Київський національний університет імені Тараса Шевченка
ННЦ «Інститут біології та медицини»

Варенюк І.М., Дзержинський М.Е.

ОСНОВИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ

Київ – 2022

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Варенюк І.М., Дзержинський М.Е.

ОСНОВИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ

Київ – 2022

УДК 591.3

Рецензенти:

д-р. біол. наук, професор, завідувач лабораторії морфології та цитології Квітницька-Рижова Т.Ю. (ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»)

д-р. мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії та патологічної фізіології Ковальчук О.І. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка)

Рекомендовано до друку вченою радою
навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини"
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
(протокол № 8 від 14 лютого 2022 року)

Варенюк І.М., Дзержинський М.Е. Основи постнатального онтогенезу.– Київ, 2022.– 285 с.

Навчальний посібник з закономірностей постембріонального онтогенезу тварин та людини. Дано характеристику основних подій постембріонального розвитку: дитинства, метаморфозу, линьки, росту, розмноження, старіння, регенерації. Для студентів біологічних, медичних, сільськогосподарських спеціальностей вузів.

© Варенюк І.М., Дзержинський М.Е. , 2022
© Київський національний університет імені Тараса Шевченка, 2022

ЗМІСТ

Вступ 7

Розділ 1. Ранній постембріональний онтогенез 9

Метаморфоз у тварин 9

Типи розвитку. Типи метаморфозу 9

Особливості протікання метаморфозу у губок, жалких, голкошкірих, плоских червів, поліхет, ракоподібних та молюсків 11

Метаморфоз у комах та його гормональна регуляція 18

Особливості метаморфозу у нижчих хордових 26

Метаморфоз у амфібій та його нейроендокринна регуляція 27

Особливості раннього постембріонального онтогенезу та періоду дитинства у людини 32

Серцево-судинна та кровоносна системи в дитинстві 32

Травна система в дитинстві 35

Дихальна система в дитинстві 38

Видільна система в дитинстві 39

Шкіра в дитинстві 40

Ендокринна система в період дитинства 40

Нервова система в період дитинства 41

Органи чуття в дитинстві 47

Опорно-рухова система в період дитинства 48

Особливості раннього постембріонального онтогенезу в основних видів сільськогосподарських тварин 51

Загальні закономірності постембріонального онтогенезу у свійських тварин 51

Ріст і розвиток скелету та мускулатури 54

Вікові особливості травної системи 56

Вікові особливості серцево-судинної та кровоносної систем 57

Вікові особливості дихальної системи 58

Вікові особливості ендокринної системи 59
Період дитинства у великої рогатої худоби 61
Період дитинства у свиней 63
Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань 66
Розділ 2. Линька 68
Линька у безхребетних та її регуляція 68
Процеси линьки у птахів, їх фізіологічне значення та нейроендокринна регуляція 74
Процеси линьки у ссавців, їх фізіологічне значення та нейроендокринна регуляція 77
Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань 79
Розділ 3. Ріст тварин та людини 81
Загальна характеристика росту 81
Математичний аналіз процесів росту. Рівняння росту 82
Типи росту організму 84
Особливості ростових процесів у різних груп тварин 87
Особливості росту людини 92
Вплив факторів зовнішнього середовища на ріст тварин та людини 99
Гормональна регуляція росту у людини та хребетних тварин 102
Фактори, які обмежують ріст та розміри живих організмів 105
Еволюційні аспекти проблеми росту та розмірів живих організмів 112
Типи росту клітин 114
Регуляція росту та розмірів клітин 118
Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань 127
Розділ 4. Регенерація у людини та тварин 129
Загальна характеристика регенерації 129
Фізіологічна регенерація 130
Репаративна регенерація 132
Клітинні джерела репаративної регенерації 132
Молекулярні механізми регуляції регенераційних процесів 136

Форми репаративної регенерації 142
Способи репаративної регенерації 147
Механізми регенерації тканин і органів у хребетних тварин та людини..... 148
Регенерація епідермісу 148
Регенерація волосяних фолікулів 149
Регенерація нігтів 152
Регенерація шкіри шляхом формування рубця 153
Регенерація рогівки ока 157
Регенерація кришталика у тритона 158
Регенерація аксонів у периферичних нервах 160
Регенерація аксонів у центральній нервовій системі 164
Регенерація нейронів 166
Регенерація кишкового епітелію 169
Регенерація печінки 171
Регенерація підшлункової залози 175
Регенерація респіраторного епітелію легенів та повітроносних шляхів..... 176
Регенерація епітелію ниркових канальців 177
Регенерація скелетних м’язів 179
Фізіологічна регенерація кісток 181
Репаративна регенерація кісток після переломів 183
Регенерація серцевого м’яза у різних класів хребетних 184
Фізіологічна та репаративна регенерація формених елементів крові..... 186
Регенерація виростів тіла. Регенерація кінцівок у амфібій 192
Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань 200
Розділ 5. Розмноження 202
Загальна характеристика та класифікація форм розмноження 202
Детермінація (визначення) статі 206

Розвиток статевої системи. Статеве дозрівання 210
Будова сім’яників у статевозрілому організмі 215
Сперматогенез 221
Нейроендокринна регуляція чоловічої статевої системи 223
Будова яєчників у статевозрілому організмі 225
Оогенез 229
Естрально-оваріальний цикл 231
Нейроендокринна регуляція жіночої статевої системи 234
Регуляція сезонного циклу розмноження 238
Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань 240
Розділ 6. Старіння 241
Загальна характеристика процесу старіння 241
Структурно-функціональні зміни органів та систем органів у процесі старіння 245
Старіння клітин 253
Процеси антистаріння (вітаукта) 259
Календарний та біологічний вік 262
Теорії старіння 263
Тривалість життя та експериментальні способи її продовження 271
Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань 276
Список скорочень 278
Література 283

ВСТУП

Постембріональний розвиток (від грец. post – після, embryon – зародок, плід) – розвиток організму після народження або виходу з ікринки чи яйця. Постембріональний розвиток є частиною онтогенезу, або індивідуального розвитку особини. Вивчає цей період онтогенезу **біологія постембріонального розвитку**, яка є частиною (розділом) біології індивідуального розвитку.

В залежності від типу онтогенезу **постембріональний період поділяють на ряд стадій** (етапів).

Так, при непрямому типові розвитку виділяють такі стадії: личинка першого покоління, личинка другого покоління, личинка третього покоління, … , личинка n-ного покоління, доросла особина (імаго). При цьому личинки різних поколінь можуть мати свої специфічні назви. При непрямому типові розвитку з повним перетворенням (голометаболії), яке зустрічається у частини комах, між личинкою останнього покоління та імаго додатково виділяють стадію лялечки, яка відсутня при непрямому розвиткові з неповним перетворенням (геміметаболії).

При прямому типові розвитку стадії личинки та лялечки відсутні.

У людини та інших ссавців у постембріональний період виділяють:

- препубертатний період (дитинство);
- період статевого дозрівання;
- пубертатний період (період статевої зрілості);
- період старіння та смерть (загибель) особини.

За рішенням міжнародного симпозіуму по віковій фізіології **для людини прийнята така вікова періодизація**:

- новонароджений – 1-10 днів;
- грудний вік – 10 днів–1 рік;
- раннє дитинство – 1-3 роки;
- перше дитинство – 4-7 років;

- друге дитинство – 8-12 років (♂) і 8-11 років (♀);
- підлітковий вік – 13-16 років (♂) і 12-15 років (♀);
- юнацький вік – 17-21 років (♂) і 16-20 років (♀);
- зрілий вік (I період) – 22-35 років (♂) і 21-35 років (♀);
- зрілий вік (II період) – 36-60 років (♂) і 36-55 років (♀);
- похилий вік – 61-74 років (♂) і 56-74 років (♀);
- старечий вік – 75-90 років;
- довгожителі – 90 років і більше.

У ряду організмів може бути чергування поколінь. Наприклад, у рослин – це чергування гаметофіту і спорофіту. Чергування різних поколінь (метагенез, гетерогонія) притаманне і багатьом тваринам. У деяких організмів є період спокою (діапаузи).

Розділ 1
РАННІЙ ПОСТЕМБРІОНАЛЬНИЙ ОНТОГЕНЕЗ

Метаморфоз у тварин.

Типи розвитку. Типи метаморфозу.

Існує два основних типи розвитку: прямий (неличинковий, розвиток без метаморфозу) і непрямий (личинковий, розвиток з метаморфозом).

Прямий розвиток зустрічається у безхребетних (коловерток, малощетинкових червів, п'явок, частини павукоподібних) та хордових (міксин, частини риб, плазунів, птахів, ссавців). При цьому з яйцевих оболонок або організму матері виходить (народжується, вилупляється) особина, зовні схожа на дорослий організм. Відмінності стосуються, головним чином, розмірів тіла, деяких пропорцій, недорозвитку деяких органів та систем органів, нездатністю до розмноження (недорозвинута статева система).

Непрямий розвиток, або **розвиток з метаморфозом** широко поширений серед безхребетних, є він і у хордових (асцидій, міног, частини риб, амфібій). Серед безхребетних розвиток з метаморфозом зустрічається у губок, жалких, паразитичних плоских червів, немертин, нематод, багатощетинкових червів, більшості ракоподібних, комах, молюсків, кліщів, напівхордових, голкошкірих.

При такому типі розвитку з яйця виходить личинка, зовні не схожа на дорослу особину. Після певного періоду життя личинка починає перетворюватися на дорослу особину, цей процес **називається метаморфозом**.

Є декілька **типів метаморфозу**: ***еволютивний*** (перетворення личинки на дорослу особину відбувається поступово) (наприклад, кільчасті черви, ракоподібні), ***революційний (катастрофічний)*** (відбувається швидке

перетворення личинки на дорослу особину) (наприклад, комахи з повним перетворенням), ***некробіотичний*** (під час метаморфозу дегенеративні зміни переважають над прогресивними) (наприклад, у асцидій).

Можна бачити, що найбільш еволюційно примітивні багатоклітинні тваринні організми розвиваються з метаморфозом. Тобто, ці живі організми не можуть розвиватися без метаморфозу, оскільки через малий запас поживних речовин у яйці та деякі інші причини в них не може одразу у процесі ембріогенезу утворитися особина такого рівня складності як доросла форма. В цьому випадку утворюється спочатку організм більш простої будови, але здатний до самостійного існування – личинка. Після деякого періоду життя личинка накопичує поживні речовини, необхідні для свого подальшого розвитку, і після цього перетворюється на дорослу форму – відбувається метаморфоз.

Однак личинка у таких організмів часто є більш просто побудованою, а значить менш пристосованою до існування. А тому еволюційно вигідно більшу кількість стадій швидко пройти в яйці і утворити більш складно побудовану личинку, або й взагалі пройти всі стадії розвитку в яйці і перейти, таким чином, до прямого типу розвитку. Подібна тенденція прослідковується в губок, жалких та ряду інших організмів. Таке явище називається **ембріонізацією личинкової стадії**. Ембріонізація буває неповною і повною. При неповній ембріонізації у еволюційних нащадків більша кількість стадій розвитку проходить в яйці і утворюється більш складно побудована личинка порівняно з їх еволюційними предками. При повній ембріонізації всі личинкові стадії починають відбуватися в яйці і з яйця виходить одразу організм такого рівня складності як доросла форма, тобто відбувається перехід до прямого типу розвитку.

Однак непрямий тип розвитку також має ряд переваг. Наприклад, личинкова стадія може бути пристосована для розселення (досить часто спостерігається у сидячих форм), для живлення (в цьому випадку доросла форма, як правило, пристосована для розмноження), для пошуку нового

хазяїна (у паразитичних форм). Наявність личинки і дорослої форми, які ведуть різний спосіб життя, дозволяє одному виду по-суті зайняти дві екологічних ніші, що збільшує еволюційну пластичність виду. Якщо умови довкілля погіршаться в ніші, яку займає личинка, то в таких видів будуть еволюціонувати механізми для швидкого проходження личинкової стадії. Якщо ж умови довкілля погіршаться в ніші, яку займає доросла форма, то буде скорочений час перебування на цій стадії (наприклад, одноденки). А тому в частини живих організмів непрямий тип розвитку зберігається в ході еволюції.

Особливості протікання метаморфозу у губок, жалких, голкошкірих, плоских червів, поліхет, ракоподібних та молюсків.

У губок є декілька варіантів протікання метаморфозу. У більшості вапнякових губок при повному рівномірному дробленні утворюється бластулоподібна личинка з однакових джгутикових клітин, яка починає вільно плавати. Далі частина клітин втрачає джгутики й іммігрує всередину бластули. Порожнина бластули повністю заповнюється амебоїдними клітинами. Утворюється паренхімула, яка через деякий час осідає на дно і перетворюється на маленьку губку. У звичайних і скляних губок при повному нерівномірному дробленні утворюється амфібластула з дрібними джгутиковими клітинами (мікромерами) на одному кінці бластули й великими безджгутиковими клітинами (макромерами) на другому кінці. Прикріпившись мікромерами до субстрату, вона перетворюється на молоду губку. Серед невапнякових губок є такі, у яких з яйця виходить одразу личинка паренхімула, в якої дуже швидко відбувається раннє диференціювання клітин (часткова ембріонізація розвитку).

У жалких з класу гідроїдних поліпів з яйця виходить паренхімула, подібна до личинки губок. Вона має поверхневий шар клітин з джгутиками

та внутрішній шар клітин. Пізніше у внутрішньому шарі клітин утворюється гастральна порожнина; утворюється планула. Планула через деякий час прикріплюється переднім кінцем. На протилежному кінці прориває рот, навколо нього виростають щупальця; утворюється молодий поліп. У сцифомедуз та коралових поліпів з яйця виходить одразу планула (часткова ембріонізація розвитку). У деяких коралових поліпів виходить ще більш пізня личинка, яка має щупальця і нагадує поліпа; вона називається актинулою.

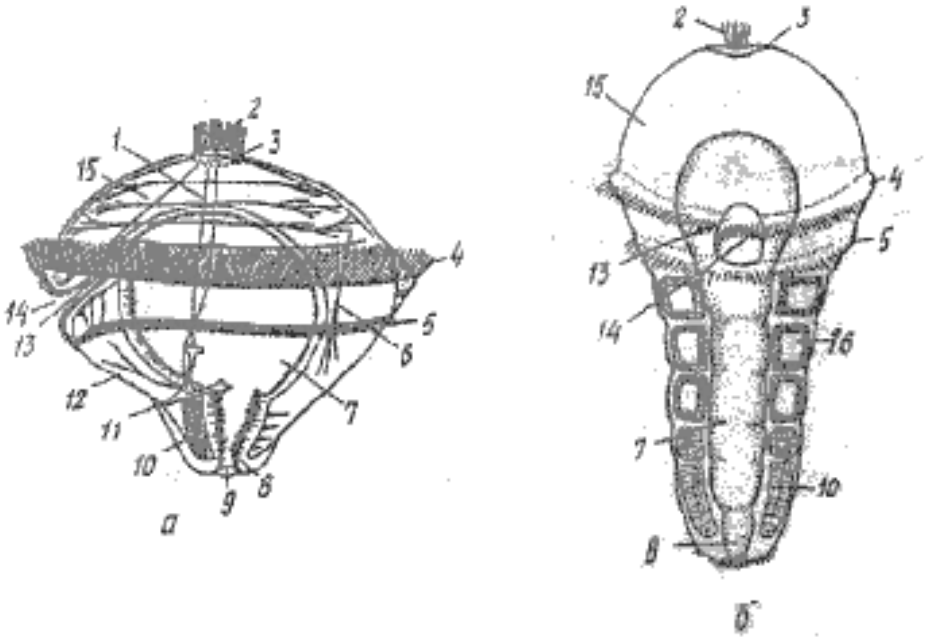
У голкошкірих постембріональний розвиток розпочинається зі стадії бластулоподібної личинки, клітини якої мають джгутики. Далі шляхом іммігрції та інвагінації відбувається гаструляція. Первинний кишечник розділяється на зачаток целомічної мезодерми і зачаток кишечника. Шляхом іммігрції утворюється мезенхіма. Бластопор перетворюється на анальний отвір, а на протилежному кінці утворюється рот. Личинка починає самостійно харчуватися. Потім утворюється навколоротова впадина, по краю якої проходить кайма особливо довгих джгутиків – війчастий шнур. Утворюється диплеврула. Потім утворюються вирости та лопасті, на які переходить і війчастий шнур. Така личинка має трохи різну будову у різних голкошкірих і називається по-різному: біпінарія (у морських зірок), аурикулярія (у голотурій), плутеус (у морських їжаків та офіур), бочковидна личинка (у морських лілій). Всі ці личинки двобічносиметричні. Розглянемо подальші перетворення на прикладі розвитку морської зірки. В її личинки целомічний мішок розділяється на три пари целомів. Як правило, краще розвинуті целоми лівого боку. Розпочинається власне метаморфоз. Середній лівий целом (гідроцель) оточує стравохід і замикається в кільце (утворюється навколоротове кільце амбулакральної системи). Від нього відростає 5 вип’ячувань – зачатки радіальних каналів, навколо яких формуються амбулакральні ніжки. Радіальну симетрію стають мати кровоносна й нервова системи. Метаморфоз завершується і утворюється молода морська зірка.

Подібним чином відбується метаморфоз і у інших голкошкірих.

У плоских червів, що ведуть паразитичний спосіб життя, складний життєвий цикл, в якому, як правило, зустічається личинкова стадія і відбувається метаморфоз (див. відповідні підручники з зоології). Також розвиток з метаморфозом мають плоскі черви класу Багатогіллясті (Polycladida), у яких з яйця виходить мюллерівська личинка. Личинка має мішковидне тіло і лопаті з довгими війками. На верхньому полюсі в неї є китиця чутливих війок, пара очей і рот. Личинка веде планктонний спосіб життя. Через деякий час вона опускається на дно і перетворюється на молодого черва.

У кільчастих червів з метаморфозом розвиваються багатощетинкові (Polychaeta). При цьому з яйця виходить личинка трохофора (мал. 1а). Це типова планктонна личинка, що рухається за допомогою війок. Тіло її більш-менш кулеподібне або дещо витягнуте. На верхньому полюсі розташована тім'яна китиця війок, які сидять на групі ектодермальних клітин. Це орган чуття, біля нього часто лежать інші органи чуття: пара вічок, коротенькі щупальця, статоцисти. Приблизно по екватору трохофори проходить кільце війок – прототрох, або передротовий віночок, який поділяє тіло личинки на верхню півкулю – епісферу та нижню – гіпосферу. Безпосередньо під прототрохом розташований рот. На нижньому (вегетативному) полюсі знаходиться анус. Крім прототроха, у багатьох трохофор є ще додаткові війчасті кільця: метатрох, або післяротовий віночок, що міститься позаду рота, та телотрох – перед анальним отвором. В епісфері, під тім'яною пластинкою, лежить нервовий ганглій, що іннервує органи чуття личинки. З ним зв'язані нервові меридіональні і кільцеві стовбури. Кишечник трохофори має вигляд вигнутої трубки і складається з ектодермального стравоходу, ентодермальїюї середньої кишки та ектодермальної задньої. Між стінкою тіла трохофори і кишечником розташована первинна порожнина тіла, в якій

містяться поодинокі мезодермальні клітини (мезенхіма) та м’язи. У нижній півкулі личинки є пара протонефридіїв. Біля нижнього полюса трохофори з обох боків від кишечника лежать дві великі клітини – мезодермальні телобласти, іноді вони починають ділитися, утворюючи дві мезодермальні смужки.



Мал. 1. Личинки кільчастих червів (по Щербак та ін.): А – трохофора; В – метатрохофора. 1 – нервові стовбури; 2 – тім’яна китиця; 3 – тім’яна пластинка; 4 – прототрох; 5 – метатрох; 6 – м’язи; 7 – середня кишка; 8 – задня кишка; 9 – анус; 10 – мезодермальна смужка; 11 – протонефридій; 12 – гіпосфера; 13 – передня кишка; 14 – рот; 15 – епісфера; 16 – целомічні мішки.

Після деякого періоду планктонного життя починається метаморфоз трохофори. Задня половина тіла личинки значно подовжується і поділяється одночасно на кілька (найчастіше 3, 7 або 13) сегментів, на яких розвиваються зачатки параподій та щетинки або віночки війок. У цей час телобласти починають ділитись, утворюючи два тяжі – мезодермальні смужки, що лежать по боках від кишечника. Якщо ці смужки вже були у трохофори, то тепер їх клітини посилено діляться. Згодом усередині кожної з

мезодермальних смужок клітини розсуваються й утворюється порожнина – зачаток целома. Найчастіше целомічні мішки залишаються у личинки суцільними, проте в деяких видів вони розділяються, утворюючи по парі целомів у кожному сегменті. Личинку, що має кілька сегментів, називають метатрохофорою (мал. 1б). Її тіло складається з головної лопаті (простомія), яка становить майже незмінену верхню півкулю трохофори, кількох сегментів і маленької анальної лопаті (пігідія) – ділянки нижньої півкулі трохофори навколо ануса. Сегменти, що утворились у метатрохофори, називаються личинковими, або ларвальними.

У багатьох видів поліхет метатрохофора перетворюється на наступну личинкову стадію – нектохету, в якої вже з'являються головні придатки – антени, пальпи, лопаті параподій із щетинками, тобто вона більше схожа на дорослу особину, але має лише ларвальні сегменти і веде планктонний спосіб життя. На епісфері в неї розвиваються очі, антени, органи нюху. Зв'язані з ними нервові клітини, об'єднуючись, утворюють головний мозок (надглотковий ганглій). В ектодермі черевної сторони тіла з'являються зачатки гангліїв черевного нервового ланцюжка. Згодом на задньому кінці личинки, перед анальним отвором утворюється зона росту, спереду від якої один за одним формуються сегменти, що звуться постларвальними. У зоні росту клітини мезодермальних смужок інтенсивно діляться, від них відділяються парні зачатки целомічних мішків. Кожен сегмент, що утворюється, має пару таких зачатків (лівий та правий), які, розростаючись, утворюють целомічні мішки. Зовнішньою стороною кожен мішок підстилає шкірно-м'язовий мішок відповідного сегмента, внутрішньою оточує кишечник. Стінками целомічних мішків, що прилягають один до одного над і під кишечником, утворюються спинна і черевна брижі, а в місці стикання розташованих один за одним мішків – поперечні перетинки між сегментами – септи, або дисепименти. Кровоносні судини виникають між двома шарами целомічного епітелію у спинній та черевній брижах (мезентеріях). За рахунок клітин мезодермальних смужок формуються також мускулатура

шкірно-м’язового мішка і кишечника, клітини целомічної рідини, крові, хлорагогенні клітини. Утворення сегментів у зоні росту триває дуже довго, іноді до кінця життя черва, що веде до значного збільшення їх кількості.

У підтипу **ракоподібних**, який відноситься до типу членистоногих, більшість представників розвивається з метаморфозом. У різних груп він відбувається по-різному. Перша личинка, що виходить з яйця, називається наупліусом. Вона овальної форми і має три пари кінцівок – антенули, антени та мандибули (верхні щелепи), останні дві пари двогіллясті. На відміну від дорослих форм, у наупліуса антени лежать на черевній стороні тіла, по боках від рота, і призначені для плавання та збирання їжі, а мандибули спочатку – тільки для плавання. На задньому кінці тіла личинки є анальна лопать (тельсон). Наупліус за будовою відповідає метатрохофорі поліхет (мал. 1б). Науптіус має кишечник, головний мозок, два черевні ганглії, непарне наупліальне око й одну пару видільних органів (найчастіше це антенальні залози). На задньому кінці тіла, між мандибулярним сегментом і тельсоном, розташована зона росту. Тут утворюються наступні сегменти тіла. Наупліалькі сегменти вважаються ларвальними, а всі інші, що виникають пізніше,– постларвальними. Наупліуси ведуть планктонне життя й розносяться (особливо морськими течіями) на далеку відстань.

Наупліус росте, в зоні росту утворюються нові сегменти із зачатками кінцівок: спочатку сегменти з першою і другою парою максил (нижні щелепи), а потім – передні грудні. Личинка, в якої починають формуватися постларвальні сегмента, зветься метанаупліусом. Під час постембріонального розвитку відбуваються линьки. Після кожного з них з’являються нові сегменти і закладаються нові кінцівки. При цьому можуть змінюватися будова та функції кінцівок. Наприклад, усі три пари кінцівок наупліуса, як уже згадувалося, призначені для плавання; пізніше ж антенули і антени стають органами чуття, а мандибули – ротовими придатками. Поступово кінцівки набувають остаточного вигляду, і метаморфоз закінчується.

Постембріональний розвиток у класі Malacostraca (Вищі раки) має свої особливості. У них скорочується й стабілізується кількість линьок, утворюються додаткові личинкові стадії. Деякі вищі раки, наприклад, креветки з родини Penacidae, проходять усі личинкові стадії: наупліус, метанаупліус та наступну мізидну стадію. Проте часто спостерігається часткова ембріонізація розвитку, в результаті якої ранні личинкові стадії (наупліус та метанаупліус) проходять у яйці, а назовні виходить більш пізня личинка (найчастіше, зоеа). Зоеа – це личинка, що вже має всі сегменти, але середні сегменти ще повністю не сформовані й не мають кінцівок. Зоеа має розвинені ротові кінцівки й ногощелепи, а також зачатки грудних ніжок і сформоване черевце, на якому є лише остання пара кінцівок. На передній частині тіла є фасеткові очі. Зоеа линяє й переходить у так звану мізидну стадію: у неї вже є повністю сформовані двогіллясті грудні ноги (як в представників ряду Mysidacea, звідки й назва личинки) й зачатки черевних кінцівок. У різних представників десятиногих раків мізидна стадія має різну будову і відповідно різні назви: у крабів – мегалопа, що зовні нагадує дорослу тварину, але має витягнуте черевце; у лангустів – філосома, яка має прозоре листкоподібне тіло, довгі двогіллясті грудні кінцівки й дуже коротке почленоване черевце; тощо. Мізидна стадія після линьки перетворюється на цілком сформовану тварину. У деяких видів ряду Decapoda (десятиногі раки) (наприклад, у річкового рака) спостерігається повна ембріонізація розвитку, в результаті чого з яйця виходить мініатюрна копія дорослої тварини з усіма сегментами й сформованими кінцівками.

У молюсків утворюється личинка трохофора, яка за будовою подібна до трохофори багатощетинкових червів (мал. 1а). Потім трохофора перетворюється на велігер (складніша личинка, яка має зачатки черепашки і ноги та більш розвинений прототрох (парус)). У частини видів з яйця виходить одразу велігер. У деяких видів молюсків всі личинкові стадії ембріонізуються і з яйця виходить молодий молюск. Серед прісноводних

представників двостулкових молюсків є види (наприклад, беззубка), у яких утворюється своєрідна личинка, яка має назву глохідій. Вона деякий час паразитує на зябрах і плавцях риб, що забезпечує їхнє розселення.

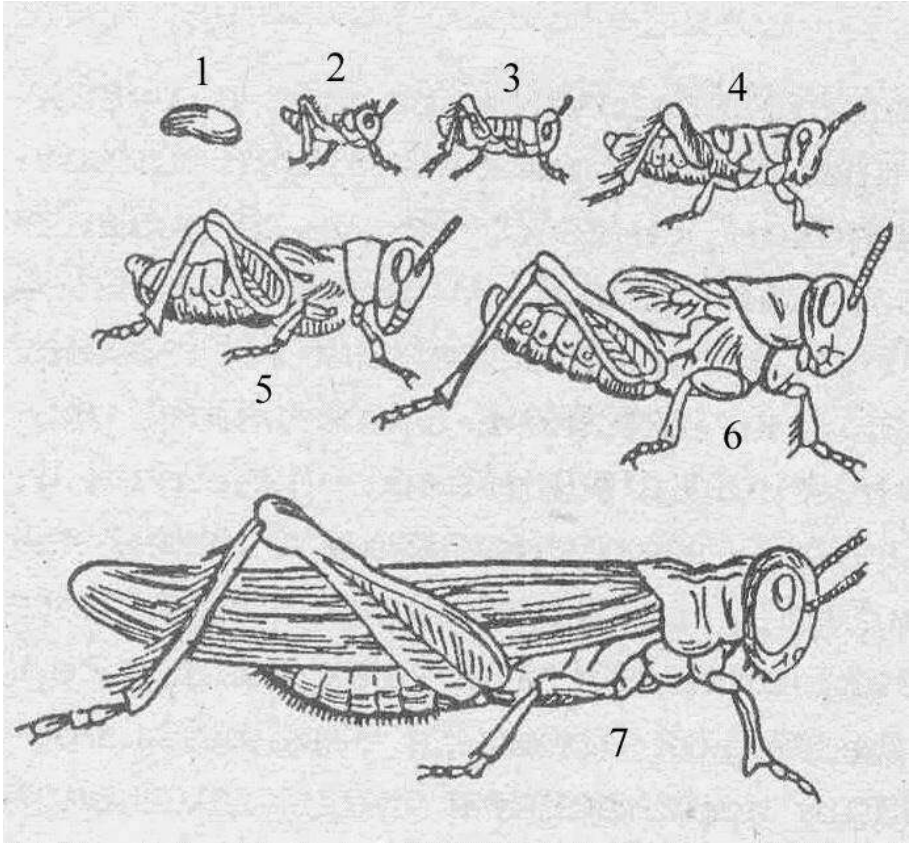
Метаморфоз у комах та його гормональна регуляція.

