основана на признаках их (а) строения и функции (*морфофункциональная классификация*) и (б) происхождения (*гистогенетическая классификация*).

Морфофункциональная классификация мышечных тканей

Морфофункциональная классификация выделяет *поперечнополосатые и гладкие мышечные ткани*.

1) **Поперечнополосатые мышечные ткани** образованы структурными элементами (клетками, волокнами), которые обладают *поперечной исчерченностью* вследствие особого упорядоченного взаиморасположения в них актиновых и миозиновых миофиламентов. К поперечнополосатым мышечным тканям относят *скелетную (соматическую) и сердечную мышечную ткани*;

2) **Гладкие мышечные ткани** состоят из клеток, не обладающих поперечной исчерченностью. Наиболее распространенным видом этих тканей является гладкая мышечная ткань, входящая в состав стенки различных органов (bronхов, желудка, кишки, матки, маточной трубы мочеоточника, мочевого пузыря и сосудов).

Гистогенетическая классификация мышечных тканей

Гистогенетическая классификация разделяет мышечные ткани на три основных типа — *соматический, целомический и мезенхимный*.

1) **Мышечная ткань соматического типа** развивается из *мио- томов сомитов*; образует скелетную мускулатуру, является *поперечно полосатой*;

2) **Мышечная ткань целомического типа** развивается из *миоэпикардимальной пластинки* висцерального листка спланхнотомы (целомической выстилки в шейной части эмбриона); образует сердечную мышцу (миокард), является *поперечнополосатой*;

3) **Мышечная ткань мезенхимного типа** развивается из *мезенхимы*, образует мускулатуру внутренних органов и сосудов, является *гладкой*.

Миоэпителиальные и мионейральные клетки иногда описывают как отдельные *типы* мышечных тканей (помимо трех указанных выше основных гистогенетических типов). Первые представляют собой видоизмененные эпителиоциты некоторых желез, развивающихся из эктодермы и прехордальной пластинки, вторые имеют нейральное происхождение и образуют мышцы радужки глаза. Оба вида мышечных клеток относятся к гладким.

СКЕЛЕТНАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Скелетная (соматическая) мышечная ткань по своей массе превышает любую другую ткань организма и является *самой распространенной мышечной тканью тела человека*. У детей она составляет около 25% массы тела, у взрослых женщин — 35%, у мужчин — более 40% (у тренированных — до 50%); при старении ее относительная масса падает ниже 30%. Помимо мышц, обеспечивающих перемещение тела и его частей в пространстве и поддержание позы (входящих в состав *локомоторного аппарата*), она образует *глазодвигательные мышцы, мышцы стенки полости рта, языка, глотки, гортани, верхней трети пищевода*.

ГИСТОГЕНЕЗ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Источник развития скелетной мышечной ткани — *клетки миотомов* (дорсомедиальных участков сомита), *детерминированные в направлении миогенеза* в результате сигналов, получаемых от клеток окружающих эмбриональных зачатков. *Программа миогенеза* реализуется группой генетических регуляторных факторов транскрипции (MyoD, миогенин, Myf-5 и MRF-4), обеспечивающих активность специфических для мышечной ткани генов. *Миогенные клетки* мигрируют в область расположения будущих мышц и усиленно размножаются митозом под влиянием факторов роста (преимущественно ФРФ и ТФРβ). Пролиферативно активные клетки называются *миобластами*.

Образование миосимпластов (рис. 13-1) происходит по завершении деления миобластов, когда их основная часть располагается цепочками и сливается друг с другом в области концов с образованием симпластических структур — *мышечных трубочек (миотубул)*. В последних ядра занимают центральное, а образующиеся *миофибриллы* — периферическое положение. Часть миотубул в ходе нормального развития гибнет механизмом апоптоза.

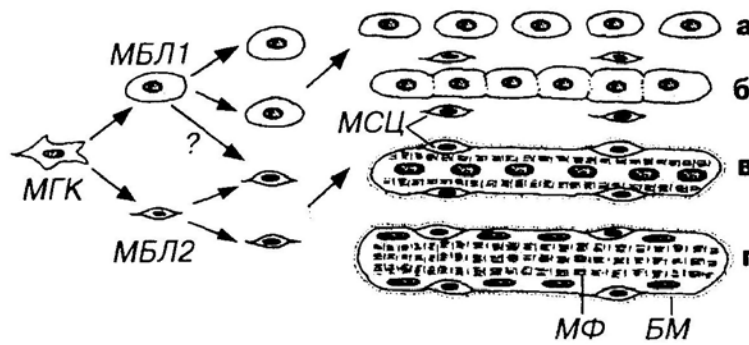


Рис. 13-1. Гистогенез скелетной мышечной ткани. МГК — миогенные клетки дают начало миобластам (МБЛ) двух различных типов — МБЛ1 и МБЛ2. МБЛ1 образуют цепочки (а), сливаются друг с другом (б) и с миосателлитоцитами (МСЦ) -производными МБЛ2, образуя мышечную трубочку (в), которая постепенно превращается в мышечное волокно (г). МФ — миофибриллы, БМ — базальная мембрана.

Дифференцировка мышечных трубочек в мышечные волокна включает увеличение содержания миофибрилл, которые постепенно занимают центральную часть симпласта, оттесняя ядра к его периферии, под сарколемму. По мере дифференцировки изменяется тип вырабатываемого миозина, входящего в состав миофиламентов, нарастает содержание митохондрий, формируются элементы саркоплазматической сети, редуцируются центриоли. Постепенно складываются различия в структурных, цитохимических и функциональных характеристиках волокон, которые лежат в основе их подразделения на типы (см. ниже). Мышечные симпласты уже на ранних этапах гистогенеза вступают во взаимодействие с растущими аксонами мотонейронов, что способствует последующему развитию и дифференцировке волокон.

Миосателлитоциты образуются из другой части (или типа) миобластов (см. рис. 13-1), которые не участвуют в формировании симпластов, а сохраняются в виде отдельных самостоятельных клеток, располагающихся по периферии мышечных волокон (между базальной мембраной и миосимпластом). Эти клетки, называемые *клетками-спутниками* (от англ. satellite — спутник), или *миосателлитоцитами*, сохраняются в малодифференцированном состоянии в течение всей жизни индивидуума и выполняют роль *камбиальных элементов* скелетной мышечной ткани.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Скелетная (соматическая) мышечная ткань образована *пучками поперечнополосатых мышечных волокон, являющихся ее структурно-функциональными единицами*. Всего в скелетных мышцах человека содержится порядка 300 млн. мышечных волокон.

МЫШЕЧНОЕ ВОЛОКНО

Мышечное волокно скелетной (соматической) мышечной ткани представляет собой цилиндрическое образование диаметром 10-100 мкм (в среднем — 50 мкм) переменной длины (до 10-30 см). Мышечные волокна в мышцах образуют пучки, в которых они лежат параллельно и, деформируя друг друга, часто приобретают неправильную многогранную форму (рис. 13-2).

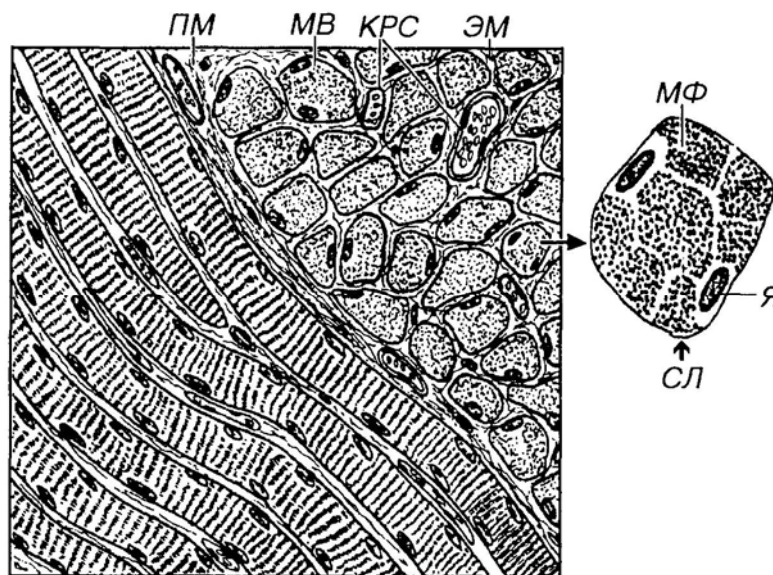


Рис. 13-2. Скелетная (соматическая) мышечная ткань. Продольные (слева) и поперечные (справа) разрезы мышечных волокон (МВ), между которыми располагается эндомизий (ЭМ). Пучки МВ покрыты более толстой соединительнотканной оболочкой — перимизием (ПМ). Кровеносные сосуды (КРС) из ПМ проникают в ЭМ. На поперечном разрезе отдельного мышечного волокна видны сарколемма (СЛ), периферически лежащие ядра (Я) миосимпласта и центрально расположенные миофибриллы (МФ), собранные в группы (поля Конгейма).

Диаметр волокон обуславливается: (1) их принадлежностью к определенной мышце (они тонкие в глазных мышцах, толстые в мышцах спины и конечностей), (2) полом (толще у мужчин), (3) возрастом (увеличивается более, чем 10-кратно после рождения), (4) состоянием питания (истончаются при его недостаточности), (5) степенью функциональной нагрузки — волокна утолщаются (гипертрофируются) при усиленной нагрузке и истончаются (атрофируются) при ее снижении и, в особенности, при денервации.

Поперечная исчерченность скелетных мышечных волокон обусловлена чередованием темных *A*-дисков (*анизотропных*, обладающих двойным лучепреломлением в поляризованном свете) и светлых *I*-дисков (*изотропных*, не обладающих двойным лучепреломлением). Каждый диск *I* рассекается надвое тонкой темной *Z*-линией (от немецкого *Zwischenscheibe* — промежуточный диск), называемой также *телофрагмой*. В середине *A*-диска определяется светлая зона — *полоска H* (от немецкого *helle* — светлый), через центр которой проходит *M*-линия — *мезофрагма* (рис. 13-3).

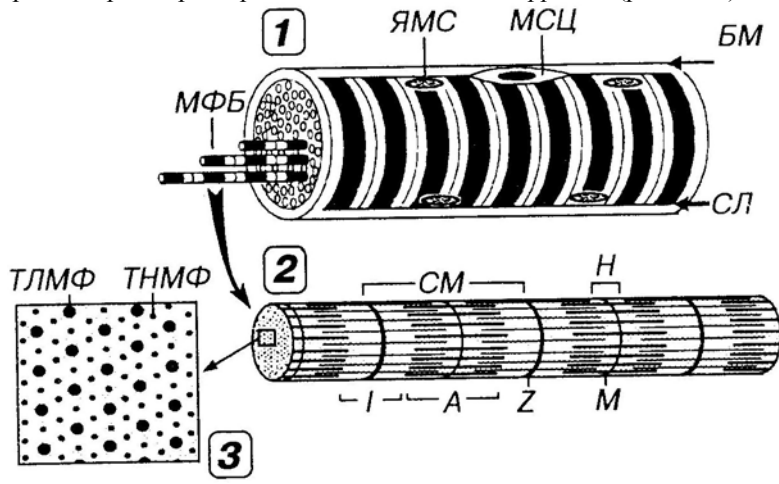


Рис. 13-3. Строение скелетного мышечного волокна (1), миофибриллы (2) и расположение в последней миофиламентов (3). В мышечном волокне (МВ) в целом и каждой миофибрилле (МФ), входящей в его состав, выявляются чередующиеся темные анизотропные *A*-диски (*A*) и светлые изотропные *I*-диски (*I*). Последние рассекаются надвое телофрагмой, или *Z*-линией (*Z*), а в середине первых определяется светлая полоска *H* (*H*), через центр которой проходит *M*-линия (*M*). *СМ* — саркомер, *ЯМС* — ядра миосимпласта, *МСЦ* — миосателлитоцит, *БМ* — базальная мембрана, *СЛ* — сарколемма. В пределах *СМ* каждый толстый миофиламент (*ТЛМФ*) окружен шестью тонкими миофиламентами (*ТНМФ*).

Компонентами мышечного волокна являются: (1) *миосимпластическая часть* (которая занимает основной его объем и ограничена *сарколеммой*) и (2) *миосателлитоциты* — мелкие уплощенные клетки, прилежащие к поверхности миосимпласта и располагающиеся в углублениях его сарколеммы. Снаружи сарколемма покрыта толстой *базальной мембраной*, в которую вплетаются ретикулярные волокна.

Некоторые авторы сарколеммой волокна скелетной мышечной ткани именуют не его плазмолемму, а совокупность плазмолеммы и базальной мембраны, что является отражением представлений прежних лет (до изобретения электронного микроскопа), когда эти две отдельные структуры воспринимали на светооптическом уровне, как единое образование.

Миосимпластическая часть мышечного волокна включает от нескольких сотен до нескольких тысяч ядер, лежащих на периферии под сарколеммой, и саркоплазму, образующую его центральную часть.

Ядра миосимпласта — сравнительно светлые, с 1-2 ядрышками, диплоидные, овальные, уплощенные, длиной 10-20 мкм. Ориентированы длинной осью вдоль волокна и располагаются на расстоянии около 5 мкм друг от друга. При резком сокращении волокон они могут укорачиваться, деформироваться и штопорообразно скручиваться. Содержание ядер несколько выше в красных волокнах по сравнению с белыми (см. ниже).

Саркоплазма миосимпласта содержит все органеллы общего значения (за исключением центриолей) и некоторые специальные органеллы, а также включения. Эти структуры образуют несколько функциональных аппаратов: 1) *сократительный*, 2) *передачи возбуждения* (с сарколеммы на сократительный аппарат), 3) *опорный*, 4) *энергетический*, 5) *синтетический*, 6) *лизосомальный* (аппарат внутриклеточного переваривания).

Сократительный аппарат мышечного волокна представлен *миофибриллами* — специальными органеллами, которые располагаются продольно в центральной части саркоплазмы и отделяются друг от друга рядами вытянутых митохондрий и цистерн саркоплазматической сети. На поперечном разрезе волокна видно, что миофибриллы симпласта образуют особые группы — *поля Конгейма* (см. рис. 13-2), которые, по мнению ряда авторов, являются артефактом.

Миофибриллы имеют вид нитей диаметром 1-2 мкм и длиной, сопоставимой с протяженностью волокна. Их количество в отдельном волокне варьирует в широких пределах (от нескольких десятков до 2000 и более). Они обладают *собственной поперечной исчерченностью*, причем в мышечном волокне они располагаются столь упорядоченно, что *A*- и *I*-диски одних миофибрилл точно совпадают с аналогичными дисками других, обуславливая поперечную исчерченность всего волокна. Структурно-функциональной единицей миофибриллы является *саркомер* (*миомер*).

Саркомер (миомер) представляет собой *участок миофибриллы*, расположенный *между двумя телофрагмами* (*Z*-линиями) и включающий *A*-диск и две половины *I*-дисков — по одной половине с каждой стороны (см. рис. 13-3 и 13-6). В

расслабленной мышце длина саркомера составляет около 2-3 мкм, а ширина его участков выражается соотношением $H : A : I = 1 : 3 : 2$; при сокращении мышцы саркомер укорачивается до 1.5 мкм. Миофибрилла типичного мышечного волокна человека длиной около 5 см насчитывает порядка 20 тыс. последовательно расположенных саркомеров.

Структура саркомера представлена упорядоченной системой *толстых и тонких белковых нитей (миофиламентов)*. Толстые нити (диаметром около 10-12 нм и длиной 1.5-1.6 мкм) связаны с мезофрагмой и сосредоточены в А-диске, а тонкие (диаметром 7-8 нм и длиной 1 мкм) прикреплены к телофрагмам, образуют I-диски и частично проникают в А-диски между толстыми нитями (более светлый участок А-диска, свободный от тонких волокон, называется *полоской H*). В саркомере насчитывается несколько сотен толстых нитей. По сечению саркомера толстые и тонкие нити располагаются высокоорганизованно в узлах гексагональной решетки. Каждая толстая нить окружена шестью тонкими, каждая из тонких нитей частично входит в окружение трех соседних толстых (см. рис. 13-3).

Толстые нити (миофиламенты) образованы упорядоченно упакованными молекулами фибриллярного белка *миозина*, на который приходится около 54% всех белков миофибриллы. Молекула миозина имеет вид нити длиной 150 нм и толщиной 2 нм. На одном из концов эта молекула содержит две округлые *головки* длиной около 20 нм и шириной около 4 нм (рис. 13-4). Протеолитическими ферментами миозин расщепляется на две фракции — *легкий меромиозин* ("стержень" молекулы миозина) и *тяжелый меромиозин* (участки головок и шейки, связывающие их со стержневой частью). Молекула миозина может сгибаться, как на шарнирах, в месте соединения тяжелого меромиозина с легким и в области прикрепления головки. Стержневые части молекул миозина собраны в *пучки* (численностью до 200 и более). Такие пучки, соединенные зеркально концами друг с другом в области М-линии, формируют толстые нити с *центральной гладкой частью* длиной около 0.2 мкм и двумя периферическими участками, в которых от центрального стержня отходят *миозиновые головки* (около 500). Миозин головок обладает *АТФазной активностью* (способностью осуществлять гидролиз АТФ), однако в отсутствие его взаимодействия с актином скорость гидролиза АТФ ничтожно мала.

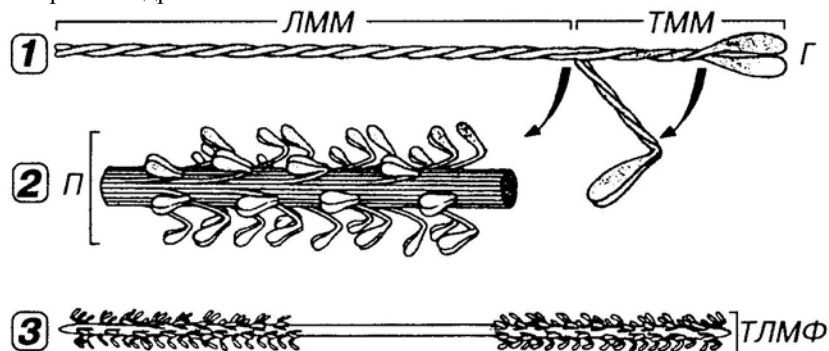


Рис. 13-4. *Строение толстых миофиламентов* (по К.Де Дюву, 1987, с изменениями). 1 — молекула миозина имеет вид нити с двумя головками (Г) на одном конце. Миозин включает легкий меромиозин (ЛММ), образующий стержневую часть молекулы, и тяжелый меромиозин (ТММ), соответствующий участкам Г и связующей шейки. Участки сгибания молекулы миозина показаны стрелками. 2 — стержневые части молекул миозина собраны в пучки (П), снаружи располагаются миозиновые Г. 3 — толстые миофиламенты (ТЛМФ) образованы П молекул миозина, соединенными зеркально концами друг с другом. Центральная часть ТЛМФ — гладкая, периферические содержат многочисленные миозиновые Г.

Тонкие нити (миофиламенты) содержат сократимый белок *актин* (на него приходится 20% белков миофибриллы) и два регуляторных белка — *тропонин* (около 2%) и *тропомиозин* (около 7%). Последние формируют функционально единый *тропонин-тропомиозиновый комплекс*.

Актин в мономерной форме представлен полярными глобулярными субъединицами диаметром 4-5 нм (*G-актин*), которые имеют *активные центры*, способные связываться с молекулами миозина. G-актин агрегирует с образованием полимерного фибриллярного актина (*F-актина*), молекула которого имеет вид двух скрученных нитей толщиной 7 нм и переменной длины (рис. 13-5).

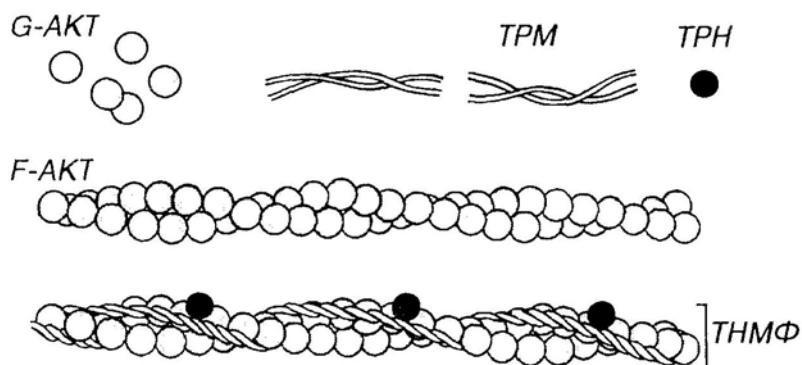


Рис. 13-5. *Строение тонких миофиламентов*. Тонкие миофиламенты (ТНМФ) содержат сократимый белок актин (АКТ) и два регуляторных

ных белка — тропонин (ТРН) и тропомиозин (ТРМ). Глобулярные субъединицы АКТ (G-АКТ), агрегируют с образованием фибриллярного АКТ (F-АКТ), молекула которого имеет вид двух скрученных нитей. ТРМ образован нитевидными молекулами, соединяющимися своими концами и образующими тяж, лежащий в борозде молекулы F-АКТ. ТРН — глобулярный белок, связанный с молекулой ТРМ и формирующий с ней функционально единый комплекс ТРН-ТМ.

Тропомиозин представлен нитевидными молекулами, которые соединяются своими концами, образуя длинный тонкий тяж, лежащий в борозде, образуемой перевитыми нитями F-актина. Так как таких борозд на молекуле актина две, то и тропомиозиновых нити тоже две. Всего в состав тонкой нити входит примерно 50 молекул тропомиозина.

Тропонин представляет собой глобулярный белок, каждая его молекула располагается на тропомиозиновой молекуле вблизи ее конца. Тропонин состоит из трех субъединиц: ТпС — связывающей кальций, ТпТ — прикрепляющейся к тропомиозину, и ТпI — ингибирующей связывание миозина с актином.

Механизм мышечного сокращения описывается *теорией скользящих нитей*, согласно которой укорочение каждого саркомера (а, следовательно, миофибрилл и всего мышечного волокна) при сокращении происходит благодаря тому, что тонкие нити *вдвигаются в промежутки между толстыми без изменения их длины* (рис. 13-6).

Скольжение нитей в саркомере и усилие, развиваемое мышцей, обеспечиваются благодаря циклической активности *миозиновых мостиков*, которые при сокращении повторно прикрепляются к актину, обеспечивают усилие тяги, а затем открепляются от него (рис. 13-7). В этом механизме АТФ играет двойную роль, обеспечивая энергию, необходимую как для осуществления сокращения, так и для открепления мостиков.

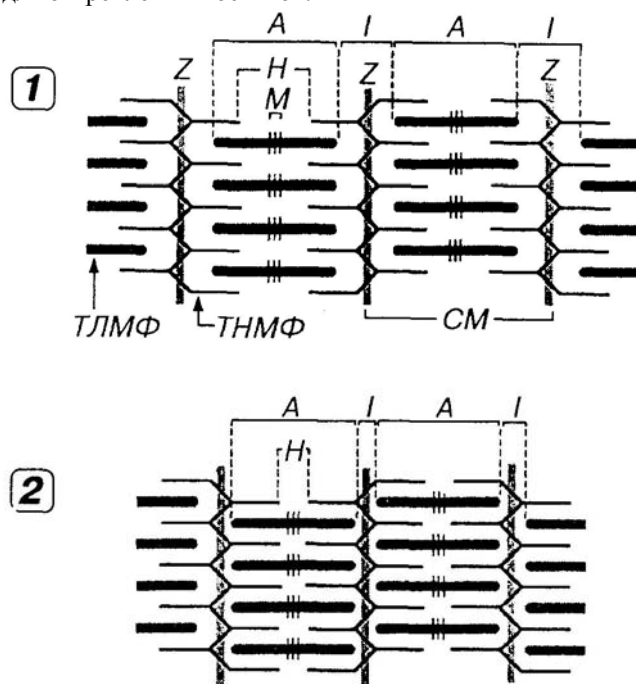


Рис. 13-6. Механизм мышечного сокращения в соответствии с теорией скользящих нитей. Укорочение саркомеров (СМ) при сокращении (2) по сравнению с их состоянием в покое (1) происходит благодаря тому, что тонкие миофиламенты (ТНМФ) вдвигаются в промежутки между толстыми (ТЛМФ) без изменения их длины. Остальные обозначения — как на рис. 13-3.

Строгая пространственная упорядоченность взаимодействия множества толстых и тонких нитей в саркомере определяется наличием сложно организованного поддерживающего аппарата (см. ниже). Его элементы на всех этапах мышечного сокращения и расслабления, динамично перестраиваясь, фиксируют и удерживают миофиламенты в правильном положении, которое оптимальным образом обеспечивает их взаимный контакт, взаимодействие и взаимное скольжение.

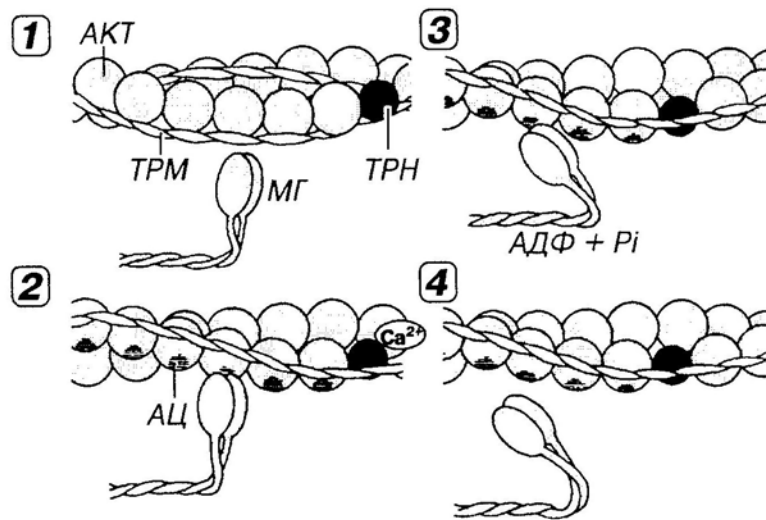


Рис. 13-7. Молекулярные механизмы мышечного сокращения. 1 — в покое миозиновые головки (МГ), с которыми связаны молекулы АТФ, неспособны взаимодействовать с активными центрами (АЦ) на молекуле актина (АКТ), потому что последние прикрыты комплексом тропонин-тропомиозин (ТРН-ТРМ). 2 — мышечное сокращение начинается вследствие повышения концентрации Ca^{2+} , который воздействует на ТРН. Возникающее изменение конформации ТРН и смещение молекулы связанного с ним ТРМ демаскирует АЦ на молекуле АКТ, с которыми связываются МГ, образуя поперечные мостики. 3 — за счет сгибания МГ в области их прикрепления к молекуле АКТ развивается усилие, смещающее тонкие миофиламенты (ТНМФ) вдоль толстых (ТЛМФ) к центру саркомера (см. рис. 13-06). АТФ при этом гидролизует до АДФ и фосфата (P_i). 4 — размыкание мостика и его отделение от ТНМФ наступают вследствие связывания с ним новой молекулы АТФ. Далее мостик принимает исходное положение (перпендикулярное ТНМФ) и начинается новый цикл сокращения. Циклическое взаимодействие МГ и ТНМФ будет продолжаться при сохранении высокой концентрации ионов Ca^{2+} и наличии АТФ.

В покое (при очень низкой концентрации ионов Ca^{2+}) в миофибрилле расслабленного мышечного волокна толстые и тонкие нити не соприкасаются. Миозиновые головки (с которыми связаны молекулы АТФ) не могут взаимодействовать с активными центрами (участками связывания миозина) на молекуле актина, потому что последние прикрыты тропонин-тропомиозиновым комплексом. Толстые и тонкие филаменты беспрепятственно скользят друг относительно друга. При этом мышечные волокна почти не сопротивляются пассивному растяжению. Такое состояние свойственно разгибательной мышце при сокращении соответствующей сгибательной. В отсутствие тропомиозина и тропонина (в условиях *in vitro*) миозин непрерывно взаимодействует с актином (пока имеется АТФ).

Мышечное сокращение вызывается резким повышением концентрации ионов Ca^{2+} в области миофиламентов и включает несколько этапов (см. рис. 13-7 [2-4]).

А. Связывание ионов Ca^{2+} с тропонином и освобождение активных центров на молекуле актина. Ионы Ca^{2+} связываются с ТпС-субъединицами тропонина на тонких филаментах. При этом тропонин изменяет свою конформацию, смещает молекулы тропомиозина и открывает активные центры (участки связывания миозина) на молекуле актина.

Б. Связывание миозина и актина (формирование поперечных мостиков). Миозиновые головки связываются с активными центрами на молекуле актина, формируя мостики, расположенные перпендикулярно продольной оси нити. Менее чем через 1 мс после этого под влиянием актомиозинового комплекса происходит гидролиз АТФ и отщепление его продуктов (АДФ и неорганического фосфата). При этом угол наклона мостика относительно продольной оси нити изменяется до 40° . Такой конформационный переход, происходящий в области прикрепления головки миозиновой молекулы, обуславливает развитие усилия и смещение тонких филаментов к центру саркомера. Предполагается, что "рабочий ход" миозинового мостика составляет около 10 нм; таким образом за один цикл мостик вызывает относительное перемещение тонких нитей на расстояние, равное примерно $1/200$ длины саркомера.

В. Размыкание мостика. Связывание новой молекулы АТФ с мостиком вызывает его отделение от тонкого филамента. Мостик размыкается, возвращаясь в прежнее положение относительно миозиновой нити и может прийти в замыкание со следующим активным центром на тонкой. Каждый цикл замыкания-размыкания сопровождается расщеплением молекулы АТФ. В живой мышце это осуществляется с интервалом в несколько десятков миллисекунд после присоединения новой молекулы АТФ. В трупной мышце, где АТФ отсутствует, мостик не может разомкнуться, и мышца переходит в состояние *трупного окоченения (rigor mortis)*.

При сокращении мышцы не происходит одновременного замыкания всех мостиков — их число нарастает по ходу его развития. При последующем расслаблении мышцы число мостиков снижается.

Изменение длины саркомера при сокращении является результатом относительного продольного смещения толстых и тонких нитей. При этом ширина А-диска не меняется; по мере проникновения в него тонких нитей происходит укорочение I-диска; соответственно значительно сужается Н-полоска (см. рис. 13-6).

Расслабление после мышечного сокращения происходит в результате снижения концентрации Ca^{2+} в области саркомера, которое вызывает отщепление Ca^{2+} от ТпС-субъединицы тропонина и возвращение тропонина в первоначальное конформационное состояние. Нити тропомиозина при этом вновь закрывают активные центры на молекулах актина, что обуславливает прекращение циклического образования мостиков.

Аппарат передачи возбуждения (саркотубулярная система) необходим для того, чтобы распространяющаяся по сарколемме волна деполяризации могла вызвать срабатывание сократительного аппарата миофибрилл. В мышечном волокне связь между возбуждением и сокращением выполняют две специализированные мембранные системы — *саркоплазматическая сеть* и *поперечные (Т-) трубочки* (от англ. transverse — поперечный), образующие функционально единую *саркотубулярную систему* (рис. 13-8).

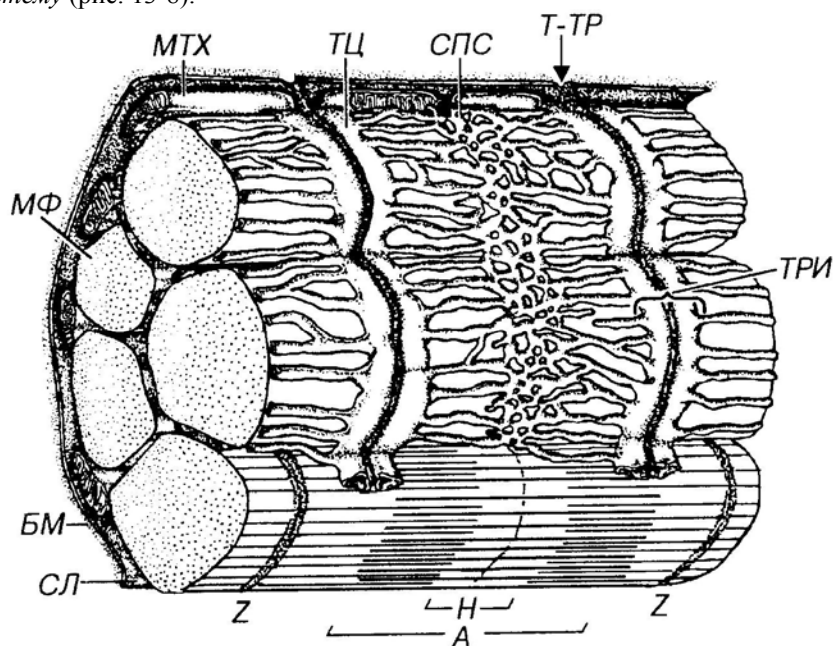


Рис. 13-8. Саркотубулярная система волокна скелетной (соматической) мышечной ткани. Саркотубулярная система включает саркоплазматическую сеть (СПС) и поперечные, или Т-трубочки (Т-ТР). СПС окружает каждый саркомер миофибриллы; ее трубочки сливаются, образуя пары плоских терминальных цистерн (ТЦ). Т-ТР представляют собой впячивания сарколеммы (СЛ), отходящие от нее под прямым углом и проникающие в промежуток между двумя ТЦ, в совокупности с которыми они формируют триады (ТРИ). МФ — миофибриллы. Обозначения компонентов саркомера — те же, что на рис. 13-3.

Саркоплазматическая сеть — система уплощенных, вытянутых и анастомозирующих мембранных трубочек и мешочков, которая окружает каждый саркомер миофибриллы наподобие муфты. В области наружных отделов А- и I-дисков трубочки сливаются, образуя пары плоских *терминальных цистерн* (на каждый саркомер приходится по две такие пары). Саркоплазматическая сеть обладает выраженной способностью *депонировать и выделять ионы кальция*. Ее мембрана содержит высокие концентрации интегральных белков, являющихся *кальциевыми насосами*, а на внутренней поверхности находится белок *кальсеквестрин*, связывающий ионы Ca^{2+} .

Поперечные (Т-) трубочки представляют собой впячивания сарколеммы, отходящие от нее под прямым углом к оси волокна и расположенные у млекопитающих вблизи границы I- и А- дисков. Ветви соседних Т-трубочек опоясывают каждый саркомер и анастомозируют друг с другом. Конечные участки Т-трубочек проникают в промежуток между двумя терминальными цистернами саркоплазматической сети (см. рис. 13-8), формируя вместе с ними особые структуры — *триады*. В области триады между параллельно лежащими мембранами Т-трубочки и терминальных цистерн, разделенными узкой щелью, имеются *специализированные контакты*, которые образованы рядами плотных частиц (*ножек*), предположительно служащие *каналами выделения кальция*.

Выделение кальция происходит после того, как волна деполяризации с поверхности сарколеммы по Т-трубочкам распространяется вглубь волокна. В области триад возбуждение передается на мембрану саркоплазматической сети и вызывает повышение ее проницаемости. Это приводит к быстрому выделению из ее элементов ионов кальция (главным образом, в области терминальных цистерн). Выделившийся Ca^{2+} диффундирует в миофибриллы, где он, присоединяясь к тропонину, запускает механизм взаимодействия актина и миозина (см. выше). Концентрация Ca^{2+} вокруг миофиламентов при этом резко повышается с $10^{-7}M$ до $10^{-5}M$.

Активный обратный транспорт кальция в саркоплазматическую сеть (*секвестрация кальция*) происходит наряду с его выбросом, который представляет собой кратковременный процесс. Обратный транспорт Ca^{2+} осуществляется благодаря деятельности *кальциевых насосов* (Са-зависимой АТФазы) в мембране саркоплазматической сети. Падение концентрации Ca^{2+} вследствие его секвестрации приводит к возвращению тропонина в первоначальное конформационное состояние, прекращению взаимодействия миозиновых мостиков с актином и *расслаблению* мышечного волокна.

Опорный аппарат мышечного волокна включает *особые элементы цитоскелета*, обеспечивающие высокоупорядоченное расположение миофиламентов и миофибрилл внутри волокна, а также связанную с ними *сарколемму и базальную мембрану* (см. рис. 13-3, 13-6 и 13-8), соединяющие мышечное волокно с сухожилием, на которое передается усилие, развиваемое волокном при сокращении.

Телофрагма (Z-линия) — область прикрепления тонких миофиламентов двух соседних саркомеров; она имеет вид

плотной полоски шириной 30-100 нм без резких границ. Представляет собой сложную трехмерную решетку из особых тонких нитей (*Z-филаментов*), идущих зигзагообразно под углом 45° к оси саркомера и образующих тетрагональную (четырёхугольную) структуру, связывающую тонкие нити двух соседних саркомеров. В ячейках решетки этих филаментов имеется плотный материал. В состав *Z-линий* входит ряд белков: α -актинин, филамин, *Z*-белок.

Мезофрагма (М-линия) — плотная линия шириной 75-85 нм, расположенная в центре А-диска и являющаяся *областью закрепления толстых (миозиновых) филаментов в саркомере*. Она образована центральными участками миозиновых филаментов, которые располагаются в виде гексагональных фигур и связаны друг с другом системой мостиков, состоящих из тонких нитей белков миомезина, креатинкиназы и М-белка.

ТИТИН (коннектин) представляет собой белок с *эластическими свойствами*, нити которого присоединены к толстым филаментам по всей их длине и, продолжаясь в I-диски, прикрепляют концы толстых филаментов к *Z-линиям*. Таким образом, нити титана связывают М- и *Z-линии*, и, благодаря своей эластичности, *препятствуют перерастяжению мышцы*. Они образуют внутри саркомера решетчатую структуру и поддерживают упорядоченное взаимное расположение системы толстых и тонких миофиламентов.

Небулин — белок, имеющий вид удлинённых нитей, расположенных по всей ширине I-диска параллельно тонким филаментам, с которыми он связан. Предполагается, что небулин отвечает за поддержание длины тонких филаментов и (или) обеспечивает их механическую стабилизацию.

Промежуточные филаменты (диаметром около 10 нм), состоящие из белка *десмина*, являются важным элементом цитоскелета и образуют в пределах мышечного волокна две пространственные системы. Первая состоит из филаментов, которые располагаются в саркомерах *продольно* и связывают соседние телофрагмы одной миофибриллы. Вторая представлена *поперечно* ориентированными филаментами, которые связывают мезофрагмы, а также телофрагмы соседних миофибрилл друг с другом. Такие же филаменты прикрепляют телофрагмы к сарколемме и элементам системы Т-трубочек и саркоплазматической сети. Благодаря описанной организации системы промежуточных филаментов *поддерживается упорядоченное взаимное расположение саркомеров соседних миофибрилл и других компонентов мышечного волокна*.

Дистрофин — белок, одними участками прикрепляющийся к актиновым филаментам, а другими — к комплексу гликопротеинов, которые пронизывают сарколемму и связываются на ее поверхности с компонентами базальной мембраны. Таким путем усилия, создаваемые внутри мышечного волокна, посредством ряда белков передаются на элементы межклеточного вещества. Генетический дефект, связанный с нарушением выработки дистрофина, обуславливает развитие мышечного заболевания — *дистрофии Дюшенна* (см. ниже).

Костамеры — кольца из белка *винкулина*, охватывающие изнутри мышечное волокно и расположенные перпендикулярно к его длинной оси. Они представляют собой участки непосредственного *соединения между сарколеммой и подлежащими I-дисками* миофибрилл. Благодаря наличию в костамерах интегринов они, также, возможно, являются структурами, которые через адгезивный гликопротеин фибронектин связывают элементы межклеточного вещества (например, коллагеновые волокна) с миофибриллами. Помимо винкулина, в костамерах имеются другие белки, связанные с цитоскелетом: талин, спектрин, α -актинин.

Структура краевых участков мышечных волокон. На концах мышечных волокон сарколемма, покрытая базальной мембраной, образует многочисленные глубокие *впячивания*, в которые вдаются коллагеновые волокна сухожилия, *вплетающиеся в базальную мембрану* и прочно связывающие сухожилие с мышечными волокнами.

Энергетический аппарат мышечных волокон представлен *митохондриями*, вырабатывающими энергию, необходимую для осуществления мышечной работы, синтетических, транспортных и других процессов жизнеобеспечения, а также *трофическими включениями*, содержащими вещества, расщепление которых служит источником энергии.

Митохондрии в миосимпласте располагаются в виде цепочек под сарколеммой и между миофибриллами (см. рис. 13-8). Они имеют вытянутую форму, содержат большое количество поперечно расположенных ламеллярных крист, характеризуются высокой активностью окислительно-восстановительных ферментов. Их содержание и размеры больше в красных волокнах, чем в белых (см. ниже) и увеличиваются при тренировке мышц.

Энергия, необходимая для осуществления мышечной работы, запасается в мышечных волокнах в виде *АТФ и фосфокреатина* — энергоёмких фосфатных соединений. Источником энергии служит расщепление *гликогена и липидов*. При кратковременных резких нагрузках на скелетные мышцы источником энергии служит глюкоза, получаемая преимущественно в результате расщепления гликогена. Главным источником энергии при выполнении работы, требующей выносливости, служат жирные кислоты.

Гликоген находится в саркоплазме (преимущественно белых волокон — см. ниже) в виде р-частиц диаметром 20-30 нм. Последние образуют скопления между миофибриллами, большей частью на уровне I-дисков. Запасы гликогена, составляющие 0.5-1% массы волокна, опустошаются при длительной интенсивной нагрузке.

Липидные капли располагаются между миофибриллами по всей толщине миосимпласта, образуя скопления преимущественно на уровне I-дисков. Их содержание варьирует в широких пределах, но в среднем выше в красных волокнах (0.5% объема саркоплазмы), чем в белых (0.2%).

Миоглобин — железосодержащий кислород-связывающий пигмент мышечных волокон, придающий им красный цвет и

сходный по строению и функции с гемоглобином эритроцитов — типичное включение мышечного волокна, которое можно условно отнести к энергетическому аппарату. Миоглобин находится в более высоких концентрациях в красных волокнах (что и определяет их цвет); его способность к связыванию кислорода способствует повышению активности процессов окислительного фосфорилирования).

Синтетический аппарат мышечного волокна представлен свободными рибосомами и полирибосомами (особенно многочисленными под сарколеммой в области I-диска и вблизи ядер), цистернами грЭПС и комплексом Гольджи, элементы которого в виде сотен или тысяч стопок мешочков рассеяны по саркоплазме миосимпласта.

Лизосомальный аппарат (аппарат внутриклеточного переваривания) в мышечных волокнах необходим для обеспечения постоянно протекающего процесса обновления его структурных компонентов. Содержание лизосом связано с функциональной активностью мышцы и возрастом человека. Остаточные тельца лизосомального генеза, содержащие *липофусцины*, становятся многочисленными при старении и, в особенности, при резком снижении функциональной активности мышцы.

Миосателлитоциты — мелкие уплощенные клетки, располагающиеся в неглубоких вдавлениях сарколеммы миосимпластической части мышечного волокна и покрытые вместе с ней общей базальной мембраной (см. рис. 13-3). Ядро миосателлитоцита — плотное, относительно крупное (занимает почти всю клетку), с более высоким содержанием гетерохроматина, чем в ядрах миосимпласта, органеллы мелкие и немногочисленные. Эти клетки представляют собой *камбиальные элементы скелетной мышечной ткани*. Они активируются при повреждении мышечных волокон и обеспечивают их репаративную регенерацию. Сливаясь с симпластической частью волокна при усиленной нагрузке, миосателлитоциты участвуют в его *гипертрофии*. В мышечных волокнах у плода и новорожденного доля ядер миосателлитоцитов достигает 30-35% от общего содержания ядер; после рождения она быстро снижается, составляя в детстве 7-10%, а у взрослого — около 5%. Содержание этих клеток выше в красных волокнах, чем в белых (см. ниже).

Типы мышечных волокон

Мышечные волокна в скелетных мышцах позвоночных животных и человека обладают, несмотря на общий план строения, определенными структурными, биохимическими и функциональными различиями. Используемые классификации мышечных волокон основаны на учете их различных признаков и совпадают неполностью. В обобщенном виде можно условно выделить три основных типа мышечных волокон, между которыми существуют переходные варианты (рис. 13-9): *тип I (красные), тип IIB (белые) и тип IIA (промежуточные)*.

Тип I — красные, медленные, тонические, устойчивые к утомлению, с небольшой силой сокращения, окислительные. Характеризуются малым диаметром, относительно тонкими миофибриллами, высокой активностью окислительных ферментов (например, сукцинатдегидрогеназы — СДГ), низкой активностью гликолитических ферментов и миозиновой АТФазы, преобладанием аэробных процессов, высоким содержанием миоглобина (определяющим их красный цвет), крупных митохондрий (занимают около 15% объема саркоплазмы) с многочисленными кристами и липидных включений, широкой (50-100 нм) Z-линией, высоким содержанием миосателлитоцитов, богатым кровоснабжением. Численно преобладают в мышцах, выполняющих *длительные тонические нагрузки*.

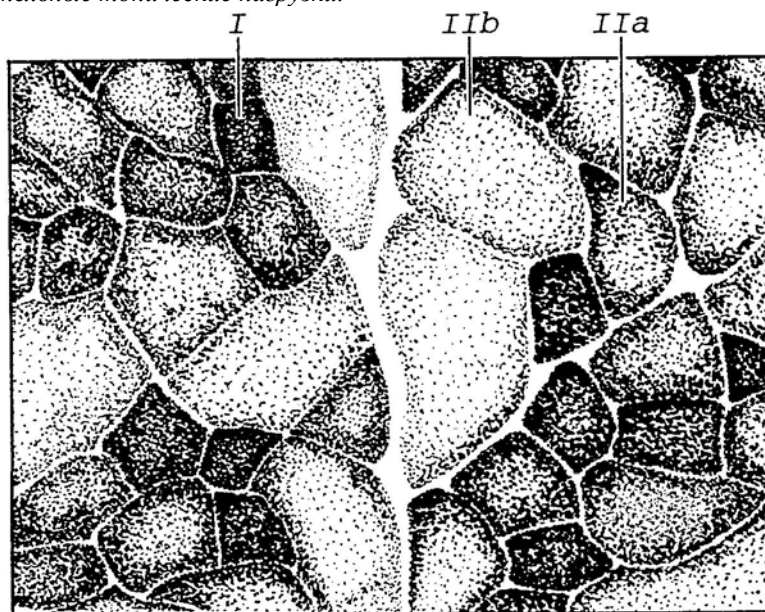


Рис. 13-9. Типы мышечных волокон в скелетной мышце. На препарате — поперечном срезе мышечных волокон — проведено гистохимическое выявление фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Плотность продукта гистохимической реакции пропорциональна активности СДГ. Представлены три основных типа мышечных волокон: тип I (I) — красные (с высокой активностью СДГ), тип IIB (IIB) — белые (с низкой активностью СДГ) и тип IIA (IIA) — промежуточные (с умеренной активностью СДГ).

Тип IB — белые, быстрые, тетанические, легко утомляющиеся, с большой силой сокращения, гликолитические. Характеризуются большим диаметром, крупными и сильными миофибриллами, высокой активностью гликолитических ферментов (например, лактатдегидрогеназы — ЛДГ) и АТФазы, низкой активностью окислительных ферментов, преобладанием анаэробных процессов, относительно низким содержанием митохондрий (более мелких и с менее развитыми кристами, чем в волокнах I типа и занимающих около 7% объема саркоплазмы), липидов и миоглобина (определяющим их светлый цвет), значительным количеством гликогена, узкой (30-40 нм) Z-линией, относительно небольшим числом миосателлитоцитов, сравнительно слабым кровоснабжением. Преобладают в мышцах, выполняющих быстрые движения, например, мышцах конечностей.

Тип IIA — промежуточные, быстрые, устойчивые к утомлению, с большой силой, окислительно-гликолитические. На препаратах напоминают волокна типа I. В равной степени способны использовать энергию, получаемую путем окислительных и гликолитических реакций. По своим морфологическим и функциональным характеристикам занимают положение, промежуточное между волокнами типа I и IB.

Красные и белые волокна различаются также содержанием различных *изоформ миозина* и *субъединиц тропонина*. В частности, изоформы миозина, характерные для белых волокон, отличаются более быстрой циклической активностью миозиновых мостиков, а, следовательно, большей скоростью сокращения.

Соотношение числа волокон различных типов в мышце. Скелетные мышцы человека являются *смешанными*, т.е. содержат волокна различных типов, которые распределены в них *мозаично*. Соотношение красных и белых волокон в мышцах каждого человека *индивидуально, предопределено генетически* и почти не меняется с возрастом. В мышцах большинства людей белые и красные волокна содержатся примерно в равных количествах. Вместе с тем, у отдельных людей могут преобладать волокна того или иного типа, что позволяет им более успешно справляться с длительной физической нагрузкой небольшой мощности или с кратковременной тяжелой нагрузкой.

Изменения в волокнах различных типов при тренировке мышц неодинаковы и зависят от характера нагрузок. Нарастание *массы мышц* при этом связано с увеличением диаметра (*гипертрофией*) *мышечных волокон (главным образом, белых)*; в последние годы вновь высказываются взгляды о возможности некоторого увеличения и числа волокон при очень высоких нагрузках.

РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Физиологическая регенерация волокон скелетной мышечной ткани непрерывно осуществляется в нормальных условиях на ультраструктурном уровне и состоит в самообновлении их органелл и других структурных компонентов, обеспечивающем поддержание баланса между анаболическими и катаболическими процессами.

Гипертрофия мышечных волокон развивается *в ответ на повышенные нагрузки* в результате преобладания анаболических процессов над катаболическими. Она проявляется увеличением содержания компонентов их саркоплазмы; при этом нагрузки, требующие выносливости, вызывают увеличение всего объема саркоплазмы и, особенно, митохондрий, а скоростно-силовые нагрузки — преимущественное нарастание массы миофибрилл (вследствие увеличения их числа и диаметра).

Атрофия мышечных волокон возникает вследствие *бездействия (при денервации или гипокинезии)*, а также при *голодании*.

Денервация вызывает снижение массы мышцы на 50% и более, уменьшение диаметра волокон, дезорганизацию сократительного аппарата и элементов цитоскелета, сглаживание различий их типов. Наиболее *быстро атрофируются белые волокна*; красные изменяются в меньшей степени.

Гипокинезия обуславливает более выраженные изменения в *красных волокнах*, которые более чувствительны к снижению нагрузки, чем белые, которые вовлекаются в процесс атрофии позднее. Выраженные явления мышечной атрофии развивается у *космонавтов*; наибольшие изменения при этом отмечены в красных мышечных волокнах.

Голодание сопровождается распадом белков миофибрилярного аппарата и поражает в первую очередь *белые волокна*.