Серед безхребетних непрямий розвиток найкраще вивчений у комах. У них виділяють два основних типи метаморфозу: 1) з повним перетворенням; 2) з неповним перетворенням.

При **неповному перетворенні (геміметаболії)** комаха проходить такі стадії розвитку: яйце, личинка, імаго (мал. 2). З яйця виходить личинка, зовні доволі схожа на дорослу особину. Вона має фасеткові очі, такий самий як і в дорослих ротовий апарат, а на старших стадіях – зовнішні зачатки крил. Спосіб життя личинок і дорослих комах у багатьох видів з неповним перетворенням однаковий. Ці личинки звуться німфами. Окрему модифікацію становлять так звані наяди – личинки одноденок, бабок і веснянок. Вони теж схожі на імаго, мають фасеткові очі й зачатки крил (на старших стадіях), але живуть у воді й мають спеціальні личинкові органи – зябра, маску (личинки бабок) тощо. Ріст і розвиток личинки супроводжується періодичними линьками, кількість яких, як правило, стала для певних таксонів (найчастіше, родин). З кожною линькою личинка за розмірами, пропорціями тіла, розвитком крил наближається до дорослої стадії і під час останньоі линьки перетворюється на імаго.

При **повному перетворенні (голометаболії)** комахи проходять такі стадії: яйце, личинка, лялечка, імаго (мал. 3). З яйця виходить личинка, яка різко відрізняється від імаго більшою гомономністю метамерії (тобто, всі сегменти тіла подібні за будовою один до одного), відсутністю зовнішніх зачатків крил, слабшим розвитком органів чуття. Вона не має фасеткових очей, антени її значно коротші; часто ротовий апарат у неї інший, ніж у дорослої комахи (наприклад, у гусені метеликів – гризучий, а в імаго – сисний). Личинки комах із повним перетворенням часто живуть в інших

умовах, ніж дорослі. Більшість органів личинки має тимчасовий характер, наприклад черевні ноги в личинок метеликів та пильщиків, шовковидільні залози у гусені метеликів. Личинкові ознаки зберігаються під час усієї личинкової фази. Із кожною линькою личинка лише збільшується в розмірах, а необхідні для метаморфозу зміни відсуваються до останньої личинкової линьки. Закінчивши свій ріст, личинка останньої стадії припиняє живлення, стає нерухомою, линяє востаннє й перетворюється на лялечку.

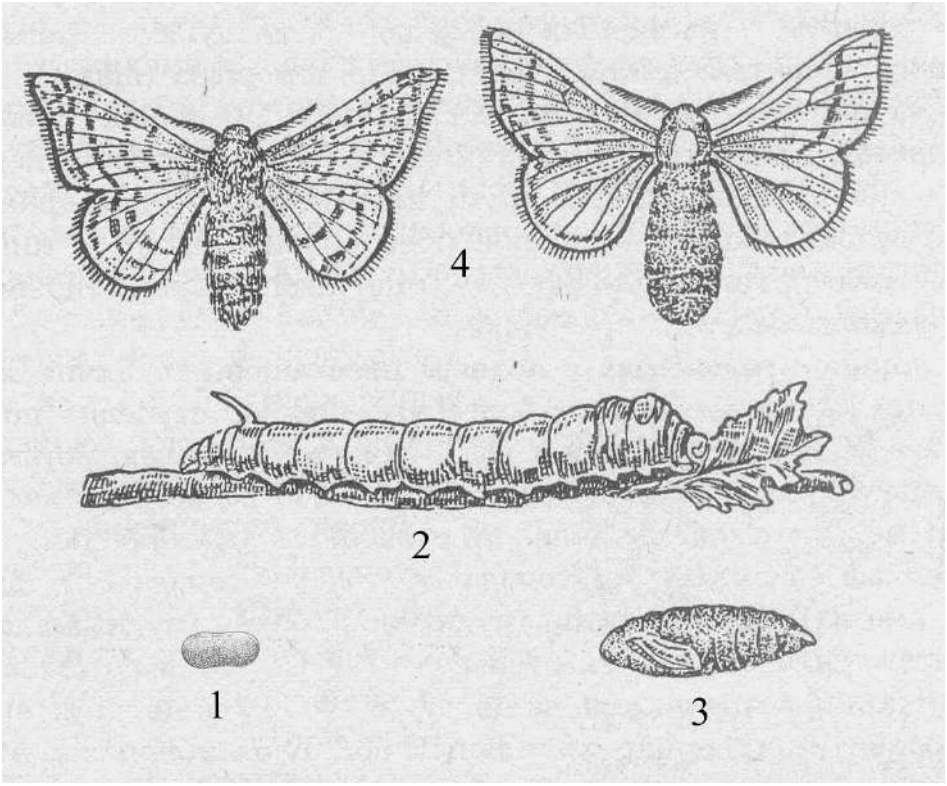


Мал. 2. Розвиток з неповним перетворенням у саранчі *Locusta migratoria* (по Холодковському): 1 – яйце, 2-6 – личинки різних поколінь, 7 – імаго.

Лялечка нерухома, проте всередині неї відбуваються інтенсивні процеси внутрішньої перебудови – гістоліз та гістогенез. Оскільки характер руху імаго (особливо, політ) і його живлення інакші, ніж у личинкової фази, то м’язи, травна система, ротовий апарат, кінцівки та інші личинкові органи

мають повністю перебудуватися.

Руйнування органів личинки називається гістолізом. Він відбувається шляхом фагоцитозу, аутолізу (самоперетравлення), а також,– за допомогою літичних ферментів. У різних комах переважає той чи інший механізм, але найчастіше діють усі три: гемоцити виділяють у гемолімфу ферменти, які руйнують тканини; їх залишки фагоцитуються гемоцитами. Крім того, в деяких тканинах відбувається аутоліз. Не руйнуються лише нервова, статева системи та спинна кровоносна судина. Нервова система може доповнюватися новими клітинами, в ній можуть концентруватися ганглії, проте вона ніколи не втрачає своєї цілісності.



Мал. 3. Розвиток з повним перетворенням у тутового шовкопряда *Bombyx mori* (по Лейнесу): 1 – яйце, 2 – личинка, 3 – лялечка, 4 – імаго.

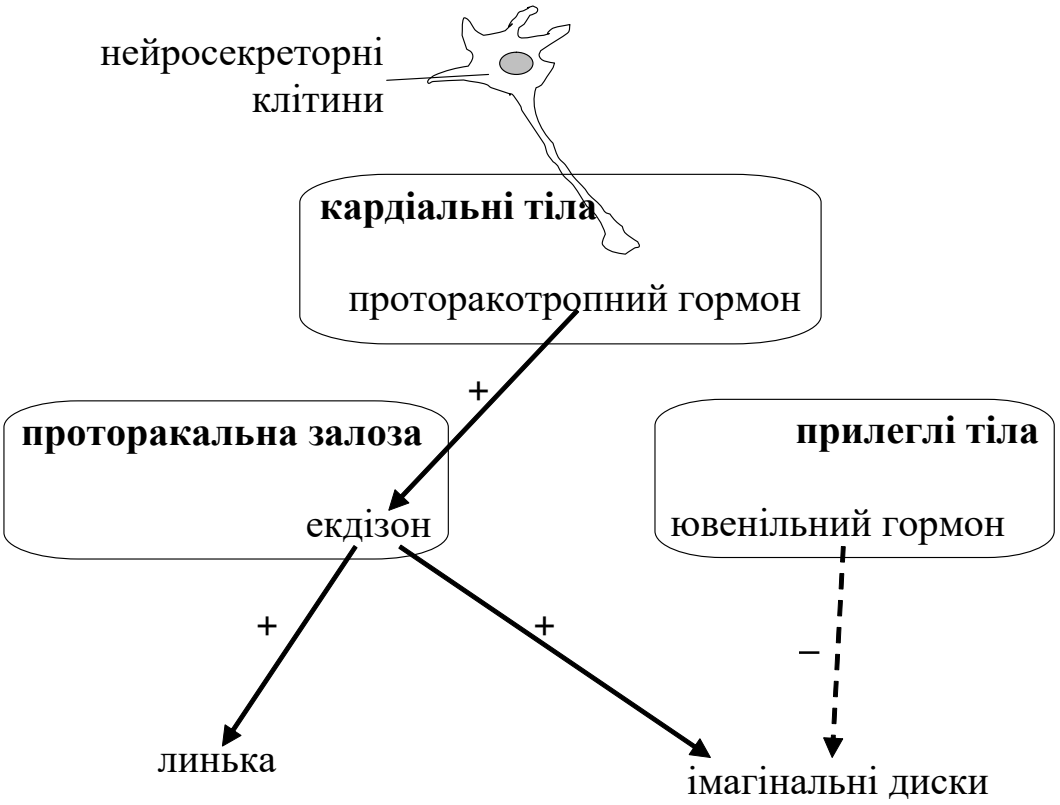
Паралельно з гістолізом відбувається гістогенез, тобто, побудова імагінальних органів. Органи дорослої комахи формуються з особливих зачатків – імагінальних дисків. Це невеличкі скупчення недиференційованих

клітин, що розташовані в певних місцях тіла личинки. Кожен імагінальний диск має своє призначення: є диски, з яких утворюються крила, кінцівки, певні ділянки кишечника, фасеткові очі тощо. Імагінальні диски закладаються ще під час ембріонального розвитку або в ранніх личинок; протягом личинкового розвитку вони ростуть, але не диференціюються. Тільки в личинки останньої стадії перед заляльковуванням їхні клітини диференціюються; в лялечки вони розгортаються, утворюючи імагінальні органи.

Важливу роль у метаморфозі відіграє жирове тіло. На личинковій стадії в ньому накопичуються поживні речовини (жири, білки, вуглеводи), що використовуються як пластичний матеріал і як джерело енергії при побудові імагінальних органів.

Метаморфоз комах відбувається під **гормональним контролем** з боку нейроендокринної системи (мал. 4). Метаморфоз регулюється нейроендокринним комплексом органів, до якого входять нейросекреторні клітини мозку, кардіальні тіла, прилеглі тіла та парна проторакальна (передньогрудна) залоза. Нейросекреторні клітини мозку виробляють проторакотропний гормон. Через довгі аксони цих клітин він надходить до кардіальних тіл, а з них – у гемолімфу. У личинок проторакотропний гормон стимулює роботу проторакальних залоз, які починають виділяти гормон линьки – екдізон (стероїд за хімічною природою). Прилеглі тіла (corpus allatum) виділяють ювенільний гормон (терпеноїд за хімічною природою). Два тропічних гормони мозку регулюють утворення ювенільного гормона: аллатостатин гальмує, а аллатотропін стимулює. Концентрація екдізону мала в періоди між линьками і висока – в період линьки; а концентрація ювенільного гормона висока протягом всієї личинкової стадії, і знижується перед линькою на імаго чи лялечку. Екдізон в периферичних тканинах перетворюється на свою активну форму – екдістерон (20-гідроксиекдізон) і впливає на клітини гіподерми, спричиняючи спочатку синтез ферментів, які розчиняють стару кутикулу, а пізніше – синтез матеріалу для побудови нової

кутикули. Крім того, екдізон стимулює ріст і диференціацію всіх тканин личинки, в тому числі,– й клітин імагінальних дисків. Але при високій концентрації ювенільного гормону екдізон не може активувати розвиток імагінальних дисків і тому стимулює лише секрецію личинкової кутикули, і линька завершується появою чергової личинкової стадії. Зниження концентрації ювенільного гормону веде до зняття блокуючого впливу на імагінальні диски, екдізон стимулює їх ріст та диференціацію, і відбувається линька личинки на лялечку (або останню личинкову стадію при неповному метаморфозі).



Мал. 4. Гормональна регуляція метаморфозу у комах.

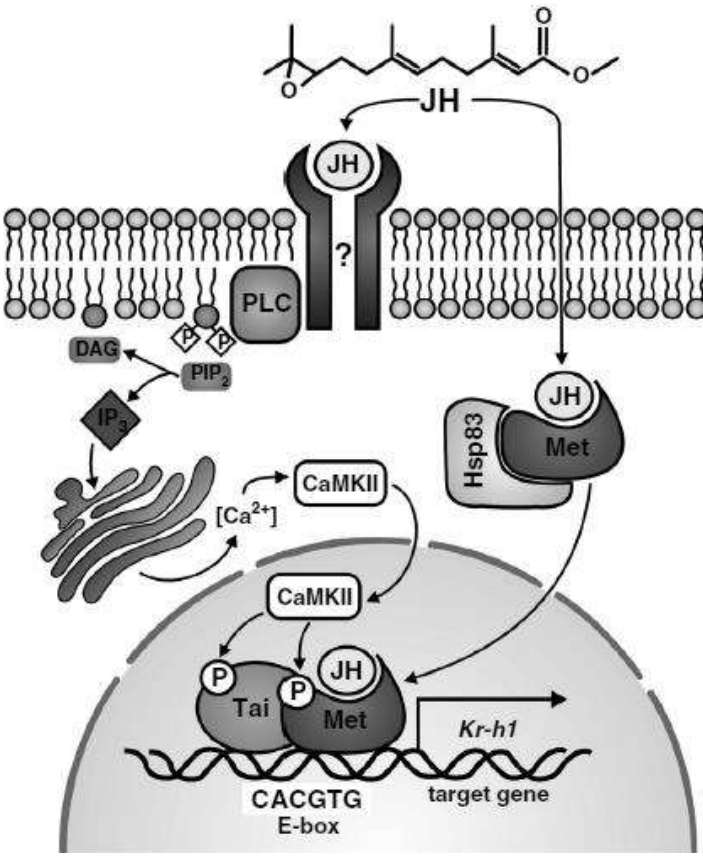
За сучасними науковими даними (представлені, наприклад, в оглядових статтях Jindra et al., 2015; Belles, 2019), на молекулярно-клітинному рівні дія екдізону та ювенільного гормона реалізується через вплив на генну експресію.

Ювенільний гормон зв’язується зі своїм рецептором, яким являється основний білок з послідовністю спіраль-петля-спіраль, названий Per-ARNT-Sim (bHLH-PAS – basic helix–loop–helix-Per-ARNT-Sim). Оскільки цей білок є толерантним до дії інсектицида метопрену, то друга назва цього білка Met-протеїн. Іншим важливим компонентом є білок Taiman, або bHLH-PAS-протеїн, який є ко-рецептором. Met-протеїн є внутрішньоклітинним рецептором для ювенільного гормона. Зв'язування ювенільного гормона з Met-протеїном запускає димеризацію Met-протеїна з його партнером білком Taiman, і отриманий комплекс індукує транскрипцію генів-мішеней. Крім того, ювенільний гормон може посилити цю відповідь, фосфорилюючи Met і Taiman через клітинну мембрану за допомогою вторинного месенджера. В цьому випадку ювенільний гормон зв’язується з рецептором на плазмалемі. Це веде до активації фосфоліпази С, яка синтезує інозитолтрифосфат, який сивільняє іони Ca2+ з ендоплазматичної сітки. Активується кальмодулін-залежна кіназа, яка і фосфорилює Met та Taiman (мал. 5).

Головним трансдуктором сигналу ювенільного гормона в клітині є транскрипційний фактор, названий Krüppel-гомолог-1 (Kr-h1). Kr-h1 був виявлений у *Drosophila melanogaster*, як ген зі структурною схожістю з геном сегментації Krüppel. Він так само має цинкові пальці з амінокислотними послідовностями, що з'єднують їх. В серії експериментів, проведених у 2008-2011 роках був доведений пригнічуючий вплив Kr-h1 на процеси метаморфозу, а також – що він є елементом реалізації гальмівного впливу ювенільного гормона.

Дія екдізону (вірніше його активної форми 20-гідроксиекдізону) реалізується через зв’язування з рецепторами екдизону (EcR). Білок EcR утворює активну молекулу, поєднуючись з білком Ultraspiracle (Usp). Далі цей комплекс мігрує в ядро, де зв’язується зі специфічними ділянками ДНК, впливаючи на експресію певних генів. Хоча в *Drosophila* існує лише один тип гена Usp і тільки один тип гена для EcR, транскрипт гена EcR може бути сплайнований щонайменше трьома різними способами з утворенням трьох

різних білків. Усі три білки EcR мають однакові домени для зв'язування 20-гідроксиекдізону та ДНК, але вони відрізняються своїми N-кінцевими доменами. Тип рецептора EcR в клітині може повідомити клітину, як діяти, коли вона отримує гормональний сигнал. Наприклад, строго личинкові тканини та нейрони, які гинуть при впливі 20-гідроксиекдізону, характеризуються великою кількістю EcR-B1 форми рецептора екдізону. Імагінальні диски та нейрони, що диференціюються, демонструють перевагу ізоформи EcR-A. Тому можливо, що різні рецептори активують різні набори генів, коли вони зв'язуються з 20-гідроксиекдізоном.



Мал. 5. Молекулярно-клітинний механізм дії ювенільного гормона (за Jindra et al., 2015): JH – ювенільний гормон, PLC – фосфоліпаза C, DAG – диацилгліцерол, IP3 – інозитол-3-фосфат, CaMKII – кальмодулін-залежна протеїнкіназа, Hsp83 – білок-переносник комплексу у ядро.

Одним з генів, які реагують на дію екдізону є ген E93, що

експресується на пізній передлялечковій стадії та на стадії лялечки у *Drosophila melanogaster*. Дія E93 при метаморфозі не обмежується регуляцією дегенераційних процесів, він також грає морфогенетичну роль. Отримані результати свідчать про те, що E93 контролює відповідь багатьох інших генів-мішеней, що потрібні для формотворчих процесів під час метаморфозу. У 2014 році було показано, що експресія E93 в неповнолітніх німфах *B. germanica* інгібується фактором транскрипції Kr-h1, тим самим розкриваючи основний механізм, за допомогою якого ювенільний гормон пригнічує метаморфоз, що отримав назву шляху MEKRE93.

Таким чином, ювенільний гормон діє через свій рецептор Met-Taiman, щоб викликати експресію Kr-h1. Kr-h1 пригнічує експресію E93. Зниження вироблення ювенільного гормона на кінцевій ювенальній стадії зупиняє експресію Kr-h1. E93 стає дерепресованим, тим самим запускаючи морфогенез по перетворенню на дорослу стадію.

При значній подібності, є деяка відмінність в регуляції метаморфозу у комах з неповним та повним перетворенням. Основна відмінність регуляції метаморфозу між ними полягає в регулюванні та функції Broad-комплексу (BR-C), який є групою факторів транскрипції з цинковими пальцями. У комах з неповним перетворенням BR-C в основному бере участь у сприянні росту первинних крил. У 2013-2019 роках встановлено: 1) що експресія BR-C індукується ювенільним гормоном та Kr-h1 під час ювенільних стадій; 2) що BR-C пригнічується за допомогою E93 при метаморфічному переході; 3) що BR-C і Kr-h1 реципрокно активуються. У комах з повним перетворенням BR-C запускає формування стадії лялечки, а ювенільний гормон інгібує експресію BR-C під час личинкових стадій і стимулює після перетворення на лялечку. У 2019 році Chafino et al. показали, що E93 бере участь у запуску стадії лялечки, оскільки це сприяє експресії BR-C у *T. castaneum*. Ці дані вказують на те, що шлях MEKRE93 зберігається у комах з повним перетворенням, але до первинної схеми регуляції, притаманної комахам з неповним перетворенням, додається контур взаємодії E93/BR-C під час

еволюційного переходу від геміметаболії до голометаболії.

Особливості метаморфозу у нижчих хордових.

У ланцетника у личинки прориваються ротовий і анальний отвори, зяброві щілини, формується атріальна порожнина. Личинка веде вільноплаваючий спосіб життя. Пізніше вона опускається на дно, навколо рота формуються щупальця, закладаються гонади і утворюється молодий ланцетник.

У асцидій личинки складаються з розширеного переднього кінця і хвоста. В хвості знаходяться, головним чином, личинкові органи. До них відносяться: хорда, нервова трубка з переднім розширенням, вічко, статоліт, м'язові стрічки по боках від хорди, прикріплювальний апарат (знаходиться на передньому кінці тіла). Дефінітивні органи знаходяться в тулубовій частині; це зачатки дихального апарата, покривів, травної системи, серця, ротовий і клоакальний сифони (на спинній частині). Дефінітивні органи недорозвинені в личинки. Личинки не живляться і служать для розселення. Через деякий час (від кількох годин до кількох діб) личинка прикріплюється до субстрату переднім кінцем, хвіст з личинковими органами редукується, дефінітивні органи дозрівають і утворюється молода асцидія. Таким чином, метаморфоз у асцидій веде до спрощення організації у зв'язку з переходом до сидячого способу життя, тобто, личинка має більш складну будову, ніж доросла асцидія. Такий тип метаморфозу називається некробіотичним.

У круглоротих у міксин розвиток прямий, а **у міног** – з метаморфозом. Личинка міног називається піскорийка або піщанка. У неї рот не одразу сполучений з кишечником; прорив дна стомодеума відбувається вже у постембріональний період. Зяброві щілини стають наскрізними отворами глотки, утворюються зяброві складки. Очі спочатку недорозвинені. В якості органа виділення служить пронефрос, який пізніше замінюється на

мезонефрос. В ході метаморфозу відбувається відокремлення щитоподібної залози від кишечника. Розростається гіпофіз. Збільшуються очі. Розростається ротова частина голови, утворюються рогові зуби. Передній відділ кишечника набуває дефінітивного вигляду: утворюються один над одним два відділи: зябровий і стравохід. Зникає жовчний міхур. Диференціюється хрящова тканина частин черепа. Єдиний плавець диференціюється на спинний, хвостовий і черевний.

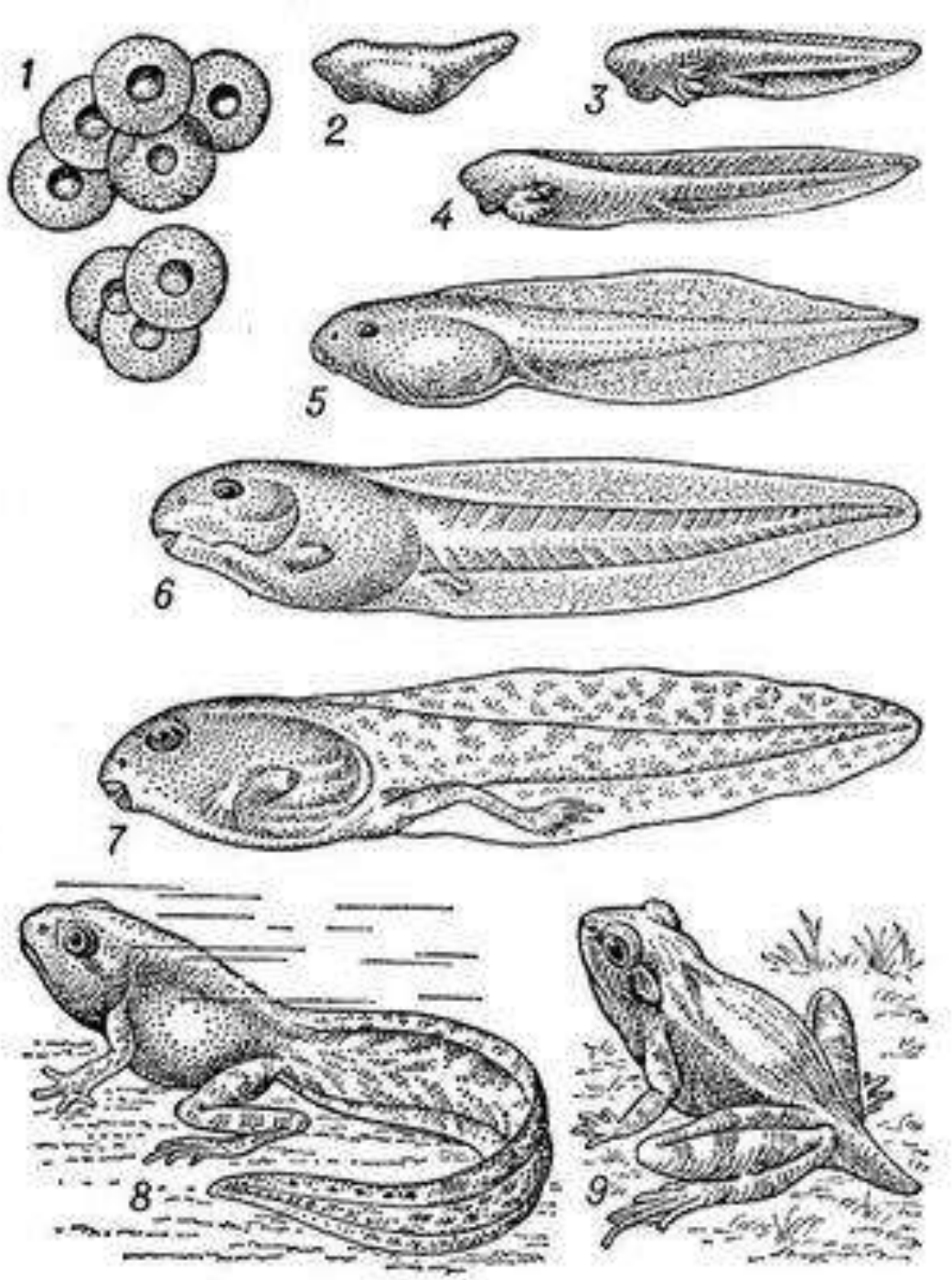
У риб: У хрящових риб розвиток прямий, тобто, з яйця виходить особина, схожа на дорослу; до того ж у частини хрящових риб є живонародження.

У кісткових риб з яйця виходить личинка, яка після метаморфозу перетворюється на малька. У личинки є жовточний мішок, парні плавці знаходяться в зачатковому стані, а по спинній і черевній стороні тіла тягнеться неперервна єдина плавцева складка. Пізніше жовточний мішок розсмоктується; а єдина плавцева складка поділяється на відповідні плавці. Личинковий період завершується, коли формуються всі плавці, а тіло вкривається лускою. Внутрішнє запліднення та живонародження поширені у кісткових риб дуже рідко.

Метаморфоз у амфібій та його нейроендокринна регуляція.

У амфібій метаморфоз вивчений особливо ретельно. У хвостатих амфібій **морфо-фізіологічні зміни** менші, ніж у безхвостих. У хвостатих амфібій в ході метаморфозу відбувається резорбція хвостового плавця, зникнення зовнішніх зябер, зміни в будові шкіри, у вісцеральному скелеті, формуються легені, перебудовується відповідним чином кровоносна система.

У безхвостих амфібій зміни дуже великі (мал. 6). Ще у пуголовків зовнішні зябра замінюються внутрішніми. В ході метаморфозу внутрішні зябра зникають, редукуються зяброві дуги, розвиваються легені. З’являються зачатки задніх ніг біля основи хвоста, а пізніше позаду зябрових дуг –



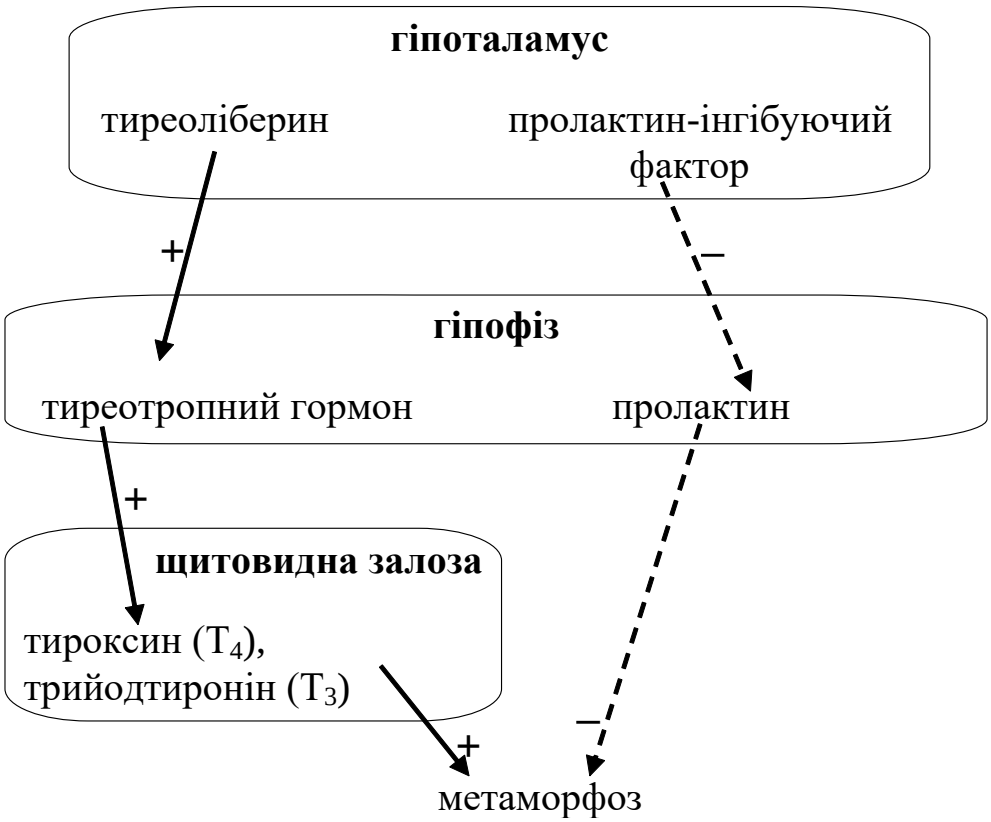
Мал. 6. Стадії розвитку безхвостої амфібії (за Банніковим): 1 – ікра; 2 – пуголовок в момент виходу з ікринки; 3 – розвиток плавців та зовнішніх зябер; 4 – максимальний розвиток зовнішніх зябер; 5 – зникнення зовнішніх зябер, поява внутрішніх зябер; 6 – поява задніх кінцівок; 7 – поява передніх кінцівок, рухливість задніх кінцівок; 8 – вивільнення передніх кінцівок, метаморфоз ротового апарату, початок резорбції хвоста; 9 – вихід на сушу.