Репаративная регенерация мышечных волокон направлена на восстановление их целостности после повреждения и частично напоминает эмбриональный миогенез. При любых видах травмы процесс регенерации включает закономерную последовательность явлений:

- (1) *инфильтрацию области повреждения фагоцитами,*
- (2) *восстановление целостности сосудов (реваскуляризацию),*
- (3) *фагоцитоз некротизированных мышечных волокон,*
- (4) *пролиферацию миогенных клеток-предшественников,*
- (5) *их последующее слияние с образованием мышечных трубочек,*
- (6) *дифференцировку трубочек с образованием зрелых мышечных волокон,*
- (7) *восстановление иннервации.*

Миграция фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов) в область повреждения происходит под хемотаксическим действием продуктов, выделяемых травмированными волокнами. Устремляясь к поврежденным волокнам, фаго-

циты активно поглощают тканевый детрит, часто сохраняя базальную мембрану разрушенных волокон. Вместе с тем, получены сведения, что чрезмерная активация инфильтрирующих фагоцитов в очаге повреждения может вызвать их дегрануляцию с выделением ряда токсических продуктов, воздействие которых способно усугубить начальное повреждение мышечных волокон.

Собственно регенерация мышечных волокон начинается одновременно с поглощением фрагментов некротизированной ткани фагоцитами и, очевидно, может осуществляться *несколькими механизмами*:

1. *Путем роста утолщенных концов поврежденных волокон (мышечных почек) навстречу друг другу*, который обеспечивается в результате формирования в их миофибриллах новых саркомеров, связывающихся с ранее образованными (подобно тому, как это происходит при физиологическом росте мышцы).

2. *Путем активации системы миосателлитоцитов* (вблизи участка травмы), которые усиленно размножаются, мигрируют в область повреждения, располагаясь внутри цилиндров, образованных базальной мембраной разрушенных волокон, и дифференцируются в миобласты. Миобласты в дальнейшем, по-видимому, могут:

(а) сливаться друг с другом и формировать мышечные трубочки (подобно тому, что происходит при эмбриональном развитии мышцы), превращающиеся в новые мышечные волокна, которые соединяются с концами сохранившихся и постепенно замещают дефект между ними;

(б) включаться в мышечные почки, усиливая их рост навстречу друг другу.

Пролиферация миосателлитоцитов вблизи участка травмированной мышечной ткани происходит под митогенным влиянием веществ, выделяемых поврежденными волокнами. Этот процесс и последующая дифференцировка миосателлитоцитов регулируются рядом факторов роста (ФРФ, ТРФР, инсулиноподобный фактор роста и др.).

Использование миосателлитоцитов для стимуляции регенерации мышечной ткани стало реальным в последние годы благодаря возможности выделения этих клеток из ткани. В настоящее время разрабатываются методы стимуляции восстановления структуры поврежденных скелетных мышц путем введения в них миосателлитоцитов. В экспериментальных условиях предприняты также попытки использования этих клеток для замещения погибшей сердечной мышечной ткани. Показано, в частности, что при введении в поврежденный миокард миосателлитоциты формируют волокна скелетной мышечной ткани, которые устанавливают связь с кардиомиоцитами.

Новые мышечные волокна, образовавшиеся в зонах повреждения в результате слияния миобластов, — тонкие, нередко с центрально расположенными (как в мышечных трубочках) ядрами. Неполностью сливаясь друг с другом или исходным регенерирующим волокном, они формируют так называемые *расщепленные волокна*. Такая картина, в частности, отмечается в биоптатах мышц при различных миопатиях, при которых процессы повреждения сочетаются с явлениями регенерации.

Полноценная регенерация мышечных волокон возможна лишь при их незначительных дефектах; ее условием является сохранение целостности их *базальной мембраны*. Предполагают, что базальная мембрана служит своеобразным *барьером*, предотвращающим проникновение клеток фибробластического ряда в поврежденное волокно, но пропускающим макрофаги, поглощающие некротизированную ткань. Она осуществляет также роль *направляющей, поддерживающей и ориентирующей структуры* для мигрирующих миосателлитоцитов и для формирующихся мышечных трубочек, *обеспечивает условия микроокружения*, оптимальные для процесса регенерации.

Неполноценная регенерация мышечных волокон наблюдается при значительной травме мышцы (сопровождающейся обширным повреждением не только мышечных волокон, но и соединительнотканых структур). Полноценной регенерации в этих случаях обычно препятствует разрастание соединительной ткани эндо- и перимизия (см. ниже). Последняя быстро заполняет область дефекта и в конечном итоге образует в области краев поврежденных мышечных волокон соединительнотканый рубец, который является барьером, препятствующим их воссоединению. Функция мышцы при этом остается нарушенной.

Эктопическое развитие костной ткани внутри поврежденной скелетной мышцы отмечается в некоторых случаях через 2-3 нед. после травмы. Оно происходит, очевидно, вследствие активизации малодифференцированных остеогенных клеток-предшественников, лежащих в соединительнотканых структурах травмированного участка мышцы, которые превращаются в остеобласты. Индукции этих клеток могут способствовать вещества, выделяемые поврежденными мышечными волокнами.

СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА КАК ОРГАН

Скелетная мышца состоит из пучков мышечных волокон, связанных воедино системой соединительнотканых компонентов.

Количество мышечных волокон в отдельных мышцах человека варьирует в широких пределах. Так, в четырехглавой мышце бедра (*m. quadriceps femoris*) оно составляет около 1.7 млн., икроножной мышце (*m. gastrocnemius*) — 1-1.5 млн., портняжной мышце (*m. sartorius*) — 100-200 тыс., в двуглавой и трехглавой мышцах плеча (*m. biceps* и *t. triceps brachii*) оно примерно одинаково и колеблется в пределах 200-600 тыс.

Соединительнотканые компоненты мышцы представлены эпимизием, перимизием и эндомизием (рис. 13-10). Общее содержание соединительной ткани в скелетной мышце очень значительно — в зависимости от типа мышцы collagen соединительной ткани составляет от 3 до 30% ее белков.

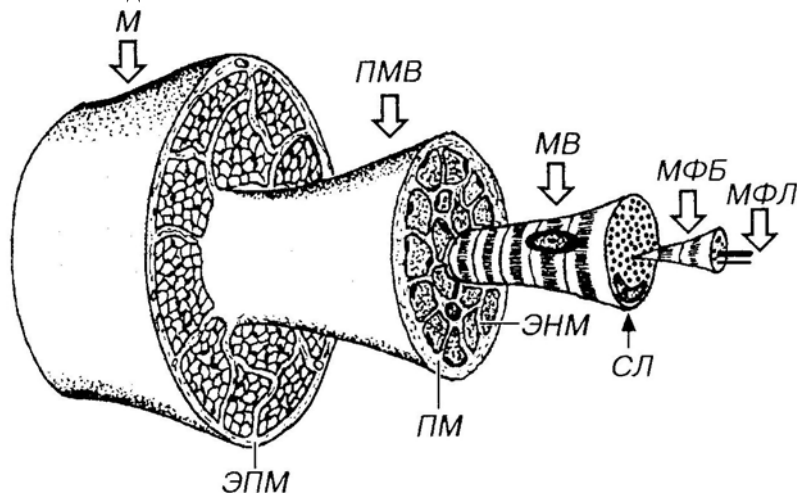


Рис. 13-10. Структурная организация скелетной мышцы. Мышца (М) покрыта эпимизием (ЭПМ), отдающим вглубь более тонкие соединительнотканые перегородки — перимизий (ПМ), который образует оболочки пучков мышечных волокон (ПМВ). От ПМ внутрь ПМВ отходят тончайшие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани, окружающие каждое мышечное волокно (МВ), именуемые эндомизием (ЭНМ). МВ покрыто сарколеммой (СЛ) и базальной мембраной (не показана) и обладает поперечной исчерченностью; в его центральной части содержатся поперечно исчерченные миофибриллы (МФБ), образованные системой тонких и толстых миофиламентов — МФЛ.

Эпимизий — тонкий, прочный и гладкий снаружи чехол из *плотной волокнистой соединительной ткани*, окружающий всю мышцу.

Перимизий — тонкие, разветвляющиеся и не всегда четко очерченные соединительнотканые перегородки, отходящие от внутренней поверхности эпимизия вглубь мышцы. Он образует оболочки отдельных пучков мышечных волокон, численностью 10-100 (наиболее часто - около 20) волокон.

Эндомизий — тончайшие прослойки *рыхлой волокнистой соединительной ткани*, отходящие от перимизия внутрь пучков мышечных волокон и окружающие каждое мышечное волокно. Соединительнотканые волокна эндомизия вплетаются в базальную мембрану мышечных волокон.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Кровоснабжение скелетной мышечной ткани осуществляется артериями, которые проникают в мышцу вместе с нервами через эпимизий и идут вдоль прослоек перимизия, постепенно разветвляясь. Между этими ветвями имеются многочисленные анастомозы. Тонкие артериальные веточки располагаются перпендикулярно длинной оси мышечных волокон, а отходящие от них капилляры проходят в эндомизий *вдоль волокон*, соединяясь перемычками и образуя густую сеть. При сокращении мышцы капилляры спиралеобразно скручиваются. Мышца относится к числу обильно васкуляризованных тканей — на одно мышечное волокно приходится в среднем 3-4 капилляра.

ИННЕРВАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Скелетные мышцы обладают *эфферентной (двигательной) и афферентной (чувствительной) иннервацией*.

Эфферентная иннервация скелетных мышц обеспечивается нервными волокнами (аксонами а-мотонейронов), образующими на мышечных волокнах специализированные нервно-мышечные окончания (*нервно-мышечные синапсы, или моторные бляшки*), которые осуществляют передачу возбуждения с нервного волокна на мышечное. Описание нервно-мышечных окончаний представлено в главе 14. Один мотонейрон может иннервировать различное количество мышечных волокон.

Двигательная единица (ДЕ) представляет собой *совокупность мотонейрона и иннервируемых им мышечных волокон*. Количество мышечных волокон, входящих в одну ДЕ, минимально в мелких мышцах, осуществляющих точные и тонкие движения. В глазных мышцах человека ДЕ включает от 2-6 до 13-20 мышечных волокон, в мышцах кисти — от 10-25 до 100-300, в мышцах туловища — 1500-2000. Управление мышечной активностью обеспечивается как изменением частоты активации ДЕ, так и вовлечением различного их числа в процесс сокращения.

Мышечные волокна, образующие одну ДЕ, обладают *одинаковыми механическими свойствами, гистохимическими характеристиками и относятся к одному типу, однако рассеяны по обширной территории мышцы*.

Афферентная иннервация скелетных мышц обеспечивается *нервно-мышечными веретенами* — рецепторами растяжения волокон поперечнополосатых мышц, которые представляют собой сложные *инкапсулированные нервные окончания*, состоящие из веточек нервных волокон, оплетающих особые тонкие (*интрафузальные*) мышечные волокна, заключенные в тончайшую соединительнотканную капсулу. Остальные мышечные волокна называются *экстрафузальными*. Нервно-мышечные веретена описаны в главе 14.

Клиническое значение нарушений структурно-функциональной организации скелетных мышц. Система скелетных мышц поражается разнообразными заболеваниями, из которых наибольшее клиническое значение имеют две группы. Первая включает тяжелые дистрофические расстройства (часто генетически обусловленные), при которых первично нарушается структура и функция мышечной ткани. Вторая группа заболеваний обусловлена нарушением иннервации мышечных волокон.

Мышечная дистрофия Дюшенна является наиболее распространенным заболеванием, относящимся к первой группе и имеющим наследственный характер. Она поражает мальчиков, проявляется нарастающей мышечной слабостью и приводит к смерти в молодом возрасте. Причина заболевания заключается, по-видимому, в нарушении функции гена, контролирующего выработку белка *дистрофина*, функция которого, как предполагают, заключается в обеспечении связи между миофибриллами и элементами межклеточного вещества (см. выше). В отсутствие этого белка мышечные волокна становятся очень непрочными, легко повреждаются и гибнут при небольших нагрузках, замещаясь соединительной тканью.

Амиотрофический латеральный склероз представляет собой наследственное заболевание, относящееся ко второй из указанных групп. При этом заболевании атрофия мышечной ткани и смерть больного от поражения дыхательных мышц обусловлены дегенеративными изменениями мотонейронов спинного мозга.

Злокачественная миастения (*myasthenia gravis*) также относится к мышечным расстройствам, обусловленным нарушениями иннервации. В ее основе лежит аутоиммунный процесс, который характеризуется образованием антител к рецепторам ацетилхолина на саркомере нервно-мышечного синапса. Связывание этих антител с рецепторами приводит к нарушению их функции. При миастении отмечается прогрессирующая резко выраженная мышечная слабость.

Ботулизм является пищевым отравлением токсином, вырабатываемым бактериями *Clostridium botulinum*, который нарушает выделение медиатора в нервно-мышечном синапсе. Это тяжелое заболевание сопровождается параличом скелетных мышц.

СЕРДЕЧНАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Сердечная мышечная ткань (поперечнополосатая мышечная ткань целомического типа) встречается только в мышечной оболочке сердца (*миокарде*) и устьях связанных с ним крупных сосудов. Ее клетки (*сердечные миоциты, или кардиомиоциты*) составляют лишь 30-40% общего числа клеток сердца, но образуют 70-90% его массы. Основным функциональным свойством сердечной мышечной ткани служит *способность к спонтанным ритмическим сокращениям*, на активность которых влияют гормоны и нервная система (симпатическая и парасимпатическая).

ГИСТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Источником развития сердечной мышечной ткани служит *миоэпикардальная пластинка висцерального листка спланхнотома* (целомическая выстилка в шейной части эмбриона). Клетки этой пластинки (*миобласты*) активно размножаются митозом и постепенно образуют миофиламенты, формирующие миофибриллы. С появлением последних клетки именуется *сердечными миоцитами, или кардиомиоцитами*. Миофибриллы первоначально не обладают поперечной исчерченностью и строгой ориентацией в клетке; в дальнейшем они располагаются вдоль ее длинной оси, а их тонкие филаменты прикрепляются к уплотненным участкам сарколеммы (*Z-веществу*) у концов кардиомиоцитов.

Дифференцировка кардиомиоцитов, в отличие от волокон скелетной мышечной ткани, *сочетается с их размножением*: гликоген и миофибриллы накапливаются в саркоплазме клеток, которые еще продолжают делиться, уже обладая сократительной способностью. В период деления сердечных миоцитов часть их миофибрилл подвергается распаду с последующей повторной сборкой. В цитоплазме дифференцирующихся кардиомиоцитов нарастает содержание рибосом, цистерн гРЭПС, митохондрий. Из-за отсутствия цитотомии при делении некоторые клетки становятся *двуядерными*. Способность кардиомиоцитов человека к полному митотическому делению утрачивается к моменту рождения или в первые месяцы жизни. Вместе с тем, в этих клетках начинаются процессы *полиплоидизации*, протекающие, как предполагают, путем обычного, но незавершенного митоза и продолжающиеся в кардиомиоцитах желудочков до 8-12 лет. Выстраиваясь в цепочки, сердечные миоциты не сливаются друг с другом (как это происходит при развитии скелетного мышечного волокна), а формируют сложные межклеточные соединения — *вставочные диски*, связывающие кардиомиоциты в *функциональные волокна*.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Сердечная мышечная ткань образована клетками — *кардиомиоцитами (сердечными миоцитами)*, связанными друг с другом в области *вставочных дисков* и образующими *трехмерную сеть ветвящихся и анастомозирующих функциональных волокон* (рис. 13-11).

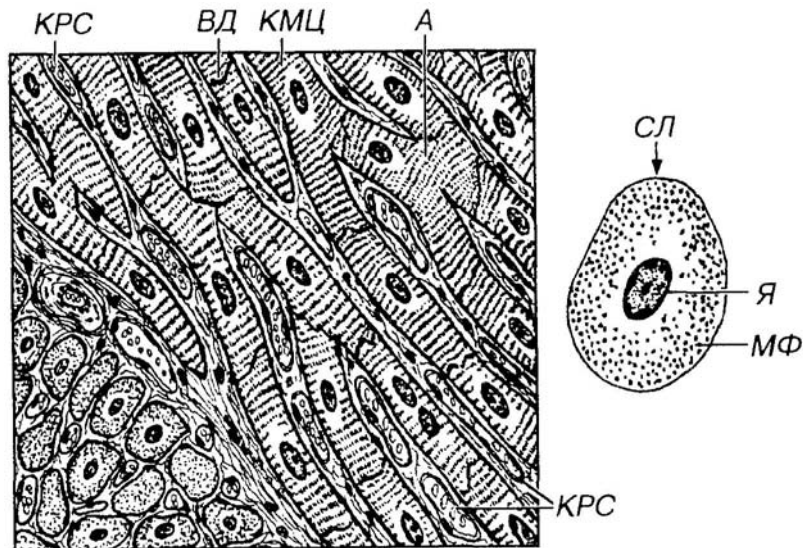


Рис. 13-11. Сердечная мышечная ткань. Клетки сердечной мышечной ткани -кардиомиоциты (КМЦ) — связаны друг с другом в области вставочных дисков (ВД) и благодаря наличию анастомозов (А) и разветвлений образуют трехмерную сеть функциональных волокон. Ядро (Я) занимает в КМЦ центральное положение, миофибриллы (МФ) располагаются по периферии, под сарколеммой (СЛ). КРС — кровеносные сосуды в прослойках соединительной ткани.

КАРДИОМИОЦИТЫ

Кардиомиоциты — цилиндрические или ветвящиеся клетки, более крупные в желудочках, где их длина составляет 100-150 мкм, а диаметр — 10-20 мкм. В предсердиях они обычно имеют неправильную форму и меньшие размеры (длина — 40-70 мкм, диаметр — 5-6 мкм). Кардиомиоциты содержат одно или два ядра и саркоплазму, покрыты сарколеммой, которая снаружи окружена базальной мембраной.

Ядра кардиомиоцитов — светлые, с преобладанием эухроматина, хорошо заметными ядрышками — занимают в клетке центральное положение. У взрослого человека (как и у всех исследованных до настоящего времени млекопитающих) более половины кардиомиоцитов являются *двухядерными*. Для кардиомиоцитов типична *полиплоидия* (более выраженная в желудочках), лишь часть из них являются диплоидными (виды с полностью диплоидными сердечными миоцитами не найдены). *Степень полиплоидизации кардиомиоцитов* характеризуется существенными индивидуальными различиями и даже у молодых здоровых мужчин *варьирует* в три раза. Предполагают, что степень полиплоидизации кардиомиоцитов у данного индивидуума является важным фактором, определяющим потенциальную способность его сердечной мышцы адаптироваться к повышенным нагрузкам.

Саркоплазма кардиомиоцитов содержит органеллы и включения, которые образуют следующие аппараты: 1) *сократительный*, 2) *передачи возбуждения* (с сарколеммы на сократительный аппарат), 3) *опорный*, 4) *энергетический*, 5) *синтетический*, 6) *лизосомальный* (аппарат внутриклеточного переваривания).

Сократительный аппарат сильно развит в *сократительных (рабочих)* кардиомиоцитах (в особенности, в желудочковых), которых он занимает до 50-70% объема клетки. Слабое развитие этого аппарата свойственно проводящим и секреторным кардиомиоцитам (см. ниже). Сократительный аппарат кардиомиоцитов сходен с таковым в скелетных мышечных волокнах и также представлен миофибриллами, обладающими поперечной исчерченностью (средняя длина саркомера равна примерно 2 мкм). Вместе с тем, миофибриллы кардиомиоцитов нередко частично *сливаются друг с другом* (рис. 13-12), образуя *единую структуру*, а их сократимые белки биохимически отличаются от таковых в скелетной мышечной ткани. В саркоплазме кардиомиоцитов миофибриллы ориентированы продольно и располагаются по ее периферии, под сарколеммой.

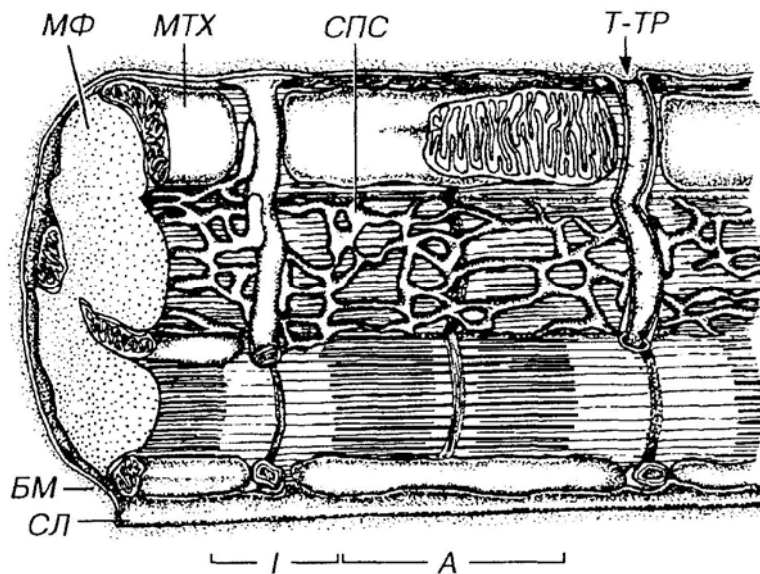


Рис. 13-12. Саркотубулярная система кардиомиоцита. Саркотубулярная система представлена саркоплазматической сетью (СПС), не образующей терминальных цистерн, и широкими Т-трубочками (Т-ТР). Обозначения компонентов саркомера — те же, что на рис. 13-3. Обратите внимание на частичное слияние МФ друг с другом в единую систему.

Аппарат передачи возбуждения (саркотубулярная система) в кардиомиоцитах в целом сходен с таковым в скелетных мышечных волокнах, однако он обладает рядом особенностей.

Саркоплазматическая сеть развита слабее, чем в скелетном мышечном волокне, менее активно накапливает Ca^{2+} , не образует терминальных цистерн. Во время расслабления она выделяет ионы Ca^{2+} в саркоплазму с низкой скоростью, что обеспечивает автоматизм кардиомиоцитов.

Поперечные (Т-) трубочки — широкие, содержат компоненты базальной мембраны, вместе с элементами саркоплазматической сети образуют *диады* (включают одну Т-трубочку и одну цистерну сети), которые располагаются в области Z-линий. Т-трубочки хорошо выражены в миоцитах желудочков и почти не обнаруживаются в предсердных миоцитах. Ионы Ca^{2+} проникают в саркоплазму кардиомиоцитов не только из саркоплазматической сети, но также через Т-трубочки и сарколемму из межклеточного пространства.

Опорный аппарат кардиомиоцитов представлен элементами цитоскелета, обеспечивающими упорядоченное расположение миофиламентов и миофибрилл внутри волокна, а также базальной мембраной и сарколеммой. Его структурная и биохимическая организация сходна с таковой в волокнах скелетной мышечной ткани. В кардиомиоцитах его особенностью служит то, что элементы цитоскелета связаны с особыми межклеточными соединениями — *вставочными дисками* (см. ниже). Сарколемма содержит интегрины — трансмембранные гликопротеины, которые опосредуют связь элементов цитоскелета кардиомиоцитов с компонентами межклеточного вещества (коллагеном, ламинином и фибронектином). Снаружи сарколемма кардиомиоцитов окружена базальной мембраной, в которую вплетаются ретикулярные и тонкие коллагеновые волокна.

Вставочные диски осуществляют связь кардиомиоцитов друг с другом. Под световым микроскопом они имеют вид поперечных прямых или зигзагообразных полосок, пересекающих функциональное волокно сердечной мышечной ткани (см. рис. 13-11). Под электронным микроскопом определяется сложная организация вставочного диска, представляющего собой комплекс межклеточных соединений нескольких типов (рис. 13-13). В области поперечных (ориентированных перпендикулярно расположению миофибрилл) участков вставочного диска соседние кардиомиоциты образуют многочисленные *интердигитации*, связанные контактами типа *десмосом* и *полосок слияния (fasciae adherentes)*. Актиновые филаменты прикрепляются к поперечным участкам сарколеммы вставочного диска на уровне Z-полоски. В области вставочного диска выявляются гликопротеины *кадгерины*, которые обеспечивают Ca -зависимое адгезивное соединение кардиомиоцитов друг с другом. На сарколемме продольных участков вставочного диска имеются многочисленные *щелевые соединения*, обеспечивающие ионную связь кардиомиоцитов и передачу импульса сокращения.

Энергетический аппарат кардиомиоцитов представлен митохондриями и включениями, расщепление которых обеспечивает получение энергии. Митохондрии лежат рядами между миофибриллами, у полюсов ядра и под сарколеммой. Они очень многочисленные и крупные (занимают около 35-40% объема саркоплазмы — значительно больше, чем в волокнах скелетной мышечной ткани), с плотно расположенными поперечными кристами (см. рис. 13-12), что в совокупности отражает высокий уровень дыхательной активности сердечной мышечной ткани. Митохондрии кардиомиоцитов обладают также свойством накапливать кальций в высоких концентрациях.

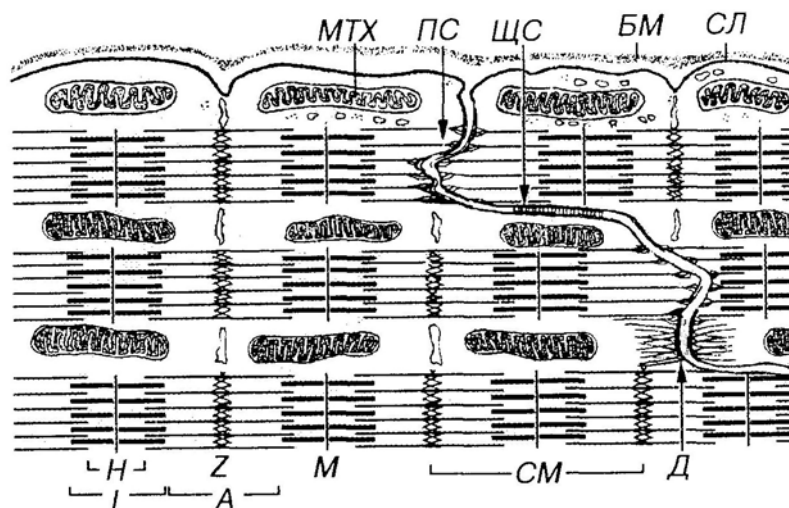


Рис. 13-13. Ультраструктурная организация области вставочного диска кардиомиоцитов. В поперечных участках вставочного диска соседние кардиомиоциты образуют многочисленные интердигитации, связанные контактами типа десмосом (Д). Актиновые филаменты прикрепляются к поперечным участкам сарколеммы вставочного диска в участке полоски слипания (ПС). На сарколемме продольных участков вставочного диска располагаются щелевые соединения (ЩС). БМ — базальная мембрана, СЛ — сарколемма, МТХ — митохондрия. Обозначения компонентов саркомера (СМ) — те же, что на рис. 13-3.