зачатки передніх ніг. Редукується хвіст. Змінюється будова шкіри, з'являються шкірні залози. Рогові зуби, якими пуголовок зішкрябував рослинну їжу, редукуються. Змінюється форма рота. Розвиваються м'язи язика. У зв'язку з переходом від рослинної до тваринної їжі вкорочується кишечник. В скелеті відбувається окостеніння хрящів й утворення накладних кісток. Відбуваються зміни в органах чуття: редукується бічна лінія, розвивається середнє вухо й барабанна перетинка, йде диференціація ока (очі зміщуються з боків у фронтальну площину, виникає мигальна перетинка й повіки, зоровий пігмент порфіропсин (A_2-) (характерний для прісноводних істот) замінюється на родопсин (A_1-) (характерний для сухопутних і морських істот)). Змінюються властивості гемоглобіну: у пуголовків гемоглобін приєднує O_2 швидше і міцніше, а віддає повільніше, ніж у дорослих жаб; з'являється ефект Бора. У видільній системі відбувається зміна від виділення аміаку (у пуголовків) до виділення сечовини (у жаб); у зв'язку з цим в печінці синтезуються ферменти циклу сечовини.

Метаморфоз у амфібій **регулюється** гормонами гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи та пролактином (мал. 7). Гормони щитоподібної залози (трийотиронін і тироксин) стимулюють метаморфоз. Пролактин є свого роду личинковим гормоном, який стимулює личинковий ріст і гальмує метаморфоз. Гіпоталамус виробляє тиреоліберин, який стимулює утворення тиреотропного гормона в гіпофізі. Тиреотропний гормон стимулює утворення трийодтироніну та тироксину щитоподібною залозою. В гіпоталамусі також виробляється пролактин-інгібуючий фактор, який гальмує утворення пролактину гіпофізом (мал. 7).

У пуголовків гіпоталамус недорозвинутий. Тому він виробляє мало тиреоліберину, що веде до виділення малої кількості тиреотропного гормона, і, як наслідок, до утворення малої кількості тироксину і трийодтироніну. Внаслідок тої ж таки недорозвинутості гіпоталамуса, він виділяє мало пролактин-інгібуючого фактора, що веде до утворення великої кількості пролактину. Тому стимулюється личинковий ріст і гальмується метаморфоз.

З розвитком гіпоталамуса він починає виробляти все більше тиреоліберину і пролактин-інгібуючого фактора, що веде до утворення все більшої кількості тироксину і трийодтироніну і все меншої кількості пролактину. В кінці кінців концентрація пролактину падає нижче певного порогового рівня, а концентрація гормонів щитоподібної залози піднімається вище певного порогового рівня, що призводить до запуску процесів метаморфозу. Тиреоїдні гормони впливають на клітини-мішені на рівні транскрипції (тобто, впливають безпосередньо на синтез іРНК). Реакція тканин на дію цих гормонів специфічна: одні гинуть, дегенерують, інші – не реагують, ще одні – активуються. Така специфічність є властивістю реагуючої тканини.



Мал. 7. Гормональна регуляція метаморфозу в амфібій.

Дія тиреоїдних гормонів у пуголовків реалізується через тиреоїдні рецептори. Відомо два основних класи тиреоїдних рецепторів (TR): TR-α і TR-β. Ці рецептори димеризуються з Х-рецепторами ретиноєвої кислоти

(RXR), яких є три ізоформи: RXR-α, RXR-β, RXR-γ. Димер TR-RXR у незв’язаному стані є репресором транскрипції. Коли тиреоїдні гормони (перш за все, трийодтиронін) зв’язуються з рецептором, то димер TR-RXR від’єднується від гена і заміщується активатором транскрипції (наприклад, HAT). В результаті активуються гени, які до цього були заблоковані димером TR-RXR. Вважається, що TR-α опосередковує ранні події метаморфозу, які є, головним чином, програмами росту. Коли концентрація тиреоїдних гормонів достатньо висока, вона викликає утворення TR-β, що сприяє пізнім змінам, пов'язаним зі смертю та реконструкцією. Є ряд даних про забезпечення гетерохронності подій при метаморфозі. Клітини кінцівок та мозку, які спонукаються до реплікації, мають високий конститутивний рівень TR-α, RXR-α та ферменту дейодинази типу D2 (перетворює тироксин на трийодтиронін). Місцева конверсія тироксину в активний гормон трийодтиронін, каталізована D2, відіграє роль у чутливості кінцівки та мозку до низьких рівнів циркулюючих тиреоїдних гормонів. Клітини хвоста мають низькі концентрації тиреоїдних рецепторів і не виявляють активності дейодинази типу D2 до метаморфного клімаксу. Додатково низька конститутивна експресія дейодинази типу D3 (перетворює трийодтиронін у неактивний дийодтиронін) протягом усього періоду росту хвоста пуголовка допомагає захистити його від постійно зростаючих ендогенних рівнів тиреоїдних гормонів. В момент кульмінації метаморфозу в хвості спостерігається різке падіння активності дейодинази типу D3 та швидке зростання дейодинази типу D2 і рецептора TR-β. Усі ці фактори відіграють певну роль у термінах розсмоктування хвоста. Висока концентрація тиреоїдних гормонів, що виникає при метаморфному клімаксі, стимулює синтез дейодинази типу D2 у тканинах та органах пізнього реагування (хвіст, кишечник та передня частка гіпофіза).

В ході метаморфозу повинна бути забезпечена певна послідовність змін (наприклад, розвиток кінцівок повинен відбутися раніше, ніж редукція звоста, а не навпаки); ймовірно, що це досягається за рахунок того, що різні

тканини реагують на різні порогові концентрації тиреоїдних гормонів. Кількість тиреоїдних рецепторів, ендогенна концентрація тиреоїдних гормонів, диференційна локалізація та активність дейодиназ, які синтезують та інактивують тиреоїдні гормони, відіграють важливу роль у термінах метаморфних подій у різних частинах тіла пуголовка.

Особливості раннього постембріонального онтогенезу та періоду дитинства у людини.

Серцево-судинна та кровоносна системи в дитинстві.

В **серці** до двох років відмічається швидкий ріст волокон, збільшується їх товщина, об'єм ядер, кількість міофібрил, більш чіткою стає поперечна посмугованість. Волокна міокарду розміщені досить рідко. Сполучної тканини й жирових клітин мало. Від 2 до 10 років продовжується ріст серцевого м'яза, головним чином, циркулярного шару міокарда. До 5-6 років помітно збільшується кількість сполучної тканини; починається формування судинної системи серця магістрального типу; посилюється еластичний апарат серця; в ендокарді формується гладком'язовий шар.

В **кровоносних судинах** по мірі росту дитини зростає їх діаметр, площа просвіту, товщина стінок, довжина. У дітей рівень відгалуження артеріальних гілок від магістральних артерій, як правило, знаходиться проксимальніше, а кути, під якими відходять ці гілки, є більшими, ніж у дорослих. Пропорційно росту тіла змінюється топографія кровоносних судин. Після народження зростає кількість анастомозів, а також,– кількість судин на одиницю об'єму органа.

Кров: У дітей більша схильність до широких коливань гематологічних показників. При народженні кількість еритроцитів становить 4,5-6,0 млн. / 1 мм^3; в перші години після народження їх кількість зростає до 5,0-7,0 млн. / 1 мм^3. Далі кількість еритроцитів починає знижуватись і досягає норми дорослого у 10-14-денному віці. Подальше зниження кількості

еритроцитів веде до їх падіння нижче норми, характерної для дорослої людини; мінімальні значання спостерігаються у 3-6-місячному віці (фізіологічна анемія). Після цього кількість еритроцитів починає зростати і остаточно стає такою як у дорослої людини у період статевого дозрівання. В перші дні після народження спостерігається багато ретикулоцитів, зустрічаються навіть ядерні попередники еритроцитів.

Кількість гемоглобіну також зазнає коливань, дещо корелюючи з динамікою кількості еритроцитів. В перші години після народження кількість гемоглобіну підвищена і становить 115-120 % від норми дорослого. Цей показник залишається високим в перші 2-3 доби, а потім знижується, досягаючи норми дорослого в 14-30-денному віці. Потім концентрація гемоглобіну продовжує падати і в 1-2-річному віці становить 65-70 % від норми дорослого. Остаточно норми дорослого кількість гемоглобіну досягає при статевому дозріванні. У новонароджених приблизно 20 % гемоглобіну F, який має більшу спорідненість до кисню. Його кількість поступово знижується і у віці 4-5 років становить приблизно 2 %.

Динаміка кількості лейкоцитів є наступною: 10-30 тис. / 1 мм^3 у новонародженого, швидке падіння до 15 тис. / 1 мм^3 в перші 1-2 дні, падіння до 9-12 тис. / 1 мм^3 на 5-12 добу, повільне зниження до норми – до 14-15 років. В дитинстві також відбуваються цікаві коливання процентного вмісту лейкоцитів (нейтрофілів та лімфоцитів). У дорослої людини, як відомо, процентний вміст нейтрофілів приблизно 65 %, а процентний вміст лімфоцитів приблизно 25-30 %. Таким самим є процентний вміст цих різновидів лейкоцитів і в новонародженого. Як зазначено вище, перед родами в кров немовляти викидається підвищена кількість лейкоцитів. Серед них домінують нейтрофіли, оскільки саме нейтрофіли є первинною ланкою захисту від різних інфекцій. Проте далі кількість нейтрофілів знижується, а кількість лімфоцитів зростає і в 4-денному віці їх стає приблизно по 50 %. Подальше зниження кількості нейтрофілів і зростання кількості лімфоцитів веде до того, що в 1-2-річному віці процентний вміст нейтрофілів знижується

до 25-30 %, а процентний вміст лімфоцитів зростає приблизно до 65 %. Такі зміни стаються внаслідок різного терміну життя нейтрофілів та лімфоцитів. Нейтрофіли мають короткий час життя: до 1 доби в крові і 7-8 діб у периферичних тканинах. В той же час, лімфоцити мають час життя від 100 днів до кількох років. Саме ця різниця в часі життя веде до того, що більшість нейтрофілів гине значно швидше, ніж лімфоцити, і настає вирівнювання їх процентного вмісту. Потім кількість нейтрофілів починає зростати, а кількість лімфоцитів знижуватись, і у 4-5-річному віці цих клітин знову стає приблизно по 50 %. На момент статевого дозрівання процентний вміст нейтрофілів та лімфоцитів досягає значень, характерних для дорослого.

У новонароджених **червоний кістковий мозок** є в трубчастих і в плоских кістках. З ростом кісток збільшується й об'єм червоного кісткового мозку. З 6-місячного віку йде інтенсивне заміщення червоного кісткового мозку жовтим (жировим) кістковим мозком. До 14-15 років червоний кістковий мозок залишається тільки в плоских кістках, ребрах, грудині, хребцях. У дітей більше, ніж у дорослих частка лімфоїдного ростка кровотворення. В дітей є схильність до формування осередків кровотворення поза межами червоного кісткового мозку.

Тимус у новонародженого досить добре розвинутий. Коркова речовина переважає над мозковою, в мозковій речовині є чимало тілець Гассаля. В подальшому кора зменшується, мозкова речовина зростає, збільшується кількість тілець Гассаля. Маса тимуса зростає до 10 років і є більш-менш стабільною у віці від 10 до 15 років. Однак вже в 10-річному віці з'являються ознаки інволюції, а в 16 років маса тимуса починає знижуватись. Знижується об'єм кори, зменшується кількість тілець Гассаля, вони інколи кальцифікуються, зростає кількість жирових клітин. Після повної інволюції від тимуса залишається жирове тіло. Проте лімфоїдна тканина тимуса не зникає повністю навіть до старечого віку. У новонародженого сполучна тканина складає 7 %, а у 50-річного – до 90 %.

В **селезінці** в перші роки життя йде диференціація лімфоїдної тканини.

Посилення лімфопоезу триває до 10-12-річного віку. Спочатку зростає, а після 20 років зменшується кількість білої пульпи, розвиваються вторинні фолікули, йдуть гістогенетичні процеси в капсулі, трабекулах і судинах.

Лімфовузли закладаються в різний час, а тому ступінь їх розвитку неоднаковий. В перші 2 роки відбувається оформлення фолікулярного апарату, в 4-8 років – розвиток лімфоїдної тканини й новоутворення фолікулів. Диференціація лімфовузлів закінчується приблизно у 12 років.

Досить розвинутою у дітей є лімфоїдна тканина у мигдалинах та у лімфоїдних фолікулах кишково-шлункового тракту. У піднебінній мигдалині найбільше лімфоїдних вузликів спостерігається у віці від 2 до 16 років, а сполусна тканина інтенсивно розростається у 25-30 років. Глоточна мигдалина нмаксимально розвинута у 8-20 років і зменшується після 30 років. Трубна мигдалина максимально розвинута у 4-7 років. Кількість лімфоїдних фолікулів кишково-шлункового тракту висока у 12-16 років, і зменшується, починаючи з юнацького віку.

Травна система в дитинстві.

В **язику** у віці від 4 місяців до 5 років у зв’язку зі зміною харчування та великою кількістю дотикових відчуттів спостерігається бурхливий розвиток всіх структур, особливо, сосочків. Після 10 років новоутворення структур не відбувається, а йде лише їх ріст.

Зуби: У 6-8 місяців після народження починається прорізування молочних зубів. При цьому корені тільки починають розвиватися; вони закінчують свій розвиток через 1-2 роки. Першими прорізуються різці (у 6-8 місяців), останніми – другі корінні (у 1,5-2 роки). Спочатку прорізуються нижні зуби, потім відповідні верхні. Зачатки постійних зубів починають виникати на 5 місяці ембріогенезу у вигляді потовщень зубної пластинки. Відділяється перший моляр. Інші зуби відособлюються значно пізніше: другий моляр – у 5-місячному віці, третій моляр – у 4 роки. Постійні зуби прорізуються: 1 моляр – у 7-8 років, різці – у 8-9 років, 1 премоляр – у 10-16

років, потім – ікло, 2 премоляр, 2 моляр, у 18-30 років прорізується 3 моляр (зуб "мудрості"). При прорізуванні постійних зубів у молочних зубів розсмоктуються корені, пульпа атрофується, коронки відпадають.

Слинні залози у новонароджених недорозвинуті функціонально, не дивлячись на морфологічну зрілість, слини утворюється мало. З 4-6 місяця кількість утворення слини значно зростає. В перші 2 роки наростає залозиста маса залоз, приблизно до 15-річного віку збільшуються вивідні протоки.

В **стравоході** новонародженого епітелій багатошаровий, складок немає, слизова оболонка тонка, слизові залози та м'язові шари розвинуті слабо. Поздовжні складки з'являються у 2-2,5 роки. Остаточного розвитку стравохід досягає в 14 років.

У **шлунку** новонародженого слабо розвинуте дно. Він має веретеновидну форму. В перший рік життя шлунок видовжується, а у віці 7-11 років набуває форми, як у дорослої людини. До 1 року шлунок займає горизонтальне положення, а коли дитина починає ходити, то шлунок займає більш вертикальне положення. По мірі росту дитини шлунок опускається. Так, у новонародженого вхідний отвір шлунка знаходиться на рівні 8-9 грудного хребця, у 7 років – на рівні 11-12 грудного хребця, а у дорослого – між 12 грудним і 1 поперековим хребцем. Також змінюється анатомічне положення шлунка. У новонародженого кардія, дно і частина тіла шлунка знаходяться у лівому під ребер'ї і прикриті лівою часткою печінки. Велика кривизна шлунка прилягає до поперечної частини ободової кишки. Зі зменшенням лівої частки печінки шлунок наближається до передньої черевної стінки і зміщується в надчеревну область. Об'єм шлунка у новонародженого становить 50 $см^3$, на кінець першого року життя – 200-250 $см^3$, в 2 роки – ≈500 $см^3$, у 3 роки – 580-680 $см^3$, у 4 роки – ≈750 $см^3$, у 12 років – 1300-1500 $см^3$. Слабо розвинений сфінктер вхідної частини, що сприяє легкому зригуванню. Слизова оболонка відносно товста, складки високі. М'язова оболонка розвинута слабо або помірно. Остаточний розвиток шлунка настає в 10-12 років.

Тонка кишка у новонародженого має довжину 1,2-2,8 м. Кишечник росте у довжину, особливо сильно в перший рік життя, коли кишечник збільшується в 2,5 рази. Довжини дорослого (5-6 м) тонка кишка досягає у 10 років. Йде утворення поперечних складок, опускаються петлі тонкого кишечника. Дванадцятипала кишка розміщена дещо вище, у ній слабо розвинуті дуоденальні залози. В ранньому дитинстві слабо розвинуті складки, м'язова оболонка, залози. Ворсини багаточисельні. Інтенсивний ріст всіх структур тонкої кишки відбувається до 3 років. В подальшому ріст сповільнюється, а у 10-15 років знову посилюється. Формується клапан між тонким і товстим кишечником.

Товста кишка у новонародженого коротка, близько 65 см. Гаустри (випини) і сальникові відростки відсутні. Гаустри з'являються на 6 місяці життя, а сальникові відростки – на 2 році життя, і остаточно формуються до 6-7 років. Сліпа кишка у новонародженого коротка (1,5 см) і розміщена вище крила клубової кістки (одна з тазових кісток). У праву клубову ямку сліпа кишка опускається у середині підліткового віку (у 14 років). Типову для дорослого форму сліпа кишка набуває у 7-10 років. Йде утворення поперечних складок. В ранньому дитинстві слабо розвинуті складки, ворсинки, м'язова оболонка.

Печінка за відносною вагою в 2,5 рази більша, ніж у дорослого. Вона займає близько половини черевної порожнини. Ліва частка печінки за розмірами дорівнює правій частці або навіть перевищує її. В периваскулярних просторах є ще поодинокі кровотворні клітини. Якщо ж в печінці спостерігаються великі осередки кровотворення, то це є ознакою незрілості новонародженого. У дітей печінка рухлива, її положення відносно легко змінюється при зміні положення тіла. В печінці у дитинстві йде перебудова судинної системи. Розвиваються печінкові частки. Розвиток печінки закінчується в 10 років.

Підшлункова залоза у новонародженого має довжину лише 4-5 см і масу 2-3 г. Вона за структурою далека від дефінітивної, але швидко дозріває

(приблизно до 2-місячного віку). Зростають і компактизуються частки залози. Далі відбувається ріст залози за рахунок збільшення кількості ацинусів та розмірів секреторних клітин. Острівці Лангерганса розвинуті добре одразу після народження. Підшлункова залоза у новонародженого відносно рухлива; топографічні взаємовідносини з сусідніми органами встановлюються в перші роки життя.

Дихальна система в дитинстві.

Легені у новонародженого конусовидної форми. Бронхіальне дерево в основному сформоване. При народженні з першим дихальними рухами відбувається розширення легенів і розправлення альвеол за рахунок заповнення їх повітрям. В результаті легені змінюють свою густину і стають легшими за воду. В дитинстві спостерігається ріст бронхіального дерева. Легеневі ацинуси у новонародженого мають невелику кількість альвеол. До 2 років йде диференціація первинних ацинусів. У 2-4-річному віці розвиваються м'язові оболонки бронхів і перибронхіальна тканина. В 4-7 років формується дефінітивний ацинус. В 7-12 років йде ріст легенів. Протягом 1 року життя трубчаста структура легенів диференціюється в альвеолярну. Протягом другого року життя і пізніше ацинус росте за рахунок появи нових альвеолярних ходів та утворення нових альвеол у стінках вже наявних альвеолярних ходів. Утворення нових розгалужень альвеолярних ходів закінчується до 7-9 років, а самих легеневих альвеол – до 12-15 років. Повністю легенева паренхіма завершує свій розвиток у 15-25 років.

Порожнина носа у новонародженого низька і вузька. Носові раковини відносно товсті. Носові ходи розвинуті слабо. Хоани низькі. Спільний носовий хід є вільним. У 6-місячному віці формується середній носовий хід, у 2 роки – нижній носовий хід, а після 2 років – верхній носовий хід. Із навколоносових пазух у новонароджених є лише слабкорозвинута верхньощелепна. Лобна пазуха формується на 2 році життя, клиновидна – на 3 році, комірки решітчастої кістки – у 3-6 років. У 14 років навколоносові

пазухи стають схожими на пазухи дорослої людини.

Гортань у новонародженого коротка, широка, воронковидна. Вона розміщена вище, ніж у дорослого: на рівні 2-4 хребців. Виступ гортані відсутнійВнаслідок високого розміщення гортані у дітей грудного віку надгортанник знаходиться трохи вище кореня язика. Тому при ковтанні їжа обходить надгортанник по боках. В результаті дитина може дихати і їсти чи пити одночасно, що має важливе значення при годуванні грудьми. Вхід у гортань відносно ширший, голосова щілина знаходиться високо. Голосова щілина помітно збільшується у перші 3 роки життя, і потім під час статевого дозрівання. М'язи гортані розвинуті слабо. Гортань швидко росте в перші 4 роки життя, і потім під час тсатевого дозрівання. По мірі росту вона опускається. Статеві відмінності гортані спочатку відсутні. Гортань стає більшою у хлопців починаючи з 6-7 років, а у 10-12 років у хлопців стає помітним виступ гортані.

Трахея і головні бронхи у новонародженого короткі. Слизова оболонка тонка, ніжна; залози розвинуті слабо. Трахея швидко росте в перші 6 місяців життя, і потім під час статевого дозрівання.

Видільна система в дитинстві.

Нирка у новонароджених є недозрілою у морфо-функціональному відношенні. Вона має бугристий вигляд і дольчасту будову, яка зникає приблизно у 2-3-річному віці. Нирка у новонародженого має довжину 4 см і масу 12 г.

Клубочкова фільтрація у новонароджених становить 30-40 % від норми дорослих, і стає 100 %-ною приблизно у 2 роки. В перші дні після народження немає достатньої здатності концентрувати сечу, відсутня вибіркова реабсорбція води, а тому зростає потреба у воді. Здатність до зворотнього всмоктування глюкози формується до початку 2 року життя, а тому глюкозурія може виникнути при порівняно невеликому навантаженні дитини глюкозою. Реабсорбція іонів Na^+ більш ефективна, ніж у дорослого,

звідси легка можливість виникнення набряків.

В 1 рік життя нирка активно росте. Коркова речовина росте швидше за мозкову речовину; тому товщина коркової речовини у дорослого порівняно з новонародженим збільшується у 4 рази, а товщина мозкової речовини – лише у 2 рази. Маса коркової речовини збільшується за рахунок росту звивистих канальців та висхідних частин петель нефронів. Збільшується також розмір клубочків, довжина канальців. Відбувається сплощення епітелію вісцерального листка капсули, проникнення її між капілярними петлями клубочка, що сприяє більш оптимальним умовам для фільтрації сечі. Фіброзна капсула нирки стає добре помітною на 5 рік життя. Жирова навколо ниркова тканина починає формуватися в період першого дитинства, поступово потовщуючись.

З віком змінюється також топографія нирок. У новонародженого верхній край нирки лежить на рівні верхнього краю 12 грудного хребця. Протягом всього онтогенезу права нирка лежить дещо нижче лівої нирки. Морфологічне дозрівання нирки закінчується в 5-7 років.

Сечоводи у новонародженого є звивистими. Слабо розвинута м’язова оболонка.

Сечовий міхур у новонародженого веретеновидний, в перші роки життя – грушовидний, у підлітків набуває форму дорослого. Ємність сечового міхура у новонароджених становить 50-80 мл, у 5 років – 180 мл, у 13 років – 250 мл. Циркулярний шар м’язової оболонки виражений слабо. Слизова оболонка розвинута добре. Складки наявні. Відбувається також опускання дна сечового міхура.

Шкіра в дитинстві.

В шкірі зміни протягом дитинства незначні.

Ендокринна система в період дитинства.

Ендокринні залози формуються і починають функціонувати ще в

ембріогенезі, впливаючи на ріст і розвиток плоду. Тому на момент народження ендокринна система є достатньо розвинутою. В період дитинства ендокринна система грає дуже важливу роль у процесах росту й розвитку дитини. Особливо важливою є роль гормону росту, тиреоїдних гормонів, інсуліну, а з початком статевого дозрівання – ще й статевих гормонів.

Морфологічно **гіпоталамо-гіпофізарна система** зріла вже у новонародженого, але остаточне формування функціональних зв'язків між нею та периферичними залозами відбувається у постембріональний період. Клітини задньої частки гіпофіза дозрівають на 1 році життя. Високим в перші 3-5 років життя є рівень гормона росту.

В **епіфізі** протягом дитинства зменшується кількість темних клітин, зникає дольчастість, із світлих клітин продовжується формування нових пінеалоцитів.

Щитоподібна залоза має практично дефінітивну будову. Максимальна активність цієї залози спостерігається у 15-16 років. Тиреоїдні гормони важливі для фізичного, розумового та статевого розвитку; їх нестача (особливо у 3-6 років) може призвести до кретинізму.

Паращитоподібна залоза має практично дефінітивну будову. Максимальна активність цієї залози спостерігається в перші 7 років життя, особливо – в перші 2 роки. В паращитоподібній залозі у 6-7 років з'являються перші оксифільні клітини, а в 10 років – перші жирові клітини.

В **надниркаx** в перші 3 тижні інтенсивно зменшується внутрішня частина кори (зародкова зона). За рахунок цього зменшується маса надниркиків приблизно в 2 рази. Пучкова зона зростає, сітчаста зона зменшується (цей процес триває приблизно до 1 року). Зростає маса мозкової речовини (приблизно до 10-річного віку).

Нервова система в період дитинства.

Тверда мозкова оболонка у новонародженого тонка, зрощена з кістками черепа; її синусоїдні судини тонкі широкі. Дозріває до стану дорослого у 10

років. Павутинна і м’яка оболонки тонкі ніжні. Підпавутинний простір відносно великий.

Відбувається процес мієлінізації нервових волокон. У головному мозкові цей процес триває до 1-1,5-річного віку, у спинному мозкові – до 2-3-річного віку. У 3-річному віці основна частина волокон вже мієлінізована. Проте окремі волокна проходять процес мієлінізації до 6 років. Відносно пізно завершують процес мієлінізації тангенціальні волокна кори півкуль головного мозку (до 30-40 років). Першими мієлінізуються волокна спинномозкових нервів, потім волокна провідних шляхів спинного мозку і стовбура головного мозку. Також спочатку мієлінізуються рухові нервові волокна, а потім чутливі. У процесі мієлінізації іонні канали концентруються в області перехватів Ранв’є. Підвищується збудливість і рухливість нервових волокон. Так, у новонароджених нерв може проводити 4-10 нервових імпульсів за секунду, а у дорослих – 300-1000 імпульсів за секунду.

Формуються гальмівні механізми (за рахунок розвитку гальмівних нейронів). Розвиток гальмівних механізмів суттєво підвищує здатність до концентрації збудження, обмежує його іррадіацію. В результаті безумовні рефлекси стають більш точними і локалізованими.

Спинний мозок: У новонародженого спинний мозок має довжину 14 см і масу 5,5 г. Він закінчується на рівні 3-го поперекового хребця (у дорослого – на рівні 2-го поперекового хребця). В результаті подовжуються корінці спинномозкових нервів; вони починають йти косо, а у нижніх відділах – вертикально. Остаточно формується "кінський хвіст" за рахунок корінців спинномозкових нервів крижового відділу. У новонародженого спинномозковий канал ширший, ніж у дорослого. Зменшення його ширини відбувається в перші 1-2 роки за рахунок розростання сірої і білої речовини, причому біла речовина наростає швидше, ніж сіра.

Головний мозок: Головний мозок у дитини непропорційно великий, він має масу 300-400 г, що становить 1/8 маси тіла, в той час як у дорослого маса мозку складає 1/40 маси тіла. До кінця 1 року життя маса головного

мозку подвоюється, а до 3-4-річного віку – потроюється. Після 7 років головний мозок росте повільно.

Після народження продовжується подальше формування ядер головного мозку, розпочате ще в ембріональний період. У новонародженого краще розвинуті філогенетично старі відділи головного мозку.

Так, практично всі ядра стовбура мозку вже добре розвинуті, а відростки їхніх нейронів вже мієлінізовані.

Структури середнього мозку недорозвинуті. Червоне ядро і чорна субстанція дозрівають у постембріональний період, формуючи нисхідні провідні шляхи екстрапірамідної системи.

Проміжний мозок розвинутий відносно добре. На момент народження вже сформовані всі неспецифічні і специфічні ядра таламуса, завдяки чому розвинуті всі види чутливості. Становлення асоціативних ядер відбувається у постембріональний період і пов'язане з розвитком асоціативної зони кори півкуль. Процес розвитку ядер таламуса закінчується приблизно до 13 років. Структури гіпоталамуса ровинуті недостатньо. А тому недосконалими є механізми терморегуляції та регуляції обміннних процесів. Більшість ядер гіпоталамуса стає повністю розвинутими до 2-3-річного віку, проте їх остаточне функціональне дозрівання відбувається до 15-16 років.

Мозочок у новонароджених з неглибокими борознами, до 3-місячного віку зберігається зародковий шар. Далі йде диференціація елементів мозочка (приблизно до 1 року), зменшується частка білої речовини і зростає частка сірої речовини. Маса мозочка до 5-місячного віку збільшується у 3 рази, а до 9-місячного – у 4 рази. Дитина може стояти і починає ходити. У 7 років маса мозочка досягає нижньої межі дорослого. Також інтенсивно структури мозочка розвиваються в період статевого дозрівання.

В корі великих півкуль у новонароджених нервові клітини лежать порівняно близько одна від одної і розміщені не тільки на поверхні півкуль, а й у білій речовині. Їх кількість сягає 14-16 мільярдів (як у дорослого). По мірі росту дитини і відповідного збільшення загальної поверхні головного мозку

концентрація клітин зменшується, не дивлячись на міграцію сюди клітин із білої речовини.

Нейрони мають веретеновидну форму, в них слабо розвинуті дендрити. В перші тижні після народження відбувається інтенсивний ріст та розвиток нервових клітин, їх диференціація по зонах кори. Приблизно у 1,5 роки нейрони вже мають морфологічну будову, характерну для нейронів дорослого, але вони менші за розмірами. В подальшому відбувається збільшення розмірів нейронів. Також в перші 3 роки життя відбувається інтенсивний ріст відростків нейронів, їх мієлінізація. В період від 3 до 10 років зростає кількість асоціативних волокон. За рахунок інтенсивного розвитку III шару кори її товщина зростає.

До 10-річного віку в основному завершуються процеси розвитку коркових формацій, проте тонка диференціація в асоціативних полях йде до 16-18 років. З віком у дітей змінюється топографічне положення, форма, розміри борозен та звивин головного мозку. Одночасно з ростом звивин та борозен ускладнюється їх рельєф. Розвиток коркових територій йде асинхронно. Першими диференціюється соматосенсорна кора, далі – рухова кора, потім – зорова й слухова зони кори, останньою – асоціативна кора.

Недосконалість будови кори головного мозку та диференціації її нервових елементів, недорозвинутість пірамідних шляхів та стріарного тіла, незакінченість мієлінізації нервових волокон веде до недосконалості регуляторного впливу з боку кори великих півкуль головного мозку в ранньому дитинстві. А тому в цей період переважний вплив на всі життєві процеси мають підкоркові структури.

Базальні ядра в період внутрішньоутробного розвитку дозрівають нерівномірно. Бліда куля сочевицеподібного ядра розвинута (бере участь у регуляції довільних рухів та рухів, що відбуваються на підсвідомому рівні; має гальмівну дію, що врівноважує збудливу дію мозочка (ці дві структури повинні працювати злагоджено, щоби рухи були плавними контрольованими)). Хвостате ядро (відповідає за контроль над свідомими

рухами, бере учать у процесах навчання і запам'ятовування) і лушпина сочевицеподібного ядра (функція полягає в регуляції і здійсненні впливу на різні типи навчання за рахунок дії дофаміну) стають повністю розвинутими лише на кінець 1 року життя.

Вегетативна нервова система: Обидва відділи розвинуті не до кінця. В перші 6-7 років домінує симпатична нервова система над парасимпатичною.

Вища нервова діяльність: В перші 3-4 місяці життя на ЕЕГ домінує дельта Δ-ритм. У віці від 6 до 8 років стабілізується частота α-ритму, а у 11-12 років α-ритм стає домінуючим. У 15-16 років α-ритм стає таким, як у дорослих.

Дитина народжується з деяким набором безумовних рефлексів: смоктальний (виникає при знаходженні у роті предмета, наприклад, соски за 1,5–3 см від ясен), ковтальний (при надходженні їжі будь-якої консистенції в ротову порожнину відбувається її автоматичне ковтання), хапальний (якщо доторкнутися пальцем або іншим предметом до долоні немовляти, то воно моментально захоплює предмет і намагається на ньому втриматися) та інші. Починаючи з 2 доби життя в дитини починають вироблятися умовні рефлекси з метою адаптації до умов зовнішнього середовища. Однією з перших (на 2-5 добу) формується реакція на положення для годування, яка проявляється в рухах голови, смоктальному й інших рухах. На 2 добу формується орієнтувальний рефлекс, який проявляється у припиненні смоктання у відповідь на різні подразники. Перші позитивні умовні рефлекси можна сформувати на 7 добу життя на базі харчових безумовних рефлексів. На 2 місяці життя можуть бути вироблені різні умовні рефлекси. З віком зростає швидкість вироблення умовних рефлексів; якщо в дошкільному віці для вироблення стійкого умовного рефлексу потрібно 10-20 повторів, то у молодшому шкільному віці – 2-15 повторів.

Зовнішнє (безумовне) гальмування з'являється у дитини з перших днів життя. У відповідь на сильний зовнішній подразник (наприклад, різкий звук)

дитина перестає смоктати груди. В подальшому роль зовнішнього гальмування в умовнорефлекторній діяльності поступово знижується. Це пов’язано зі збільшенням швидкості гальмування орієнтувальних рефлексів. В 6-7 років значення зовнішнього гальмування знижується і зростає роль внутрішнього гальмування.

Внутрішнє (умовне) гальмування з’являється у дитини приблизно з 20 доби життя. Це є найбільш примітивні форми диференціювального гальмування. В подальшому диференціювальне гальмування стає все більш досконалим. Перші ознаки згасального гальмування спостерігаються у 2-2,5 місяці; "умовне гальмо" – у 2,5-3 місяці; запізнювальне гальмування (яке є основою вироблення сили волі і витримки) – у 5 місяців. Розвиток внутрішнього гальмування є фізіологічною основою виховання і передумовою для швидкого вироблення багаточисельних умовних рефлексів.

Поступово у дитини формується динамічний стереотип. Динамічний стереотип – це закріплена система тимчасових нервових зв'язків (умовних рефлексів), що утворилася у відповідь на стійко повторювану систему умовних подразників, і дозволяє виконувати певні дії без значного напруження свідомості. На основі динамічного стереотипу у дитини формуються вміння, навички, звички, тобто потреба в реалізації умовних рефлексів. Сформовані у цей період умовні рефлекси дуже стійкі, і їх переробка йде важко. Тому з перших років життя важливо використовувати правильну систему виховання дитини.

Терміни розвитку сенсорної і моторної мови не співпадають, а саме, розвиток сенсорної мови передує розвитку моторної мови. Діти починають розуміти смисл сказаних іншими людьми слів ще до того, як самі зможуть вимовити слова. В розвитку мови виділяють 3 етапи: 1) підготовчий (від 2-4 до 6 місяців), коли дитина вимовляє окремі звуки та склади; 2) виникнення сенсорної мови (6-8 місяців), коли можна виробити умовний рефлекс на смисл сказаного слова; 3) виникнення моторної мови (10-12 місяців), коли дитина починає сама промовляти осмислені слова.

Наочно-дійове та наочно-образне мислення формуються в дошкільному віці, причому першим формується наочно-дійове мислення (тобто, розв'язування різних завдань за допомогою зовнішніх орієнтувальних дій). Так, молодші дошкільнята не завжди використовують дію, адекватну поставленому завданню. Наприклад, при складанні фігурок на фоні часто безладно пересувають, з'єднують їх, отримують несподівані для себе комбінації, іноді складають зовсім беззмістовні картини. Тобто, конкретне завдання вони розв'язують пробними діями, а результат осмислюють після їх закінчення. Діти середнього дошкільного віку у процесі дії осмислюють завдання і способи його розв'язування. Їхня мова при цьому є опорою дії або супроводжує її. Тобто, діти середнього дошкільного віку починають переходити від зовнішніх до розумових спроб. Діти старшого дошкільного віку, не вдаючись до практичних маніпуляцій, можуть подумки розв'язати запропоноване завдання, потім вголос розповісти про це. Після знайденого в умі рішення дитина швидко розміщує фігурки на певному фоні, а її розповідь після виконаної дії повторює те, що вона сказала на її початку, сама дія нічого не додала до розв'язування завдання. Тобто, співвідношення чуттєвого сприймання, практичної дії і мовлення змінюються у дітей дошкільного віку. У дошкільному віці в дитини переважає наочно-образне мислення (вид мислення, що характеризується опорою на уявлення та образи). Здатність до мислення в образах спочатку реалізується як оперування уявленнями про конкретні предмети і їх властивості. При цьому воно втрачає свій зв'язок з практичними діями і безпосереднім сприйманням ситуації. Словесно-логічне (теоретичне) мислення з’являється у 8-9 років і досягає розвитку у 14-18 років.

Органи чуття в дитинстві.

Очі: Очне яблуко у новонародженого відносно велике, близько 17,5 мм, масою 2,3 г. Рогівка відносно товста. Кришталик округлий; він

швидко росте у перший рік життя, потім його ріст сповільнюється. Райдужна оболонка випукла вперед, містить мало пігменту. По мірі рості дитини райдужка товстішає, в ній відкладається більше пігменту, зростає діаметр зрачка. М'язи ока розвинуті добре, за вийнятком їхніх сухожиль. Тому рух очей можливий відразу після народження, а координація рухів лише у 2-місячному віці. Слізна залоза мала, вивідні канальці тонкі. Сльозовиділення можливе з 2 місяця життя. Жирове тіло розвинуте слабо. Очна щілина у новонародженого вузька, але швидко збільшується. У дітей до 14-14 років очна щілина широка, тому око візуально здається більшим, ніж у дорослого.

Вуха: Вушна раковина у новонародженого сплощена, хрящ м'який, шкіра тонка, мочка вуха мала. Найбільш швидко вушна раковина росте в перші 2 роки життя і після 10 років. У довжину вона росте швидше, ніж у ширину. Барабанна перетинка відносно велика 8×9 мм, нахилена сильніше (під кутом 35-40°), ніж у дорослого. Барабанна порожнина як у дорослого. На момент народження у барабанній порожнині є рідина, яка з початком дихальних рухів через слухову трубку виходить у глотку і проковтується. Внутрішнє вухо добре розвинуте.

Опорно-рухова система в період дитинства.

Череп у новонародженого має сполучно-тканинні прошарки між черепними кістками. Завдяки цьому череп новонародженого досить еластичний, що допомагало голові дитини пройти через родові шляхи матері при родах. Ці прошарки починають заростати в перші місяці життя. Першим у 2 місяці заростає задній (потиличний) шов, у 3 місяці – клиновидний і сосковидний, і лише на 2 році життя – передній (лобний). Формування швів закінчується на 3-5 році життя. Заростання швів черепа починається у 20-30 років і триває до 40+ років.

Співвідношення мозкового і лицевого відділів черепа у дитини і дорослого відрізняється. Обличчя новонародженого коротке і широке. Від

народження до 7 років череп росте швидко. В перший рік життя череп росте рівномірно. В період від 1 до 3 років найшвидше росте задня частина черепа. На 2-3 році життя у зв'язку з закінченням прорізування зубів найшвидше росте лицевий відділ черепа. До 7-річного віку череп майже досягає розмірів дорослого. Від 7 до 13 років він росте рівномірно і повільно, хоча трохи домінує ріст даху мозкового відділу черепа. Після 13 років активно росте лобна частина мозкового відділу черепа і лицевий відділ.

Об'єм мозкової порожнини черепа у новонародженого становить 350-375 $см^3$. В перші 6 місяців цей об'єм подвоюється, у 2 роки – потроюється, а у дорослого – стає у 4 рази більший.

У чоловіків лицевий відділ черепа росте у довжину більше, ніж у жінок. Тому обличчя у чоловіків витягується, а у жінок залишається округлим. Мозковий відділ черепа сильніше розвинутий у жінок, а лицевий відділ – у чоловіків. Загальні розміри черепа більші у чоловіків. Череп чоловіків більш рельєфний у зв'язку з більшим розвитком прикріплених до нього м'язів. Череп жінок більш згладжений.

Хребет новонародженого має форму пологої дуги, ввігнутої спереду. Вигини хребта формуються пізніше. Спочатку (на 3-4 місяці) формується шийний лордоз (випуклість вперед), коли дитина починає тримати голову. Коли дитина починає сидіти (4-6 місяць життя), формується грудний кіфоз (випуклість назад). Поперековий лордоз (випуклість вперед) формується на 9-12 місяці життя, коли дитина починає стояти і ходити. Одночасно компенсаторно формується крижовий кіфоз (випуклість назад). Вигини хребта стають добре помітними на 5-6 році життя, а остаточно закінчують формування в юнацькому віці. При нерівномірному розвитку м'язів лівої і правої половин тіла, або при неправильній поставі під час сидіння можуть виникати патологічні вигини хребта. Міжхребцеві диски у дитини відносно товстіші порівняно з дорослими. По мірі росту дитини хребет росте. Різні відділи хребта ростуть з неоднаковою швидкістю. В перший рік життя найшвидше росте поперековий відділ, а найповільніше копчиковий. Перед

статевим дозріванням ріст хребта сповільнюється, а на початку статевого дозрівання – знову зростає (у дівчат у 12-13 років, а у хлопців у 13-14 років).

Грудна клітка у новонароджених має конусовидну форму. Передньо-задня довжина більше поперечної. Ребра розміщені майже горизонтально. Підгрудинний кут у новонародженого становить 93°, у 1 рік – 68°, у 5 років – 60°, у 15 років стає як у дорослого – ≈70°. Грудна клітка швидко росте у перші 2 роки життя, з 6-7 років – повільніше, потім (у 11 років у дівчат і у 12 років у хлопців) – знову швидше. У 7-18 років найсильніше росте її середня частина. У 17-20 років набуває остаточної форми.

Скелет кінцівок: У трубчастих кістках на момент народження процеси окостеніння відбулись лише в діафізах, а епіфізи побудовані з хряща. Лише в деяких епіфізах окостеніння починається незадовго до народження. Окостеніння епіфізів триває з 1-2 року життя до юнацького віку. Зростання епіфізів з діафізами відбувається в 13-15 років, причому у дівчат на 1-2 роки раніше, ніж у хлопців. Зростання трьох кісток в єдину тазову кістку відбувається в 12-15 років. Нижні кінцівки ростуть швидше за верхні кінцівки. Найбільш швидкий ріст нижніх кінцівок з 12 до 15 років у хлопців та з 13 до 14 років у дівчат. В постнатальний період змінюється форма та розміри таза (під впливом сили тяжіння тіла, органів черевної порожнини, м’язів, статевих гормонів). З 9 років починають виникати статеві відмінності у формі таза. У чоловіків таз більш високий і більш вузький.

Суглоби у новонародженого мають всі анатомічні частини. Проте епіфізи кісток побудовані з хряща. Найбільш інтенсивно розвиток суглобів і зв’язок вібдувається протягом 2-3 року життя, що пов’язано з наростанням рухової активності дитини. У віці 6-10 років ускладнюється будова суставної капсули, збільшується кількість ворсинок і складок синовіальної мембрани, йде формування судинної сітки і нервових закінчень. У фіброзній мембрані суставної капсули у віці від 3 до 8 років зростає кількість і товщина колагенових волокон, які надають їй міцності. Остаточне формування сустава закінчується у 13-16 років.

М’язи: У новонародженого найбільш розвинутими є м’язи голови, тулуба і верхніх кінцівок. Маса м’язів становить 20 % від маси тіла. Сухожилля і фасції розвинуті слабо. По мірі росту дитини поступово ростуть м’язи. Сухожилля видовжуються. Ріст м’язів у довжину триває до 23-25 років.

Особливості раннього постембріонального онтогенезу в основних видів сільськогосподарських тварин

Загальні закономірності постембріонального онтогенезу у свійських тварин

Період внутрішньоутробного розвитку триває у великої рогатої худоби 285 (240-311) днів, у овець 150 (146-160) днів, у свиней 114 (110-118) днів, у коней 338 (307-412) днів, у кроликів 30 (28-33) днів.

Жива маса та довжина тіла при народженні становить у телят 20-40 кг і 70-95 см відповідно, у ягнят 2-5 кг і 30-35 см, у поросят 1-1,5 кг і 20-25 см, у лошат 25-50 кг і 75-145 см. Вона залежить від генотипу батьків, породи, живої маси самця і самиці, умов утримання самиці в період вагітності та умов ембріонального розвитку плода. У багатоплідних тварин додатково жива маса потомства при народженні залежить від кількості новонароджених.

Постембріональний період починається з моменту народження і закінчується смертю тварини. У постембріональному розвитку свійських тварин прийнято розрізняти такі періоди: дитинства (молодості), статевого дозрівання, зрілості і старіння. Період молодості у свійських ссавців, в свою чергу, найчастіше поділяється на стадію новонарожденого, молочний період (період живлення молоком самиці), післямолочний період.

Розвиток особини в **період дитинства** включає в себе процеси росту і диференціювання різних частин організму. Можливі різні поєднання росту та

диференціації: 1) інтенсивний ріст й інтенсивна диференціація; 2) інтенсивний ріст й повільна диференціація; 3) повільний ріст й повільна диференціація; 4) повільний ріст й інтенсивна диференціація. Причому навіть різні породи одного виду сільськогосподарських тварин можуть мати різне поєднання цих процесів. В першому випадку тварини швидко ростуть, однак внаслідок швидких процесів диференціації часто не досягають великих розмірів. В третьому випадку тварини можуть досягти великих розмірів, але за тривалий час. Найчастіше найбільш бажаним є другий варіант.

Період новонародженості: Фаза новонародженості характеризується переходом від внутрішньоутробного до самостійного існування, в результаті чого організм починає піддаватися інтенсивному впливу факторів довкілля. У цей період відбуваються адаптація організму до умов післяутробного розвитку, становлення багатьох функцій: обміну речовин, терморегуляції, кровотворення, сечовиділення (поза зв'язком з алантоїсом) і т.п.. Поступово виробляються умовні рефлекси, за допомогою яких здійснюється зв'язок організму з навколишнім середовищем. Основною їжею в цей період є спочатку молозиво, а потім молоко матері. Тривалість періоду новонародженого залежить від виду тварини, в середньому це 2-3 тижні.

Молочний період: Це стадія розвитку, в якій молоко або його замінники, близькі за поживністю і засвоюваністю, є основним кормом, так як біологічно вони найбільше відповідають потребам організму, що переживає суттєві перебудови і становлення механізмів життєзабезпечення. Поряд з цим молодняк поступово привчається до рослинних кормів. Завершується ця фаза тоді, коли організм починає обходитися без молочних кормів. У великої рогатої худоби молочний період триває 6 місяців, у свиней – 3-3,5 місяці, у ягнят – 3,5-4 місяці, у лошат – 6-8 місяців.

Післямолочний період: Починається з моменту відйому дитинчати від самиці. Рекомендовано це робити, коли організм стане здатним обходитися без молока. В цей період продовжується ріст та розвиток організму, становлення його функцій.

Період статевого дозрівання: У тварин в цей період відбувається становлення статевих функцій: починають функціонувати статеві залози, формуються статеві рефлекси, розвиваються вторинні статеві ознаки, завершується формування типу статури. У самців і самок починають виділятися зрілі статеві клітини. У великої рогатої худоби статева зрілість настає в 6-9 місяців, у овець і кіз у 6-8 місяців, у свиней в 4-5 місяців, у кобил в 12-18 місяців. Статева зрілість у тварин настає раніше, ніж фізіологічна зрілість організму. Фізіологічна зрілість організму – це такий стан, коли закінчується ріст тіла і розвиток всіх його систем. Слід пам'ятати, що використання для розмноження тварин з недостатньою зрілістю організму (тобто таких, які щойно стали статевозрілими) затримує їх подальший розвиток і може бути причиною патологічних пологів або народження слабкого потомства.

Період фізіологічної зрілості: Цей період характеризується розквітом всіх функцій організму і, відповідно, продуктивної здатності. У великої рогатої худоби він триває від 4 до 10 років, у овець від 2 до 6 років, у свиней від 2 до 5 років.

Період старіння: У цей період відбувається згасання всіх функцій, поступово розвивається атрофія тканин і органів. Знижується продуктивність, здатність до розмноження.

Найбільш відповідальними моментами при вирощуванні тварин є періоди новонародженості, молочний та статевого дозрівання, коли відбувається процес інтенсивного постембріонального розвитку тварини. В цей час молодняк має особливу потребу в повноцінному харчуванні і оптимальних умовах утримання.

При недостатньому надходженні поживних речовин можливий недорозвиток молодняка. Розрізняють ембріоналізм та інфантилізм. Ембріоналізм виникає внаслідок затримки розвитку в ембріональний період. Він найчастіше є результатом недостатнього і неповноцінного харчування самиць під час вагітності, або ж впливу несприятливих факторів довкілля. У

таких тварин навіть в дорослому стані зберігаються риси ембріона, зокрема, відносно короткі й тонкі ноги, непропорційно велика голова. Інфантилізм виникає в результаті затримки росту тварини в постембріональний період під дією несприятливих умов годівлі та утримання молодняка. У таких тварин в дорослому стані зберігаються пропорції, властиві молодому організмові, тобто, високоногість, плоскогрудість, вкорочений тулуб і вузький зад. Можливі також випадки комбінованої затримки росту і розвитку як в ембріональний, так і в постембріональний період. Це явище, наприклад, спостерігається внаслідок недокорму молодняка і вагітних самиць. Такі тварини мають високі ноги, високий зад, непропорційно велику голову, плоский вкорочений тулуб, низьку масу тіла. В аграрних науках це явище часто називають неотенією, що не зовсім правильно з біологічної точки зору.

Ріст і розвиток скелету та мускулатури

У перший період ембріонального розвитку у тварин усіх видів відбувається інтенсивний ріст скелета в довжину. Починаючи з другої половини ембріонального розвитку починаються видові відмінності в рості окремих частин скелету. За особливостями росту осьового і периферичного скелета тварин поділяють на 2 або 3 типи: 1) перший характеризується тим, що в ембріональний період інтенсивно росте осьовий скелет, а в постембріональний період зростання периферичного скелета переважає над зростанням осьового (кролик, кішка); 2) особливістю другого є однакова швидкість росту в постембріональний період осьового та периферичного скелета (свиня) [виділяють не всі науковці]; 3) третій відрізняється значним переважанням швидкості росту периферичного скелета під час внутрішньоутробного розвитку, а в постембріональний період зростання осьового скелета переважає над зростанням периферичного (велика рогата худоба, вівці, коні).

Отже, у великої рогатої худоби, овець, кіз, коней та інших травоїдних тварин в ембріональний період інтенсивніше ростуть кістки кінцівок.

Тварини цих видів народжуються високоногими, з укороченим тулубом. Посилений розвиток кінцівок в ембріогенезі мав величезне значення в еволюції цих тварин; у боротьбі за існування в дикій природі необхідно було, щоб теля, народившись, могло відразу ж слідувати за стадом. Після народження у травоїдних інтенсивніше ростуть кістки тулуба, що призводить до збільшення довжини і ширини тіла.

У свиней, кролів і собак під час ембріонального розвитку підвищена інтенсивність росту кісток тулуба. Тварини цих видів при народженні виглядають відносно коротконогими, а інтенсивний ріст їх кінцівок починається після народження.

Ріст у ссавців і птахів алометричний, тобто, різні частини тіла ростуть з неоднаковою швидкістю. Особливо це проявляється в рості скелету (наприклад, вага ребер вівці в постембріональний період збільшується майже у 18 разів, а п'ясткової кістки тільки в 3 рази). Це призводить до великих змін статури тварини в різному віці. Загалом, після народження вага скелета збільшується в менше число разів, ніж вага тіла. Так, маса кісток у новонароджених становить 20-30 %, а у дорослих тварин тільки 6-13 % від їхньої живої маси.

Нерівномірність зростання різних відділів скелета є характерною особливістю вікового розвитку сільськогосподарських тварин. Вище вже говорилося про нерівномірність росту скелету тулуба і скелету кінцівок у різних видів сільськогосподарських тварин. Крім того, швидше за інших закінчують ріст кістки черепа, причому лицева частина черепа обганяє в рості мозкову частину. Інтенсивніше інших кісток тулуба зростають крижі і найменш інтенсивно – шийний відділ хребта. Ребра і грудина ростуть швидше хребта. Ріст трубчастих кісток раніше закінчується в довжину, ніж в товщину.

Інтенсивний ріст у висоту чергується з переважним ростом об'ємних промірів (ширина, глибина, довжина). Тобто, у сільськогосподарських видів ссавців, так само, як і в людини, спостерігаються періоди видовження і

заокруглення.

Зростання периферичного скелета, багатого червоним кістковим мозком, сприяє швидкому розвитку всього організму в ембріональний і постембріональний періоди.

Також в постембріональний період продовжуються процеси окостеніння, тобто, заміщення хрящової тканини кістковою. В скелеті тулуба і кінцівок окостеніння починається ще в передплодний період з закладки первинних осередків окостеніння в товщі хряща (енхондрального окостеніння) або на його поверхні (перихондральне окостеніння). Закладка вторинних вогнищ окостеніння відбувається в плодному періоді розвитку, а у деяких видів тварин навіть після народження. Весь період молодості кістки прродовжують рости в довжину та товщину, паралельно зазнаючи процесів окостеніння. В період статевого дозрівання незадовго до настання стадії фізичної зрілості відбувається злиття епіфізарних та діафізарних осередків окостеніння і закінчення росту кістки в довжину.

У новонароджених тварин ступінь розвитку окремих м'язів неоднаковий. Активні рухи тварин незабаром після народження стимулюють розвиток всієї скелетної мускулатури, але особливо мускулатури кінцівок. Паралельно зі зростанням м'язових волокон посилено ростуть еластичні і колагенові структури. Величезний вплив на швидкість росту і кінцеву вагу м'язів мають функціональні навантаження і умови годівлі молодняку.

Вікові особливості травної системи

У новонароджених добре розвинений смоктальний апарат і велике рецептивное поле смоктального рефлексу (губи, крила носа, язик). Відразу ж після народження харчовий центр тварин має високу збудливість. Це виражається в пошукувальних харчових реакціях і здійсненні інтенсивних смоктальних рухів. Зазвичай теля, ягня і лоша починають смоктати в перші 3 години після народження, а порося в перші 1,5-2 години. Однак у разі пізнього годування новонародженого (починаючи з 4-5 години після

народження) харчовий центр поступово втрачає збудливість і смоктальний рефлекс може бути викликаний тільки при вкладанні соска в порожнину рота і після тривалого латентного періоду.

Після народження починається лактотрофне харчування, травні залози адаптуються до цього типу їжі. Пепсин здатний піддавати гідролізу фібрин і казеїн, але ще не здатний впливати на білки тваринного і рослинного походження. Пепсин діє не на всі білки молока; альбуміни і глобуліни у новонароджених і в молочний період майже не перетравлюються і в незмінному вигляді всмоктуються через стінку кишечника в кров. Трипсин гідролізує тільки казеїн, що попередньо зазнавав дії пепсину. Ліпаза в ранній молочний період діє слабо, цей недолік компенсується дією ліпази, що міститься в молоці матері.

Є видові особливості розвитку травної системи у різних видів сільськогосподарських тварин, про що буде сказано пізніше. Ці особливості залежать від видових особливостей харчування і травлення, тобто, пов'язані з екологією виду.

Вікові особливості серцево-судинної та кровоносної систем

У молодих тварин ритм серцевих скорочень є суттєво вищим порівняно з дорослими. Це пов'язано, по-перше, з високим рівнем обміну речовин і енергії в організмі у цей період онтогенезу. По-друге, високим є співвідношення між масою і поверхнею тіла, яке зменшується в процесі росту і розвитку організму.

Міжпередсердний овальний отвір у серці закривається не відразу (залишається відкритим до 3-х тижнів), в зв'язку з чим в артеріальну систему надходить змішана артеріально-венозна кров, збіднена киснем (гіпоксемія) та з підвищеним вмістом вуглекислого газу (гіперкапнія). Це викликає збудження дихального центру і почастішання дихання у новонароджених тварин.