Энергия, необходимая кардиомиоцитам, получается ими путем расщепления основного энергетического субстрата этих клеток — *жирных кислот*, переносимых в саркоплазму в форме *липопротеинов*. Жирные кислоты депонируются в виде *триглицеридов* в многочисленных *липидных каплях*, содержание которых значительно выше, чем в скелетных мышцах. Липидные капли располагаются преимущественно у полюсов ядра. Другой энергетический субстрат — *гликоген* — находится в виде гранул, расположенных преимущественно между миофибриллами и миофиламентами, главным образом, в области I-диска. Кардиомиоциты, как и волокна скелетной мышечной ткани, характеризуются наличием в их саркоплазме железосодержащего кислород-связывающего пигмента *миоглобина*, придающего им красный цвет и сходного по строению и функции с гемоглобином эритроцитов.

Синтетический аппарат кардиомиоцитов в сократительных (рабочих) кардиомиоцитах выражен умеренно; он значительно развит лишь в секреторных кардиомиоцитах (см. ниже). Синтетический аппарат включает свободные рибосомы и полисомы, цистерны грЭПС и элементы комплекса Гольджи, которые располагаются в саркоплазме преимущественно у полюсов ядра.

Лизосомальный аппарат (аппарат внутриклеточного переваривания) кардиомиоцитов хорошо развит, что отражает высокую скорость обновления их структурных компонентов. Он включает эндосомы, лизосомы и остаточные тельца. Собственно лизосомы располагаются у полюсов ядра и занимают до 10% объема саркоплазмы. Остаточные тельца в виде *липофузиновых гранул* очень многочисленны (при старении могут составлять до 20% сухой массы миокарда).

Типы кардиомиоцитов

Сердечная мышечная ткань содержит кардиомиоциты трех основных типов: 1) *сократительные (рабочие)*; 2) *проводящие* 3) *секреторные (эндокринные)*.

1) **сократительные (рабочие) кардиомиоциты** образуют основную часть миокарда и характеризуются мощно развитым сократительным аппаратом, занимающим большую часть их саркоплазмы (см. выше);

2) **проводящие кардиомиоциты** обладают способностью к генерации и быстрому проведению электрических импульсов. Они образуют узлы и пучки *проводящей системы сердца* и разделяются на несколько подтипов. Характеризуются слабым развитием сократительного аппарата, светлой саркоплазмой и крупными ядрами. Особенности распределения и строения различных видов проводящих кардиомиоцитов описаны в курсе частной гистологии (см. раздел "Сердечно-сосудистая система").

3) **секреторные (эндокринные) кардиомиоциты** располагаются в предсердиях (в особенности, правом) и характеризуются отростчатой формой и слабым развитием сократительного аппарата. В их саркоплазме вблизи полюсов ядра находятся окруженные мембраной плотные гранулы диаметром 200-300 нм, содержащие гормон — *предсердный натриуретический фактор (пептид)* — ПНФ (ПНП). Этот гормон вызывает усиленную потерю натрия и воды с мочой (натриурез и диурез), расширение сосудов, снижение артериального давления, угнетение секреции альдостерона, кортизола и вазопрессина. Способностью к выработке ПНФ первоначально в ходе эмбрионального развития обладают все кардиомиоциты; в дальнейшем (уже после рождения) она резко падает в клетках желудочков, сохраняясь в предсердных кардиомиоцитах. При перегрузке сердечной мышцы способность к синтезу ПНФ может восстанавливаться в кардиомиоцитах желудочков.

Кровоснабжение сердечной мышечной ткани чрезвычайно обильно: по уровню кровоснабжения (мл/мин/100 г массы) миокард уступает лишь почке и превосходит другие органы, включая головной мозг. В частности, этот показатель для сердечной мышцы в 20 раз выше, чем для скелетной. Сосуды — ветви коронарных артерий — проходят в прослойках соединительной ткани между пучками кардиомиоцитов, распадаясь на капиллярную сеть, в которой каждому миоциту соответствует примерно один капилляр.

Иннервация сердечной мышечной ткани осуществляется волокнами симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Она не обуславливает сокращения сердечной мышечной ткани, а лишь регулирует их. Тонкие ветвления нервных волокон с варикозно расширенными участками подходят к кардиомиоцитам, однако не образуют на них нервно-мышечных окончаний, отделяясь от клеток сравнительно широкой щелью.

РЕГЕНЕРАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Регенерация сердечной мышечной ткани у взрослого человека может осуществляться только на *внутриклеточном уровне* путем обновления структурных компонентов кардиомиоцитов, поскольку их способность к пролиферации утрачивается, по-видимому, еще в раннем детстве.

Физиологическая регенерация сердечной мышечной ткани осуществляется на внутриклеточном уровне с высокой интенсивностью, так как для кардиомиоцитов характерна высокая скорость изнашивания и обновления структурных компонентов. Активность этого процесса еще более усиливается *при повышенной нагрузке* на сердечную мышечную ткань (например, при выполнении тяжелой механической работы, а также в патологических условиях — при гипертонической болезни и пороках сердца). В указанных условиях происходит резко выраженная *гипертрофия* кардиомиоцитов с увеличением их диаметра до двух раз. При этом нарастают толщина и масса миофибрилл (в которых увеличивается количество саркомеров), а также число митохондрий. В молодом возрасте характерно развитие выраженной *полиплоидии* кардиомиоцитов.

Репаративная регенерация сердечной мышечной ткани на тканевом и клеточном уровнях у взрослого человека не осуществляется. При выраженных повреждениях этой ткани (например, в очагах *инфаркта миокарда*, развивающегося вследствие прекращения кровоснабжения его участка) кардиомиоциты погибают, а на их месте в дальнейшем разрастается соединительная ткань, формирующая рубец. В последние годы установлены новые важные факты о механизмах гибели кардиомиоцитов при инфаркте. Обнаружено, что в очаге инфаркта эти клетки погибают в результате некроза, а в сравнительно широкой зоне, окружающей некротический очаг — механизмом апоптоза. Предполагают, что путем блокирования апоптоза кардиомиоцитов в этой зоне можно уменьшить общие размеры очага повреждения сердечной мышцы.

ГЛАДКАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Гладкая мышечная ткань очень широко распространена в организме: она входит в состав стенки полых (трубчатых) внутренних органов — бронхов, желудка, кишки, матки, маточных труб, мочеточников, мочевого пузыря (*висцеральная гладкая мышечная ткань*), а также сосудов (*васкулярная гладкая мышечная ткань*). Васкулярная гладкая мышечная ткань отличается от висцеральной некоторыми структурными, биохимическими и функциональными особенностями, чувствительностью к действию ряда гормонов, нейромедиаторов и фармакологических препаратов. Гладкая мышечная ткань встречается также в коже, где она образует мышцы, поднимающие волос, а также в капсулах и трабекулах некоторых органов (селезенка, яичко).

Движения, осуществляемые гладкой мышечной тканью, — сравнительно медленные и продолжительные, она обеспечивает также длительные тонические сокращения. Ее сокращения вызывают изменения величины просвета трубчатых органов и лежат в основе их перистальтики. Благодаря сократительной активности этой ткани обеспечивается деятельность органов пищеварительного тракта, регуляция дыхания, крово- и лимфотока, выделение мочи, транспорт половых клеток и др.

Помимо собственно гладкой мышечной ткани, развивающейся из мезенхимы (см. ниже), у человека встречаются *миоэпителиальные* и *мионейральные клетки*, обладающие свойствами гладких миоцитов, но отличающиеся от типичных гладких миоцитов мезенхимного генеза своим происхождением и распределением (ограниченным несколькими четко очерченными участками организма). Первые являются видоизмененными эпителиальными клетками и располагаются в некоторых железах, вторые развиваются из нейрального зачатка и обнаруживаются в радужке глаза. Как уже отмечалось выше, некоторыми авторами эти клетки выделяются в отдельные самостоятельные гистогенетические типы гладкой мышечной ткани наряду с наиболее распространенным — мезенхимным.

ГИСТОГЕНЕЗ ГЛАДКОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Развитие гладкой мышечной ткани происходит на сравнительно ранних этапах эмбриогенеза; ее *источником* служит *мезенхима*, выселяющаяся из спланхнотомов (образует гладкую мышечную ткань внутренних органов и сосудов) и дерматому (образует гладкую мышечную ткань кожи). По мере *дифференцировки* клетки удлинняются, в них начинают синтезироваться белки сократительного аппарата и цитоскелета, формируются *плотные тельца*. В малодифференцированных гладких миоцитах сильно развиты гРЭПС и комплекс Гольджи, которые в дальнейшем редуцируются по мере их созревания при одновременном нарастании содержания *миофиламентов*. Гладкие миоциты продолжают делиться уже после формирования

сократительного аппарата, в той или иной степени сохраняя эту способность и в зрелых тканях.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ГЛАДКОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Структурно-функциональной единицей гладкой мышечной ткани мезенхимного типа служит *гладкий миоцит* (*гладкая мышечная клетка*).

ГЛАДКИЕ МИОЦИТЫ

Гладкие миоциты — одноядерные клетки преимущественно веретеновидной формы, не обладающие поперечной исчерченностью и образующие многочисленные соединения друг с другом (рис. 13-14 и 13-15). Длина клеток в состоянии *расслабления* варьирует в пределах 20-1000 мкм (составляя, в среднем, около 200 мкм), их толщина колеблется от 2 до 20 мкм. При резком *сокращении* длина миоцитов может уменьшаться до 20% начальной. Наиболее крупные клетки характерны для стенки внутренних органов (максимальной длины 500-1000 мкм достигают миоциты матки при беременности), самые мелкие (длиной около 20 мкм) располагаются в стенке сосудов. Гладкие миоциты окружены *сарколеммой*, которая снаружи покрыта *базальной мембраной*, содержат одно ядро и саркоплазму, в которой располагаются органеллы и включения.

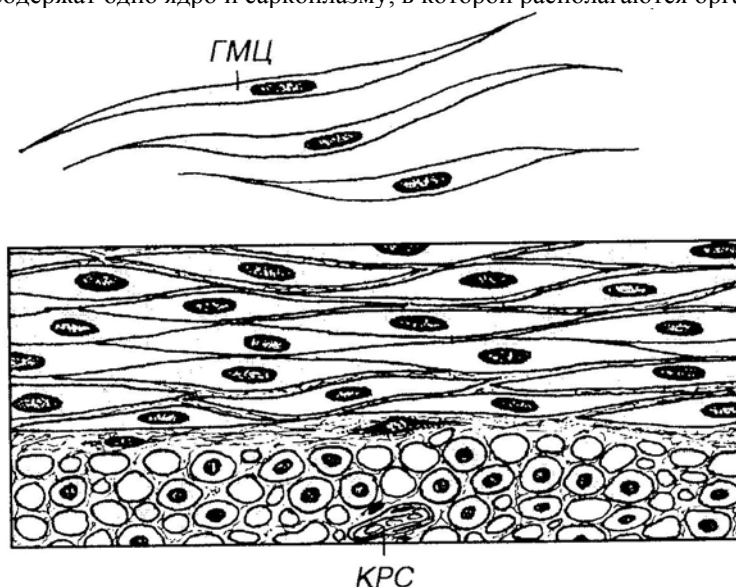


Рис. 13-14. Гладкая мышечная ткань. Сверху показаны изолированные гладкие миоциты (ГМЦ), внизу — их пласт, образованный двумя слоями, в которых клетки ориентированы во взаимно перпендикулярных плоскостях (ГМЦ видны на продольном и поперечном разрезах). КРС — кровеносный сосуд в прослойке рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Ядро гладких миоцитов — сигарообразной формы, расположено вдоль длинной оси клетки в ее центральной утолщенной части; при сокращении миоцита оно образует складки и может штопорообразно закручиваться. В расслабленном миоците его длина составляет 10-25 мкм, диаметр — 1-3 мкм. Ядро обычно диплоидное, в нем преобладает эухроматин, выявляются 1-2 ядрышка.

Саркоплазма гладких миоцитов содержит умеренно развитые органеллы общего значения, которые располагаются вместе с включениями в конусовидных участках у полюсов ядра. Периферическая ее часть занята миофиламентами. В саркоплазме выделяют следующие аппараты: 1) *сократительный*, 2) *передачи возбуждения* (с *сарколеммы* на *сократительный аппарат*), 3) *опорный*, 4) *энергетический*, 5) *синтетический*, 6) *лизосомальный* (*аппарат внутриклеточного переваривания*).

Сократительный аппарат гладких миоцитов представлен *тонкими* (*актиновыми*) и *толстыми* (*миозиновыми*) филаментами, которые, однако, в отличие от поперечнополосатых мышечных тканей, *не формируют миофибрилл*.

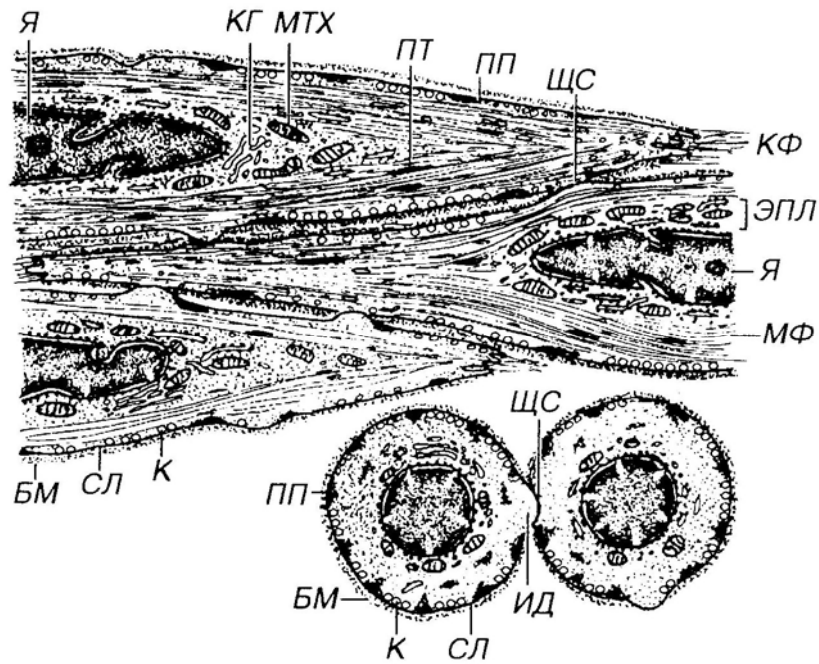


Рис. 13-15. Ультраструктурная организация гладких миоцитов. Ядро (Я) располагается в центре клетки и окружено эндоплазмой (ЭПЛ) — участком цитоплазмы, содержащим органеллы общего значения — митохондрии (МТХ), комплекс Гольджи (КГ), цистерны грЭПС. Периферическая часть цитоплазмы (эктоплазма) занята миофиламентами (МФ), связанными с плотными тельцами (ПТ) и плотными пластинками (ПП). Базальная мембрана (БМ) прилежит к сарколемме (СЛ), с которой связаны многочисленные кавеолы (К). В области углублений СЛ по краям миоцита к ней прикреплены коллагеновые фибриллы (КФ). Соседние миоциты образуют интердигитации (ИД) и щелевые соединения (ЩС).

Тонкие (актиновые) миофиламенты образованы особым набором изоформ актина, свойственным гладким миоцитам, причем помимо *мышечного актина* в них обнаруживается и *немышечный (цитоплазматический) актин*. Тонкие филаменты преобладают над толстыми по количеству и занимаемому объему. Они более многочисленны, чем в поперечнополосатых мышечных тканях и располагаются в саркоплазме пучками по 10-20 филаментов, лежащими параллельно или под углом к длинной оси клетки и образующими сетевидные структуры. Концы актиновых филаментов закреплены в особых образованиях, находящихся в саркоплазме или связанных с сарколеммой — *плотных тельцах* (см. ниже); последние служат также областью фиксации промежуточных филаментов.

Толстые (миозиновые филаменты), в отличие от таковых в поперечнополосатой мышечной ткани, обладают различной длиной (при этом они значительно короче тонких нитей), менее стабильны, не содержат центральной гладкой части, поскольку *покрыты миозиновыми головками по всей длине*. Это обеспечивает более значительное перекрытие тонких и толстых филаментов, а, следовательно, и большую силу сокращения. Относительное содержание миозиновых филаментов в гладких миоцитах ниже, чем в миофибриллах поперечнополосатой мышечной ткани; на один миозиновый филамент в гладких миоцитах приходится не менее 12 актиновых. По мнению некоторых авторов, миозиновые филаменты гладких миоцитов обладают значительной лабильностью и окончательно собираются непосредственно перед сокращением, распадаясь после него.

Сокращение гладких миоцитов обеспечивается взаимодействием актиновых и миозиновых миофиламентов и развивается в соответствии с *моделью скользящих нитей*. Оно происходит более медленно и длится дольше, чем в скелетной мышце, что обусловлено более низкой скоростью гидролиза АТФ в гладких миоцитах.

Роль Ca^{2+} в сокращении гладких миоцитов. Как и в поперечнополосатых мышечных тканях, сокращение гладких миоцитов индуцируется притоком Ca^{2+} в саркоплазму, который в этих клетках выделяется *саркоплазматической сетью и кавеолами* (см. ниже), а также вследствие увеличения проницаемости сарколеммы для данных ионов. Однако (в отличие от поперечнополосатых мышечных тканей) *основное влияние Ca^{2+} оказывает не на актиновые, а на миозиновые филаменты*. Миозин гладких миоцитов способен взаимодействовать с актином только после *фосфорилирования его легкой цепи* особым ферментом *киназой легких цепей миозина*. Этот фермент активируется под влиянием комплекса, образующегося в саркоплазме гладкого миоцита при связывании Ca^{2+} белком *кальмодулином*. *Дефосфорилирование миозина*, происходящее под влиянием фермента *фосфатазы миозина*, прекращает взаимодействие между актином и миозином и вызывает расслабление гладких миоцитов.

Образование мостиков типа "щеколды" (latch-bridges в англоязычной литературе) является особенностью сократительного аппарата гладких миоцитов: часть миозиновых мостиков после дефосфорилирования не отсоединяется от актина, а остается с ним связанной. Благодаря этому гладкая мышца способна обеспечивать *длительное поддержание тонуса без существенных дополнительных энергетических затрат* (так как указанные мостики обладают очень медленной циклической активностью).

Регуляция сокращения гладких миоцитов. Активация фермента киназы легких цепей миозина происходит, под действием не только Ca^{2+} , но и цАМФ. По этой причине гормоны, повышающие содержание цАМФ в гладких миоцитах, усиливают их сократительную деятельность. Так, эстрогены повышают, а прогестерон снижает уровни цАМФ в гладких миоцитах

матки, что обуславливает их сокращение и расслабление, соответственно. Регуляция сокращения гладких миоцитов осуществляется не только на уровне миозиновых нитей, но, отчасти и на уровне актиновых — посредством ряда *регуляторных белков*: лейотонина (аналога тропонина), кальпонина и кальдесмона.

Опорный аппарат гладкого миоцита представлен его *сарколеммой, базальной мембраной, системой элементов цитоскелета и связанных с ними плотных тельц*.

Сарколемма каждого миоцита окружена *базальной мембраной*, в которую вплетаются тонкие ретикулярные, коллагеновые и эластические волокна; коллагеновые фибриллы, прикрепляющиеся к сарколемме в области ее углублений по краям миоцитов, воспринимают усилие, развивающееся при сокращении клеток.

Промежуточные филаменты содержатся в гладких миоцитах в значительно более высоких количествах, чем в кардиомиоцитах и волокнах скелетной мышечной ткани. В гладких миоцитах внутренних органов они образованы преимущественно *десмином* с небольшим содержанием *виментина*; в миоцитах сосудов, напротив, основным их компонентом служит *виментин*, а содержание десмина невелико.

Плотные тельца — овалы или веретеновидные структуры шириной до 0.35 мкм и длиной, в среднем, 1 мкм, лежащие вдоль длинной оси миоцита свободно в его саркоплазме или связанные с внутренней поверхностью сарколеммы (см. рис. 13-15 и 13-16).

Плотные тельца, связанные с сарколеммой, некоторые авторы называют *плотными пластинками* и считают структурами, не идентичными расположенным в саркоплазме (поскольку они различаются по химическому составу). Более того, в соответствии с современными представлениями, плотные пластинки лишь на срезах кажутся отдельными небольшими образованиями, в реальности же они имеют вид длинных непрерывных *"ребер"*, идущих параллельно друг другу по внутренней поверхности сарколеммы вдоль длинной оси миоцита (см. рис. 13-16).

Плотные пластинки включают *периферический и глубокий слои*. Первый прилежит к сарколемме и образован филаментами *немышечного актина*, связанными с трансмембранными белками *интегринами* посредством комплекса адгезивных белков (*винкулина, талина, тензина и др.*). В глубоком слое филаменты *мышечного актина* прикреплены к молекулам немышечного актина *связующими белками* (например, *филамином*).

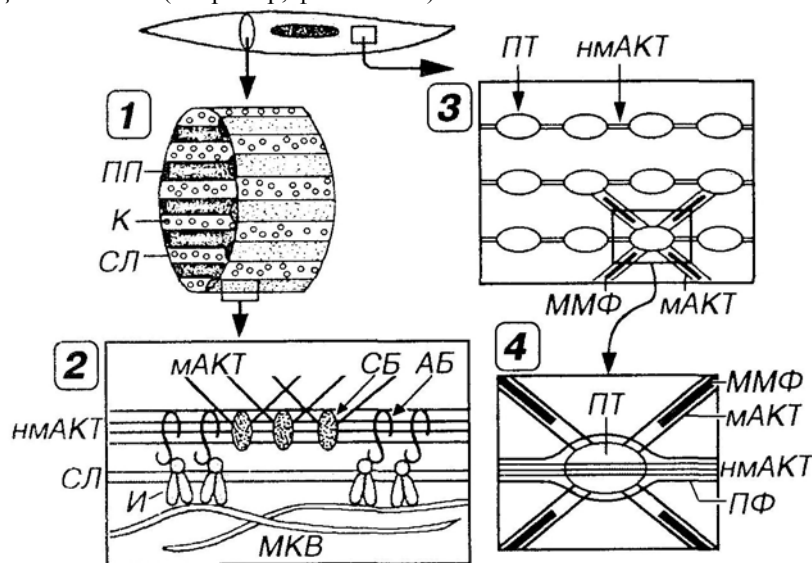


Рис 13-16. Взаимосвязь элементов цитоскелета и сократительного аппарата гладкого миоцита. 1 — плотные пластинки (ПП) в виде "ребер" идут параллельно друг другу по внутренней поверхности сарколеммы (СЛ) вдоль длинной оси миоцита. Кавеолы (К) располагаются в зонах между ПП. 2 — ПП включает периферический и глубокий слои. Первый прилежит к СЛ и образован филаментами немышечного актина (нМАКТ), связанными с трансмембранными белками интегринами (И) посредством комплекса адгезивных белков (АБ). В глубоком слое филаменты мышечного актина (МАКТ) прикреплены к молекулам нМАКТ связующими белками (СБ). МКВ - межклеточное вещество (фибриллы, взаимодействующие с И). 3 — плотные тельца (ПТ) посредством филаментов нМАКТ соединены друг с другом в цепочки, продольно лежащие в саркоплазме; 4 — пучки филаментов МАКТ проникают в ПТ под углом (на фрагменте "3" изображены частично), а промежуточные филаменты (ИФ) окружают их по периферии. Сокращение клетки обеспечивается взаимодействием актиновых и расположенных между ними миозиновых миофиламентов (ММФ) в соответствии с моделью скользящих нитей.

Плотные тельца, свободно лежащие в саркоплазме, согласно новейшим данным, не разбросаны диффузно (как полагали ранее), а располагаются вдоль длинной оси клетки в виде цепочек с интервалом около 2 мкм, соединяясь друг с другом нитями *немышечного (цитоплазматического) актина*. Пучки филаментов *мышечного актина* проникают в плотные тельца под углом, а пучки *промежуточных филаментов* окружают их по периферии (см. рис. 13-16).

Плотные тельца содержат высокие концентрации *α-актинина* и *десмина* (в тельцах, связанных с сарколеммой, обнаруживаются также *талин и винкулин*). Из-за связи с актиновыми филаментами плотные тельца рассматривают как структуры, гомологичные Z-полоскам в поперечнополосатых тканях; их связь с промежуточными филаментами сближает их с пластинками прикрепления десмосом.

Аппарат передачи возбуждения (с сарколеммы на сократительный аппарат) в гладких миоцитах изучен недостаточно. К нему относят *саркоплазматическую сеть*, которая в этих клетках рудиментарна и состоит из системы мелких цистерн и пузырьков, а также особые мембранные структуры — *кавеолы*. Т-трубочки отсутствуют.