В ранньому віці робота серця схильна до різких коливань в зв'язку з

недостатністю нервово-гуморальної регуляції.

У новонароджених тварин відносний вміст загальної кількості крові більший, ніж у дорослих. Наприклад, об'єм крові до ваги тіла у новонароджених лошат становить 13,4%, у ягнят – 12,1-17,4%.

Певних вікових коливань в молодості зазнає кількість еритроцитів, лейкоцитів та концентрація гемоглобіну. Наприклад, у великої рогатої худоби і коней в молодому віці кількість еритроцитів дуже велика, потім протягом декількох місяців їх число знижується. Після закінчення цього терміну їх кількість знову зростає і зберігається на одному і тому ж рівні. Вікові зміни концентрації гемоглобіну відповідають змінам кількості еритроцитів. У свиней на початку онтогенезу кількість лейкоцитів знижена до 5 тис в 1 мкл, а норми дорослих досягає до 2-місячного віку.

В ранньому віці функція кровотворення нестійка.

Тимус (зобна залоза) швидко зростає на початку постембріонального розвитку. Він бере участь в захисних реакціях організму і гальмує статеве дозрівання. З досягненням твариною періоду статевого дозрівання тимус піддається віковій інволюції, заміщається жировою тканиною і в старечому віці від нього зберігаються лише маленькі острівці паренхіми.

Вікові особливості дихальної системи

Легені плоду протягом всього періоду ембріогенезу залишаються в спавшому стані. При народженні надходження кисню з материнської крові припиняється і відбувається гальмування внутрішньоутробних дихальних рухів. Плацентарний тип дихання замінюється легеневим, починає функціонувати легеневе коло кровообігу. Виникають позаутробні дихальні рухи. Спочатку вони з ознаками затяжного апнейстичного дихання (глибокий затяжний вдих); це природна фізіологічна форма дихання, яка здійснюється при перших позаутробних дихальних рухах. Після затяжних апнейстичних вдихів вперше виникає активний видих і видається перший крик новонародженого. Апнейзіс змінюється на нормальний тип дихання, який

зберігається протягом усього життя. Дихання у новонароджених поверхневе. Спочатку в ритміці дихання немає стійкості.

У ранньому віці під час спокою у сплячих тварин відзначається періодична форма дихання (при періодичному зменшенні кількості вуглекислого газу в крові до рівня нижче порога неможливе автоматичне регулювання діяльності дихального центру).

У ранньому віці на одиницю поверхні тіла тварини припадає набагато менша величина об'єму грудної порожнини, що обумовлює малу величину об'єму кожного окремого вдиху. Це компенсується більш високою частотою дихання у молодого організму, що є також формою пристосування до особливостей обміну речовин і енергії. Тому спостерігається висока частота дихання, яка становить в 1 хвилину: у телят - 47, у ягнят - 70-90, у поросят - 86, а до 30-денного віку зменшується відповідно: у телят до 41, у ягнят до 45, у поросят до 41. У новонароджених хвилинний об'єм вентиляції легенів становить: у телят 16 л (367 мл на 1 кг ваги), у дорослих – 78 л (148 мл на 1 кг ваги); у поросят 0,8 л (875 мл на 1 кг ваги), у дорослих (7-місячних свиней) 18,5 л (140 мл на 1 кг ваги).

У новонароджених тварин бронхи вузькі, в легенях мало колагенових і еластичних волокон, діаметр альвеол менший, ніж у дорослих. Газообмін здійснюється не тільки в альвеолах, але і в дихальних ходах.

Вікові особливості ендокринної системи

В постембріональний період ендокринна система стає внутрішнім регулятором процесів росту і розвитку. Найважливішу роль відіграють гіпофіз, щитоподібна і статеві залози.

Гормони гіпофіза мають суттєвий вплив на ріст і розвиток тварин. Особливе значення мають гормони росту (соматотропний), статевого дозрівання і лактогенний (пролактин). Під дією соматотропного гормону посилюється поділ клітин і збільшується синтез білка. Лактогенний гормон обумовлює утворення молока. Посилення функції передньої долі гіпофіза в

ранньому віці призводить до гігантизму і акромегалії, а гіпофункція – до карликовості.

Щитоподібна залоза бере участь в регуляції процесів обміну речовин, росту і розвитку. При гіпофункції щитоподібної залози обмін речовин порушується, терморегуляція знижується, відбувається затримка росту і розвитку. Посилена діяльність (гіперфункція) залози прискорює розвиток організму. Під впливом невеликих доз гормону тироксину спостерігається посилення росту і продуктивності тварин. Зниження її функції (при нестачі йоду) викликає низькорослість і зниження продуктивності. У тварин відзначаються породні і сезонні відмінності в рівні її гормональної активності.

Наднирники забезпечують нормальний перебіг вуглеводного, жирового і мінерального обмінів, грають важливу роль в розвитку пристосувальних реакцій організму.

Статеві залози забезпечують розвиток вторинних статевих ознак і нормальний перебіг процесів розмноження тварин. В постембріональний період у самців продукція тестостерону наростає поступово, а при досягненні статевого дозрівання різко посилюється. Надалі виділення андрогенів залишається на високому рівні до періоду старіння і в більшості видів піддається тільки сезонним змінам. У самиць продукція естрогенів збільшується в міру розвитку фолікулів і швидко наростає перед першою тічкою. Після досягнення статевої зрілості секреція статевих і гонадотропних гормонів у них стає періодичною. Крива виділення естрогенів піднімається під час овуляції і в період розвитку жовтого тіла, підвищується під час вагітності і падає незабаром після пологів. Посилена діяльність статевих залоз веде до ранньої статевої зрілості, до скоростиглості. Самцям в процесі їх вирощування може проводитися кастрація (видалення статевих залоз). Це веде до зміни характеру обміну речовин, статури тварини, сильного утворення жиру в організмі, зміни поведінки.

Функціонування більшості ендокринних залоз досягає максимуму на

початку зрілого періоду, в старості їх діяльність різко падає.

Період дитинства у великої рогатої худоби

Телята народжуються з такими параметрами роботи серцево-судинної системи: пульс становить 134 удари на 1 хвилину (до 30-денного віку ритм серцевих скорочень зменшується до 100); хвилинний об'єм крові складає 5,2-7,8 л (148-179 мл на 1 кг маси тіла) (у дорослих 33,7-44,4 л (90 мл на 1 кг маси тіла)); відносний об’єм крові – 11,3-12,8% (тобто, більше, ніж у дорослих). У крові новонароджених телят відсутні імуноглобуліни, які відіграють роль антитіл і забезпечують гуморальний імунітет. Імуноглобуліни молозива зберігаються в організмі теляти до 21-23 дня. Синтез власних імуноглобулінів формується до 6-7 тижня життя теляти. У великої рогатої худоби при народженні кількість еритроцитів дуже велика. Протягом декількох місяців їх число знижується, а потім знову зростає і зберігається на одному і тому ж рівні. Вікові зміни концентрації гемоглобіну відповідають змінам кількості еритроцитів.

Частота дихання одразу після народження висока, вона становить 47 актів вдиху-видиху за 1 хвилину. Поступово по мірі дорослішання тварини частота дихання зменшується; так, у 30-денному віці вона становить 41 за 1 хвилину. Хвилинний об'єм вентиляції легенів у новонароджених телят становить 16 л (367 мл на 1 кг ваги), а у дорослих – 78 л (148 мл на 1 кг ваги).

Пуповина відпадає через 8-10 днів.

У новонароджених телят є 4-6 різців і 12 корінних зубів.

Нервові центри акту смоктання починають функціонувати ще до народження.

В перші 3 місяці життя привушні залози у телят секретують тільки під час годування молоком. У дорослих жуйних тварин привушні слинні залози секретують безперервно. З переходом на рослинні корми збільшується кількість слини, що виділяється і підвищується її лужність.

Перші жуйні періоди у телят виявляються в тритижневому віці.

Протягом доби спостерігається 3-4 жуйних періоди тривалістю по 5-10 хвилин кожен, а у 2-3-місячних телят жуйка з'являється через кожні 80-100 хвилин і триває кожен раз близько 15 хвилин.

Сичуг до моменту народження майже сформований, в той час як інші відділи шлунка ще продовжують рости. Сичуг займає перше місце за величиною - 41%, потім рубець - 37,5, далі книжка - 14 і сітка - 7,5% до ваги всього багатокамерного шлунка. У дорослої великої рогатої худоби рубець становить за вагою 59,1%, книжка - 22,5, сичуг - 11,6 і сітка - 6,8%. У телят переважає кишкове травлення. Досить добре функціонують підшлункова і кишкові залози. При переході телят з молочного годування на рослинні корми кишковий тип травлення, властивий телятам, замінюється шлунково-кишковим, характерним для дорослих тварин.

Шлунково-кишковий тракт новонароджених телят при скормлюванні молозива в першу годину життя заселяється грампозитивною мікрофлорою. У ранній молочний період синтетична діяльність мікрофлори рубця має порівняно невелике значення. Рубцова мікрофлора у телят особливо бурхливо розвивається на початку споживання грубих кормів. У рубці жуйних тварин відбувається посилений синтез вітамінів групи В і вітаміну К. Здатність синтезувати вітаміни з'являється у телят з моменту споживання грубих кормів. Тому на початку життя, коли функція рубця ще недостатньо розвинена, телята повинні отримувати з кормом незамінні амінокислоти і вітаміни групи В.

Найвищу ферментативну активність сичужний сік має в молочний період, в перехідний період вона знижується, особливо у віці 3-4 місяців. Кислотність сичужного соку у телят в молочний період досить висока, а при переході тварин на рослинні корми вона трохи знижується, а потім знову підвищується. Підшлункова залоза у телят секретує безперервно. У соку виявлені ферменти: трипсин, амілаза і ліпаза. Ліполітична активність соку у тварин в місячному віці найменша, в 4-5-місячному віці вона максимальна, а потім її активність знижується. Кишковий сік в молочний і рослинний

періоди годування молодняка майже не гідролізує крохмаль і мальтозу. Активність кишкової лактази з віком телят знижується. Жовчовиділення у телят відбувається безперервно. Секреція соку сліпої кишки неперервна і з віком посилюється. Сік сліпої кишки телят володіє пептидазнаю, фосфатазною, амілолітичною і ліполітичною активністю.

Період дитинства у свиней

Період новонародженого у свині триває до 7-10 доби. Новонароджене порося є морфологічно і фізіологічно незрілим, що обумовлено, в першу чергу, короткою тривалістю ембріогенезу (10-15% від тривалості постнатального росту).

У поросят ще далеко не завершено формування кісткових структур: скелет у момент народження на 30% складається з хрящів, а кістковий мозок становить 26% від маси скелету. Після народження у поросят сильно змінюється швидкість росту окремих частин скелета: при максимально швидкому відносному збільшенні маси спочатку швидше ростуть кістки периферичного скелета, після двох місяців – осьового скелета, найгірше розвивається череп.

Поросята народжуються з маленьким серцем (1% маси тіла). У новонароджених тварин відносний вміст загальної кількості крові становить 9,2%, тобто, більше, ніж у дорослих; пульс становить 248 ударів на 1 хвилину, а до 30-денного віку ритм серцевих скорочень зменшується до 124; хвилинний об'єм крові становить 0,9 л (619 мл на 1 кг маси тіла), а у дорослих (7-місячних свиней) 11,5 л (92 мл на 1 кг маси тіла). Починаючи з 7 доби після народження і до 9 місяців кількість еритроцитів, гемоглобіну і питомої ваги крові поступово зростає, а потім з віком відзначається падіння. Кількість лейкоцитів знижена до 5 тис в 1 мкл, а норми дорослих досягає до 2-місячного віку.

Частота дихання у новонароджених поросят є високою і становить 86 актів вдиху-видиху за 1 хвилину. По мірі дорослішання поросяти вона

зменшується і у 30-денному віці становить 41 за 1 хвилину. Хвилинний об'єм вентиляції легенів у новонароджених поросят становить 0,8 л (875 мл на 1 кг ваги). По мірі дорослішання цей параметр зростає в абсолютних величинах, проте зменшується у відносних величинах. Наприклад, у 7-місячних свиней, яких вже можна вважати дорослими він становить 18,5 л (140 мл на 1 кг ваги).

Недосконалими є механізми терморегуляції і остаточно встановлюються лише після 20-го дня життя поросят. На момент народження на 1 кг маси тіла припадає в середньому 900 $см^2$ поверхні шкіри без щетини зі слабо розвиненою підшкірною жировою клітковиною. Все це тягне за собою втрату внутрішнього тепла. Особливо небезпечні перші 2 години після народження.

Пуповина відпадає через 5-7 днів.

У новонароджених поросят є 4 ікла і 4 латеральних різці. До початку статевого дозрівання зубів стає 28, в тому числі 12 різців. А у дорослої свині 44 зуби, в тому числі три пари різців, одна – іклів і три пари молярних зубів.

Темпи розвитку травних органів у віці від 2 до 8 місяців набагато випереджають приріст інших частин тіла, що і є основою для високої швидкості росту свиней в наступні періоди. У новонародженого поросяти ємність шлунка становить 25 мл, а в однорічного вже аж 3,5-4,0 л. Довжина кишечника збільшується в 4-5 разів, а ємність – в сотні разів. Відбувається збільшення товщини залозистого шару слизової оболонки області дна шлунка. Товстий кишківник спочатку зростає повільніше шлунка і тонкого кишківника, тому що в раціоні переважає легкозасвоюване молоко. І лише з трьох тижнів товстий кишківник починає рости швидше, що співпадає з тим, що поросята починають їсти інші, в тому числі грубі, корми. Тому ворсинки дванадцятипалої, клубової і тонкої кишок спочатку помітно різняться між собою, а в післямолочний період вони вже не мають суттєвої різниці.

На ранніх постембріональних стадіях активність шлункового соку (зокрема, пепсину) невелика в зв'язку з відсутністю вільної соляної кислоти.

При цьому дуже активними є ферменти підшлункової залози (зокрема, трипсин), і це компенсує вікову ахлоргідрією поросят раннього віку. В цей період дуже висока протеолітична і ліполітична активність підшлункового соку. У шлунково-кишковому тракті містяться як молочно-кислі, так і гнильні бактерії (в тому числі кишкові палички). Зі збільшенням маси і об'єму кишечника різко зростають секреція і активність кишкового соку, особливо після 3-4-місячного віку. Згодовування поросятам грубих і соковитих кормів (буряка, трави, моркви) підсилює секреторну діяльність травних залоз.

Хімічний склад тіла свиней змінюється в бік швидкого накопичення жиру і насичених жирних кислот. До кінця першого місяця життя при збільшенні маси тіла в 6 разів вміст жиру в тканинах і підшкірній клітковині зростає в 100, а білка – всього у 8 разів. Відносний вміст води з віком швидко знижується за рахунок зневоднення кістяка і шкіри. Концентрація глікогену падає з 6,5 (в момент народження) до 0,2% до двомісячного віку і далі постійно залишається нижче 0,5%.

Молочна фаза у свиней триває до моменту, коли порося стає здатним обходитися без молочних кормів. Для поросят – це вік 100 ± 10 днів при масі 30 кг. Це час досить високого відносного приросту маси; поросята переживають чотири подвоєння маси (4, 8, 16 і 32 кг). Внутрішні органи, крім шлунково-кишкового тракту, в цій та більш пізніх стадіях розвитку збільшуються значно повільніше, ніж зростає загальна маса тіла.

Молочна фаза плавно переходить в фазу післямолочного розвитку: повністю встановлюється система теплообміну, зокрема терморегуляції.

Статеве дозрівання у свиней настає у віці від 4-5 до 9 місяців. Виявляється воно в швидкому зростанні репродуктивних органів і закладці фолікулів в обох яєчниках. Зрілість, тобто здатність до відтворення, настає у самиць зазвичай в 7-9 місяців, а у самців – у віці 4-6 місяців. У фазі статевого дозрівання, що дуже важливо, триває посилений ріст.

Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

1. Які етапи можна виділити в онтогенезі живих організмів?
2. Порівняйте прямий та непрямий тип розвитку.
3. Які тварини розвиваються з метаморфозом?
4. Які тварини розвиваються без метаморфозу?
5. Які є типи метаморфозу?
6. Як протікає метаморфоз у губок та жалких?
7. Як відбувається метаморфоз у багатощетинкових червів?
8. Опишіть розвиток комах з неповним перетворенням.
9. Опишіть розвиток комах з повним перетворенням.
10. Гормональна регуляція метаморфозу у комах.
11. Які особливості метаморфозу в асцидій?
12. Закономірності метаморфозу у амфібій.
13. Нейрогуморальні механізми регуляції метаморфозу у амфібій.
14. Опишіть основні зміни в нервовій системі людини у дитинстві.
15. Опишіть основні зміни у вищій нервовій діяльності у людини в дитинстві.
16. Які основні події відбуваються у травній системі дитини?
17. Які зміни дихальної та видільної систем спостерігаються в дитинстві?
18. Що відбувається у серцево-судинній та кровоносній системах людини в ранній постембріональний період?
19. Які основні події відбуваються в ендокринній системі дитини?
20. Які основні події відбуваються в органах чуття в дитинстві?
21. Опишіть основні зміни в опорно-руховій системі людини в дитинстві.
22. Яка періодизація постембріонального періоду онтогенезу у сільськогосподарських тварин?

23. Які особливості раннього постембріонального онтогенезу у великої рогатої худоби?

24. Які особливості раннього постембріонального онтогенезу у свиней?

25. Опишіть процеси росту і розвитку скелету та мускулатури у сільськогосподарських тварин.

26. Що відбувається у серцево-судинній та кровоносній системах сільськогосподарських тварин в ранній постембріональний період?

27. Що відбувається в ендокринній системі сільськогосподарських тварин в ранній постембріональний період?

28. Що відбувається у травній та дихальній системах сільськогосподарських тварин в ранній постембріональний період?

Розділ 2
ЛИНЬКА

Линька у безхребетних та її регуляція.

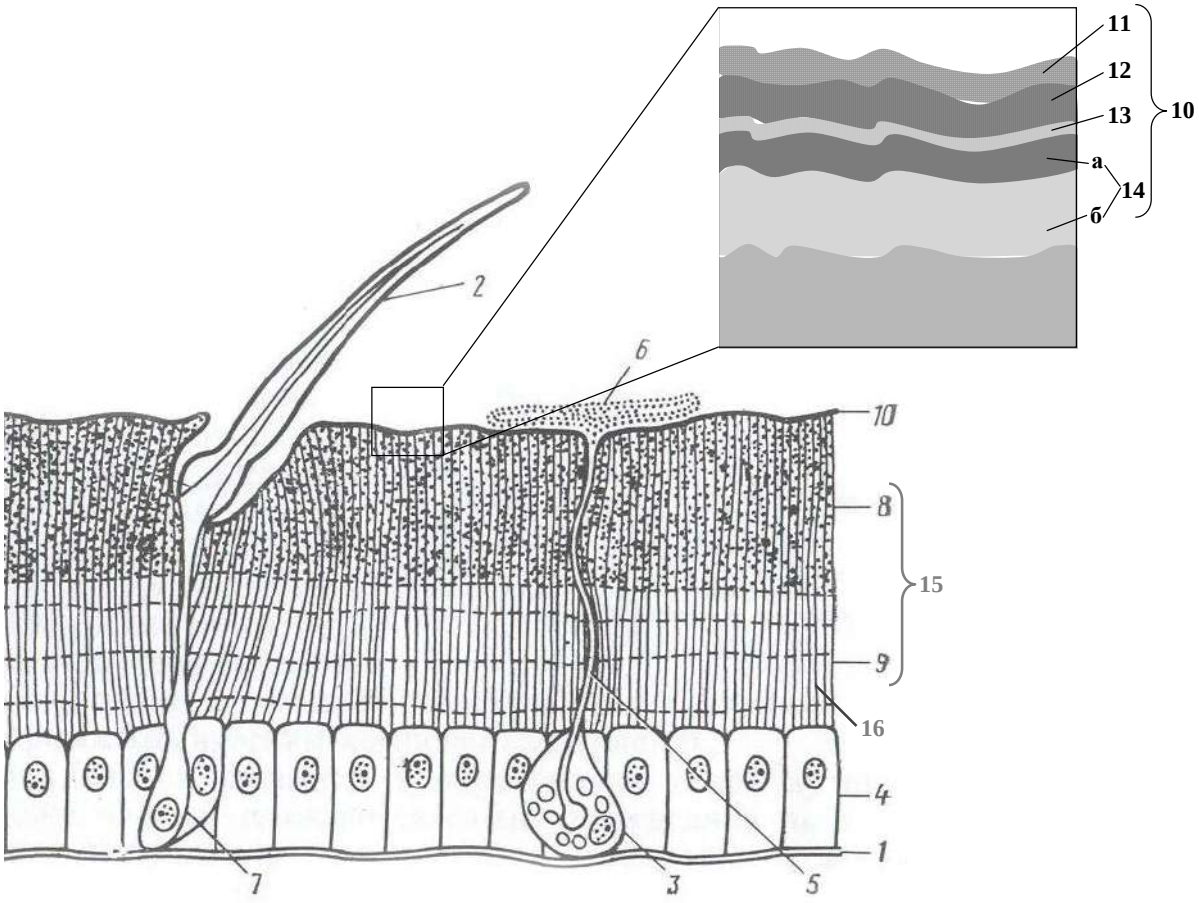
Линька – це періодична зміна зовнішніх покривів у тварин.

У безхребетних (ракоподібні, багатоніжки, комахи та інші членистоногі, а також деякі черви) линька полягає в скиданні старого покриву й заміні його новим. У членистоногих, як відомо, жорсткий зовнішній екзоскелет, який заважає цим тваринам збільшувати свої розміри. А тому линька в них є необхідною умовою росту й розвитку організму. У членистоногих та інших безхребетних линька приурочена до певних стадій індивідуального розвитку й представляє складний процес, під час якого послідовно відбувається відшарування й часткове розчинення старої кутикули, розмноження клітин гіподерми, секреція нової кутикули і її затвердіння (після скидання старої).

Згадаємо, що покриви у комах складаються з одношарового епітелію (гіподерми), поверх якого знаходиться кутикула (мал. 8). Кутикула має неклітинну будову, вона утворена продуктами секреції клітин гіподерми та шкірних залоз. Кутикула утворює екзоскелет комахи. Вона складається з двох шарів: прокутикули і епікутикули.

Прокутикула являє собою більш товстий внутрішній шар кутикули. Вона виконує функцію механічного захисту. Прокутикула побудована із хітину та білків (артроподину, кутикуліну, резиліну та інших) і містить багато (до 30-40 %) води. Хітин – це полісахарид, мономерами якого є N-ацетилглюкозамін (похідне глюкози, де одна з ОН-груп замінена аміногрупою, зв’язаною в свою чергу з ацетильною групою: $–NH–CO–CH_3$). Прокутикула, в свою чергу, складається з двох шарів: ендокутикули і екзокутикули. Ендокутикула безпосередньо прилягає до гіподерми. Вона є

м’якою, процеси затвердіння (склеротизації) та пігментації в ній не виражені. Екзокутикула є твердою. Тут молекули білків та хітину зшиваються хінонами в єдиний каркас. Екзокутикула пігментована. Вся прокутикула (і ендокутикула, і екзокутикула) пронизана багаточисельними поровими канальцями, в яких проходять нитковидні вирости епітеліальних клітин. Через ці канальні йде виведення речовин для епікутикули.



Мал. 8. Покриви комахи (по Тищенко, зі змінами): 1 – базальна мембрана, 2 – волосок, 3 – залозиста клітина (шкірна залоза), 4 – звичайна епітеліальна клітина, 5 – протока шкірної залози, 6 – секрет шкірної залози, 7 – спеціалізована епітеліальна клітина, 8 – екзокутикула, 9 – ендокутикула, 10 – епікутикула, 11 – цементний шар, 12 – восковий шар, 13 – фенольний шар, 14 – протеїновий шар (а – кутикулярна пластинка, б – гомогенний протеїновий шар), 15 – прокутикула, 16 – порові канальці.

Епікутикула являє собою тонку напівпрозору оболонку. Вона, в свою чергу, складається з чотирьох шарів: цементного, воскового, фенольного і протеїнового. Верхня частина протеїнового шару (кутикулінова пластинка) складається із ліпопротеїда кутикуліну, зв'язаного хіноновими зшивками. Нижня частина протеїнового шару є щільною, гомогенною; вона більш товста, ніж кутикулінова пластинка; побудована з білків. Вище протеїнового шару знаходиться фенольний шар. Цей шар існує лише під час линьки, коли відбувається склеротизація нової кутикули. В цей час фенольні сполуки виливаються на поверхню кутикулінової пластинки і утворюють напіврідкий фенольний шар. Пізніше цей шар зникає. Ще вище знаходиться восковий шар, який побудований з восків. Цей шар водонепроникний і виконує функцію захисту комахи від висихання. Над восковим шаром знаходиться цементний шар. Речовини, які входять до його складу, створюють лакове покриття, яке створює механічний захист для воскового шару. Роль екзокутикули полягає в захисті комахи від висихання, а тому ступінь розвитку цього шару залежить від екологічних умов існування того чи іншого виду комах.

Покриви ракоподібних відрізняються тим, що водонепроникний шар епікутикули слабко розвинений. Пігменти зосереджені у відносно тонкому зовнішньому шарі. Крім того, прокутикула у багатьох ракоподібних просякнута карбонатом кальцію, що перетворює її на твердий панцир.

Линька у комах починається з відшаровування кутикули від гіподерми, тобто, між шаром гіподерми і кутикулою з'являється простір. Гіподермальні клітини збільшуються в розмірах і приступають до мітотичних поділів. В простір між кутикулою та гіподермою виділяється екзувіальна рідина. В цій рідині містяться ферменти, які руйнують білки та хітин старої кутикули. Вважається, що ці ферменти спочатку виділяються в неактивному стані, а активуються тільки після того, як утвориться протеїновий шар нової кутикули. В екзувіальній рідині відсутні ферменти, здатні розщепити ліпіди та ліпопротеїди епікутикули. А тому під час линьки розчиняється лише

частина прокутикули. Епікутикула разом з поверхневим шаром прокутикули скидається твариною у вигляді екзувіальної шкірки.

Одночасно з розчиненням старої кутикули епітеліальні клітини починають синтез нової кутикули. Спочатку утворюється епікутикула, перш за все протеїновий шар. Потім починає утворюватися прокутикула. Синтез хітину та білків відбувається навколо нитковидних виростів епітеліальних клітин. Нова кутикула відділяється від старої тонкою екзувіальною мембраною. Ця мембрана складається із ліпопротеїдів з високим вмістом стеринів. Екзувіальна мембрана є дуже стійкою до дії ферментів екзувіальної рідини, тому вона ізолює нову кутикулу від цих ферментів і запобігає її розчиненню. Скидання старої кутикули відбувається після того як повністю утворяться всі шари нової кутикули. Стара кутикула розтріскується в певних місцях, вздовж так званих линяльних ліній, розташованих на голові та грудях. Після скинення старої кутикули нова кутикула на деякий час залишається м’якою. В цей час збільшуються лінійні розміри тварини.

Далі відбувається затвердіння нової кутикули. Цей процес називається склеротизацією. Склеротизація нової кутикули відбувається за допомогою так званих склеротизуючих речовин. За хімічною природою вони є хінонами, містять бензольне кільце і утворюються з азотовмісних або дезамінованих фенолів. Ці феноли є похідними тирозину та ДОФА. При склеротизації хінони формують поперечні зшивки між ланцюжками кутикулярних білків. Крім того, полімеризовані хінони заповнюють проміжки між білками та хітинами. В результаті формується суцільна міцна сітка з поперечно зшитих білків та хітину. Відбувається також пігментація нової кутикули.

Під час линьки інтенсифікуються процеси обміну речовин, зростає споживання кисню.