Кавеолы — колбовидные впячивания поверхности сарколеммы диаметром около 70 нм (с более узкой "шейкой"), расположенные перпендикулярно длинной оси клетки. Кавеолы открыты в сторону межклеточного пространства, часто располагаются рядами вдоль длинной оси миоцита (занимая *промежутки между плотными пластинками*), иногда уходят вглубь его саркоплазмы в виде ветвящихся цепочек. Они очень многочисленны (до нескольких сотен тысяч в одной клетке); площадь их суммарной поверхности составляет около 1/3 площади поверхности сарколеммы. Число кавеол не меняется при сокращении, расслаблении или растяжении клетки, они, по-видимому, не участвуют в процессах эндоцитоза. Кавеолы содержат высокие концентрации кальция, а в их мембране имеются белки, обеспечивающие транспорт кальция в саркоплазму и из нее. Местами они контактируют с элементами саркоплазматической сети. Кавеолы, по-видимому, не только гомологичны системе Т-трубочек поперечнополосатых мышечных тканей, но и выполняют ряд функций, свойственных саркоплазматической сети.

Энергетический аппарат гладких миоцитов представлен *митохондриями*, а также *включениями*, содержащими субстраты, расщепление которых обеспечивает энергетические потребности клеток. Митохондрии в гладких миоцитах — сравнительно мелкие, с умеренно развитыми кристами, располагаются вместе с небольшими скоплениями гранул *гликогена* и мелкими *липидными каплями* преимущественно у полюсов ядра. Часть митохондрий лежит под сарколеммой. Включения гликогена наиболее многочисленны в миоцитах матки при беременности, содержание липидов особенно велико в васкулярных гладких миоцитах.

Синтетический аппарат гладких миоцитов представлен элементами грЭПС и комплексом Гольджи, лежащими у полюсов ядра, а также свободными рибосомами, которые располагаются, наряду с этими участками, по всей саркоплазме. Благодаря выраженной синтетической активности гладкие миоциты продуцируют и выделяют (подобно фибробластам) *коллагены, эластин и компоненты аморфного вещества*. Помимо указанных веществ, они способны синтезировать и секретировать ряд факторов роста и цитокинов. Синтетическая активность гладких миоцитов может резко возрастать в патологических условиях, например, при развитии атеросклеротических изменений в артериях.

Лизосомальный аппарат (аппарат внутриклеточного переваривания) гладких миоцитов развит сравнительно слабо.

Регуляция сократительной деятельности гладкой мышечной ткани

Сокращение гладкой мышечной ткани происходит под действием нервных импульсов (*непрогенная активность*), достигающих сарколеммы миоцитов по эфферентным нервным окончаниям, гуморальных влияний, а также вследствие раздражения миоцитов в отсутствие нервных и гуморальных воздействий (*миогенная активность*).

Эфферентная иннервация гладкой мышечной ткани осуществляется как *симпатическим (норадренергическая иннервация)*, так и *парасимпатическим (холинергическая иннервация)* отделами вегетативной нервной системы, которые оказывают противоположное действие на сократительную активность мышечной ткани. Описана также ее серотонинергическая и пептидергическая иннервация. Нервные окончания обнаруживаются лишь на отдельных клетках и имеют вид варикозно расширенных участков тонких веточек аксонов. На соседние миоциты возбуждение передается посредством *целевых соединений*.

Афферентная иннервация обеспечивается веточками нервных волокон, образующих свободные окончания в гладкой мышечной ткани (подробнее строение нервных окончаний описано в главе 14).

Гуморальная регуляция активности гладкой мышечной ткани. Гормоны и другие биологически активные вещества, оказывают влияние на сократительную активность гладкой мышечной ткани (неодинаковое в разных органах) вследствие наличия на ее клетках соответствующих наборов рецепторов. К таким веществам относятся *гистамин, серотонин, брадикинин, эндотелин, окись азота, лейкотриены, простагландины, нейротензин, вещество P, бомбезин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), опиоиды* и др. Сокращения миоцитов матки в конце беременности и во время родов стимулируются гормоном *окситоцином*; *эстрогены* повышают, а *прогестерон* снижает их тонус.

Миогенная активность гладкой мышечной ткани. Физиологическим раздражителем гладких миоцитов служит их *растяжение*, которое вызывает деполяризацию сарколеммы и приток ионов Ca^{2+} в саркоплазму. Гладкая мышечная ткань характеризуется *спонтанной ритмической активностью (автоматией)* вследствие циклически меняющейся активности кальциевых насосов в сарколемме. Спонтанная активность наиболее выражена в гладкой мышечной ткани кишки, матки, мочевыводящих путей, она значительно слабее в мышечной ткани кровеносных сосудов. Для автоматии наиболее типичны циклы сокращения и расслабления со средним периодом около 1 мин. (от 0.5 до 2 мин). В обычных условиях на этот *миогенный ритм* активности влияют нервные и гормональные сигналы, которые усиливают, ослабляют, координируют и синхронизируют сократительную деятельность миоцитов.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ГЛАДКОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Физиологическая регенерация гладкой мышечной ткани осуществляется постоянно на *субклеточном* уровне путем обновления клеточных компонентов. Регенерации этой ткани на *клеточном* уровне в физиологических условиях, по-видимому, не происходит (за исключением гладкой мышечной ткани матки при беременности) или, возможно, она осуществляется с очень низкой скоростью. Способность гладкой мышечной ткани к регенерации на клеточном уровне более отчетливо проявляется в условиях повышенных нагрузок.

Гипертрофия гладкой мышечной ткани служит ее реакцией на повышение функциональной нагрузки, обычно связанное с ее растяжением. Гипертрофия этой ткани обусловлена сочетанием процессов *гипертрофии* и (отчасти) *гиперплазии гладких миоцитов*. Многократное увеличение массы гладкой мышечной ткани наблюдается как в *физиологических условиях* (например, в матке при беременности), так и при *патологии* — в проксимальных участках полых органов при нарушении проходимости их дистальных участков (например, в мочеточнике или желчных путях проксимальнее участка закупорки камнями, в кишке проксимальнее зоны сужения (вызванного опухолью или врожденной аномалией), в мочевом пузыре при нарушении оттока мочи по мочеиспускательному каналу (при аденоме предстательной железы).

Гипертрофия гладких миоцитов проявляется многократным увеличением их размеров, при этом относительное содержание органелл в них, как правило, существенно не меняется. В некоторых органах (например, в сосудах при гипертензии) миоциты могут становиться полиплоидными, однако они всегда остаются одноядерными. Масса коллагеновых волокон, основного вещества и сосудов в мышечной ткани обычно увеличивается пропорционально степени гипертрофии мышечных клеток.

Гиперплазия гладких миоцитов, по-видимому, служит одним из факторов гипертрофии гладкой мышечной ткани, которая развивается при повышенных функциональных нагрузках. Вместе с тем, ее источники остаются предметом дискуссии. Согласно мнению одних исследователей, зрелые гладкие миоциты сохраняют способность к митотическому делению при адекватной стимуляции. Эта возможность отрицается другими авторами, полагающими, что в гладкой мышечной ткани сохраняются малодифференцированные элементы, которые при стимуляции могут превращаться в зрелые гладкие миоциты. Указывают также на возможность преобразования миофибробластов в гладкие миоциты.

Неравномерное разрастание гладкой мышечной ткани наблюдается в патологических условиях и обусловлено различиями чувствительности отдельных гладких миоцитов и их групп к стимулирующим влияниям. Такие изменения нередко наблюдаются в мышечной оболочке матки, в особенности, у женщин старше 30 лет. Они связаны, по-видимому, с нарушением гормонально-зависимых процессов регенерации ткани миометрия и проявляются образованием узлов мышечной ткани - *миом*, имеющих различные размеры и примесь элементов соединительной ткани (в случае выраженности последних такие новообразования носят название *фибромиом*).

Репаративная регенерация гладкой мышечной ткани развивается после повреждения гладкой мышечной ткани и реализуется за счет тех же источников, что и в нормальных условиях. Способность к полноценному замещению погибшей ткани определяется, по-видимому, объемом повреждения. При достаточно больших зонах повреждения (например, в мышечной оболочке матки после операции кесарева сечения или в мышечной оболочке кишки после операции создания анастомоза) на месте погибшей гладкой мышечной ткани развивается волокнистая соединительная ткань (вследствие активизации фибробластов соединительнотканых прослоек и дифференцировки расположенных в них малодифференцированных клеток). В этой соединительной ткани постепенно увеличивается содержание коллагеновых волокон, вследствие чего она из рыхлой волокнистой со временем превращается в плотную (*рубцовую*).

В некоторых случаях усиленная репаративная регенерация в участке повреждения гладкой мышечной ткани нежелательна: после *коронарной ангиопластики* (операции расширения суженного участка коронарной артерии) спустя некоторое время нередко развивается повторное сужение (*рестеноз*) вследствие разрастания гладких миоцитов, делящихся под влиянием факторов роста, продуцируемых клетками поврежденной стенки сосуда, в том числе самими миоцитами.

ГЛАДКАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ В СОСТАВЕ ОРГАНОВ

В органах гладкая мышечная ткань обычно представлена *пластами, пучками и слоями* гладких миоцитов. Лишь в отдельных участках (например, в ворсинке тонкой кишки) эти клетки располагаются среди структурных элементов других тканей поодиночке или мелкими группами, не образуя пластов.

Пласты гладких миоцитов образованы очень компактно лежащими клетками, которые разделены промежутками шириной в 40-80 нм (в висцеральной гладкой мышечной ткани) или 200-300 нм (в васкулярной гладкой мышечной ткани). Межклеточные пространства в таких пластах занимают от 10% (в кишке) до 40-50% (в артериях) объема ткани; они заполнены компонентами базальной мембраны, коллагеновыми, ретикулярными и эластическими волокнами, которые в совокупности с отдельными клетками (фибробластами, тучными и малодифференцированными клетками), выявляемыми в более толстых прослойках, образуют *эндомизий*. Последний содержит сосуды и нервные волокна и способствует объединению гладких миоцитов в пласты и слои. Содержание коллагена в гладкой мышечной ткани в 5-10 раз выше, чем в поперечнополосатых.

Расположение гладких миоцитов в пластах таково, что узкая часть одной клетки прилежит к широкой части другой. Это способствует наиболее компактной укладке миоцитов, обеспечению максимальной площади их взаимных контактов и

высокой прочности ткани. В связи с описанным расположением гладких мышечных клеток в пласте на его поперечных срезах соседствуют сечения миоцитов, разрезанных в широкой части и в области узкого края. Формированию пластов гладкими миоцитами способствует образование ими различных связей (по типу *миоцит-миоцит*, *миоцит-клетка другого типа*, *миоцит-межклеточное вещество*). В участках *межклеточных соединений* базальная мембрана миоцитов отсутствует.

Межклеточные соединения гладких миоцитов в пластах обеспечивают *механическую и химическую (ионную)* связь между ними. К механическим соединениям относят интердигитации и адгезивные соединения, ионную связь осуществляют щелевые соединения.

Соединения типа интердигитации формируются миоцитами, которые часто образуют выросты, вдающиеся в саркоплазму соседних миоцитов.

Адгезивные соединения образованы участками сарколеммы двух соседних миоцитов в области расположения связанных с ними плотных телец (плотных пластинок), — мест прикрепления актиновых и промежуточных филаментов — а также специализированным межклеточным веществом между ними. В некоторых участках сарколемма гладких миоцитов формирует аналогичные адгезивные соединения с коллагеновыми и эластическими волокнами (миоцитарно-стромальные соединения).

Плотные соединения между гладкими миоцитами отмечены одними авторами, однако их существование отрицается другими.

Щелевые соединения (нексусы) осуществляют ионную связь между соседними миоцитами, которая обеспечивает распространение возбуждения от клетки к клетке и синхронизацию их сокращений. В области расположения щелевых соединений поверхности соседних миоцитов сближены до расстояния менее 2 нм и связаны друг с другом группами коннексонов различной численности (от 3-6 до 1400), которые занимают до 0.2-0.5% площади поверхности сарколеммы.

Щелевые соединения между гладкими миоцитами при повышении их функциональной активности. Повышение функциональной активности гладких миоцитов — как в физиологических условиях (например, в матке на поздних сроках беременности), так и при патологии (например, в средней оболочке сосудов при повышенном артериальном давлении) — сопровождается резким возрастанием числа и размеров щелевых соединений. В частности, в мышечной оболочке матки число и размеры щелевых соединений, постепенно увеличивающиеся со сроком беременности, особенно резко возрастают непосредственно перед родами, что, вероятно, способствует обеспечению максимальной синхронизации и координации сократительной деятельности миоцитов в процессе родов.

Щелевые соединения между гладкими миоцитами и эндотелиоцитами. В мелких сосудах гладкие миоциты могут образовывать щелевые соединения не только друг с другом, но и с эндотелиальными клетками. Предполагают, что благодаря связи гладких миоцитов с эндотелиоцитами последние способны влиять на тонус мышечной оболочки сосудов, выделяя факторы, вызывающие сокращение и расслабление миоцитов.

ОСОБЫЕ ТИПЫ ГЛАДКИХ МИОЦИТОВ

Помимо описанной выше гладкой мышечной ткани, в организме человека имеются несколько особых типов гладких миоцитов, которые кратко охарактеризованы ниже. К ним относятся, в первую очередь, *миоэпителиальные* и *мионейральные* клетки, которые по своему происхождению отличаются от основного типа гладкой мышечной ткани, развивающегося из мезенхимы, и поэтому иногда описываются как отдельные гистогенетические типы мышечных тканей. В группу гладких миоцитов с особыми структурно-функциональными свойствами относят также *эндокринные гладкие миоциты* и *миофибробласты*.

Миоэпителиальные клетки происходят из *эктодермы* (а также, возможно, частично, из *прехордальной пластинки*) и представляют собой *видоизмененные эпителиальные клетки*. Они не обладают исчерченностью (относятся к гладким) и входят в состав *концевых отделов* (частично — *мелких выводных протоков*) потовых, молочных, слезных и слюнных желез, а также желез трахеи и пищевода. С железистыми клетками миоэпителиальные клетки связаны десмосомами, снаружи они покрыты базальной мембраной. Сокращаясь, миоэпителиальные клетки способствуют выведению секрета из концевых отделов и выводных протоков.

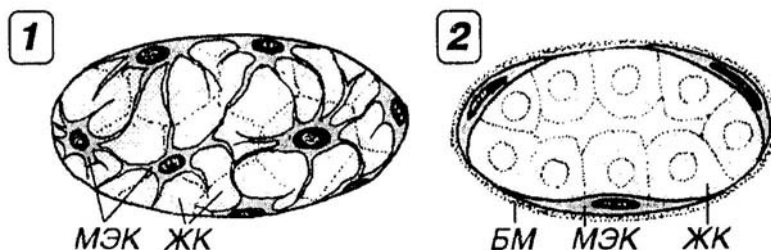


Рис. 13-17. *Миоэпителиальные клетки в концевом отделе экзокринной железы.* 1 — вид с поверхности (базальная мембрана удалена), 2 — вид на разрезе. МЭК — миоэпителиальные клетки, ЖК — железистые клетки, БМ — базальная мембрана.

Форма миоэпителиальных клеток в концевых отделах — *отростчатая, звездчатая*. Здесь эти клетки получили также название *корзинчатых*, так как в совокупности они образуют своеобразную "корзинку", охватывающую железистые клетки концевых отделов (рис. 13-17). В протоках желез чаще встречаются клетки веретеновидной формы, циркулярно охватывающие эпителиальную трубочку. Ядро занимает в клетке центральное положение; в цитоплазме, преимущественно в отростках, выявляются *миофиламенты*, образующие сократительный аппарат миоэпителиальных клеток, а также многочисленные *ци-*

токератиновые промежуточные филаменты, свойственные эпителиальным клеткам. Иммуногистохимическими методами в них выявляется также и *десмин* — белок промежуточных филаментов, характерный для мышечных тканей.

Мионейральные клетки имеют нейральное происхождение - они развиваются из клеток наружного слоя глазного бокала, являются гладкими и образуют *мышцы радужки глаза* (суживающую и расширяющую зрачок).

Мышца, суживающая зрачок, состоит из клеток, которые имеют веретеновидную форму и, располагаясь циркулярно, образуют мышечное кольцо у дистального (свободного) края радужки. По строению и функции они сходны с гладкими миоцитами мезенхимного происхождения.

Мышца, расширяющая зрачок, образована расположенными радиально в радужке отростками клеток, ядросодержащие части ("тела") которых находятся между задним пигментным эпителием и стромой радужки. Тела этих мышечных клеток, в отличие от отростков, заполнены гранулами пигмента (отчего их называют также *миопигментоцитами*) и связаны *десмосомами* с клетками заднего эпителия. Многие авторы описывают эти клетки как видоизмененный второй слой пигментного эпителия радужки и поэтому считают их *миоэпителиальными*.

Эндокринные гладкие миоциты (*юктагломерулярные, эпителиоидные, зернистые клетки*) являются видоизмененными гладкими миоцитами, которые представляют собой основной компонент *юктагломерулярного аппарата почек*. Они входят в состав стенки артериол почечного тельца и характеризуются редуцированным сократительным аппаратом при выраженном развитии синтетического аппарата. Продуцируемый этими клетками фермент *ренин* накапливается в их цитоплазме в виде покрытых мембраной гранул, содержимое которых выводится в кровь механизмом экзоцитоза.

Миофибробласты также относятся к клеткам с сократительной функцией. Они представляют собой видоизмененные фибробласты - клетки соединительной ткани, участвующие в выработке волокон и основного вещества, но одновременно обладающие *выраженными сократительными свойствами* (см. главу 10). Вариантами миофибробластов, по-видимому, являются *миоидные клетки*, входящие в состав стенки извитого семенного канальца яичка и наружного слоя теки фолликула яичника.

НЕРВНАЯ ТКАНЬ

Нервная ткань является функционально ведущей тканью нервной системы; она состоит из *нейронов* (нейроцитов, собственно нервных клеток), обладающих способностью к выработке и проведению нервных импульсов, и клеток *нейроглии*, выполняющей ряд вспомогательных функций (опорную, трофическую, барьерную, защитную и др.) и обеспечивающей деятельность нейронов. Нейроны и нейроглия (за исключением одной из ее разновидностей — микроглии) являются производными нейрального зачатка.

ГИСТОГЕНЕЗ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Нервная пластинка представляет собой *нейральный зачаток* — источник развития нервной ткани в эмбриогенезе. У 16-дневного зародыша человека она имеет вид удлинненного дорсального утолщения эктодермы, лежащего над хордой. Дегерминация материала нервной пластинки происходит в результате второй фазы гаструляции под индуцирующим влиянием хордо-мезодермального зачатка. При обособлении нейрального зачатка (*нейруляции*) выделяются три его компонента: *нервная трубка*, *нервный гребень* и *нейральные плакоды*.

Нервная трубка. В процессе выделения и обособления нервного зачатка (18-21-й дни развития эмбриона человека) *нервная пластинка* прогибается, превращаясь сначала в *нервный желобок* (с приподнятыми краями — *нервными валиками*), который затем (22-й день) замыкается в *нервную трубку* и обособляется от эктодермы (рис. 14-1).

Производными нервной трубки являются *нейроны и глия органов центральной нервной системы (ЦНС)* — головного и спинного мозга, а также ряд структур *периферической нервной системы (ПНС)*.

Нервный гребень. При смыкании нервной трубки в области *нервных валиков* между ней и кожной эктодермой с обеих сторон выделяются скопления клеток, образующие *нервный гребень*, называемый также *ганглиозной пластинкой* (см. рис. 14-1). Клетки нервного гребня утрачивают взаимные адгезивные связи и осуществляют *миграцию* в вентральном и латеральном направлениях *в виде нескольких рассеивающихся потоков*, которые дают *многочисленные производные*. Ход последующей дифференцировки клеток нервного гребня, в соответствии с одними взглядами, запрограммирован еще до их миграции, согласно другим — определяется их микроокружением в течение миграции и в ее конечном участке, а также временем миграции.

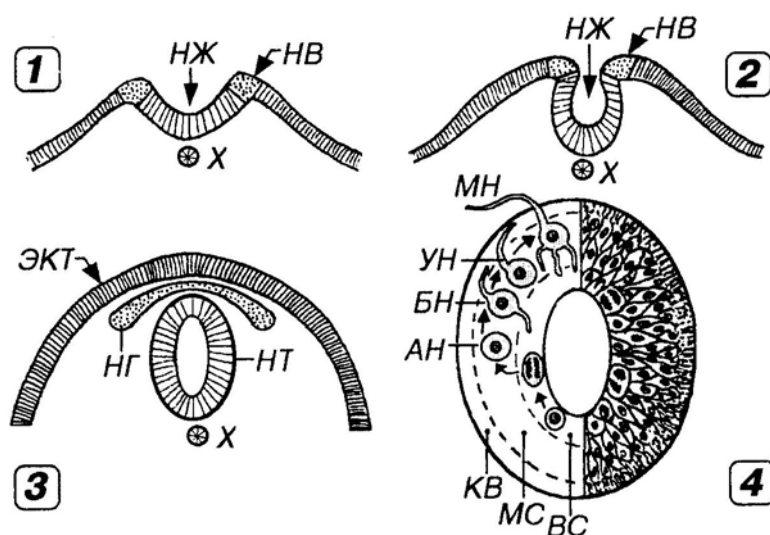


Рис. 14-1. Гистогенез нервной ткани: *нейруляция (1-3) и строение нервной трубки (4)*. В ходе нейруляции прогибание нервной пластинки (1-2) приводит к образованию нервного желобка (НЖ) с приподнятыми краями — нервными валиками (НВ). 3 — замыкание НЖ в нервную трубку (НТ) обуславливает выделение материала НВ в нервный гребень (НГ) и обособление нервного зачатка от кожной эктодермы (ЭКТ). X — хорда. Стенка НТ у эмбриона на 3-4-й нед. развития состоит из трех слоев (изнутри кнаружи): вентрикулярного (ВС), содержащего камбиальные элементы и митотически делящиеся клетки, мантийного (МС) образованного клетками, мигрирующими из ВС и дифференцирующимися в нейробласты и спонгиобласты, и краевой вуали (КВ), которая содержит отростки клеток, расположенных в МС и ВС. В МС происходит последовательное превращение нейробластов из аполярных (АН) в биполярные (БН), униполярные (УН) и мультиполярные (МН), которые постепенно дифференцируются в зрелые нейроны.

Производными нервного гребня являются *нейроны и глия спинальных, вегетативных ганглиев и ганглиев некоторых черепно-мозговых нервов, леммоциты, клетки мозгового вещества надпочечников, диффузной эндокринной системы, паутиной и мягкой мозговой оболочек, пигментные клетки (меланоциты)*. В краниальной части он служит также источником

эктомезенхимы, которая дает начало части скелетных и волокнистых соединительных тканей области головы и шеи, аорты и сердца.

Плакоды (от греч. *plax* — пластинка) — утолщенные участки эктодермы в краниальной части зародыша по краям от нервной трубки, клетки которых обладают нейральной детерминацией, но не участвуют в образовании нервной трубки и нервного гребня.

Производными плакод являются некоторые *клетки органов чувств* — слуха, равновесия, вкуса (рецепторные, поддерживающие и выстилающие каналцы) и зрения (эпителий хрусталика).

Замыкание нервной трубки начинается в шейном отделе в области появления первых сомитов, распространяясь в дальнейшем краниально и каудально. Открытые края нервной трубки (*краниальный и каудальный нейропоры*) замыкаются на 24-й и 26-й дни внутриутробного развития, соответственно. Из расширяющегося краниального отдела нервной трубки, дающего начало трем первичным мозговым пузырям, формируется *головной мозг*, из остальной ее части образуется *спинной мозг*.

Стенка нервной трубки на ранних стадиях развития состоит из одного слоя клеток призматической формы, которые интенсивно делятся и мигрируют от ее просвета, в результате чего на 3-4-й нед. в ней можно выделить три слоя (изнутри кнаружи):

1) **вентрикулярный (матричный, эпендимный) слой** содержит *камбиальные элементы* и *митотически делящиеся клетки*. Часть клеток, образующих внутреннюю выстилку нервной трубки, дает начало *эпендимной глии*;

2) **мантийный (плащевой) слой** пополняется, в основном, за счет *миграции клеток* из эпендимного слоя, которые дифференцируются в *нейробласты* (дают начало нейронам) или *спонгиобласты (глиобласты)*, дающие начало астроцитарной глии и олигодендроглии. Один из видов глиобластов преобразуется в радиальные глиальные клетки, которые протягиваются через всю стенку нервной трубки и служат направляющими элементами для миграции нейробластов. В дальнейшем радиальные глиальные клетки дифференцируются в астроциты.

3) **краевая вуаль** содержит *отростки клеток*, расположенных в двух более глубоких слоях.

Нейробласты сначала не имеют отростков (*аполярные нейробласты*), затем на противоположных концах их тел формируются отростки (клетки превращаются в *биполярные нейробласты*). Один из отростков подвергается обратному развитию (клетки преобразуются в *униполярные нейробласты*), на месте утраченного отростка в дальнейшем появляется несколько новых (*дендритов*), а нейробласты становятся *мультиполярными*, постепенно дифференцируясь в *зрелые нейроны*, которые утрачивают способность к делению. Дифференцировка нейробласта в нейрон сопровождается накоплением в его цитоплазме цистерн гРЭПС, увеличением объема комплекса Гольджи, накоплением элементов цитоскелета.

Рост аксона нейрона происходит со скоростью около 1 мм/сут.; он продвигается в тканях амебоидными движениями к иннервируемому им органу (*органу-мишени*), очевидно вследствие тропизма к выделяемым этим органом веществам. Рост ускоряется под действием *фактора роста нервов (ФРН)*. На конце растущего аксона имеется расширение (*конус роста*), состоящее из центральной уплощенной части, от которой отходят тонкие (0.1-0.2 мкм) длинные (до 50 мкм) отростки (*микрошпиги, филоподии*), содержащие многочисленные актиновые микрофиламенты и непрерывно меняющие свою форму и длину. Конус роста обеспечивает *направленный рост* аксона благодаря распознаванию контактных (адгезивных) и дистантных (гуморальных) химических сигналов. Рост аксона завершается его прикреплением к органу-мишени. За первым аксоном, вступающим в связь с органом-мишенью (*аксоном-пионером*), устремляются другие, формируя в дальнейшем тракты в ЦНС и нервы в ПНС.