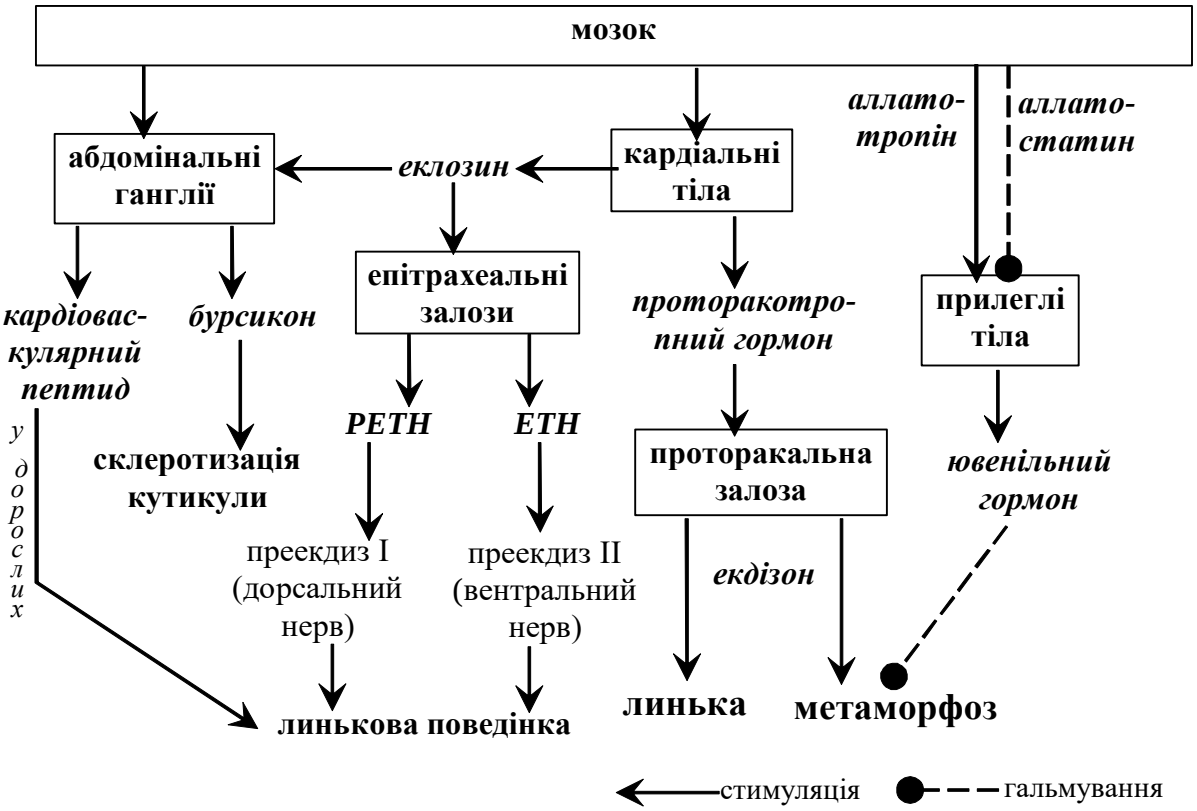
У ракоподібних під час линьки також відбувається відшаровування старої кутикули і часткове розчинення її внутрішніх шарів. Речовини, що вивільняються при розчиненні старої кутикули, відкладаються у внутрішніх органах. Зокрема, в бічних стінках шлунка утворюються тверді округлі

бляшки, які називаються гастролітами. Туди відкладаються солі кальцію, що вивільняються при розчиненні старої кутикули. Потім синтезуються речовини для нової кутикули, яка спочатку є м'якою і не пігментованою. Нова кутикула відкладається складками. В цей час збільшуються лінійні розміри тварини за рахунок нагромадження в тканинах води та їх набрякання, складки нової кутикули розрівнюються. Також лопається і скидається стара кутикула. Через деякий час нова кутикула склеротизується, в ній відкладаються мінеральні солі, які вивільняються в основному із гастролітів шлунка.

Процеси линьки у комах регулюються гормонами: екдізоном, ювенільним гормоном, бурсиконом, еклозином та рядом інших (мал. 9). Екдізон стимулює процеси линьки. Його концентрація піднімається кожен раз перед линькою, і є низькою в період між линьками. Ювенільний гормон визначає тип линьки: звичайна личинкова чи імагінальна. При високій концентрації ювенільного гормона відбувається звичайна личинкова линька, оскільки цей гормон блокує імагінальні диски. При низькій концентрації ювенільного гормона линька супроводжується перетворенням на імаго (при неповному перетворенні) або на лялечку (при повному перетворенні). Молекулярні механізми дії цих гормонів описані в розділі 1.

Також є кілька допоміжних гормонів, що задіяні в регуляції линьки (мал. 9). Бурсикон, який виробляється мозком (клітинами абдомінального ганглію), запускає процеси склеротизації нової кутикули. Еклозин, який секретується кардіальними тілами, індукує або линькову поведінку, або поведінку, що призводить до появи дорослої комахи з її лялечки. Линькова поведінка здійснюється за рахунок стимулювання епітрахеальних залоз виробляти гормон, що ініціює преекдиз (PETH) та гормон, що ініціює екдиз (ETH), які стимулюють спинний та вентральний нерви відповідно. Екдиз – це процес скидання старої кутикули. Ці нерви стимулюють перистальтику, необхідну для скидання старої кутикули. Також еклозин стимулює черевні ганглії виробляти кардіоактивний пептид, який запускає обертальний рух,

характерний для екдизу дорослих.



Мал. 9. Регуляція процесів линьки у комах (за Bolander F.F., 2004).

У ракоподібних линька регулюється Х-органом та Y-органом. Х-орган знаходиться в очному стебельці або поблизу нього (у видів із сидячими очима). В Х-органі знаходяться нейросекреторні клітини. Нейрогормон МІН (molt inhibiting hormone), синтезований ними по їхніх аксонах направляється в синусну залозу, де виділяється в гемолімфу. Цей нейрогормон гальмує процеси линьки. Y-орган складається з пухких ектодермальних клітинних тяжів. Тут виробляється гормон, що стимулює линьку. За хімічною природою гормон Y-органа є, швидше за все, або екдізоном, або близьким до нього. Гормон Х-органа запобігає линьці, гальмуючи секрецію гормону Y-органом.

Процеси линьки у птахів, їх фізіологічне значення та нейроендокринна регуляція.

У хребетних (земноводних, плазунів (крім крокодилів і більшості черепах, які не линяють), птахів і ссавців) линька обумовлена необхідністю відновлення зношених покривів і зв'язана, як правило, не зі стадіями розвитку, а із сезонними змінами.

У земноводних і плазунів линьки слідують одна за іншою протягом літа; частота їх залежить від температурного режиму. З настанням зимових холодів линьки припиняються. Линька охоплює одразу всю поверхню тіла.

У птахів линька заключається в зміні пір’я. Пір’я в процесі життєдіяльності зношується: стираються його краї, частково руйнуються борідки та гачки, які їх зчеплюють, зменшується інтенсивність його забарвлення (вицвітання). Все це погіршує літальні можливості птахів та терморегуляційні властивості. А тому потрібна зміна пір’я. Крім того, відбувається злущування верхнього шару епідермусу, а також,– можлива зміна рогового покриву дзьоба і кігтів.

Линька у птахів може бути сезонною, для пристосування відповідно до літнього або до зимового сезонів. Вона може також бути приуроченою до сезону розмноження (шлюбна линька). Крім того, існують онтогенетичні линьки, коли оперення пташеняти змінюється на оперення дорослого птаха. Линька може бути повною (змінюється все оперення) або частковою (змінюється лише частина оперення). Більшість птахів має одну або дві линьки протягом року. Під час сезонної линьки змінюється довжина пір’їн та щільність їхнього розташування. Ці параметри зростають при передзимовій линьці, і зменшуються при передлітній линьці. Може також змінюватись колір оперення (наприклад, у полярної білої куріпки).

Линька у птахів відбувається строго у певному порядку, характерному для особин даного виду. Особливо це важливо при зміні махових та рульових пір’їн, оскільки від цього залежить здатність птаха до польоту. Рульові

пір’їни змінюються або доцентрово (від крайньої пари до центральної), або відцентрово (першою змінюється центральна пара, а останньою – крайня). При цьому випадання наступної пари пір’їн відбувається лише після того, як сформується попередня пара пір’їн. Інколи буває і більш складний порядок зміни рульових пір’їн. Наприклад, у дятлів першою змінюється пара, наступна за центральною, потім зміна пір’я продовжується відцентрово до країв, а останньою змінюється центральна пара. Другі махові пір’їни зазвичай змінюються концентрично, тобто, першим змінюється крайня ззовні та крайня зсередини пір’їна, а останньою – центральна пір’їна крила. Також можливий доцентровий порядок зміни. Перші махові пір’їни у багатьох птахів мають такий порядок зміни: першим міняється сьоме махове, потім – восьме, дев’яте, десяте, після цього – шосте, п’яте, четверте, третє, і останніми міняються друге та перше махові. У інших видів перші махові змінюються підряд, тобто, 10, 9, 8 і т.д.. Нарешті, у деяких видів (качки, гуси, лебеді, журавлі і деякі інші) можливе майже одночасне випадіння всіх махових пір’їн.

У одних видів птахів линька може починатися із дрібного пір’я, у інших – з великого; в більшості випадків, зміна дрібного та великого пір’я йдуть майже паралельно, лише перші махові як правило змінюються останніми. На порядок зміни оперення можуть впливати екологічні умови існування виду. Наприклад, у білої куріпки, під час весняної линьки першим міняється оперення спини, а останнім – черевне оперення. Це дозволяє швидше отримати маскувальне забарвлення на фоні звільненої від снігу землі, і разом з тим, довше зберегти зимове оперення черева для захисту від грунтових заморозків. Під час зимової линьки, навпаки, першим міняється черевне оперення, а останнім – спинне.

Процес заміни старої пір’їни новою починається з активації пір’євого сосочка. Одночасно потовщується епідерміс, що лежить над сполучнотканинним сосочком. Тут починається відшаровування, яке поширюється на бічні стінки пір’євого фолікула. Зв’язок стержня старої

пір’їни послаблюється, а тому вона виштовхується зачатком нової пір’їни, що росте.

В переважній більшості випадків линька не веде до втрати птахом здатності до польоту, за винятком тих випадків, коли махові пір’їни змінюються одночасно. В останньому випадку птах на деякий час (як правило, на кілька тижнів) втрачає здатність літати. Тривалість линьки у різних видів птахів значно варіює: від кількох тижнів до 5-6 місяція, в більшості випадків – 2-3 місяці.

Таким чином, пташеня виходить з яйця у дитячому пуховому оперенні. Через деякий час відбувається перша онтогенетична линька, яка називається гніздовою, і оперення змінюється на оперення з контурних пір’їн. Часто воно трохи відрізняється від оперення дорослого птаха за кольором, є більш м’яким, менш щільним, рульові та махові пір’їни можуть бути ширшими і довшими. Гніздове оперення птах носить від кількох тижнів до 16-18 місяців. Після цього наступає післягніздова линька, яка у різних видів відбувається в різний період і може бути повною або частковою. Під час післягніздової линьки оперення може змінитись на доросле оперення або на так зване перехідне оперення. Таких перехідних оперень у деяких видів може бути до 3-4.

В подальшому у тих видів птахів, які линяють один раз на рік, один раз на рік (як правило, в кінці літа чи на початку осені) відбувається линька і тварини отримують оперення, яке називається річним. Ця линька в переважній більшості випадків є повною. У тих видів птахів, які линяють двічі на рік, перша линька відбувається перед сезоном розмноження (як правило, ранньою весною), і найчастіше буває частковою. В результаті цієї линьки птах отримує передшлюбне оперення. Можливий статевий диморфізм процесів передшлюбної линьки. Друга линька відбувається після сезону розмноження (в другій половині літа чи на початку осені). Вона найчастіше є повною. Птах отримує післяшлюбне (міжшлюбне) оперення.

Процеси линьки активуються гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною

системою. Гіпоталамус виділяє тиреоліберин, який активує синтез тиреоліберину гіпофізом. Тиреоліберин активує синтез тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою. Гормони щитоподібної залози активують линьку.

Час настання сезонної та шлюбної линьки визначається довжиною світлового дня (фотоперіодом). У сприйнятті довжини світлового дня задіяний епіфіз та його гормон мелатонін. Відомо, що існує добовий ритм секреції мелатоніну: багато цього гормона утворюється у темний період доби, і мало – у світлий період доби. Взимку, коли ночі довгі, мелатоніну за добу зрозуміло утвориться більше, ніж влітку, коли ночі короткі. Таким чином, середньодобовий рівень мелатоніну корелює із порою року. Линька запускається при певному середньодобовому рівні мелатоніну.

Існує також зворотня кореляція між ступенем активності гонад та інтенсивністю линьки. Коли гонади активні, линька не відбувається. І навпаки, коли відбувається линька, гонади неактивні. Очевидно, це необхідно для того, щоб розмежувати в часі сезон розмноження та процеси линьки, оскільки обидва процеси вимагають великих витрат пластичних та енергетичних ресурсів організму.

Процеси линьки у ссавців, їх фізіологічне значення та нейроендокринна регуляція.

У ссавців линька заключається у зміні волосяного покриву. Вона, як і у птахів, пов’язана зі зношуванням волосяного покриву і необхідністю його періодичної заміни, а також,– з пристосуванням до сезонних змін оточуючого середовища.

Переважна більшість видів ссавців помірної зони линяє двічі на рік: весною та осінню. Під час весняної линьки довге і щільно розташоване зимове волосся замінюється коротшим і більш рідко розташованим літнім волоссям. Під час осінньої линьки літнє волосся замінюється більш довгим і

більш щільно розташованим зимовим волоссям. Наприклад, у зайця-русака влітку на 1 $см^2$ шкіри припадає близько 9000 волосин при середній довжині пухових волосин 18,5 мм, а взимку – близько 20000 волосин при середній довжині пухових 22,2 мм. Можлива також сезонна зміна кольору волосся (наприклад, у зайця-біляка). У частини видів ссавців линька відбувається один раз на рік. Найчастіше це буває у ссавців, які ведуть напівводяний спосіб життя (наприклад, ондатра) або мешкають у більш теплих широтах. В такому разі линька як правило розтягнута в часі. Взагалі, тривалість линьки у різних видів значно варіює. Можлива досить швидка линька, коли волосся випадає цілими клаптями разом з верхнім роговим шаром епідерміса. Також можлива дуже плавна линька, коли волосся поступово замінюється майже круглий рік.

Розвиток нового волосся починається з закладки остьових волосин. Від волосяних сумок останніх потім відбруньковуються пухові волосини. У частини ссавців (наприклад, у хижих) зачаток нової волосини закладається із клітин дна волосяної сумки попередньої волосини. По мірі росту нова волосина виштовхує стару, яка відділяється від волосяної цибулини, але довго ще залишається у волосяній сумці. У інших ссавців (наприклад, у гризунів) закладка нових волосин відбувається незалежно від волосяних цибулин старих волосин. По мірі росту нових волосин в них відкладаються зерна меланіну (тобто, відбувається пігментація волосин).

Окрім волосся, линька властива майже всім іншим роговим утворам ссавців. Періодично відбувається зміна кігтів, постійно злущується і замінюється новим роговий шар епідерміса, можлива зміна рогів, і т.п.. Замінюються також голки у їжаків та дикобразів. Причому їх заміна відбувається поступово, всього по декілька голок за добу. По одному випадають і замінюються вібриси (чутливі волоски; є, наприклад, у кішки).

Крім сезонної линьки, у ссавців можлива онтогенетична (вікова) линька, під час якої ювенільний волосяний покрив замінюється дефінітивним. Наприклад, у тюленів дитячий волосяний покрив є білим і

складається з остьових та пухових волосин. Він має гарні теплоізоляційні властивості, але непридатний для пірнання. Пізніше він замінюється на дорослий волосяний покрив сірого кольору з грубих коротких волосин. В такому волосяному покриві тварина вже може пірнати, а для теплоізоляції в неї вже розвинувся підшкірний жировий шар.

Регулюється линька у ссавців так само, як і у птахів. Вона активується гормонами щитоподібної залози. Сезонність линьки регулюється мелатоніном епіфіза, а зовнішнім регулятором є довжина світлового дня. На процеси линьки у ссавців сильний вплив має також температура. Наприклад, у багатьох видів ссавців довжина та щільність розташування волосся різні у представників різних популяцій одного виду, що мешкають в різних природно-кліматичних умовах.

Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

1. Що таке линька?
2. Яке значення линьки для членистоногих?
3. Які морфо-фізіологічні зміни відбуваються під час линьки у ракоподібних?
4. Які морфо-фізіологічні зміни відбуваються під час линьки у комах?
5. Як регулюється линька у ракоподібних?
6. Як регулюється линька у комах?
7. Як линяють земноводні та плазуни?
8. Яке значення линьки для птахів?
9. Які типи линьки бувають у птахів?
10. Як відбувається зміна пір’я у птахів?
11. Які існують закономірності зміни рульових та махових пір’їн у птахів? З чим вони пов’язані?
12. Як регулюються процеси линьки у птахів?

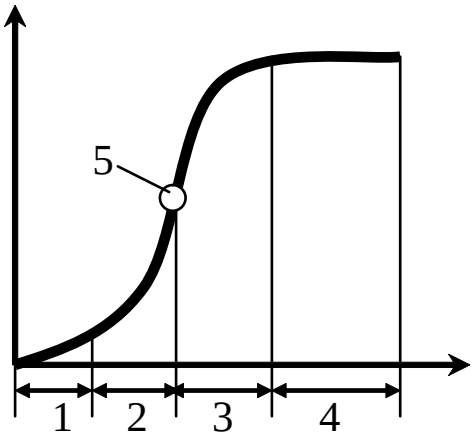
13. Яке значення линьки для ссавців?
14. Які типи линьки бувають у ссавців?
15. Як регулюються процеси линьки у ссавців?
16. Як відбувається зміна волосся у ссавців?

Розділ 3
РІСТ ТВАРИН

Загальна характеристика росту.

Ріст – це поступальна зміна (збільшення) маси і розмірів організму, органа, клітини за рахунок процесів метаболізму; це незворотнє збільшення маси сухої протоплазми. Ряд дослідників включають сюди і зменшення маси й розмірів (наприклад, при старінні чи проростанні насіння), називаючи це негативним ростом.

Аналіз явищ росту на рівні організму та окремих органів часто зводиться до аналізу змін в часі маси або лінійних розмірів особини чи органа. Зручним способом представлення даних такого роду є побудова **кривої росту**, де по осі X відкладають час, а по осі Y – значення вимірюваного параметра (маса, об'єм, довжина, висота, площа поверхні). Часто крива росту має S-подібну форму (мал. 10), на ній тоді виділяють ряд фаз (див. нижче).



1 – лаг-фаза;
2 – лог-фаза, логарифмічна фаза, фаза експоненційного росту;
3 – фаза сповільненого росту;
4 – фаза плато;
5 – точка перегину.

Мал. 10. Крива росту.

Важливими параметрами, що характеризують процеси росту, є

абсолютний та відносний приріст. **Абсолютний приріст** – це зміна маси за одиницю часу. Він визначається за наступною формулою: $\Delta W_{абс.} = \frac{W_2 - W_1}{t_2 - t_1} = \frac{dW}{dt}$, де W_2 – маса тіла в даний момент, W_1 – маса тіла в попередній момент, t_2 – час в даний момент, t_2 – час в попередній момент. **Відносний приріст** – це зміна маси за одиницю часу на одиницю маси. Визначається відносний приріст за такою формулою $\Delta W_{відн.} = \frac{W_2 - W_1}{t_2 - t_1} \cdot \frac{1}{W_1} = \frac{dW}{dt} \cdot \frac{1}{W_1} = \frac{dW}{dt \cdot W_1}$. При великих проміжках часу, коли різниця між теперішньою і попередньою масою тіла велика, в знаменнику використовують не масу тіла в попередній момент, а середнє арифметичне між теперішньою та попередньою масою тіла (формула Броді): $\Delta W_{відн.} = \frac{W_2 - W_1}{t_2 - t_1} \Big/ 0{,}5 \cdot (W_2 + W_1)$. Часто ще користуються величиною **питомої швидкості росту**, яку найчастіше визначають за формулою Броді і Шмальгаузена: $c = \frac{\lg W_2 - \lg W_1}{0{,}4343 \cdot (t_2 - t_1)}$. Цих показників досить для узагальненого опису росту, як зміни маси, довжини або інших параметрів у часі.

Математичний аналіз процесів росту. Рівняння росту.

Для аналізу тенденцій змін параметрів росту, для опису експериментально отриманих кривих росту пишуться так звані рівняння росту, які являють собою деякі функції, графіки яких наближаються до форми експериментально отриманої кривої росту. Однак вигляд функції залежить і від того, яке завдання ми ставимо: зручно описати криву росту й отримати формулу, яка дозволяє вираховувати параметри росту; чи вона повинна виражати фізіологічні закономірності росту. Найбільш уживані рівняння росту: Берталанфі, Гомпертца, логістичної функції, Броді,

Шмальгаузена.

Рівняння Берталанфі. Берталанфі представляв ріст як результат процесів анаболізму і катаболізму: $\frac{dW}{dt} = \eta W^m - KW^n$; де: η – константа анаболізму, K – константа катаболізму. Оскільки, як показав Берталанфі, n=1, то після ряду математичних перетворень отримуємо: $W_t = W_\infty (1 - e^{-(1-m)Kt})^{\frac{1}{1-m}}$, де: e – число e, основа натурального логарифму, $W\infty$ – гранична маса (тобто, маса тіла на момент припинення росту у випадку обмеженого росту чи маса тіла, до якої асимптотично наближається організм при необмеженому рості). Берталанфі виділяв декілька типів росту в залежності від величини m: 1) m=2/3 – обмін пропорційний поверхні (часто спостерігається у риб); 2) m=1 – ріст експоненційний; 3) 2/3<m<1. Якшо ми вимірюємо масу тіла через певні проміжки часу, то маса тіла в кожен наступний момент часу (W_{t+1}) пов'язана з масою тіла в попередній момент часу (W_t) наступною формулою: $W_{t+1}^{(1-m)} = \alpha + \beta W_t^{(1-m)}$; де: $\alpha = W_\infty^{(1-m)}(1 - e^{-(1-m)K})$, $\beta = e^{-(1-m)K}$ (рекурентна форма рівняння).

Рівняння Гомпертца. Це рівняння виходить зтого, що маса тіла в даний момент часу залежить від початкової маси тіла та початкової питомої швидкості росту: $W_t = W_0 e^{\frac{c_0}{a}(1-e^{-at})}$; де: a – коефіцієнт, c_0 – питома швидкість росту при t=0, W_0 – маса тіла при t=0. Рекурентна форма рівняння: $\ln W_{t+1} = \alpha + \beta \ln W_t$; де: $\alpha = (1 - e^{-a}) \ln W_\infty$; $\beta = e^{-a}$.

Рівняння логістичної функції. Це рівняння виходить з того, що швидкість росту прямо пропорційна розмірам чи масі тварини в даний момент і різниці граничної маси і маси в даний момент: $\frac{dW}{dt} = kW(W_\infty - W)$.

Після ряду математичних перетворень отримуємо: $W_t = \frac{W_\infty}{1 + be^{-Kt}}$; де:

$K = W_\infty k$; $b = \frac{W_\infty - W_o}{W_o}$. Рекурентна форма цього рівняння: $\frac{1}{W_{t+1}} = \alpha + \beta \frac{1}{W_t}$; де: $\alpha = \frac{1 - e^{-K}}{W_\infty}$; $\beta = e^{-K}$.

Ці три рівняння служать для опису росту протягом всього онтогенезу особини. Але виявилось, що ріст можна поділити на ряд етапів, і на кожному з цих етапів є свої закономірності росту. Броді і Шмальгаузен запропонували рівняння, які дозволяють описувати ріст на різних етапах.

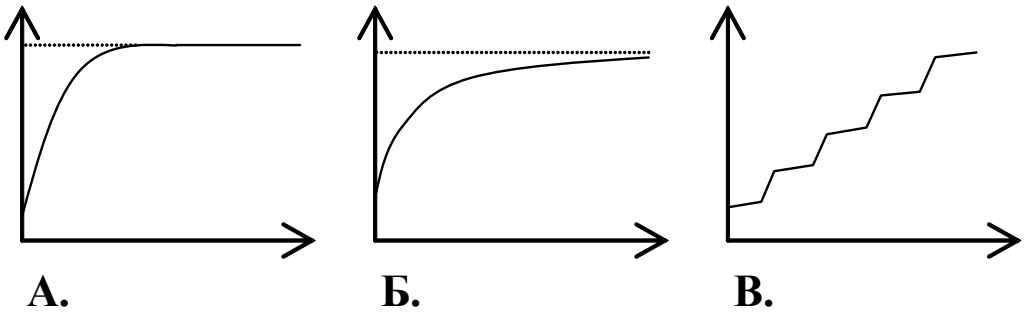
Рівняння Броді. Броді вважав, що ріст слід описувати за допомогою системи із двох рівнянь. Перше рівняння застосовується для етапу самоприскорюваного росту (до точки перегину, як правило, до настання статевої зрілості) і має наступний вигляд: $W_t = W_o e^{ct}$, де: W_0 – маса тіла в початковий момент часу (тобто, при народженні чи вилупленні з яйця), e – число e, основа натурального логарифму, c – питома швидкість росту, t – час. Друге рівняння служить для опису етапу самосповільнюваного росту (після точки перегину, тобто, після настання статевої зрілості) і має такий вигляд: $W_t = W_\infty - Be^{-ct}$, де: $W\infty$ – гранична маса тіла, B – коефіцієнт, e – число e, основа натурального логарифму, c – питома швидкість росту, t – час.

Рівняння Шмальгаузена. Шмальгаузен вважав, що ріст складається з окремих етапів, кожен з яких може бути описаний рівнянням параболи: $W_t = mt^k$; де: $k = ct$, k і m – константи, характерні для кожного з етапів, c – питома швидкість росту. Однак дуже часто ріст, який є неперервним процесом, важко розбити на окремі етапи.

Типи росту організму.

Виділяють декілька типів росту організму.

Ряд дослідників поділяє ріст на **позитивний** (маса зростає) і **негативний** (маса зменшується). Наприклад, негативний ріст має місце при проростанні насіння. Тут маса зародка разом з насіниною спочатку (до появи зелених фотосинтезуючих частин тіла рослини) зменшується, оскільки частина поживних речовин, що знаходяться в ендоспермі витрачається на енергетичне забезпечення процесів росту і розвитку. Такий же негативний ріст спостерігається і при старінні організму. Однак частина дослідників не поділяє ріст на позитивний і негативний, вважаючи ростом лише процеси, пов'язані зі збільшенням маси та розмірів організму.



Мал. 11. Криві росту при обмеженому (А), необмеженому (Б) та переривчастому (В) типах росту.

Ріст також можна поділити на обмежений і необмежений. У випадку **обмеженого** росту ріст йде певний час онтогенезу, після чого досягаються кінцеві розміри і ріст припиняється (мал. 11А). Такий тип росту спостерігається, наприклад, у птахів, ссавців, комах. У випадку **необмеженого** росту хоча б невеликий позитивний приріст відбувається протягом всього життя особини (мал. 11Б). При необмеженому рості, як правило, швидкість росту по мірі збільшення віку особини постійно знижується, і організм асимптотично наближається до певної маси, ніколи її не досягаючи (ця маса вважається граничною масою тіла для особин данного виду). Необмежений ріст мають, наприклад, риби, дерева. Інколи виділяють ще так званий **переривчастий** ріст. Найбільш характерним прикладом такого

типу росту є комахи та ракоподібні. У цих тварин наявний жорсткий екзоскелет, який заважає збільшувати лінійні розміри. А тому збільшення лінійних розмірів у цих організмів можливе лише під час линьки, поки новий екзоскелет не стане твердим. В період же між линьками збільшення лінійних розмірів практично не відбувається. А тому крива росту таких організмів має вигляд сходинок (мал. 11В).

Ріст також поділяється на алометричний та ізометричний. Ріст є **ізометричним**, якщо всі частини тіла чи органа ростуть з однаковою швидкістю (наприклад, у риб, у комах з неповним перетворенням). Ріст певного органа також буде ізометричним, якщо цей орган росте з такою самою швидкістю, як і все інше тіло. При ізометричному рості пропорції тіла не змінюються. Якщо ж органи чи частини тіла ростуть з різною швидкістю, або якщо орган росте з іншою швидкістю, ніж все інше тіло, то такий ріст називається **алометричним**. Наприклад, алометричним є ріст птахів, ссавців. При такому типі росту пропорції тіла змінюються. Наприклад, при народженні у людини голова займає значно більший відсоток тіла, ніж у дорослої людини; кінцівки у новонародженого є значно коротшими по відношенню до всього тіла порівняно з дорослою людиною. Оскільки голова, тулуб і кінцівки у дитини ростуть з різною швидкістю, то пропорції тіла починають змінюватись і поступово наближаються до пропорцій, характерних для дорослого.

Співвідношення між розміром органа і розміром всього тіла чи розміром іншого органа у випадку алометричного росту можна описати за допомогою формули Гекслі: $y = bx^a$, де b – коефіцієнт (значення y при x=1), a – ***коефіцієнт алометрії*** ($a = \frac{c_1}{c_2}$, де c_1 і c_2 – питомі швидкості росту досліджуваного органа і "стандарта" (іншого органа або всього тіла)), y – розмір "стандарта" (іншого органа або всього тіла), x – розмір досліджуваного органа.

Особливості ростових процесів у різних груп тварин.

Даних про ріст більшості **безхребетних** відносно небагато. Більше даних є про ріст молюсків та ракоподібних, що мають промислове значення, а також,– про комах. Часто дані про груповий ріст безхребетних використовуються при оцінці продуктивності екосистем, але ці дані малопридатні для аналізу закономірностей індивідуального росту. Все ж таки, на основі наявних даних можна зробити висновок, що для багатьох безхребетних для ранніх стадій характерний експоненційний ріст, а при настанні статевої зрілості ріст сповільнюється.