Гибель нейронов в эмбриональном развитии происходит в значительных масштабах, охватывая 40-85% клеток в различных участках нервной системы (в частности, более половины двигательных нейронов) и осуществляется *механизмом апоптоза*. Причина этого явления, как предполагают, заключается в том, что нейроны, не установившие связи с клетками органа-мишени, не получают необходимых для поддержания их жизнедеятельности трофических факторов, выделяемых этим органом и поглощаемых их аксонами. Гибель нейронов может происходить и вследствие *избыточной* иннервации органов-мишеней; возможно, при этом устраняются также и неправильно сформировавшиеся связи.

НЕЙРОНЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Нейроны (нейроциты, собственно нервные клетки) — клетки различных размеров (которые варьируют от самых мелких в организме - у нейронов с диаметром тела 4-5 мкм — до наиболее крупных с диаметром тела около 140 мкм). Их общее количество в нервной системе человека превышает 100 млрд. (10^{11}), а по некоторым оценкам достигает одного триллиона (10^{12}). К рождению нейроны утрачивают способность к делению, поэтому в течение постнатальной жизни их количество не увеличивается, а, напротив, в силу естественной убыли клеток, постепенно снижается.

Гибель нейронов в физиологических условиях у взрослого человека сравнительно невелика и осуществляется механизмом *апоптоза*. Избыточной потере нейронов препятствует их относительно высокая устойчивость к развитию апоптоза, характерная для всех необновляемых клеток. Гибель нейронов значительно ускоряется в старости, приводя к потере 20-40% клеток в некоторых участках головного мозга.

Гибель нейронов при дегенеративных заболеваниях нервной системы (болезнях Альцгеймера, Гентингтона, Крейцфельда-Якоба, паркинсонизме, боковом амиотрофическом склерозе и др.) осуществляется вследствие ненормально высокой активности апоптоза, что приводит к резкому снижению их содержания в определенных участках ЦНС. Развитие неврологических нарушений, которые выявляются у 90% больных СПИДом, связано с потерей 40-50% нейронов в коре головного мозга, которые также погибают путем апоптоза.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОНА

Нейрон состоит из *клеточного тела (перикариона)* и отростков, обеспечивающих проведение нервных импульсов — *дендритов*, приносящих импульсы к телу нейрона, и *аксона (нейрита)*, несущего импульсы от тела нейрона (рис. 14-2 и 14-3).

Тело нейрона (перикарион) включает ядро и окружающую его цитоплазму (за исключением входящей в состав отростков). Перикарион содержит синтетический аппарат нейрона, а его плазмолемма осуществляет рецепторные функции, так как на ней находятся многочисленные нервные окончания (*синапсы*), несущие возбуждающие и тормозные сигналы от других нейронов.

Ядро нейрона — обычно одно, крупное, округлое, светлое, с мелкодисперсным хроматином (преобладанием эухроматина), одним, иногда 2-3 крупными ядрышками. Эти особенности отражают высокую активность процессов транскрипции в ядре нейрона. Около ядрышка в нейронах у лиц женского пола часто выявляется *тельце Барра* — крупная глыбка хроматина, содержащая конденсированную X-хромосому (особенно заметна в клетках коры полушарий большого мозга и симпатических нервных узлов).

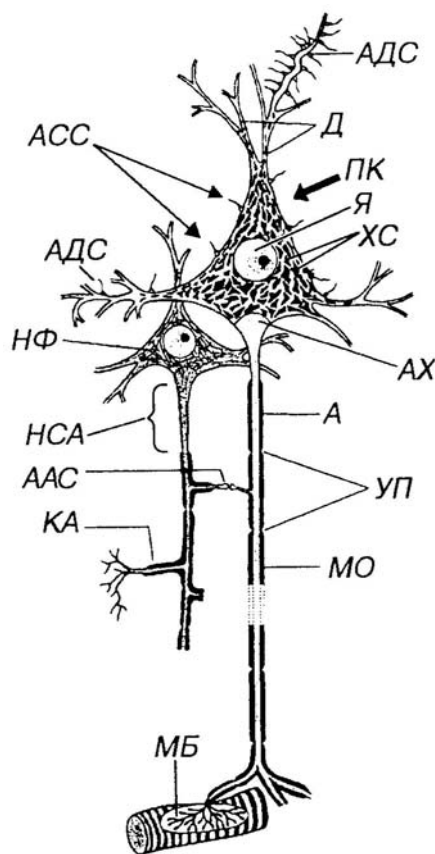


Рис. 14-2. *Строение мультиполярного нейрона* (по Rohen J.W., Lutjen-Drecoll E. 1982). ПК — перикарион, Я — ядро с ядрышком, ХС — хроматофильная субстанция, НФ — нейрофибриллы (агрегаты элементов цитоскелета), Д — дендриты, А — аксон, НСА — начальный сегмент аксона, АХ — аксонный холмик, КА — коллатерали аксона, МО — миелиновая оболочка, УП — узловые перехваты, МБ — моторная бляшка (двигательное нервное окончание на волокне поперечнополосатой мышцы). Синапсы (С): АДС — аксо-дендритический, АСС — аксо-соматический, ААС — аксо-аксональный.

Цитоплазма нейрона богата органеллами и окружена плазмолеммой, которая обладает способностью к *проведению нервного импульса (распространению деполаризации)* вследствие локального тока Na^+ в цитоплазму и K^+ из нее через потенциал-зависимые мембранные ионные каналы. Плазмолемма содержит Na^+-K^+ насосы, которые поддерживают необходимые градиенты ионов.

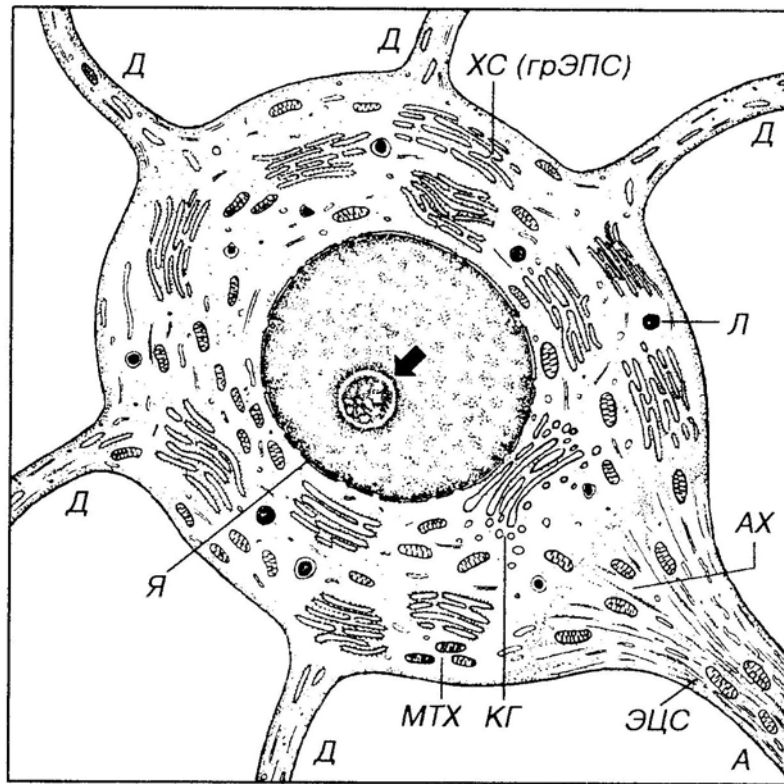


Рис. 14-3. Ультраструктурная организация нейрона. Я — ядро (ядрышко показано стрелкой), ХС — хроматофильная субстанция, ЭЦС — элементы цитоскелета (нейротрубочки, нейрофиламенты), МТХ — митохондрии, КГ — комплекс Гольджи, Л — лизосомы, Д — дендриты, А — аксон, АХ — аксонный холмик.

грЭПС хорошо развита, ее цистерны часто образуют отдельные комплексы из параллельно лежащих уплощенных анастомозирующих элементов, которые на светооптическом уровне при окраске анилиновыми красителями имеют вид базофильных глыбок, в совокупности получивших название *хроматофильной субстанции (вещества, или телец Ниссля, тигроидного вещества, тигроида)*. Характер распределения и размеры комплексов цистерн *грЭПС* (хроматофильной субстанции) варьируют в отдельных типах нейронов (наиболее крупные обнаруживаются в мотонейронах) и зависят от их функционального состояния. При длительном раздражении или повреждении нейрона комплексы цистерн *грЭПС* распадаются на отдельные элементы, что на светооптическом уровне проявляется исчезновением телец Ниссля (*хроматолиз, тигролиз*).

аЭПС образована трехмерной сетью анастомозирующих цистерн и трубочек, участвующих в синтетических процессах и внутриклеточном транспорте веществ.

Комплекс Гольджи хорошо развит (впервые описан именно в нейронах) и состоит из множественных диктиосом, расположенных обычно вокруг ядра.

Митохондрии — очень многочисленны и обеспечивают высокие энергетические потребности нейрона, связанные со значительной активностью синтетических процессов, проведением нервных импульсов, деятельностью ионных насосов. Они обычно имеют палочковидную форму и характеризуются быстрым изнашиванием и обновлением (коротким жизненным циклом).

Лизосомальный аппарат (аппарат внутриклеточного переваривания) обладает высокой активностью и представлен эндосомами и многочисленными лизосомами различных размеров. Интенсивные процессы аутофагии обеспечивают постоянное обновление компонентов цитоплазмы нейрона. При дефектах некоторых лизосомальных ферментов в цитоплазме нейронов накапливаются непереваренные продукты, что нарушает их функции и вызывает болезни накопления, например, ганглиозидоз (болезнь Тэй-Закса).

Цитоскелет нейронов хорошо развит и представлен всеми элементами — микротрубочками (*непротрубочками*), микрофиламентами и промежуточными филаментами (*нейрофиламентами*). Они образуют трехмерную опорно-сократительную сеть, играющую важную роль в поддержании формы этих клеток и, в особенности, их длинного отростка — аксона. Многочисленные промежуточные филаменты нейрофиламенты связаны друг с другом и с нейротрубочками поперечными мостиками; при фиксации они склеиваются в пучки, которые окрашиваются солями серебра. Такие образования (фактически являющиеся артефактами) на светооптическом уровне описаны под названием *нейрофибрилл* — нитей толщиной 0.5-3 мкм, образующих сеть в перикарионе. Микротрубочки (нейротрубочки) и микрофиламенты имеют такое же строение, как и в других клетках. Клеточный центр присутствует во всех нейронах, его главная функция — сборка микротрубочек.

Включения в цитоплазме нейрона представлены липидными каплями, гранулами *липофусцина* (пигмента старения, или изнашивания, который, однако, выявляется даже в нейронах плодов), (*нейро*)*меланина* — в нейронах черной субстанции (*substantia nigra*) и голубого пятна (*locus coeruleus*).

Дендриты проводят импульсы к телу нейрона, получая сигналы от других нейронов через многочисленные межнейронные контакты (*аксо-дендритические синапсы*), расположенные на них в области особых цитоплазматических выпячиваний — *дендритных шипиков*. Во многих шипиках имеется особый *шипиковый аппарат*, состоящий из 3-4 уплощенных цис-

терн, разделенных участками плотного вещества. Шипики представляют собой лабильные структуры, которые разрушаются и образуются вновь; их число резко падает при старении, а также при снижении функциональной активности нейронов.

В большинстве случаев дендриты многочисленны, имеют относительно небольшую длину и сильно ветвятся вблизи тела нейрона. Крупные *стволовые дендриты* содержат все виды органелл, по мере снижения их диаметра в них исчезают элементы комплекса Гольджи, а цистерны гРЭПС сохраняются. Нейротрубочки и нейрофиламенты многочисленны и располагаются параллельными пучками; они обеспечивают *дендритный транспорт* (рис. 14-4), который осуществляется из тела клетки вдоль дендритов со скоростью около 3 мм/ч.

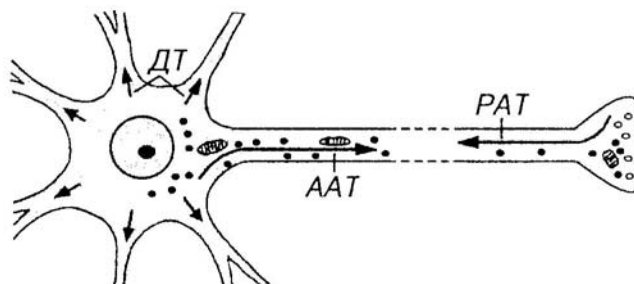


Рис. 14-4. Процессы транспорта в нейроне. ААТ — антероградный аксонный транспорт (из тела нейрона по аксону) подразделяется на медленный (скорость -1-5 мм/сут.) и быстрый (100-500 мм/сут.). РАТ — ретроградный аксонный транспорт (из аксона в тело нейрона) осуществляется со скоростью 100-200 мм/сут. ДТ — дендритный транспорт (из тела клетки по дендритам) происходит со скоростью около 70 мм/сут.

Аксон (нейрит) — длинный (у человека от 1 мм до 1,5 м) отросток, по которому нервные импульсы передаются на другие нейроны или клетки рабочих органов (мышц, желез). В крупных нейронах аксон может содержать до 99% объема цитоплазмы. Аксон отходит от утолщенного участка тела нейрона, не содержащего хроматофильной субстанции, — *аксонного холмика*, в котором генерируются нервные импульсы; почти на всем протяжении он покрыт глиальной оболочкой. Центральная часть цитоплазмы аксона (*аксоплазмы*) содержит пучки нейрофиламентов, ориентированных вдоль его длины, ближе к периферии располагаются пучки микротрубочек, цистерны аЭПС, элементы комплекса Гольджи, митохондрии, мембранные пузырьки, сложная сеть микрофиламентов. Тельца Ниссля в аксоне отсутствуют. Аксон может по своему ходу давать ответвления (*коллатерали*), которые обычно отходят от него под прямым углом. В конечном участке аксон нередко распадается на тонкие веточки (*телодендрии*). Аксон заканчивается специализированными *терминалями (нервными окончаниями)* на других нейронах или клетках рабочих органов.

Аксонный транспорт (ток) — перемещение по аксону различных веществ и органелл (см. рис. 14-4); разделяется на *антероградный* (прямой — из тела нейрона по аксону) и *ретроградный* (обратный — из аксона в тело нейрона). Вещества переносятся в цистернах аЭПС и пузырьках, которые перемещаются вдоль аксона благодаря взаимодействию с элементами цитоскелета (главным образом, с микротрубочками посредством связанных с ними сократимых белков — *кинезина* и *динейна*); процесс транспорта является Ca^{2+} -зависимым.

Антероградный аксонный транспорт включает *медленный* (скорость — 1-5 мм/сут.), обеспечивающий ток аксоплазмы (переносящий ферменты и элементы цитоскелета), и *быстрый* (100-500 мм/сут.), осуществляющий перенос различных веществ, цистерн гРЭПС, митохондрий, пузырьков, содержащих нейромедиаторы.

Ретроградный аксонный транспорт (100-200 мм/сут.) способствует удалению веществ из области терминалей, возвращению пузырьков, митохондрий.

Предполагается, что за счет аксонного транспорта проникшие в нейрон *нейротропные вирусы* (герпеса, бешенства, полиомиелита) могут распространяться по нейронным цепям. Феномен транспорта используется для изучения межнейронных связей путем введения маркера в область расположения терминалей или клеточных тел и выявления областей его последующего распространения описанными механизмами.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОНОВ

Классификация нейронов осуществляется по трем признакам: *морфологическим, функциональным и биохимическим*.

Морфологическая классификация нейронов учитывает количество их отростков и подразделяет все нейроны на три типа (рис. 14-5): *униполярные, биполярные и мультиполярные*.

1. Униполярные нейроны имеют один отросток. По мнению большинства исследователей, в нервной системе человека и других млекопитающих они не встречаются. Некоторые авторы к таким клеткам все же относят *амакринные нейроны* сетчатки глаза и *межклубочковые нейроны* обонятельной луковицы.

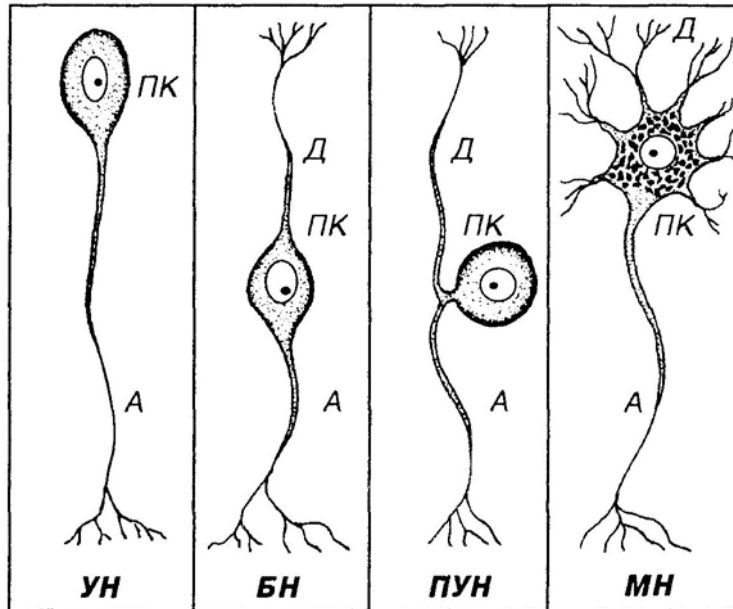


Рис. 14-5. Морфологическая классификация нейронов. УН — униполярный нейрон, БН — биполярный нейрон, ПУН — псевдоуниполярный нейрон, МН — мультиполярный нейрон, ПК — перикарион, А — аксон, Д — дендрит(ы).

2. Биполярные нейроны имеют два отростка — аксон и дендрит, обычно отходящие от противоположных полюсов клетки. В нервной системе человека встречаются редко. К ним относят биполярные клетки сетчатки глаза, спирального и вестибулярного ганглиев.

Псевдоуниполярные нейроны — разновидность биполярных, в них оба клеточных отростка (аксон и дендрит) отходят от тела клетки в виде единого выроста, который далее Т-образно делится. Эти клетки встречаются в спинальных и краниальных ганглиях.

3. Мультиполярные нейроны имеют три или большее число отростков: аксон и несколько дендритов. Они наиболее распространены в нервной системе человека. Описано до 80 вариантов этих клеток: веретенообразные, звездчатые, грушевидные, пирамидные, корзинчатые и др. По длине аксона выделяют клетки Гольджи I типа (с длинным аксоном) и клетки Гольджи II типа (с коротким аксоном).

Функциональная классификация нейронов разделяет их по характеру выполняемой ими функции (в соответствии с их местом в рефлекторной дуге) на три типа: чувствительные, двигательные и ассоциативные.

1. Чувствительные (афферентные) нейроны генерируют нервные импульсы под влиянием изменений внешней или внутренней среды.

2. Двигательные (эфферентные) нейроны передают сигналы на рабочие органы (скелетные мышцы, железы, кровеносные сосуды).

3. Ассоциативные (вставочные) нейроны (интернейроны) осуществляют связи между нейронами и количественно преобладают над нейронами других типов, составляя в нервной системе около 99.98% от общего числа этих клеток.

Биохимическая классификация нейронов основана на химических особенностях нейромедиаторов, используемых нейронами в синаптической передаче нервных импульсов. Выделяют много различных групп нейронов, в частности, холинергические (медиатор — ацетилхолин), адренергические (медиатор — норадреналин), серотонинергические (медиатор — серотонин), дофаминергические (медиатор — дофамин), ГАМК-ергические (медиатор — гамма-аминомасляная кислота, ГАМК), пуринергические (медиатор — АТФ и его производные), пептидергические (медиаторы — субстанция Р, энкефалины, эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид, холецистокинин, нейротензин, бомбезин и другие нейропептиды). В некоторых нейронах терминали содержат одновременно два типа нейромедиатора.

Распределение нейронов, использующих различные медиаторы, в нервной системе неравномерно. Нарушение выработки некоторых медиаторов в отдельных структурах мозга связывают с патогенезом ряда нервно-психических заболеваний. Так, содержание дофамина снижено при паркинсонизме и повышено при шизофрении, снижение уровней норадреналина и серотонина типично для депрессивных состояний, а их повышение — для маниакальных.

НЕЙРОГЛИЯ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Нейроглия — обширная гетерогенная группа элементов нервной ткани, обеспечивающая деятельность нейронов и выполняющая опорную, трофическую, разграничительную, барьерную, секреторную и защитную функции. Происхождение

термина *нейроглия* (от греч. neuron — нерв и glia — клей) связано с первоначальным представлением о наличии некоего вещества, заполняющего пространства между нейронами и нервными волокнами и связывающего их воедино наподобие клея.

В мозге человека содержание глиальных клеток (*глиоцитов*) в 5-10 раз превышает число нейронов, причем они занимают около половины его объема. Соотношение между числом глиоцитов и нейронов у человека выше, чем у животных: в ходе эволюции количество глиальных клеток в нервной системе увеличивалось более значительно, чем число нейронов. В отличие от нейронов, глиоциты взрослого *способны к делению*. В поврежденных участках мозга они размножаются, заполняя дефекты и образуя глиальные рубцы (*глиоз*); опухоли из клеток глии (*глиомы*) составляют 50% внутричерепных новообразований.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОГЛИИ

Нейроглия включает макроглию и микроглию. Макроглия подразделяется на *астроцитарную глию (астроглию)*, *олигодендроглию* и *эпендимную глию* (рис. 14-6).

Астроглия (от греч. astra — звезда и glia — клей) представлена *астроцитами* — самыми крупными из глиальных клеток, которые встречаются во всех отделах нервной системы. Астроциты характеризуются светлым овальным ядром, цитоплазмой с умеренно развитыми важнейшими органеллами, многочисленными гранулами гликогена и промежуточными филаментами. Последние из тела клетки проникают в отростки и содержат особый *глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ)*, который служит *маркером астроцитов*. На концах отростков имеются пластинчатые расширения ("ножки"), которые, соединяясь друг с другом, в виде мембран окружают сосуды или нейроны. Астроциты образуют щелевые соединения между собой, а также с клетками олигодендроглии и эпендимной глии.

Астроциты подразделяются на две группы (см. рис. 14-6):

1. **Протоплазматические (плазматические) астроциты** встречаются преимущественно в *сером веществе ЦНС*; для них характерно наличие многочисленных разветвленных коротких сравнительно толстых отростков, невысокое содержание ГФКБ.

2. **Волокнистые (фиброзные) астроциты** располагаются, в основном, в *белом веществе ЦНС*. От их тел отходят длинные тонкие незначительно ветвящиеся отростки. Характеризуются высоким содержанием ГФКБ.

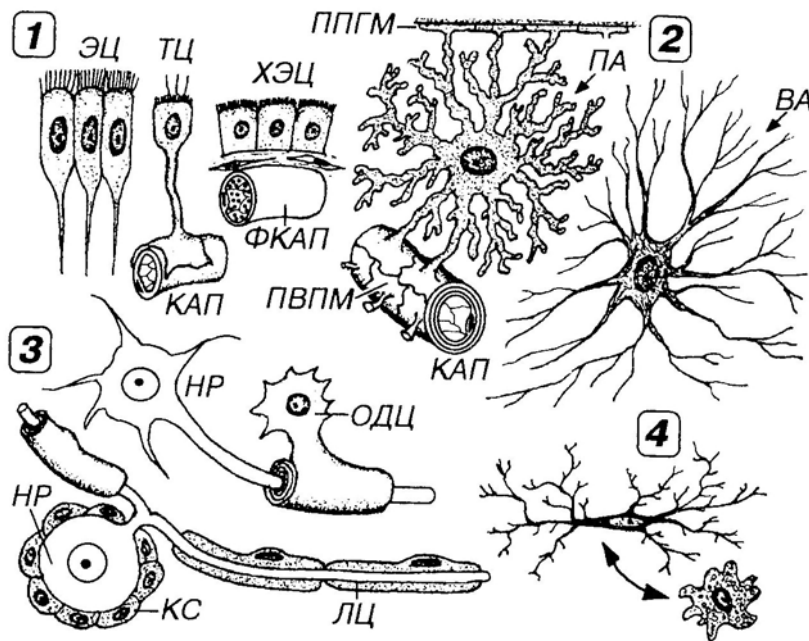


Рис. 14-6. *Различные виды глиоцитов в нервной системе человека, образующие макроглию (1-3) и микроглию (4)*. Эпендимная глия (1) включает эпендимоциты (ЭЦ), выстилающие полости желудочков головного мозга и центрального канала спинного мозга, танициты (ТЦ) — специализированные клетки с базальным отростком, оканчивающимся на кровеносном капилляре (КАП), а также хороидные эпендимоциты (ХЭЦ) — клетки в области сосудистых сплетений головного мозга, участвующие в образовании СМЖ и вместе со стенкой fenestrated capillary (ФКАП) входящие в состав гематоликворного барьера. Астроцитарная глия (2) представлена протоплазматическими астроцитами (ПА) и волокнистыми астроцитами (ВА). Пластинчатые расширения отростков астроцитов, соединяясь друг с другом, образуют поверхностную пограничную глиальную мембрану (ППГМ) мозга, а также периваскулярные пограничные мембраны (ПВПМ), которые окружают КАП и служат основным компонентом ГЭБ. Олигодендроглия (3) включает клетки-сателлиты (КС), окружающие тела нейронов (НР), а также клетки, входящие в состав нервных волокон, — леммоциты (ЛЦ) в ПНС и олигодендроциты (ОДЦ) в ЦНС. ЛЦ и ОДЦ обладают способностью к выработке миелина. Микроглия (4) — совокупность мелких удлинённых звездчатых клеток со сравнительно короткими ветвящимися отростками. Активно фагоцитирующие микроглиоциты округляются, утрачивают отростки и вакуолизируются.

Функции астроцитов:

1. *опорная* — формирование опорного каркаса ЦНС, внутри которого располагаются другие клетки и волокна; в ходе эмбрионального развития служат опорными и направляющими элементами, вдоль которых происходит миграция развивающихся нейронов. Направляющая функция связана также с секрецией ростовых факторов и продукцией определенных компонентов межклеточного вещества, распознаваемых эмбриональными нейронами и их отростками.

2. *разграничительная, транспортная и барьерная* (направлена на обеспечение оптимального микроокружения нейронов):

- образование *периваскулярных пограничных мембран* уплощенными концевыми участками отростков, которые охватывают снаружи капилляры, формируя основу *гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)*. ГЭБ отделяет нейроны ЦНС от крови и тканей внутренней среды и включает:

- 1) эндотелий капилляров, клетки которого связаны плотными соединениями (образование этих соединений индуцируется контактом с астроцитами),
- 2) базальную мембрану капилляров,
- 3) *периваскулярную мембрану*, образованную уплощенными отростками астроцитов,

- образование (совместно с другими элементами глии) *поверхностной пограничной глиальной мембраны (краевой глии) мозга*, расположенной под мягкой мозговой оболочкой, а также *пограничной глиальной мембраны* под слоем эпандимы, участвующей в образовании *нейроликворного барьера*, который отделяет нейроны от *спинномозговой жидкости (СМЖ)*, или *ликвора*, и образован эпандимной глией и отростками астроцитов,

- образование *перинейрональных оболочек*, окружающих тела нейронов и области синапсов (*изолирующая функция*, в сочетании с некоторыми другими функциями — обеспечение оптимального микроокружения нейронов),

3. *метаболическая и регуляторная* — считается одной из наиболее важных функций астроцитов, которая направлена на поддержание определенных концентраций ионов K^+ и медиаторов в микроокружении нейронов. Астроциты совместно с клетками олигодендроглии принимают участие в метаболизме медиаторов (катехоламинов, ГАМК, пептидов, аминокислот), активно захватывая их из синаптической щели после осуществления синаптической передачи и далее передавая их нейрону;

4. *защитная (фагоцитарная, иммунная и репаративная)* — участие в различных защитных реакциях при повреждении нервной ткани. Астроциты, как и клетки микроглии (см. ниже) характеризуются выраженной *фагоцитарной активностью*. Подобно последним, они обладают и признаками *АПК*: экспрессируют на своей поверхности молекулы МНС II класса, способны захватывать, подвергать процессингу и представлять антигены, а также вырабатывать цитокины. На завершающих этапах воспалительных реакций в ЦНС астроциты, разрастаясь, формируют на месте поврежденной ткани *глиальный рубец*.

Эпандимная глия, или эпандима (от греч. ependyma - верхняя одежда, т.е. выстилка) образована клетками кубической или цилиндрической формы (эпандимоцитами), однослойные пласты которых выстилают полости желудочков головного мозга и центрального канала спинного мозга (см. рис. 14-6). К эпандимной глии ряд авторов относит и плоские клетки, образующие выстилки мозговых оболочек (*менинготелий*).

Ядро эпандимоцитов содержит плотный хроматин, органеллы умеренно развиты. Апикальная поверхность части эпандимоцитов несет *реснички*, которые своими движениями перемещают СМЖ, а от базального полюса некоторых клеток отходит длинный *отросток*, протягивающийся до поверхности мозга и входящий в состав *поверхностной пограничной глиальной мембраны (краевой глии)*.

Поскольку клетки эпандимной глии образуют *пласты*, в которых их латеральные поверхности связаны *межклеточными соединениями*, по морфофункциональным свойствам ее относят к эпителиям (*эпандимоглиального типа* по Н.Г.Хлопину). Базальная мембрана, по данным некоторых авторов, присутствует не везде. В отдельных участках эпандимоциты обладают характерными структурно-функциональными особенностями; к таким клеткам, в частности, относят *хороидные эпандимоциты и танициты*.

Хороидные эпандимоциты (от греч. chorioidea, или chorioidea — ткань, содержащая сосуды) — эпандимоциты в области *сосудистых сплетений* — участков образования СМЖ. Они имеют кубическую форму (см. рис. 14-6) и покрывают выпячивания мягкой мозговой оболочки, вдающиеся в просвет желудочков головного мозга (крыша III и IV желудочков, участки стенки боковых желудочков). На их выпуклой апикальной поверхности имеются с многочисленными *микроворсинки*, латеральные поверхности связаны комплексами соединений, а базальные образуют выпячивания (*ножки*), которые переплетаются друг с другом, формируя *базальный лабиринт*. Слой эпандимоцитов располагается на базальной мембране, отделяющей его от подлежащей рыхлой соединительной ткани мягкой мозговой оболочки, в которой находится сеть *фенестрированных* капилляров, обладающих высокой проницаемостью благодаря многочисленным порам в цитоплазме эндотелиальных клеток. Эпандимоциты сосудистых сплетений входят в состав *гемато-ликворного барьера (барьера между кровью и СМЖ)*, через который происходит *ультрафильтрация крови* с образованием СМЖ (около 500 мл/сут).

Спинномозговая жидкость циркулирует в субарахноидальном пространстве, желудочках головного мозга и центральном канале спинного мозга; ее общий объем у взрослого составляет около 140 мл. Она полностью обновляется каждые

4-7 ч и по составу отличается от сыворотки крови сниженным содержанием белка и повышенными концентрациями натрия, калия и хлора. СМЖ содержит отдельные лимфоциты (не более 5 клеток/мл).

Гемато-ликворный барьер включает: 1) цитоплазму фенестрированных эндотелиальных клеток, 2) базальную мембрану эндотелия, 3) рыхлую волокнистую соединительную ткань, 4) базальную мембрану эпендимы, 5) *слой эпендимных клеток*.

Танициты — специализированные клетки эпендимы в латеральных участках стенки III желудочка, инфундибулярного кармана, срединного возвышения. Имеют кубическую или призматическую форму, их апикальная поверхность покрыта *микроворсинками и отдельными ресничками*, а от базальной отходит длинный *отросток*, оканчивающийся *пластинчатым расширением на кровеносном капилляре* (см. рис. 14-6). Танициты поглощают вещества из СМЖ и транспортируют их по своему отростку в просвет сосудов, обеспечивая тем самым связь между СМЖ в просвете желудочков мозга и кровью.

Функции эпендимной глии:

1. опорная (за счет базальных отростков);
2. образование барьеров:
 - нейро-ликворного (с высокой проницаемостью),
 - гемато-ликворного
3. ультрафильтрация компонентов СМЖ

Олигодендроглия (от греч. oligo — мало, dendron — дерево и glia — клей, т.е. глия с малым количеством отростков) — обширная группа разнообразных мелких клеток (олигодендроцитов) с короткими немногочисленными отростками, которые *окружают тела нейронов, входят в состав нервных волокон и нервных окончаний*. Встречаются в ЦНС (сером и белом веществе) и ПНС; характеризуются темным ядром, плотной цитоплазмой с хорошо развитым синтетическим аппаратом, высоким содержанием митохондрий, лизосом и гранул гликогена.

Клетки-сателлиты (мантйные клетки) охватывают тела нейронов в спинальных, черепно-мозговых и вегетативных ганглиях (см. рис. 14-6). Они имеют уплощенную форму, мелкое круглое или овальное ядро. Обеспечивают барьерную функцию, регулируют метаболизм нейронов, захватывают нейромедиаторы.

Леммоциты (шванновские клетки) в ПНС и олигодендроциты в ЦНС участвуют в образовании нервных волокон, изолируя отростки нейронов (см. рис. 14-6 и раздел "нервные волокна" ниже). Обладают способностью к выработке миелиновой оболочки.

Микроглия — совокупность мелких удлинённых звездчатых клеток (*микроглиоцитов*) с плотной цитоплазмой и сравнительно короткими ветвящимися отростками, располагающихся преимущественно вдоль капилляров в ЦНС (см. рис. 14-6). В отличие от клеток макроглии, они имеют *мезенхимное происхождение*, развиваясь непосредственно из *моноцитов* (или периваскулярных макрофагов мозга) и относятся к макрофагально-моноцитарной системе. Для них характерны ядра с преобладанием гетерохроматина и высокое содержание лизосом в цитоплазме.

Функция микроглии — *защитная (в том числе иммунная)*. Клетки микроглии традиционно рассматривают как *специализированные макрофаги ЦНС* — они обладают значительной подвижностью, активируясь и увеличиваясь в числе при воспалительных и дегенеративных заболеваниях нервной системы, когда они *утрачивают отростки, округляются* и фагоцитируют остатки погибших клеток (детрит). Активированные клетки микроглии экспрессируют молекулы МНС I и II классов и рецептор CD4, выполняют в ЦНС функцию дендритных АПК, секретируют ряд цитокинов. Эти клетки играют очень важную роль в развитии поражений нервной системы при СПИДе. Им приписывают роль "троянского коня", разносящего (совместно с гематогенными моноцитами и макрофагами) ВИЧ по ЦНС. С повышенной активностью клеток микроглии, выделяющих значительные количества цитокинов и токсических радикалов, связывают и усиленную гибель нейронов при СПИДе механизмом апоптоза, который индуцируется в них вследствие нарушения нормального баланса цитокинов.

НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

Нервные волокна представляют собой *отростки нейронов, покрытые глиальными оболочками*. Различают два вида нервных волокон — *безмиелиновые и миелиновые*. Оба вида состоят из центрально лежащего отростка нейрона (*осевого цилиндра*), окруженного оболочкой из клеток олигодендроглии (в ПНС они называются леммоцитами или шванновскими клетками).

Безмиелиновые нервные волокна у взрослого располагаются преимущественно в составе вегетативной нервной системы и характеризуются сравнительно *низкой скоростью* проведения нервных импульсов (0.5-2 м/с). Они образуются путем погружения осевого цилиндра (аксона) в цитоплазму леммоцитов, располагающихся в виде тяжей. При этом плазма леммоцита прогибается, окружая аксон, и образует дупликацию — *мезоксон* (рис. 14-7). Нередко в цитоплазме одного леммоцита могут находиться до 10-20 осевых цилиндров. Такое волокно напоминает электрический кабель и поэтому называется *волокном кабельного типа*. Поверхность волокна покрыта *базальной мембраной*. В ЦНС, в особенности, в ходе ее развития, описаны безмиелиновые волокна, состоящие из "голого" аксона, лишённого оболочки из леммоцитов.

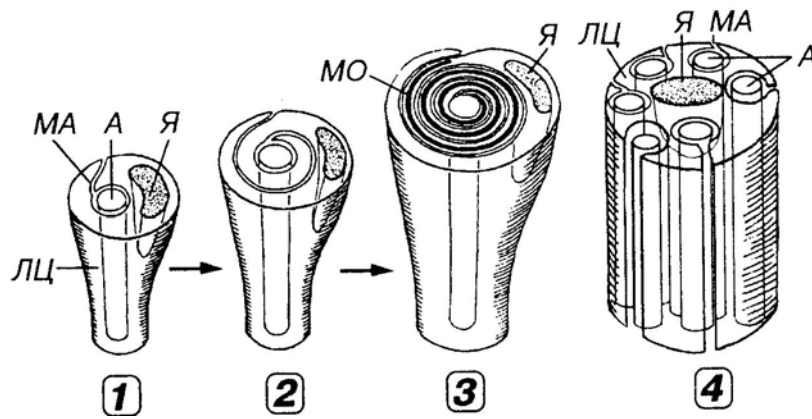


Рис. 14-7. Образование миелинового (1-3) и безмиелинового (4) нервных волокон в периферической нервной системе. Нервное волокно образуется путем погружения аксона (А) нервной клетки в цитоплазму леммоцита (ЛЦ). При образовании миелинового волокна дупликатура плазмолеммы ЛЦ — мезаксон (МА) — наматывается вокруг А, формируя витки миелиновой оболочки (МО). В представленном на рисунке безмиелиновом волокне в цитоплазму ЛЦ погружены несколько А (волокно "кабельного" типа). Я — ядро ЛЦ.

Миелиновые нервные волокна встречаются в ЦНС и ПНС и характеризуются *высокой скоростью* проведения нервных импульсов (5-120 м/с). Миелиновые волокна обычно *толще* безмиелиновых и содержат осевые цилиндры *большого диаметра*. В миелиновом волокне осевой цилиндр непосредственно окружен особой *миелиновой оболочкой*, вокруг которой располагается тонкий слой, включающий цитоплазму и ядро леммоцита — *нейролемма* (рис. 14-8 и 14-9). Снаружи волокно также покрыто *базальной мембраной*. Миелиновая оболочка содержит высокие концентрации липидов и интенсивно окрашивается осмиевой кислотой, имея под световым микроскопом вид однородного слоя, однако под электронным микроскопом обнаруживается, что она возникает в результате слияния многочисленных (до 300) *мембранных витков (пластин)*.

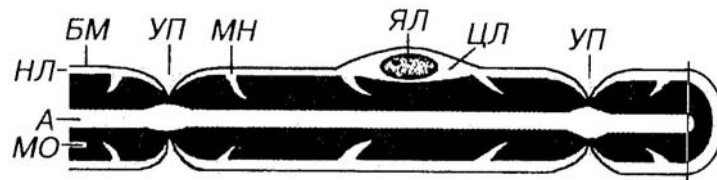


Рис. 14-8. Структура миелинового нервного волокна. Миелиновое волокно состоит из осевого цилиндра, или аксона (А), непосредственно окруженного миелиновой оболочкой (МО) и нейролеммой (НЛ), включающей цитоплазму (ЦЛ) и ядро леммоцита (ЯЛ). Снаружи волокно покрыто базальной мембраной (БМ). Участки МО, в которых сохраняются промежутки между витками миелина, заполненные ЦЛ и поэтому не окрашиваемые осмием, имеют вид миелиновых насечек (МН). МО отсутствует в участках, соответствующих границе соседних леммоцитов — узловых перехватах (УП).

Образование миелиновой оболочки происходит при взаимодействии осевого цилиндра и клеток олигодендроглии с некоторыми различиями в ПНС и ЦНС

Образование миелиновой оболочки в ПНС: погружение осевого цилиндра в леммоцит сопровождается формированием длинного *мезаксона*, который начинает вращаться вокруг аксона, образуя первые рыхло расположенные витки миелиновой оболочки (см. рис. 14-7). По мере увеличения числа витков (пластин) в процессе *созревания миелина* они располагаются все более плотно и частично сливаются; промежутки между ними, заполненные цитоплазмой леммоцита, сохраняются лишь в отдельных участках, не окрашиваемых осмием — *миелиновых насечках (Шмидта-Лантермана)*. При формировании миелиновой оболочки цитоплазма и ядро леммоцита отгесняются к периферии волокна, образуя *нейролемму*. По длине волокна миелиновая оболочка имеет прерывистый ход.

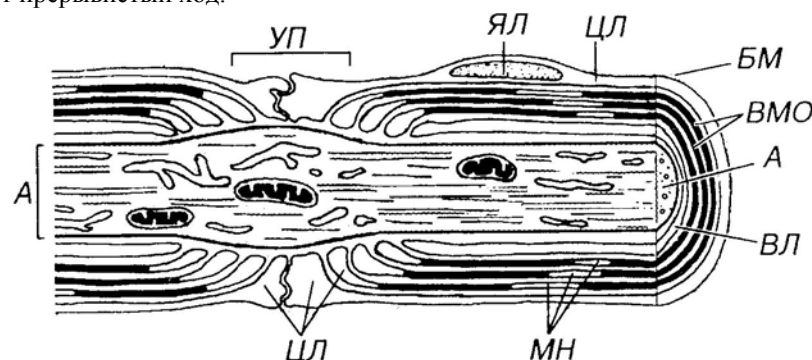


Рис. 14-9. Ультраструктурная организация миелинового нервного волокна. Вокруг аксона (А) располагаются витки миелиновой оболочки (ВМО), снаружи покрытые нейролеммой, в которую входят цитоплазма (ЦЛ) и ядро леммоцита (ЯЛ). Волокно окружено снаружи базальной мембраной (БМ). ЦЛ, помимо нейролеммы, образует внутренний листок (ВЛ), непосредственно прилегающий к А (расположенный между ним и ВМО), она содержится также в зоне, соответствующей границе соседних леммоцитов — узлом перехвате (УП), где миелиновая оболочка отсутствует, и в участках неплотной укладки ВМО — миелиновых насечках (МН).

Узловые перехваты (Ранвье) — участки в области границы соседних леммоцитов, в которых миелиновая оболочка отсутствует, а аксон прикрыт лишь интердигтирующими отростками соседних леммоцитов (см. рис. 14-9). Узловые пе-

рехваты повторяются по ходу миелинового волокна с интервалом, равным, в среднем, 1-2 мм. В области узлового перехвата аксон часто расширяется, а в его плазмолемме присутствуют многочисленные натриевые каналы (которые отсутствуют вне перехватов под миелиновой оболочкой).

Распространение деполяризации в миелиновом волокне осуществляется скачками от перехвата к перехвату (*сальтаторно*). Деполяризация в области одного узлового перехвата сопровождается ее быстрым пассивным распространением по аксону к следующему перехвату, (так как утечка тока в межузловом участке минимальна благодаря высоким изолирующим свойствам миелина). В области следующего перехвата импульс вызывает включение имеющихся ионных каналов и возникает новый участок локальной деполяризации и т.д.

Образование миелиновой оболочки в ЦНС: осевой цилиндр не погружается в цитоплазму олигодендрокита, а охватывается его *плоским отростком*, который в дальнейшем вращается вокруг него, теряя цитоплазму, причем его витки превращаются в *пластинки миелиновой оболочки* (рис. 14-10). В отличие от шванновских клеток, один олигодендрокит ЦНС своими отростками может участвовать в миелинизации многих (до 40-50) нервных волокон. Участки аксона в области перехватов Ранье в ЦНС не прикрыты цитоплазмой олигодендрокитов.

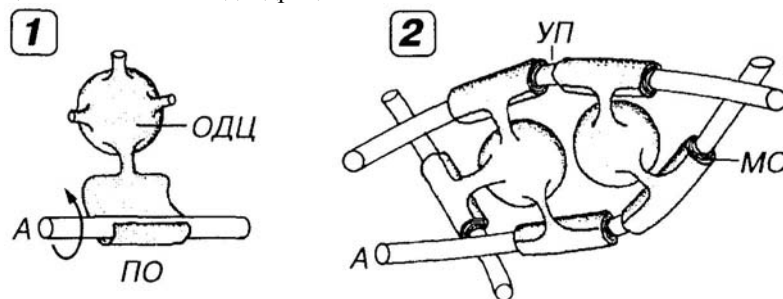


Рис. 14-10. Образование олигодендрокитами миелиновых волокон в ЦНС. 1 — аксон (А) нейрона охватывается плоским отростком (ПО) олигодендрокита (ОДЦ), витки которого превращаются в пластинки миелиновой оболочки (МО). 2 — один ОДЦ своими отростками может участвовать в миелинизации многих А. Участки А в области узловых перехватов (УП) не прикрыты цитоплазмой ОДЦ.

Нарушение образования и повреждение образованного миелина лежат в основе ряда тяжелых заболеваний нервной системы. Миелин в ЦНС может явиться мишенью для аутоиммунного поражения Т-лимфоцитами и макрофагами с его разрушением (*демиелинизацией*). Этот процесс активно протекает при *рассеянном склерозе* — тяжелом заболевании неясной (вероятно, вирусной) природы, связанном с расстройством различных функций, развитием параличей, потерей чувствительности. Характер неврологических нарушений определяется топографией и размерами поврежденных участков. При некоторых метаболических расстройствах возникают нарушения образования миелина — *лейкодистрофии*, проявляющиеся в детстве тяжелыми поражениями нервной системы.

Классификация нервных волокон

Классификация нервных волокон основана на различиях их *строения и функции* (скорости проведения нервных импульсов). Выделяют три основных типа нервных волокон:

1. Волокна типа А — толстые, миелиновые, с далеко отстоящими узловыми перехватами. Проводят импульсы с высокой скоростью (15-120 м/с); подразделяются на 4 подтипа ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) с уменьшающимися диаметром и скоростью проведения импульса.

2. Волокна типа В — средней толщины, миелиновые, меньшего диаметра, чем волокна типа А, с более тонкой миелиновой оболочкой и более низкой скоростью проведения нервных импульсов (5-15 м/с).

3. Волокна типа С — тонкие, безмиелиновые, проводят импульсы со сравнительно малой скоростью (0,5-2 м/с).

Регенерация нервных волокон в ПНС

Регенерация нервных волокон в ПНС включает закономерно разворачивающуюся сложную последовательность процессов, в ходе которых отросток нейрона активно взаимодействует с глиальными клетками. Собственно *регенерация* волокон следует за рядом *реактивных изменений*, обусловленных их повреждением.

Реактивные изменения нервного волокна после его перерезки. В течение 1-й недели после перерезки нервного волокна развивается *восходящая дегенерация* проксимальной (ближайшей к телу нейрона) части аксона, на конце которой формируется расширение (*ретракционная колба*). Миелиновая оболочка в области повреждения распадается, тело нейрона набухает, ядро смещается к периферии, хроматофильная субстанция растворяется (рис. 14-11).

В дистальной части волокна после его перерезки отмечается *нисходящая дегенерация* с полным разрушением аксона, распадом миелина и последующим фагоцитозом детрита макрофагами и глией.

Структурные преобразования при регенерации нервного волокна. Через 4-6 нед. структура и функция нейрона восстанавливаются, от ретракционной колбы в направлении дистальной части волокна начинают отрастать тонкие веточки (*конусы роста*). Шванновские клетки в проксимальной части волокна пролиферируют, образуя *ленты (Бюнгнера)*, параллельные ходу волокна. В дистальной части волокна шванновские клетки также сохраняются и митотически делятся, формируя ленты, соединяющиеся с аналогичными образованиями в проксимальной части.

Регенерирующий аксон растет в дистальном направлении со скоростью 3-4 мм/сут. вдоль лент Бюнгнера, которые играют опорную и направляющую роль; шванновские клетки образуют новую миелиновую оболочку. Коллатерали и герминали аксона восстанавливаются в течение нескольких месяцев.

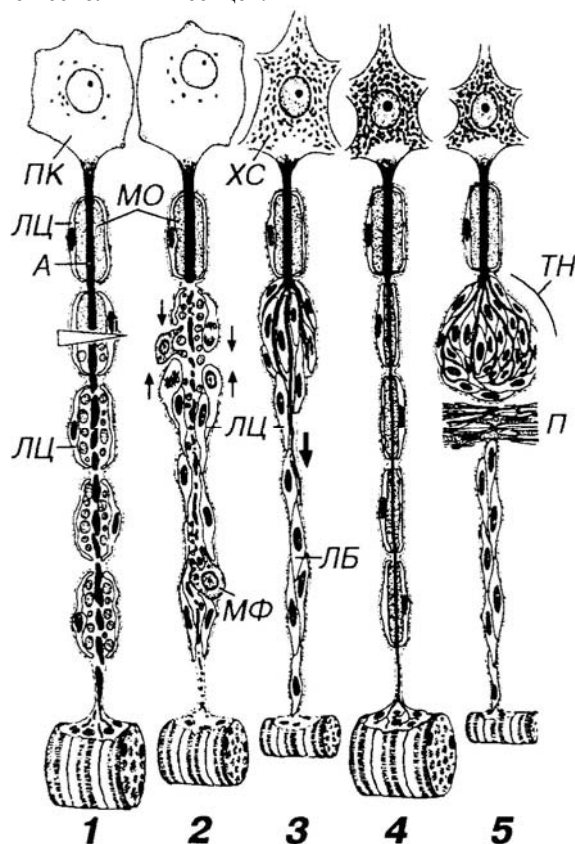


Рис. 14-11. *Регенерация миелинового нервного волокна* (по R.Krstic, 1985, с изменениями). 1 — после перерезки нервного волокна проксимальная часть аксона (А) подвергается восходящей дегенерации, миелиновая оболочка (МО) в области повреждения распадается, перикарион (ПК) нейрона набухает, ядро смещается к периферии, хромофильная субстанция (ХС) распадается (2). Дистальная часть, связанная с иннервируемым органом (в приведенном примере — скелетной мышцей) претерпевает нисходящую дегенерацию с полным разрушением А, распадом МО и фагоцитозом детрита макрофагами (МФ) и глией. Леммоциты (ЛЦ) сохраняются и митотически делятся, формируя тяжи — ленты Бюнгнера (ЛБ), соединяющиеся с аналогичными образованиями в проксимальной части волокна (тонкие стрелки). Через 4-6 нед. структура и функция нейрона восстанавливаются, от проксимальной части А дистально отрастают тонкие веточки (жирная стрелка), растущие вдоль ЛБ (3). В результате регенерации нервного волокна восстанавливается связь с органом-мишенью (мышцей) и регрессирует ее атрофия, вызванная нарушенной иннервацией (4). При возникновении преграды (П) на пути регенерирующего А (например, соединительнотканного рубца) компоненты нервного волокна формируют травматическую неврому (ТН), которая состоит из разрастающихся веточек А и ЛЦ (5).