У молюсків ріст триває, як правило, протягом всього життя, його швидкість більш або менш різко сповільнюється при настанні статевої зрілості. Якщо це сповільнення проходить повільно, то їх ріст непогано описується рівнянням Берталанфі при m=2/3. Якщо ж спостерігається різке зменшення темпу росту, то такий ріст, як правило, описують системою з двох параболічних рівнянь по Шмальгаузену, прийнявши різний показник ступеня в кожному з них.

Ріст **у членистоногих** має особливості, пов’язані з наявністю в них жорсткого екзоскелету. Ріст лінійних розмірів у них можливий лише під час линьки. Правда, бувають деякі вийнятки: у деяких ракоподібних збільшення розмірів можливе за рахунок подовження мембранозних з’єднань сегментів черевця, у деяких певну еластичність має екзоскелет (первиннобезкрилі комахи, личинки багатьох комах). Якщо лінійні розміри зростають в період линьки, то маса тіла, навпаки, зростає в період між линьками, і залишається постійною (або навіть зменшується) під час линьки. Довжина особини під час кожної линьки збільшується в певну кількість разів, більш-менш постійну для кожного виду і статі, тобто, має місце геометрична прогресія, де показник ступеня характерний для кожного виду, хоча й може трохи змінюватись залежно від умов життя (***закон (правило) Брукса-Дайера***

(Brooks, Dyer)). Відповідно і маса тіла в періоди між линьками змінюється в певну, характерну для кожного виду, кількість разів. Крім того, при зростанні маси тіла у 2 рази лінійні розміри збільшуються в 1,26 рази. Ріст ракоподібних і первиннобезкрилих комах необмежений, у інших комах ріст обмежений. У крилатих комах ріст відбувається лише на личинковій стадії. Часто число линьок специфічно для виду. Тривалість періоду від линьки до линьки значно залежить від умов середовища. У членистоногих з необмеженим ростом тривалість періоду від линьки до линьки з віком, по мірі наближення до граничного розміру, збільшується.

Серед хребетних ріст добре вивчений у риб, птахів, ссавців, є трохи даних про ріст земноводних і плазунів. Ріст інших груп хордових майже не вивчений.

У риб ріст необмежений. З віком швидкість росту зменшується. Однак зміни темпу росту, швидкість досягнення майже граничних розмірів є різними в різних груп. Хоендорф, описуючи ріст риб рівнянням Берталанфі при m=2/3, виділяв повільноростучих і швидкоростучих риб (відрізняються коефіцієнтом K). У повільноростучих риб швидкість росту після народження відносно невисока, однак вона мало сповільнюється і в подальшому. У швидкоростучих риб швидкість росту після народження досить висока, вони доволі швидко досягають маси, що становить значний процент по відношенню до граничної маси тіла, однак в подальшому швидкість росту значно сповільнюється. На фоні асимптотичного наближення до граничних розмірів проявляються різного роду особливості росту риб, що визначаються видовою й популяційною приналежністю, статтю, фізіологічним станом особин, специфікою екології. На ріст риб великий вплив мають умови життя. Далеко не завжди риби наближаються до своїх граничних розмірів (наприклад, карась в маленьких озерцях). У деяких видів риб є статевий диморфізм проявів процесів росту. Для багатьох риб характерна наявність двох періодів росту: до настання і після настання статевої зрілості.

Ріст **у земноводних і плазунів** теж, мабуть, необмежений. Їх ріст теж

успішно можна описати рівнянням Берталанфі при m=2/3. У амфібій можна виділити два типи росту (по Тернеру, 1960): 1) швидкий ріст у перший рік життя, раннє настання статевої зрілості, відносно низький темп росту в подальшому; 2) повільний ріст у перший рік життя, відутність значного зниження темпу росту в подальшому, пізнє настання статевої зрілості. У амфібій, особливо, у безхвостих, весь період росту слід поділяти на два періоди: до метаморфозу і після метаморфозу. У плазунів у період статевого дозрівання не спостерігається таких різких змін темпу росту, як це має місце у ссавців. У плазунів уже в момент народження виявляються міжвидові відмінності в розмірах. В постембріональний період ці відмінності посилюються за рахунок більшого або меншого періоду інтенсивного росту. Статевий диморфізм, якщо існує, то визначається різною швидкістю росту самців і самок, або більшим терміном життя однієї зі статей, що дає змогу їй досягти більших розмірів.

У птахів постембріональний ріст відбувається в дуже короткі строки. Риклефс (Ricklefs) виділяє три типи кривих росту птахів: 1) маса птахів збільшується приблизно до величини дорослої за гніздовий період; 2) за гніздовий період досягається маса більша, ніж у дорослої особини, а перед вильотом або одразу після вильоту маса відповідно зменшується; 3) за гніздовий період маса не досягає значення маси дорослої особини і ріст закінчується після того, як молодняк покине гніздо. Перший тип росту є найбільш розповсюдженим. Другий тип властивий насидним птахам і, як правило, гарним літунам. Третій тип найбільш розповсюджений серед виводкових птахів, але зустрічається й у насидних. Ріст птахів обмежений, алометричний. Коливання ваги дорослих особин визначаються головним чином змінами кількості жирових запасів. Період росту більшості птахів дуже короткий, ріст закінчується протягом першого року їхнього життя. Наприклад, пташенята фрегатів *Fregata magnificens* досягають розміру дорослих за 150–200 днів, а пташенята королівського альбатроса *Diomedea epomorpha* – за 200–230 днів. Лише в деяких групах птахів, які, як правило

відрізняються великими розмірами, період росту триває більше одного сезону. Наприклад, у самців глухарів *Tetrao urogallus* ріст продовжується протягом першого і другого років життя. Крива росту птахів – типової S-подібної форми з виходом на плато, окрім тих випадків, коли вага пташеняти перед вильотом із гнізда падає. За даними Риклефса, криві росту більшості птахів добре описуються рівнянням логістичної функції, тобто у більшості птахів швидкість росту починає зменшуватися лише після того, як пташеня досягне половини остаточної ваги. Великі повільноростучі птахи мають криві росту, які описуються рівняннями Берталанфі і Гомпертца, тобто в них швидкість росту зменшується вже по досягненні 1/3–1/4 остаточної ваги. Далеко не завжди максимальна швидкість росту досягається в перші дні посля народження; за цією ознакою виявлені великі розходження. Як правило, виводкові птахи досягають максимальної швидкості росту пізніше насидних. Насидні птахи, які залишаються в гнізді до того моменту, поки не стануть на крило, ростуть швидко і мають, як правило, короткий період росту. У виводкових птахів, які рано покидають гніздо, ріст протікає більш повільно і триває довше. Чим більш раннє статеве дозрівання властиве даним птахам, тим швидше вони ростуть. В тих випадках, коли у птахів є статевий диморфізм в розмірах, то він виникає за рахунок відмінності як в темпі росту, так і в тривалості періоду росту самців і самок. Часом всередині періоду росту можна виділити окремі етапи з різною швидкістю росту, наприклад, для насидних птахів: перший період максимального приросту, другий період меншої швидкості росту (часто співпадає з розвитком оперення), третій період слабкого росту або втрати маси (перед вильотом з гнізда, підготовка до польоту).

У ссавців ріст обмежений, алометричний. При цьому у тварин різних видів алометричність росту різних органів і тканин значно відрізняється. Так, у копитних в ембріональний період більш інтенсивно росте периферичний скелет і менш інтенсивно осьовий, а у постембріональний період спостерігається протилежна картина. У кроликів і собак в ембріональний

період більшого розвитку досягають кістки осьового скелета, а кістки периферичного скелета ростуть інтенсивніше після народження. Швидкий ріст периферичного скелета в ембріональний період у телят, лошат, ягнят еволюційно обумовлений тим, що після народження вони повинні самостійно пересуватися і діставати до сосків вимені матері, яка годує їх стоячи. Собаки і кішки після народження низькорослі і нездатні до швидких рухів. Після народження у травоїдних швидко ростуть ребра, хребет, грудина і тазові кістки, збільшуються ширина і глибина грудей, довжина тулуба.

Можна чітко виділити два періоди росту: до статевого дозрівання і після статевого дозрівання. Після статевого дозрівання швидкість росту різко знижується, і через короткий проміжок часу взагалі припиняється. Так, у великої рогатої худоби максимальний абсолютний приріст спостерігається з 4-5 до 15-18-місячного віку, у свиней – з 4 до 8 місяця, у овець – з 1,5-2 до 6-7 місяців, потім швидкість росту знижується. Отже, економічно ефективно вирощувати на м'ясо молодняк великої рогатої худоби до 18 місяців, овець - до 7 місяців, свиней - до 8 місяців. Серед вивчених видів лише в сірого щура ріст припиняється задовго після настання статевої зрілості. Іноді вводиться поняття "фізичної зрілості" – етапу, після якого ріст припиняється. Так, у великої рогатої худоби збільшення лінійних розмірів закінчується у віці 5-6 років, у овець і свиней - в 2-2,5 роки.

Часто ще виділяють період лактації (молочний період), оскільки перехід від годування молоком до самостійного харчування також впливає на параметри росту.

Для характеристики кривої росту ссавців застосовують різні рівняння, і важко надати якомусь із них перевагу.

У багатьох ссавців є статевий диморфізм: самці, як правило, більші за самок. Цей статевий диморфізм проявляється не одразу, а починає проявлятися з настанням процесу статевого дозрівання, досягаючи найбільшої різниці при настанні статевої зрілості.

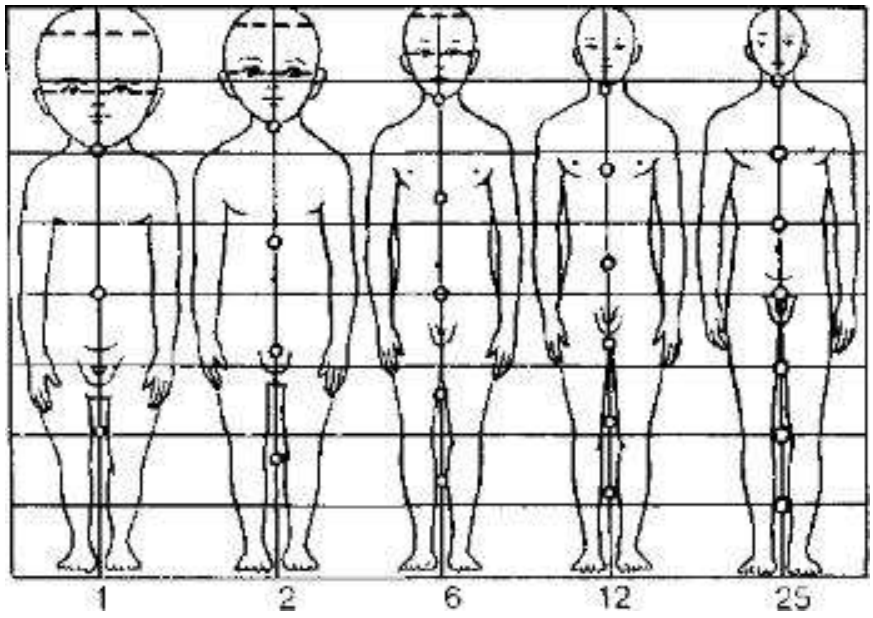
Особливості росту людини.

Ріст людини, як і інших ссавців є обмеженим алометричним. Він характеризується рядом закономірностей. Так, найвища швидкість росту спостерігається в ембріональний період з 8 по 25 тиждень вагітності. В подальшому швидкість росту сповільнюється, що особливо помітно в перші 2 роки життя. Далі падіння швидкості росту носить переривчастий характер. Ріст дитини також характеризується чергуванням напрямків росту: фази максимальної проліферативної активності клітин і фази їхньої диференціації не співпадають в часі.

Ріст людини, як уже згадувалось, є алометричним (мал. 12). Так, найшвидше в постембріональний період ростуть кінцівки, трохи повільніше тулуб, і найповільніше голова. Одним зі спеціальних проявів алометричності росту людини є ***закон краніокаудального градієнту росту***. Згідно даного закону, в ембріональний період найбільш швидко росте голова і частини тіла, які розміщені ближче до голови, тобто, чим ближче до голови розміщена якась частина тіла, тим швидше вона росте. В постембріональний період ситуація змінюється на протилежну: чим більш дистально розміщена якась частина тіла, тим швидше вона росте. В результаті алометричності росту пропорції тіла дитини змінюються і поступово наближаються до пропорцій тіла дорослого. Але таке наближення відбувається нерівномірно.

Для росту дітей характерні ***декілька періодів витягуваннія та заокруглення***, які пов’язані з нерівномірністю зростання маси тіла та довжини тіла (тобто, висоти або зросту людини). З 1 по 4 роки життя спостерігається перше заокруглення тіла, що пов’язано з переважанням процесів збільшення маси тіла над збільшенням довжини тіла. З 5 до 7 років відбувається перше витягування; в цей період процеси росту тіла в висоту переважають над процесами збільшення маси тіла. В період від 8 до 10 років відбувається друге заокруглення. З 11 до 15 років йде друге витягування тіла.

Період з 15 до 18-20 років є періодом сповільненого росту.



Мал. 12. Алометричність росту людини.

Мають місце статеві відмінності росту. Дівчата на 1-2 роки раніше вступають у фазу пубертатного витягування. Проте хлопці мають більші кінцеві параметри росту. Також трохи по-різному у хлопців та дівчат проявляється алометричність росту, що в кінцевому підсумку веде до трохи різних пропорцій тіла у чоловіків та жінок. Також має місце добова та сезонна циклічність процесів росту. Ріст є більш інтенсивним вночі, ніж вдень. Також ріст є більш інтенсивним літом порівняно з зимою.

Взагалі параметри фізичного розвитку залежать від цілого комплексу ендогенних та екзогенних чинників. З ендогенних чинників найбільш важливі безумовно генетичні фактори. Спадковість сильно впливає на ріст та фізичний розвиток дитини. Вважається, що є два періоди, коли кореляція між ростом дитини і ростом батьків найбільша: з 2 до 9 років та з 14 до 19 років. До інших ендогенних факторів належать патології ендокринної системи дитини (гіпотиреоз, хвороби аденогіпофіза (через недостатнє або надмірне вироблення соматотропного гормона), кори надниркових, цукровий діабет), вроджені пороки серця, важкі хвороби центральної нервової, дихальної,

травної, видільної систем. Суттєвий негативний вплив на фізичний розвиток дитини мають ускладнення вагітності, особливо, в першому триместрі (інфекційні хвороби, важкі соматичні хвороби, гестози, нераціональне харчування, шкідливі звички). Негативними екзогенними чинниками є, перш за все, недостатнє та незбалансоване харчування. Причому має значення як нормальний баланс між основними харчовими компонентами: білками, жтрами й вуглеводами, так і нормальне надходження в організм дитини вітамінів та мікроелементів. Також помітний вплив мають географічні та кліматичні фактори. Теплий клімат та високогір'я гальмують ріст, проте прискорюють дозрівання.

Однак людині, як і іншим теплокровним, властивий так званий компенсаційний ріст після зняття дії фактора, що обмежував ріст. Це так званий феномен гомеорезису або каналізації росту: повернення до заданої генетичної програми розвитку, якщо вона була призупинена хворобою, голоданням або іншими несприятливими факторами середовища. Проте надмірна або занадто тривала дія таких негативних факторів може призвести до суттєвого незворотнього зниження темпів і параметрів росту, а також – до незворотніх змін процесів тканинної диференціації (в першу чергу – головного мозку, кровоносних судин, кісток, скелетних м'язів, міокарда, репродуктивної системи). Особливо це відчутно у ранньому дитячому віці.

Стан фізичного розвитку дитини визначають на основі вимірів антропометричних параметрів, основними з яких є маса тіла, довжина (висота) тіла, окружність грудей і окружність голови (особливо важлива для дітей молодшого віку). Зріла доношена дитина народжується з такими параметрами фізичного розвитку: маса тіла – 2,6-4,0 кг, довжина тіла – 45-54 см, окружність голови – 34-36 см, окружність грудей – 32-34 см. В таблицях 1-4 подано нормальну динаміку зростання маси та зросту дітей за даними ВООЗ, адаптованими до нашої географічної зони (джерела: https://www.who.int/childgrowth/standards/en/ та https://pepi.com.ua/zdorov-ia/411-tablytsia-normy-zrostu-i-vahy-dytyny.html).

Таблиця 1. Маса (у кг) хлопців.

вік	нижче норми	низький	нижня межа норми	норма	верхня межа норми	високий	вище норми
0 місяць	2,0-2,5	2,5-2,9	2,9	3,3	3,9	3,9-4,4	4,4-5,0
1 місяць	2,9-3,4	3,4-3,9	3,9	4,5	5,1	5,1-5,8	5,8-6,6
2 місяці	3,8-4,3	4,3-4,9	4,9	5,6	6,3	6,3-7,1	7,1-8,0
3 місяці	4,4-5,0	5,0-5,7	5,7	6,4	7,2	7,2-8,0	8,0-9,0
4 місяці	4,9-5,6	5,6-6,3	6,3	7,0	7,8	7,8-8,8	8,8-9,8
5 місяців	5,3-6,0	6,0-6,7	6,7	7,5	8,4	8,4-9,4	9,4-10,4
6 місяців	5,7-6,3	6,3-7,1	7,1	7,9	8,9	8,9-9,9	9,9-11,0
7 місяців	6,0-6,6	6,6-7,4	7,4	8,3	9,3	9,3-10,3	10,3-11,4
8 місяців	6,2-6,9	6,9-7,7	7,7	8,6	9,6	9,6-10,7	10,7-11,9
9 місяців	6,4-7,1	7,1-8,0	8,0	8,9	9,9	9,9-11,1	11,1-12,3
10 місяців	6,6-7,4	7,4-8,2	8,2	9,2	10,2	10,2-11,4	11,4-12,7
11 місяців	6,8-7,5	7,5-8,4	8,4	9,4	10,5	10,5-11,7	11,7-13,0
12 місяців	6,9-7,7	7,7-8,7	8,7	9,7	10,8	10,8-12,0	12,0-13,3
15 місяців	7,4-8,3	8,3-9,2	9,2	10,3	11,5	11,5-12,8	12,8-14,3
18 місяців	7,8-8,8	8,8-9,8	9,8	10,9	12,2	12,2-13,7	13,7-15,3
21 місяць	8,2-9,2	9,2-10,3	10,3	11,5	12,9	12,9-14,5	14,5-16,2
24 місяці	8,6-9,7	9,7-10,8	10,8	12,2	13,6	13,6-15,3	15,3-17,1
27 місяців	9,0-10,1	10,1-11,3	11,3	12,7	14,3	14,3-16,1	16,1-18,1
30 місяців	9,4-10,5	10,5-11,8	11,8	13,3	15,0	15,0-16,9	16,9-19,0
33 місяці	9,7-10,9	10,9-12,3	12,3	13,8	15,6	15,6-17,6	17,6-19,9
3 роки	10,0-11,3	11,3-12,7	12,7	14,3	16,2	16,2-18,3	18,3-20,7
3,5 роки	10,6-12,0	12,0-13,6	13,6	15,3	17,4	17,4-19,7	19,7-22,4
4 роки	11,2-12,7	12,7-14,4	14,4	16,3	18,6	18,6-21,2	21,2-24,2
4,5 роки	11,8-13,4	13,4-15,2	15,2	17,3	19,8	19,8-22,7	22,7-26,0
5 років	12,4-14,1	14,1-16,0	16,0	18,3	21,0	21,0-24,2	24,2-27,9
5,5 років	13,3-15,0	15,0-17,0	17,0	19,4	22,2	22,2-25,5	25,5-29,4
6 років	14,1-15,9	15,9-18,0	18,0	20,5	23,5	23,5-27,1	27,1-31,5
6,5 років	14,9-16,8	16,8-19,0	19,0	21,7	24,9	24,9-28,9	28,9-33,7
7 років	15,7-17,7	17,7-20,0	20,0	22,9	26,4	26,4-30,7	30,7-36,1
8 років	17,3-19,5	19,5-22,1	22,1	25,4	29,5	29,5-34,7	34,7-41,5
9 років	18,8-21,3	21,3-24,3	24,3	28,1	33,0	33,0-39,4	39,4-48,2
10 років	20,4-23,2	23,2-26,7	26,7	31,2	37,0	37,0-45,0	45,0-56,4

Таблиця 2. Маса (у кг) дівчат.

вік	нижче норми	низький	нижня межа норми	норма	верхня межа норми	високий	вище норми
0 місяць	2,0-2,4	2,4-2,8	2,8	3,2	3,7	3,7-4,2	4,2-4,8
1 місяць	2,7-3,2	3,2-3,6	3,6	4,2	4,8	4,8-5,5	5,5-6,2
2 місяці	3,5-3,9	3,9-4,5	4,5	5,1	5,8	5,8-6,6	6,6-7,5
3 місяці	4,0-4,5	4,5-5,2	5,2	5,9	6,6	6,6-7,5	7,5-8,5
4 місяці	4,4-5,0	5,0-5,7	5,7	6,4	7,3	7,3-8,2	8,2-9,3
5 місяців	4,8-5,4	5,4-6,1	6,1	6,9	7,8	7,8-8,8	8,8-10,0
6 місяців	5,1-5,7	5,7-6,5	6,5	7,3	8,3	8,3-9,4	9,4-10,6
7 місяців	5,3-6,0	6,0-6,8	6,8	7,6	8,6	8,6-9,8	9,8-11,1
8 місяців	5,6-6,2	6,2-7,0	7,0	8,0	9,0	9,0-10,2	10,2-11,6
9 місяців	5,8-6,5	6,5-7,3	7,3	8,2	9,3	9,3-10,6	10,6-12,0
10 місяців	5,9-6,7	6,7-7,5	7,5	8,5	9,6	9,6-10,9	10,9-12,4
11 місяців	6,1-6,9	6,9-7,7	7,7	8,7	9,9	9,9-11,2	11,2-12,8
12 місяців	6,3-7,0	7,0-7,9	7,9	9,0	10,1	10,1-11,5	11,5-13,1
15 місяців	6,7-7,6	7,6-8,5	8,5	9,6	10,9	10,9-12,4	12,4-14,1
18 місяців	7,2-8,1	8,1-9,1	9,1	10,2	11,6	11,6-13,2	13,2-15,1
21 місяць	7,6-8,6	8,6-9,6	9,6	10,9	12,3	12,3-14,0	14,0-16,0
24 місяці	8,1-9,0	9,0-10,2	10,2	11,5	13,0	13,0-14,8	14,8-17,0
27 місяців	8,5-9,5	9,5-10,7	10,7	12,1	13,7	13,7-15,7	15,7-18,0
30 місяців	8,9-10,0	10,0-11,2	11,2	12,7	14,4	14,4-16,5	16,5-19,0
33 місяці	9,3-10,4	10,4-11,7	11,7	13,3	15,1	15,1-17,3	17,3-20,0
3 роки	9,6-10,8	10,8-12,2	12,2	13,9	15,8	15,8-18,1	18,1-20,9
3,5 роки	10,3-11,6	11,6-13,1	13,1	15,0	17,2	17,2-19,8	19,8-23,0
4 роки	10,9-12,3	12,3-14,0	14,0	16,1	18,5	18,5-21,5	21,5-25,2
4,5 роки	11,5-13,0	13,0-14,9	14,9	17,2	19,9	19,9-23,2	23,2-27,2
5 років	12,1-13,7	13,7-15,8	15,8	18,2	21,2	21,2-24,9	24,9-29,5
5,5 років	12,9-14,6	14,6-16,6	16,6	19,1	22,2	22,2-26,2	26,2-31,3
6 років	13,5-15,3	15,3-17,5	17,5	20,2	23,5	23,5-27,8	27,8-33,4
6,5 років	14,1-16,0	16,0-18,3	18,3	21,2	24,9	24,9-29,6	29,6-35,8
7 років	14,8-16,8	16,8-19,3	19,3	22,4	26,3	26,3-31,4	31,4-38,3
8 років	16,3-18,6	18,6-24,4	21,4	25,0	29,7	29,7-35,8	35,8-44,1
9 років	18,1-20,8	20,8-24,0	24,0	28,2	33,6	33,6-41,0	41,0-51,1
10 років	20,3-23,3	23,3-27,0	27,0	31,9	38,2	38,2-46,9	46,9-59,2

Таблиця 3. Зріст (у см) хлопців.

вік	нижче норми	низький	нижня межа норми	норма	верхня межа норми	високий	вище норми
0 місяць	44,2-46,1	46,1-48,0	48,0	49,9	51,8	51,8-53,7	53,7-55,6
1 місяць	48,9-50,8	50,8-52,8	52,8	54,7	56,7	56,7-58,6	58,6-60,6
2 місяці	52,4-54,4	54,4-56,4	56,4	58,4	60,4	60,4-62,4	62,4-64,4
3 місяці	55,3-57,3	57,3-59,4	59,4	61,4	63,5	63,5-65,5	65,5-67,6
4 місяці	57,6-59,7	59,7-61,8	61,8	63,9	66,0	66,0-68,1	68,1-70,1
5 місяців	59,6-61,7	61,7-63,8	63,8	65,9	68,0	68,0-70,1	70,1-72,2
6 місяців	61,2-63,3	63,3-65,5	65,5	67,6	69,8	69,8-71,9	71,9-74,1
7 місяців	62,7-64,8	64,8-67,0	67,0	69,2	71,3	71,3-73,5	73,5-75,7
8 місяців	64,0-66,2	66,2-68,4	68,4	70,6	72,8	72,8-75,0	75,0-77,2
9 місяців	65,2-67,5	67,5-69,7	69,7	72,0	74,2	74,2-76,5	76,5-78,7
10 місяців	66,4-68,7	68,7-71,0	71,0	73,3	75,6	75,6-77,9	77,9-80,1
11 місяців	97,6-69,9	69,9-72,2	72,2	74,5	76,9	76,9-79,2	79,2-81,5
12 місяців	68,6-71,0	71,0-73,4	73,4	75,8	78,1	78,1-80,5	80,5-82,9
15 місяців	71,6-74,1	74,1-76,6	76,6	79,2	81,7	81,7-84,2	84,2-86,7
18 місяців	74,1-76,9	76,9-79,6	79,6	82,3	85,0	85,0-87,7	87,7-90,4
21 місяць	76,5-79,4	79,4-82,3	82,3	85,1	88,0	88,0-90,9	90,9-93,8
24 місяці	78,3-81,4	81,4-84,4	84,4	87,5	90,5	90,5-93,6	93,6-96,6
27 місяців	79,9-83,1	83,1-86,4	86,4	89,6	92,9	92,9-96,1	96,1-99,3
30 місяців	81,7-85,1	85,1-88,5	88,5	91,9	95,3	95,3-98,8	98,8-102,2
33 місяці	83,4-86,9	86,9-90,5	90,5	94,1	97,6	97,6-101,2	101,2-104,8
3 роки	85,0-88,7	88,7-92,4	92,4	96,1	99,8	99,8-13,5	103,5-107,2
3,5 роки	88,0-91,9	91,9-95,9	95,9	99,9	103,8	103,8-107,8	107,8-111,8
4 роки	90,8-94,9	94,9-99,1	99,1	103,3	107,5	107,5-111,7	111,7-115,9
4,5 роки	93,4-97,8	97,8-102,3	102,3	106,7	111,1	111,1-115,5	115,5-119,9
5 років	96,1-100,7	100,7-105,3	105,3	110,0	114,6	114,6-119,2	119,2-123,9
5,5 років	98,7-103,4	103,4-108,2	108,2	112,9	117,7	117,7-122,4	122,4-127,1
6 років	101,2-106,1	106,1-111,0	111,0	116,0	120,9	120,9-125,8	125,8-130,7
6,5 років	103,6-108,7	108,7-113,8	113,8	118,9	124,0	124,0-129,1	129,1-134,2
7 років	105,9-111,2	111,2-116,4	116,4	121,7	127,0	127,0-132,3	132,3-137,6
8 років	110,3-116,0	116,0-121,6	121,6	127,3	132,9	132,9-138,6	138,6-144,2
9 років	114,5-120,5	120,5-126,6	126,6	132,6	138,6	138,6-144,6	144,6-150,6
10 років	118,7-125,0	125,0-131,4	131,4	137,8	144,2	144,2-150,5	150,5-156,9

Таблиця 4. Зріст (у см) дівчат.