Условиями регенерации являются: отсутствие повреждения тела нейрона, небольшое расстояние между частями нервного волокна, отсутствие соединительной ткани, которая может заполнить промежуток между частями волокна. При возникновении преграды на пути регенерирующего аксона формируется травматическая (*ампутационная неврома*), которая состоит из разрастающихся аксона и шванновских клеток, впивающихся в соединительную ткань.

Регенерация нервных волокон в ЦНС отсутствует: хотя нейроны ЦНС обладают способностью к восстановлению своих отростков, этого не происходит, по-видимому, вследствие неблагоприятного влияния микроокружения. После повреждения нейрона микроглия, астроциты и гематогенные макрофаги фагоцитируют детрит в участке разрушенного волокна, на его месте пролиферирующие астроциты образуют плотный *глиальный рубец*.

НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Нервные окончания — концевые аппараты нервных волокон. По функции они разделяются на три группы:

- 1) **межнейронные контакты (синапсы)** — обеспечивают функциональную связь между нейронами;
- 2) **эфферентные (эффекторные) окончания** — передают сигналы из нервной системы на исполнительные органы (мышцы, железы), имеются на аксонах;
- 3) **рецепторные (чувствительные) окончания** воспринимают раздражения из внешней и внутренней среды, имеются на дендритах.

МЕЖНЕЙРОННЫЕ КОНТАКТЫ (СИНАПСЫ)

Межнейронные контакты (синапсы) подразделяются на *электрические* и *химические*.

Электрические синапсы в ЦНС млекопитающих редки; они имеют строение *щелевых соединений*, в которых мембраны синаптически связанных клеток (*пре- и постсинаптическая*) разделены промежутком шириной 2 нм, пронизанным *коннексонами*. Последние представляют собой трубочки, образованные белковыми молекулами и служащие водными каналами, через которые мелкие молекулы и ионы могут транспортироваться из одной клетки в другую (см. главу 3). Когда потенциал действия, распространяющийся по мембране одной клетки, достигает области щелевого соединения, электрический ток пассивно протекает через щель от одной клетки к другой. Импульс способен передаваться в обоих направлениях и практически без задержки.

Химические синапсы — наиболее распространенный тип у млекопитающих. Их действие основано на преобразовании электрического сигнала в химический, который затем вновь преобразуется в электрический. Химический синапс состоит из трех компонентов: *пресинаптической части*, *постсинаптической части* и *синаптической щели* (рис. 14-12). В *пресинаптической части* содержится (*нейро*)*медиатор*, который под влиянием нервного импульса выделяется в *синаптическую щель* и, связываясь с рецепторами в *постсинаптической части*, вызывает изменения ионной проницаемости ее мембраны, что приводит к ее *деполяризации* (в возбуждающих синапсах) или *гиперполяризации* (в тормозных синапсах). Химические синапсы отличаются от электрических односторонним проведением импульсов, задержкой их передачи (*синаптической задержкой* длительностью 0.2-0.5 мс), обеспечением как возбуждения, так и торможения постсинаптического нейрона.

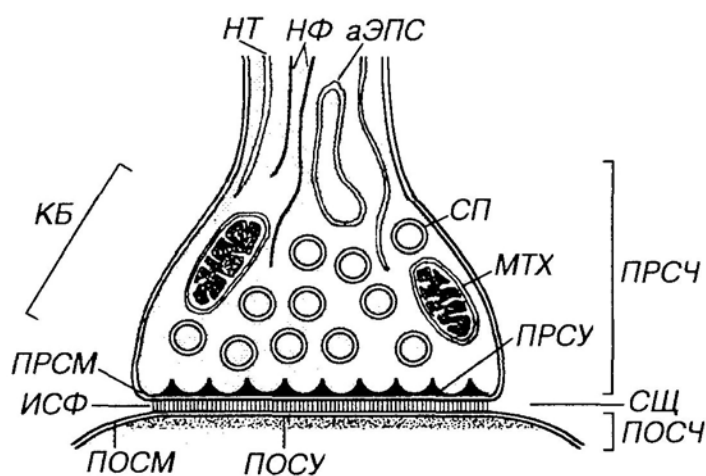


Рис. 14-12. *Строение химического синапса*. Пресинаптическая часть (ПРСЧ) имеет вид концевой бутоны (КБ) и включает: синаптические пузырьки (СП), митохондрии (МТХ), нейротрубочки (НТ), нейрофиламенты (НФ), пресинаптическую мембрану (ПРСМ) с пресинаптическим уплотнением (ПРСУ). В постсинаптическую часть (ПОСЧ) входит постсинаптическая мембрана (ПОСМ) с постсинаптическим уплотнением (ПОСУ). В синаптической щели (СЩ) находятся интрасинаптические филаменты (ИСФ).

1. Пресинаптическая часть образуется аксоном по его ходу (*проходящий синапс*) или представляет собой расширенную конечную часть аксона (*концевой бутон*). В ней содержатся митохондрии, аЭПС, нейрофиламенты, нейротрубочки и *синаптические пузырьки* диаметром 20-65 нм, в которых находится *нейромедиатор*. Форма и характер содержимого пузырьков зависят от находящихся в них *нейромедиаторов*. Круглые светлые пузырьки обычно содержат *ацетилхолин*, пузырьки с компактным плотным центром — *норадреналин*, крупные плотные пузырьки со светлым подмембранным ободком — *пептиды*. *Нейромедиаторы* вырабатываются в теле нейрона и механизмом быстрого транспорта переносятся в окончания аксона, где происходит их депонирование. Частично синаптические пузырьки образуются в самом синапсе путем отщепления от цистерн аЭПС. На внутренней стороне плазмолеммы, обращенной к синаптической щели (*пресинаптической мембраны*) имеется *пресинаптическое уплотнение*, образованное фибриллярной гексагональной белковой сетью, ячейки которой способствуют равномерному распределению синаптических пузырьков по поверхности мембраны.

2. Постсинаптическая часть представлена *постсинаптической мембраной*, содержащей особые комплексы интегральных белков — *синаптические рецепторы*, связывающиеся с *нейромедиатором*. Мембрана утолщена за счет скопления под ней плотного филаментозного белкового материала (*постсинаптическое уплотнение*). В зависимости от того, является ли постсинаптической частью межнейронного синапса дендрит, тело нейрона или (реже) его аксон, синапсы подразделяют на *аксо-дендритические*, *аксо-соматические* и *аксо-аксональные*, соответственно.

3. Синаптическая щель шириной 20-30 нм иногда содержит поперечно расположенные гликопротеиновые *интрасинаптические филаменты* толщиной 5 нм, которые являются элементами специализированного гликокаликса, обеспечивающими адгезивные связи пре- и пост- синаптической частей, а также направленную диффузию медиатора.

Механизм передачи нервного импульса в химическом синапсе. Под действием нервного импульса происходит *активация потенциал-зависимых кальциевых каналов* пресинаптической мембраны; Ca^{2+} устремляется в аксон, мембраны синап-

тических пузырьков в присутствии Ca^{2+} сливаются с пресинаптической мембраной, а их содержимое (*медиатор*) выделяется в синаптическую щель механизмом экзоцитоза. Воздействуя на рецепторы постсинаптической мембраны, медиатор вызывает либо ее *деполяризацию*, возникновение *постсинаптического потенциала действия* и образование нервного импульса, либо ее *гиперполяризацию*, обуславливая реакцию торможения. Медиаторами, опосредующими возбуждение, например, служат *ацетилхолин* и *глутамат*, а торможение опосредуется *ГАМК* и *глицином*.

После прекращения взаимодействия медиатора с рецепторами постсинаптической мембраны большая часть его эндоцитозом *захватывается пресинаптической частью*, меньшая рассеивается в пространстве и захватывается окружающими глиальными клетками. Некоторые медиаторы (например, ацетилхолин) *расщепляются* ферментами на компоненты, которые далее захватываются пресинаптической частью. Мембраны синаптических пузырьков, встроенные в пресинаптическую мембрану, в дальнейшем включаются в эндоцитозные окаймленные пузырьки и *повторно используются* для образования новых синаптических пузырьков.

В отсутствие нервного импульса пресинаптическая часть выделяет отдельные небольшие порции медиатора, вызывая в постсинаптической мембране *спонтанные миниатюрные потенциалы*.

ЭФФЕРЕНТНЫЕ (ЭФФЕКТОРНЫЕ) НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Эфферентные (эффекторные) нервные окончания в зависимости от природы иннервируемого органа подразделяются на *двигательные* и *секреторные*. Двигательные окончания имеются в поперечнополосатых и гладких мышцах, секреторные — в железах.

Нервно-мышечное окончание (нервно-мышечный синапс, моторная бляшка) — двигательное окончание аксона мотонейрона на волокнах поперечнополосатых соматических мышц — состоит из концевой ветвления аксона, образующего *пресинаптическую часть*, специализированного участка на мышечном волокне, соответствующего *постсинаптической части*, и разделяющей их *синаптической щели* (рис. 14-13).

В крупных мышцах, развивающих значительную силу, один аксон, разветвляясь, иннервирует большое количество (сотни и тысячи) мышечных волокон. Напротив, в мелких мышцах, осуществляющих тонкие движения (например, наружных мышцах глаза), каждое волокно или их небольшая группа иннервируются отдельным аксоном. Один мотонейрон в совокупности с иннервируемыми им мышечными волокнами образует *двигательную единицу*.

Пресинаптическая часть. Вблизи мышечного волокна аксон утрачивает миелиновую оболочку и дает несколько веточек, которые сверху покрыты уплощенными леммоцитами и базальной мембраной, переходящей с мышечного волокна. В терминалях аксона имеются митохондрии и синаптические пузырьки, содержащие *ацетилхолин*.

Синаптическая щель шириной около 50 нм располагается между плазмолеммой ветвлений аксона и мышечного волокна; она содержит материал базальной мембраны и отростки глиальных клеток, разделяющих соседние активные зоны одного окончания.

Постсинаптическая часть представлена мембраной мышечного волокна (*сарколеммой*), образующей многочисленные складки (*вторичные синаптические щели*), которые увеличивают общую площадь щели и заполнены материалом, являющимся продолжением базальной мембраны. В области нервно-мышечного окончания мышечное волокно не имеет исчерченности, содержит многочисленные митохондрии, цистерны грЭПС, рибосомы и скопления ядер.

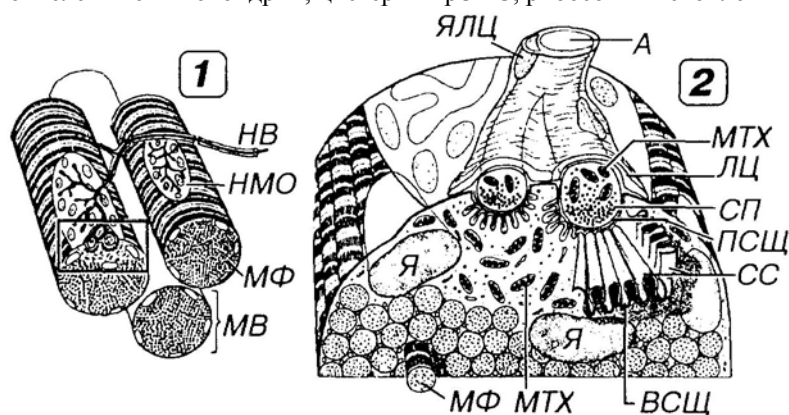


Рис. 14-13. *Нервно-мышечное окончание* (по Rohen J.W., Lirtjen-Drecoll fc. 1982). 1 — общий вид, 2 — ультраструктурная организация. Нервно-мышечное окончание (НМО) состоит из пресинаптической части, образованной концевым ветвлением аксона (А), постсинаптической части — специализированного участка на мышечном волокне (МВ) и разделяющей их первичной синаптической щели (ПСЩ). Нервное волокно (НВ) у МВ утрачивает миелиновую оболочку и отдает веточки, сверху покрытые леммоцитами (ЛЦ) и базальной мембраной. Терминали А содержат митохондрии (МТХ) и синаптические пузырьки (СП). Мембрана мышечного волокна — сарколемма — образует многочисленные складки (СС), вследствие чего формируются вторичные синаптические щели (ВСЩ). В области НМО исчерченность МВ отсутствует, здесь содержатся многочисленные МТХ, цистерны грЭПС, рибосомы и скопления ядер (Я). МФ — миофибриллы, ЯЛЦ — ядро ЛЦ.

Механизм передачи нервного импульса на мышечное волокно в нервно-мышечном синапсе сходен с таковым в хими-

ческом межнейронном синапсе. При деполяризации пресинаптической мембраны происходит выделение *ацетилхолина* в синаптическую щель; его связывание с *холинорецепторами* в постсинаптической мембране вызывает ее деполяризацию и последующее сокращение мышечного волокна. Медиатор отщепляется от рецептора и быстро разрушается ферментом *ацетилхолинэстеразой*, который содержится в синаптической щели.

Понимание механизмов передачи возбуждения в нервно-мышечных окончаниях имеет существенное *клиническое значение*. Действие некоторых ядов (например, *кураре*) обусловлено блокированием этой передачи, вызванным их прочным связыванием с холинорецепторами. Получены аналоги таких веществ (*миорелаксанты*), которые нашли применение в хирургии для расслабления мышц при полостных операциях, проводимых в условиях искусственного дыхания (поскольку нарушается деятельность дыхательных мышц). При *миастении (myasthenia gravis)* - заболевании, которое характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, в саркомере снижается содержание рецепторов ацетилхолина (по-видимому, вследствие аутоиммунного процесса).

Двигательные нервные окончания в сердечной и гладких мышцах имеют вид варикозно расширенных (до 0.5-2 мкм) участков тонких (0.1-0.5 мкм) веточек аксонов, которые содержат многочисленные синаптические пузырьки и митохондрии. Обычно они отделены от мышечных клеток широкой (около 100 нм) щелью. Как правило, иннервированы лишь отдельные клетки, возбуждение с которых передается на соседние посредством щелевых соединений.

Секреторные нервные окончания представляют собой конечные участки тонких аксонных веточек. Одни из них, утрачивая оболочку из леммоцитов, проникают сквозь базальную мембрану и располагаются между секреторными клетками, заканчиваясь терминальными варикозными расширениями, содержащими пузырьки и митохондрии (*гиполеммальный нейроэффекторный контакт*). Другие не проникают сквозь базальную мембрану, образуя варикозные расширения вблизи секреторных клеток (*эпилеммальный нейроэффекторный контакт*). Секреторные нервные окончания оказывают на железистые клетки несколько видов воздействия: *гидрокинетическое* (мобилизация воды), *про-теокинетическое* (секреция белка), *синтетическое* (усиление синтеза) и *трофическое* (поддержание нормальной структуры и функции).

РЕЦЕПТОРНЫЕ (ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ) НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Рецепторные (чувствительные) нервные окончания воспринимают сигналы из внешней среды (*экстерорецепторы*) и внутренних органов (*интерорецепторы*). В зависимости от природы раздражения, регистрируемого рецепторами, они подразделяются в соответствии с *физиологической классификацией*, на *механорецепторы*, *хеморецепторы*, *терморецепторы* и *болевые рецепторы (ноцицепторы)*. В специализированных органах чувств (орган вкуса, обоняния, зрения, равновесия и слуха) имеются особые *рецепторные клетки*, которые воспринимают соответствующие раздражения.

Морфологическая классификация чувствительных нервных окончаний основана на особенностях их структурной организации. В соответствии с этой классификацией различают *свободные* и *несвободные чувствительные нервные окончания*; последние включают *инкапсулированные* и *неинкапсулированные окончания* (рис. 14-14).

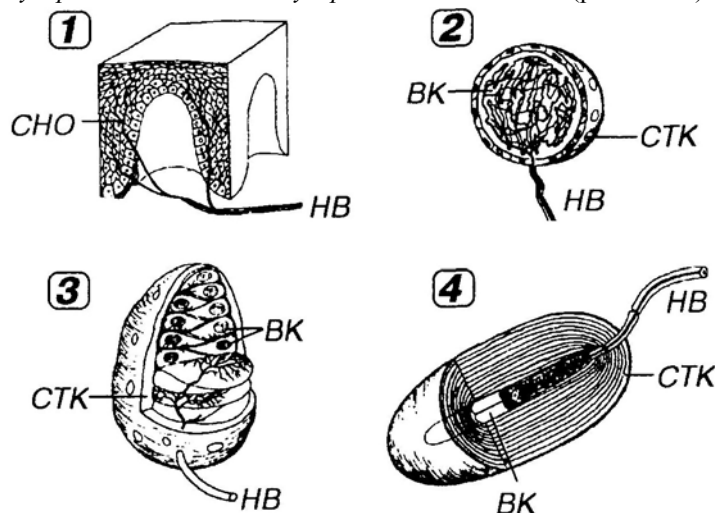


Рис. 14-14. *Рецепторные (чувствительные) нервные окончания* (по Rohen J.W., Lutjen-Drecoll E. 1982, с изменениями). 1 — свободные нервные окончания (СНО) образованы терминальными ветвлениями дендрита чувствительного нейрона, идущего в составе нервного волокна (НВ). Несвободные инкапсулированные нервные окончания (2-4) образованы ветвлениями дендрита, окруженными леммоцитами, в совокупности с которыми они образуют структуру, называемую внутренней колбой (ВК). Снаружи окончания покрыты соединительнотканной капсулой (СТК). 2 — колба Краузе, 3 — осязательное тельце (Мейснера), 4 — пластинчатое тельце (Фатер-Пачини).

Свободные чувствительные нервные окончания состоят только из *терминальных ветвлений дендрита* чувствительного нейрона. Они встречаются в эпителии, а также в соединительной ткани. Проникая в эпителиальный пласт, нервные волокна утрачивают миелиновую оболочку и нейролемму, а базальная мембрана их леммоцитов сливается с эпителиальной. Свободные нервные окончания обеспечивают восприятие температурных (тепловых и Холодовых), механических

и болевых сигналов.

Несвободные чувствительные нервные окончания содержат все компоненты нервного волокна. Они разделяются на *инкапсулированные* (имеющие особую соединительнотканную капсулу) и *неинкапсулированные*.

Несвободные неинкапсулированные нервные окончания состоят из *ветвлений дендритов, окруженных леммоцитами*. Они встречаются в соединительной ткани кожи (дерме), а также собственной пластинки слизистых оболочек.

Несвободные инкапсулированные нервные окончания весьма разнообразны, но имеют единый общий план строения: их основу составляют *ветвления дендрита*, которые непосредственно окружены *леммоцитами* и снаружи покрыты особой *соединительнотканной капсулой* (см. рис. 14-14). К этому виду нервных окончаний относят *пластинчатые тельца (Фатер-Пачини), осязательные тельца (Мейснера) тельца Руффини, колбы Краузе, нервно-мышечные веретена и нервно-сухожильные веретена (сухожильные органы Гольджи)*.

Пластинчатые тельца (Фатер-Пачини) встречаются в соединительной ткани внутренних органов и кожи. Они имеют вид округлых образований диаметром 1-5 мм, воспринимают *давление и вибрацию*. Структурными компонентами тельца являются:

1) **внутренняя колба (луковица)**, образованная видоизмененными уплощенными леммоцитами, в которую проникают одно или несколько нервных волокон, имеющих прямой ход;

2) **наружная колба** — слоистая соединительнотканная капсула, состоящая из фибробластов и коллагеновых волокон, образующих 10-60 концентрических пластин, между которыми имеется жидкость.

При деформации пластин капсулы давление передается на нервное окончание, что вызывает деполяризацию его мембраны.

Осязательные тельца (Мейснера) расположены преимущественно в сосочковом слое дермы, имеют эллипсоидную форму и небольшие размеры (около 50-120 мкм). Их *внутренняя колба* состоит из плоских глиальных клеток, лежащих перпендикулярно длинной оси тельца, между которыми располагаются веточки дендритов. Между глиальными клетками проникают коллагеновые фибриллы, связанные с базальным слоем эпителия. *Капсула* тонкая, переходит в периневрий.

Тельца Руффини лежат в соединительнотканной части кожи и капсулах суставов; они воспринимают *давление* и имеют вид веретеновидных структур длиной до 1-2 мм. *Внутреннюю колбу* образуют глиальные клетки, между которыми располагаются многочисленные ветвящиеся терминалы дендритов с расширениями на концах. *Капсула* хорошо выражена, образована коллагеновыми волокнами.

Колбы Краузе — мелкие (40-150 мкм) округлые тельца, являющиеся *механорецепторами* и, возможно, *холодовыми рецепторами*. Они расположены в соединительной ткани сосочкового слоя дермы и собственной пластинке слизистой оболочки полости рта, надгортанника, в конъюнктиве глаза. *Внутренняя колба* образована уплощенными глиальными клетками, между которыми тонкие веточки дендрита образуют сплетение в виде клубочка. *Капсула* состоит из плоских клеток, являющихся продолжением периневрия.

Нервно-мышечные веретена — *рецепторы растяжения волокон поперечнополосатых мышц* — сложные инкапсулированные нервные окончания, обладающие как чувствительной, так и двигательной иннервацией. Число веретен в мышце зависит от ее функции и тем выше, чем более точными движениями она обладает. Нервно-мышечное веретено (рис. 14-15) имеет длину 0,5-7 мм и располагается параллельно ходу волокон мышцы, называемых *экстрафузальными* (от лат. extra — вне и fuso — веретено, т.е. расположенными за пределами веретена). Веретено покрыто тонкой *соединительнотканной капсулой* (продолжением периневрия), внутри которой находятся тонкие поперечнополосатые *интрафузальные* мышечные волокна двух видов:

- *волокна с ядерной сумкой* — в расширенной центральной части которых содержатся скопления ядер (1-4 волокна/веретено);

- *волокна с ядерной цепочкой* — более тонкие с расположением ядер в виде цепочки в центральной части (до 10 волокон/веретено).

Чувствительные нервные волокна образуют *кольцестиральные окончания* на центральной части интрафузальных волокон обоих типов и *гроздьевидные окончания* у краев волокон с ядерной цепочкой.

Двигательные нервные волокна — тонкие, образуют мелкие нервно-мышечные синапсы по краям интрафузальных волокон, обеспечивая их тонус.

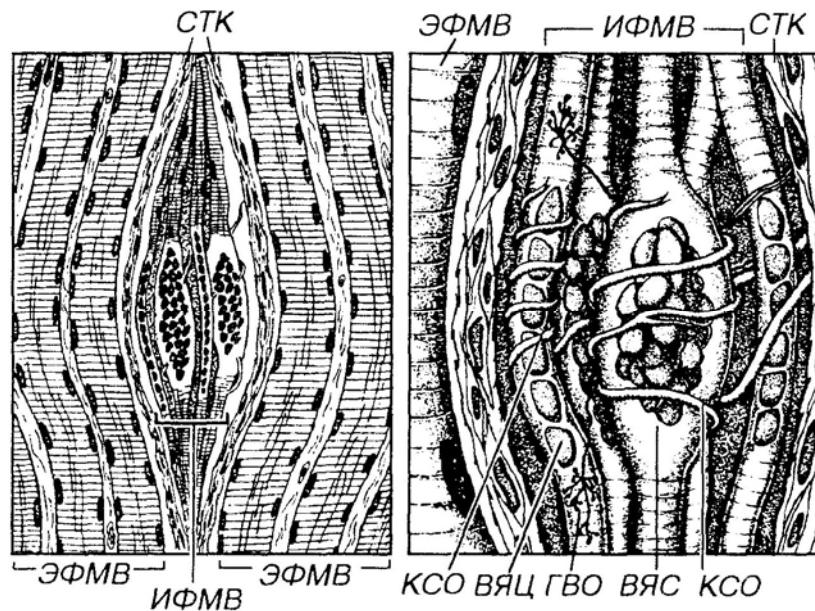


Рис. 14-15. *Нервно-мышечное веретено*. 1 — общий вид веретена, располагающегося между экстрафузальными мышечными волокнами (ЭФМВ) и образованного интрафузальными мышечными волокнами (ИФМВ), которые окружены соединительнотканной капсулой (СТК). 2 — детали строения веретена, содержащего два вида ИФМВ: волокна с ядерной сумкой (ВЯС) и волокна с ядерной цепочкой (ВЯЦ). Чувствительные нервные волокна образуют кольцеспиральные окончания (КСО) на центральной части ИФМВ обоих типов и гроздьевидные окончания (ГВО) у краев ВЯЦ. Нервно-мышечное веретено содержит также двигательные нервные волокна и образованные ими нервно-мышечные синапсы по краям ИФМВ (не показаны).

Нервно-сухожильные веретена (сухожильные органы Гольджи) — рецепторы растяжения — веретенovidные инкапсулированные структуры длиной около 0.5-1 мм, располагающиеся в области соединения волокон поперечнополосатых мышц с коллагеновыми волокнами сухожилий. Каждое веретено образовано *капсулой* из плоских фиброцитов (продолжение периневрия), которая охватывает группу сухожильных пучков, оплетенных многочисленными *терминальными веточками нервных волокон*, частично покрытых леммоцитами. Возбуждение рецепторов возникает при растяжении сухожилия во время мышечного сокращения.

Учебник

Владимир Лазаревич Быков ЦИТОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ГИСТОЛОГИЯ

Набор и верстка выполнены в издательстве на компьютерной технике

Лицензия № 070600 от 19.12.97 г.

Подписано в печать 21.09.2002 г. Формат 60x90¹/₁₆ Гарнитура Таймс.
Печать офсетная. Доп. тираж 2500 экз. Усл. печ. л. 32,5. Усл. Кр. –отт. 32.5
Уч.-изд. л. 37.47. Заказ 492

«СОТИС». 197101. Санкт-Петербург, а/я 913 Тел.: (812) 233-94-36. (812) 952-01-12

Отпечатано с готовых диапозитивов
в Академической типографии «Наука» РАН
199034. Санкт-Петербург. 9 линия, 12