вік	нижче норми	низький	нижня межа норми	норма	верхня межа норми	високий	вище норми
0 місяць	43,6-45,4	45,4-47,3	47,3	49,2	51,0	51,0-52,9	52,9-54,7
1 місяць	47,8-49,8	49,8-51,7	51,7	53,7	55,6	55,6-57,6	57,6-59,6
2 місяці	51,0-53,0	53,0-55,0	55,0	57,1	59,1	59,1-61,2	61,2-63,2
3 місяці	53,5-55,6	55,6-57,7	57,7	59,8	61,9	61,9-64,0	64,0-66,1
4 місяці	55,6-57,8	57,8-59,9	59,9	62,1	64,3	64,3-66,4	66,4-68,6
5 місяців	57,4-59,6	59,6-61,8	61,8	64,0	66,3	66,3-68,5	68,5-70,7
6 місяців	58,9-61,2	61,2-63,5	63,5	65,7	68,0	68,0-70,3	70,3-72,5
7 місяців	60,3-62,7	62,7-65,0	65,0	67,3	69,6	69,6-71,9	71,9-74,2
8 місяців	61,7-64,0	64,0-66,4	66,4	68,8	71,1	71,1-73,5	73,5-75,9
9 місяців	62,9-65,3	65,3-67,7	67,7	70,1	72,6	72,6-75,0	75,0-77,4
10 місяців	64,1-66,5	66,5-69,0	69,0	71,5	74,0	74,0-76,4	76,4-78,9
11 місяців	65,2-67,7	67,7-70,3	70,3	72,8	75,3	75,3-77,8	77,8-80,3
12 місяців	66,3-68,9	68,9-71,4	71,4	74,0	76,6	76,6-79,2	79,2-81,7
15 місяців	69,3-72,0	72,0-74,8	74,8	77,5	80,2	80,2-83,0	83,0-85,7
18 місяців	72,0-74,9	74,9-77,8	77,8	80,7	83,6	83,6-86,5	86,5-89,4
21 місяць	74,5-77,5	77,5-80,6	80,6	83,7	86,7	86,7-89,8	89,8-92,9
24 місяці	76,7-80,0	80,0-83,2	83,2	86,4	89,6	89,6-92,9	92,9-96,1
27 місяців	78,1-81,5	81,5-84,9	84,9	88,3	91,7	91,7-95,0	95,0-98,4
30 місяців	80,1-83,6	83,6-87,1	87,1	90,7	94,2	94,2-97,7	97,7-101,3
33 місяці	81,9-85,6	85,6-89,3	89,3	92,9	96,6	96,6-100,3	100,3-103,9
3 роки	83,6-87,4	87,4-91,2	91,2	95,1	98,9	98,9-102,7	102,7-106,5
3,5 роки	86,8-90,9	90,9-95,0	95,0	99,0	103,1	103,1-107,2	107,2-111,2
4 роки	89,8-94,4	94,4-98,4	98,4	102,7	107,0	107,0-111,3	111,3-115,7
4,5 роки	92,6-97,1	97,1-101,6	101,6	106,2	110,7	110,7-115,2	115,2-119,8
5 років	95,2-99,9	99,9-104,7	104,7	109,4	114,2	114,2-118,9	118,9-123,7
5,5 років	97,4-102,3	102,3-107,2	107,2	112,2	117,1	117,1-122,0	122,0-127,0
6 років	99,8-104,9	104,9-110,0	110,0	115,1	120,2	120,2-125,4	125,4-130,5
6,5 років	102,1-107,4	107,4-112,7	112,7	118,0	123,3	123,3-128,6	128,6-133,9
7 років	104,4-109,9	109,9-115,3	115,3	120,8	126,3	126,3-131,7	131,7-137,2
8 років	109,2-115,0	115,0-120,8	120,8	126,6	132,4	132,4-138,2	138,2-143,9
9 років	114,2-120,3	120,3-126,4	126,4	132,5	138,6	138,6-144,7	144,7-150,8
10 років	119,4-125,8	125,8-132,2	132,2	138,6	145,0	145,0-151,4	151,4-157,8

Вплив факторів зовнішнього середовища на ріст тварин та людини.

Температура: Для різних видів і різних популяцій одного виду існують певні оптимальні для росту температури. З підвищенням температури до оптимума темп росту збільшується, але при наступному підвищенні температури знижується. Оптимальні для росту температури змінюються не лише від виду до виду і від популяції до популяції, але й залежно від зміни інших абіотичних факторів. У пойкілотермних тварин зі зростанням температури зовнішнього середовища збільшується темп росту, але зменшується тривалість періоду росту й, відповідно, зменшуються граничні розміри особин. Можливе пояснення цього явища полягає в тому, що зі зростанням температури швидкість росту зростає в меншій мірі, ніж швидкість розвитку, й тварини досягають певної стадії зрілості (метаморфозу, статевої зрілості) раніше, а тому при менших розмірах. А оскільки швидкість росту при досягненнні статевої зрілості знижується, то й максимальні розміри виявляються меншими. Однак не виключена й певна роль природного добору, оскільки в умовах високих широт великі особини можуть мати селективну перевагу. У гомойотермних (теплокровних) тварин вплив температури на процеси росту є дещо складнішим. При високій температурі темп росту може спочатку зростати, а потім знижуватись, або ж спочатку бути нижчим, а потім зростати (залежно від віку тварин, коли вони потрапили під дію високих температур); а в цілому остаточна вага тіла є нижчою або рівною порівняно з тваринами, що розвивались при нормальній (в зоні оптимуму) температурі. При низьких температурах темп росту спочатку низький, але потім підвищується, й тварини доганяють або навіть переганяють контрольних. В цілому ж, і підвищення, і зниження температури порівняно з оптимумом, як правило, пригнічує ріст тварин на деякий час, а потім має місце так званий компенсаційний ріст, і тварини, залишаючись у

несприятливих температурних умовах, можуть досягати нормальних розмірів. Щоправда, бувають випадки, коли тварини, вирощені при зниженій температурі, досягають більших розмірів, ніж вирощені при нормальній температурі.

Світло: Зміни абсолютної тривалості світлового дня та інтенсивності освітлення можуть як пригнічувати, так і стимулювати ріст тварин залежно від екологічних особливостей виду. Причому, велике значення має не тільки абсолютна тривалість світлового дня, а й зменшується він чи зростає. Досить часто зростання довжини світлового дня стимулює ріст, а зниження – пригнічує. Наприклад, це веде до того, що у тепловодних риб осінню темпи росту сповільнюються, а весною – зростають, хоча температура води і абсолютна довжина світлового дня приблизно однакові. Не виключено, що саме зміна довжини світлового дня є основним датчиком часу, який регулює сезонні ритми росту тварин.

Вологість: Вологість є одним з найважливіших факторів, що впливає на ріст багатьох наземних безхребетних. Як правило, зростання вологості має стимулюючий вплив, оскільки типові значення вологості в сучасному кліматі Землі найчастіше є нижчими за оптимальні для цих тварин. Вологість має сильний вплив і на ріст амфібій. На птахів і ссавців вологість впливає дуже мало. Але вологість може мати опосередкований вплив через, скажімо, доступність їжі (наприклад, період засухи в тропіках може вплинути на ріст копитних, бо в засушливий період трава росте повільно, і копитні будуть відчувати нестачу їжі).

Солоність: Має значення для водних тварин і деяких тварин, що живуть у грунті. Існує певний оптимум солоності; при підвищенні або зниженні рівня солоності від оптимума ріст сповільнюється. Вплив солоності прямо залежить від впливу температури. Чутливість до солоності зменшується з віком.

На основі аналізу даних по впливу абіотичних факторів на ріст тварин було сформульовано декілька правил: ***Правило оптимума***: у кожного виду

розміри особин зростають до певного оптимума температури, вологості і т.п., а за цим оптимумом знову зменшуються. ***Правило Бергмана*** (1847 р.): величина тіла теплокровних тварин у північній півкулі зменшується з півночі на південь. Сучасне трактування цього правила: в більш теплих частинах ареалу виду проживають географічні раси з дрібніших тварин, а в більш холодних – з більших тварин. Але з цього правила є ряд вийнятків. ***Закон Чирвінського-Малігонова:*** органи і тканини мають різну швидкість росту в окремі періоди життя, і більшого впливу при зміні зовнішніх факторів зазнають ті, які мають найбільшу інтенсивність росту в даний період часу.

Крім абіотичних факторів на ріст тварин впливає і ряд біотичних факторів.

Внутрішньопопуляційні відносини: Особини одного виду можуть стимулювати або пригнічувати ріст сусідніх особин свого виду. Найчастіше проявляється пригнічуючий ефект. Часто поодинокі особини ростуть гірше, ніж у групах, але при високій щільності популяції ріст особин знижується. Причому показано, що лімітує ріст не їжа, а саме об'єм чи площа середовища життя. У ссавців теж можливий або стимулюючий або пригнічуючий вплив, що залежить від температури середовища, щільності популяції, абсолютного числа особин у групі, статі, співвідношення статей, генетичних особливостей, видової приналежності. Таким чином, на ріст може впливати щільність популяції як така (тобто, об'єм або площа життєвого простору, що приходиться на одну особину) (наприклад, на ставковиках показано, що ріст погіршувався як зі зменшенням об'єму життєвого простору при постійній кількості тварин, так і зі збільшенням кількості тварин при постійному об'ємі життєвого простору); або ж абсолютне число тварин у групі (наприклад, в експериментах на карпозубих рибах *Orizias latipes* зменшення об'єму простору не впливало на ріст при однаковій кількості рибин, але збільшення кількості особин навіть при еквівалентному збільшенні життєвого простору знижувало ріст. Темп росту може змінюватись і залежно від ієрархічного положення особини в групі (наприклад, у форелі). Взаємний вплив особин на

їх ріст може здійснюватися за участю тактильного сприйняття, зорового сприйняття партнерів по групі, хімічного сприйняття продуктів життєдіяльності партнерів по групі. В різних систематичних групах тварин і в різних умовах перевагу мають різні способи. Наприклад, у риб переважає зорове сприйняття, у пуголовків – хімічне сприйняття метаболітів.

Гормональна регуляція росту у людини та хребетних тварин.

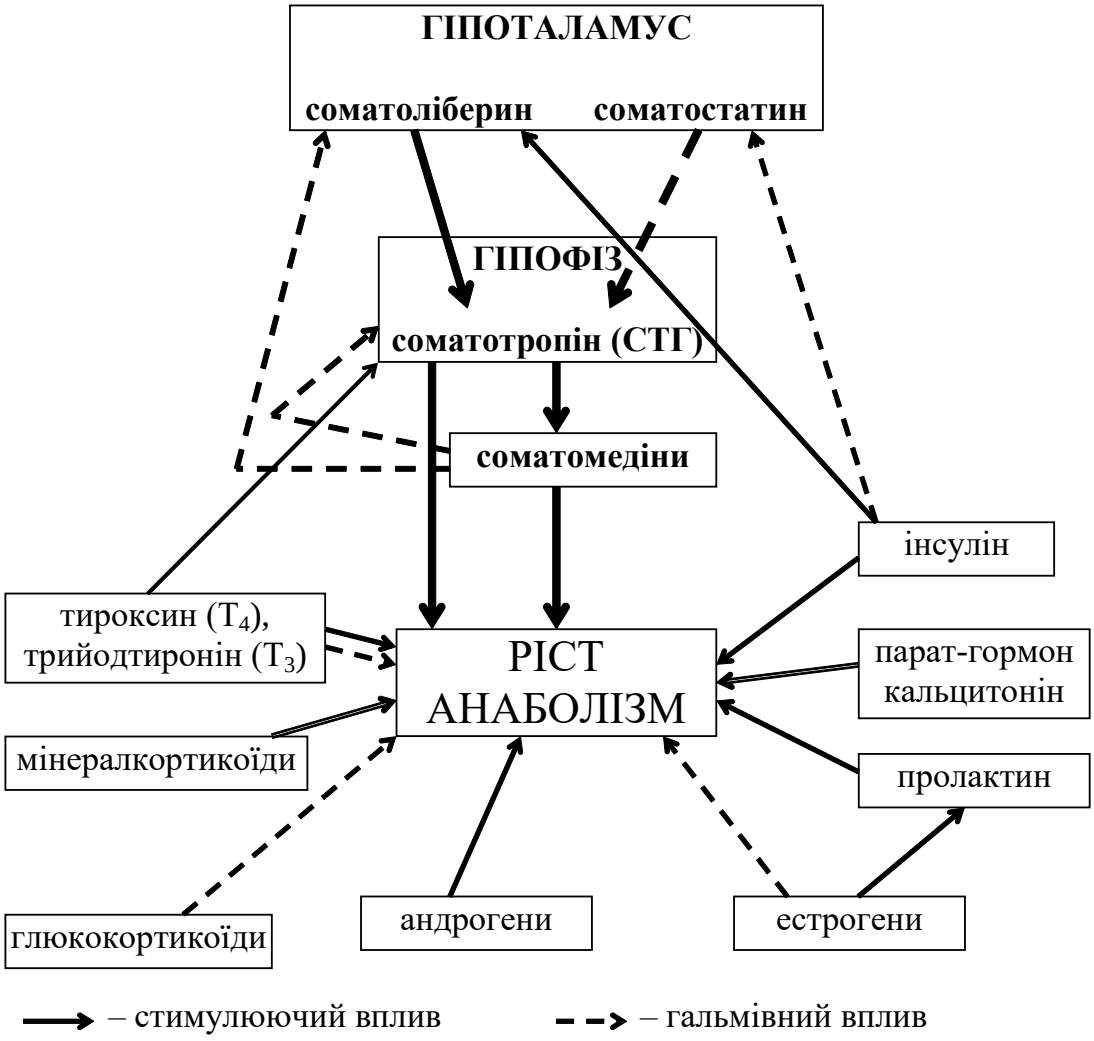
Ріст у хребетних регулюється, в основному, гіпоталамо-гіпофізарною системою (мал. 13). В гіпоталамусі виробляються два гормони – **соматоліберин** і **соматостатин**, які регулюють синтез соматотропного гормона в гіпофізі. Соматоліберин стимулює утворення соматотропного гормона, а соматостатин – гальмує. В нормі превалює дія соматостатину.

Основним для регуляції росту на рівні організму є гормон аденогіпофіза – **соматотропін (СТГ)**, або **гормон росту**, який стимулює процеси росту організму. Причому, у ростучих тканинах спостерігаються і анаболічний, і проліферативний ефекти, а у зрілих тканинах – майже тільки анаболічний.

До соматотропіну найбільш чутлива хрящова тканина, особливо, епіфізи трубчастих кісток. Соматотропін тут стимулює хондрогенез (ріст хряща), тобто, проліферацію хрящових клітин та синтез білків (колагену, мукополісахаридів). Внаслідок цього трубчасті кістки ростуть у довжину. А оскільки ріст всього тіла залежить від росту скелету, то відбувається ріст всього організму. Після закриття епіфізарних хрящів ця зона стає нечутливою до дії соматотропіну.

Соматотропін у власне сполучній тканині посилює проліферацію фібробластів (сприяє їх переходу із G_1-фази в S-фазу), стимулює синтез колагену та хондроітинсульфату (основного компонента міжклітинної аморфної речовини). Соматотропін стимулює також проліферацію клітин та

біосинтез білка у внутрішніх паренхіматозних органах. У тимусі соматотропін посилює імунопоез і стимулює синтез тимозинів. Стимуляція біосинтезу білка відбувається у три стадії: спочатку – посилення транспорту в клітину через плазмалему амінокислот та глюкози (відбувається краще забезпечення клітини будівельним матеріалом для синтезу білка), потім – прискорення трансляції на рибосомах, і нарешті – посилення синтезу рРНК.



Мал. 13. Нейроендокринна регуляція росту у хребетних.

Соматотропін окрім прямої дії, стимулює синтез **соматомедінів** у печінці та деяких інших органах, які в подальшому стимулюють процеси росту певних тканин. До соматомедінів можна віднести: соматомедін С (інсуліноподібний фактор росту I), фактор росту нервів, фактор росту

тромбоцитів, фактор росту епідермісу, тимозини, простагландини. За принципом негативного зворотнього зв'язку соматомедін С інгібує синтез соматоліберину і соматотропіну.

Окрім системи соматотропін–соматомедіни, яка є головною в регуляції процесів росту, на ріст організму впливає і ряд **інших гормонів:** інсулін, мінералкортикоїди, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, андрогени, естрогени, пролактин, парат-гормон, кальцитонін (мал. 12). ***Інсулін*** діє подібно до соматотропіну. Він стимулює біосинтез білка в м'язах, печінці, сполучній тканині; проте на хрящову тканину дія слабка. Інсулін стимулює синтез соматоліберину і пригнічує синтез соматостатину гіпоталамусом. ***Тиреоїдні гормони*** (тироксин та трийодтиронін) в низьких дозах активують, а у високих дозах – пригнічують ріст. Ця їх дія, мабуть, опосередковується через стимулюючий вплив на інтенсивність метаболізму (невелике посилення метаболізму сприяє більш швидкому росту, а надмірне посилення метаболізму, коли падає ефективність використання поживних речовин, гальмує ріст)). При дії тиреоїдних гормонів у малих дозах відбувається стимуляція біосинтезу білка на рівні транскрипції (у м'язах, печінці, але не у хрящах), а при їх дії у великих дозах – гальмування біосинтезу білка (через роз'єднання процесів окислення і фосфорилювання у мітохондріях, внаслідок чого створюється дефіцит АТФ). Тиреоїдні гормони також стимулюють соматотропін-продукуючі клітини в аденогіпофізі. ***Андрогени***, головним чином, тестостерон, стимулює анаболізм, що веде до інтенсифікації процесів росту, особливо, під час статевого дозрівання. Вони стимулюють ріст м'язів, органів чоловічої статевої системи. Але на тимус андрогени діють катаболічно, а тому він інволює під час статевого дозрівання. ***Естрогени***, головним чином, естрадіол, стимулюють закриття епіфізарних хрящів, що веде до припинення росту трубчастих кісток у довжину, і, як наслідок, до припинення росту організму. Естрогени стимулюють ріст м'язів, печінки, органів жіночої статевої системи. ***Пролактин*** у нижчих хребетних нарівні із соматотропним гормоном активує процеси росту організму. У птахів та

ссавців пролактин грає меншу роль; він активує ріст волосся, пір'я, молочних залоз, деяких внутрішніх органів. ***Глюкокортикоїди***, головним чином, кортизол, мають катаболічний ефект (гальмують біосинтез білка на рівні транскрипції), а тому гальмують ріст організму. Але в печінці вони мають анаболічний ефект. ***Мінералкортикоїди***, головним чином, альдостерон, активують Na^+-K^+-АТФазу, це веде до зростання концентрації K^+ в клітині, що дає змогу діяти соматотропному гормонові, соматомедінам та інсулінові. ***Парат-гормон*** та ***кальцитонін*** регулюють обмін Ca^{2+}, а тому мають вплив на ріст скелету.

Фактори, які обмежують ріст та розміри живих організмів.

Живі організми у процесі свого росту зустрічаються зі значною кількістю обмежень, продиктованих фізичними та іншими законами природи. Тіло тварини являє собою матеріальний фізичний об'єкт, підпорядкований законам механіки, термодинаміки, в ньому відбуваються процеси переміщення речовин (за рахунок дифузії та роботи різних транспортних систем) та різні хімічні реакції. Розмір тіла тварини впливає на протікання всіх цих процесів.

Скелет, опора і рух: Одним з найголовніших фізичних факторів, який впливає на живий організм є гравітація. В результаті живим організмам потрібно рахуватися із власною вагою, яка зростає по мірі зростання розмірів організму. Щоб мати можливість утримувати власну масу тіла та переміщуватись в просторі, тваринам потрібен скелет. На сьогодні відомо три основних типи скелету: ендоскелет (у хребетних), екзоскелет (у членистоногих), гідростатичний скелет (у червів, молюсків).

Скелет у переважної більшості хребетних побудований з кісткової і частково з хрящової тканини (рідше, як наприклад у скелеті хрящових риб – лише з хрящової тканини). Такий скелет як мінімум повинен утримувати

масу тіла тварини, інакше вона буде розчавлена власною масою. Скелет також повинен витримувати навантаження, які виникають при русі тварини (тобто, бути достатньо міцним, щоб витримувати згини та кручення). Скелет також повинен бути стійким до різних поштовхів.

Питома міцність кісток прямо пропорційна площі їхнього поперечного перерізу. У випадку ізометричного збільшення розмірів тварини, при зростанні лінійних розмірів у 2 рази, площа поперечного перерізу кістки зросте в 4 рази (2^2), а об'єм і маса тварини у 8 разів (2^3). Це означає, що при збільшенні розмірів тварини кістки повинні збільшуватись у більшій мірі, ніж інші частини тіла. При зростанні лінійних розмірів у 2 рази площа перерізу кістки повинна зрости у 8 разів, а її діаметр – приблизно у 2,83 рази ($\sqrt{8}$). При зростанні лінійних розмірів у 10 разів маса збільшиться у 1000 разів, а діаметр кістки повинен зрости у 100 разів. В результаті по мірі зростання розмірів тіла хребетних тварин, кістки повинні займати все більший відсоток маси тіла.

Крім того, для забезпечення переміщення тварини в просторі існують м'язи, а сила м'язів також пропорційна площі їхнього поперечного перерізу. І якщо скелет зростає непропорційно швидше зі зростанням розмірів тварини, то і м'язи повинні зростати в такій же пропорції. Зростаючий об'єм м'язів буде потребувати все більших енергетичних витрат на забезпечення своєї роботи.

Тому повинна існувати верхня межа, коли подальше зростання розмірів тіла тварини неможливе. Не може ж вся тварина представляти собою опорно-рухову систему. Крім того, занадто масивний скелет зробить таку велику істоту малорухомою.

Одним з варіантів виходу з подібної ситуації може бути зменшення впливу гравітації. Цього можна досягти, перейшовши до водного чи напівводного способу життя. Тому найбільші сучасні ссавці – кити – живуть у воді.

Взагалі, опора під навантаженням може зруйнуватися двома

способами: опора може зім’ятися під впливом надмірного грузу, покладеного на неї; або в результаті поздовжнього згину, якщо її жорсткість недостатня. При збільшенні навантаження (тобто, маси тварини в результаті збільшення її розмірів) опори (тобто, опорні кістки скелету) можуть зростати у відповідності з геометричною подобою, статичною подобою та пружною подобою.

Геометрична подоба (ізометричне зростання кісток) не забезпечує, як вже зазначалося вище, необхідної міцності, оскільки міцність в такій ситуації зростає квадратично, а маса тіла – кубічно.

При статичній подобі площа поперечного перерізу кісток має рости пропорційно росту навантаження. Це може бути забезпечено, як уже зазначалося вище, якщо площа поперечного перерізу кістки росте пропорційно зростанню маси, а діаметр кістки відповідно буде зростати, як корінь квадратний від міри зростання маси тіла. При умові пропорційного зростання довжини кісток, їхня маса буде зростати з коефіцієнтом алометрії 1,33 по відношенню до маси тіла, оскільки зростання маси кістки пропорційне зростанню її довжини (яка при умові пропорційного збільшення зростає як корінь кубічний по відношенню до зростання маси тіла, тобто, в ступені 0,33), помноженому на зростання площі її поперечного перерізу (яка у випадку статичної подоби зростає пропорційно масі тіла, тобто, в ступені 1).

У випадку пружної подоби зростання параметрів кістки повинно бути таким, щоб витримувати зростаючі динамічні навантаження, пов’язані зі зростанням маси тіла. Якщо опора занадто тонка, то вона може зламатися при поздовжньому згині, тобто, невелике бокове зміщення збільшує момент сили, яка тисне в цю сторону, а це згинає опору ще більше, збільшуючи момент сили і заставляючи опору ламатися. Визначальними характеристиками, окрім пружності самого матеріалу, тут будуть довжина і товщина опори. Саме тому при динамічних навантаженнях, які виникають в процесі руху тварини важливою є не тільки товщина кістки, а й

співвідношення між довжиною та товщиною кістки. Було підраховано, що для того, щоб відповідати цим вимогам співвідношення між діаметром та довжиною кістки має бути в ступені 0,67. Мак-Магон (McMahon) підрахував, що для того, щоб відповідати теорії пружної подоби, діаметр будь-якої опорної кістки повинен бути пропорційним масі тіла в ступені ⅜, а довжина – масі тіла в ступені ¼.

В реальності, як показують порівняльні дослідження (наприклад, проведені Александером (Alexander)), зі збільшенням маси і розмірів тварини маса кісток зростає з коефіцієнтом алометрії 1,08, їх довжина пропорційна масі тіла в ступені 0,35, а діаметр – в ступені 0,36. Це говорить про те, що жодні з навантажень (статичні, пружні деформації) не є визначальними, а реалізуються якісь їхні комбінації. Також було показано, що у різних груп тварин ці параметри можуть бути своїми. Наприклад, у копитних вищевказані співвідношення є дещо іншими, більш близькими до передбачень теорії пружної подоби. Це мабуть може означати, що для різних груп тварин більш важливими стають певні навантаження, інші, ніж у тварин інших груп.

Також слід мати на увазі, що скелет, з одного боку, повинен бути достатньо міцним, щоб витримувати всі статичні та динамічні навантаження, а, з другого боку, достатньо легким і рухливим, щоб не обмежувати рухи тварини і не витрачати занадто багато енергії. Ці вимоги є протилежними. Тому в реальності еволюційні зміни скелету реалізуються шляхом оптимального поєднання цих протилежних вимог.

У членистоногих екзоскелет. Він забезпечує підтримку форми тіла тварини, дає опору м’язам і забезпечує захист від зовнішніх впливів та хижаків. Порівняльний аналіз ендоскелету і екзоскелету на основі принципів механіки показує, що екзоскелет є більш стійким на згин та скручування, однах гірше витримує удари (оскільки м’які тканини у випадку ендоскелету частково амортизують удар).

Проте найбільшим недоліком екзоскелету є те, що він не дає змоги

збільшувати розміри тіла по мірі росту організму. Для цього його потрібно періодично скидати у процесі линьки. Досить великі за розмірами тварини повинні будуть мати і великий екзоскелет. Це зробить зміну такого екзоскелета під час линьки енергетично невигідним і занадто тривалим.

Гідроскелет побудований за принципово іншими принципами, ніж ендоскелет та екзоскелет, що не дає змоги проводити його порівняльний аналіз з іншими двома різновидами скелету.

Інтенсивність метаболізму і розмір: У гомойотермних тварин, як відомо, температура підтримується на сталому рівні, який зазвичай є вищим, ніж температура навколишнього середовища. Звичайно, можливі випадки, коли температура навколишнього середовища піднімається вище за температуру тіла (наприклад, у пустелях вдень), проте значно частіше температура тіла є вищою. Це означає, що тварини постійно втрачають тепло через свою поверхню. Проте співвідношення між об'ємом і площею поверхні у різних за розмірами тварин відрізняється. Зі збільшенням розмірів площа поверхні зростає квадратично, а об'єм – кубічно. Тому, чим меншою є тварина, тим більшою є площа поверхні її тіла на одиницю об'єму. Тому менші за розмірами тварини швидше втрачають тепло.

В результаті у дрібних за розмірами тварин метаболізм має бути прискореним, щоб компенсувати більш інтенсивні втрати тепла. Це веде до необхідності споживання більшої кількості їжі на одиницю маси. Прискорений метаболізм веде до змін навіть на клітинному рівні – у клітинах значно зростає кількість мітохондрій. Але таке зростання інтенсивності метаболізму можливо лише до певної межі. Крім того, показано, що тварини масою менше 2-3 г взагалі не можуть компенсувати втрату тепла через поверхню їхнього тіла.

З іншого боку, у великих за розмірами тварин може виникати проблема з тим, як позбутися зайвого тепла і не допустити перегрівання органів і тканин, розміщених глибоко всередині тіла. Часто у них при цьому виникають додаткові способи, які збільшують площу поверхні тіла.

Було показано, що при зміні маси тварини у 10000 разів питома інтенсивність метаболізму зростає у 10 разів. Хоча тварини можуть мати деякі відхилення від цієї закономірності, що пов'язано з екологічними умовами їх існування. Наприклад, у тюленів інтенсивність метаболізму вдвічі більша, ніж слід було б очікувати з вищенаведеної закономірності, оскільки ці тварини живуть у холодній воді, і тому більше втрачають тепло. А у багатьох пустинних ссавців (верблюдів, гризунів) рівень метаболізму явно нижчий очікуваного. Таким чином, теплопродукція на одиницю маси тіла є більшою у дрібніших за розмірами тварин. Разом з тим, теплопродукція на одиницю площі поверхні тіла є більш-менш подібною у різних за розмірами тварин.

Газообмін: Кожній клітині тваринного організму необхідне безперебійне постачання кисню та відведення вуглекислого газу. І якщо вище або нижче певної межі транспортні системи стають не здатними адекватно забезпечувати клітини киснем, то це накладає відповідно верхній або нижній ліміт на граничні розміри тіла. Цікаво, що ці ліміти залежать від типу дихальної системи та способу доставки кисню до клітин.

У комах кисень потрапляє через дихальну систему трахейного типу. При збільшенні розмірів тіла у таких тварин кисень повинен проходити через трахеї на все більшу відстань. А чим більшу відстань потрібно пройти повітрю, тим менший відсоток кисню буде в такому повітрі (бо клітини по ходу будуть споживати частину кисню і виділяти певну кількість вуглекислого газу). В результаті до найглибших тканин буде надходити повітря, збіднене на кисень. І нарешті настане межа, коли відсоток кисню буде недостатнім. Це накладає верхній ліміт на можливі розміри комах. Крім того, чим довшими є трахеї, тим більшою повинна бути кількість клапанів, які проштовхують повітря.

У хребетних кисень потрапляє до клітин через легені або зябра і далі через кровоносну систему. Було показано, що відносний об'єм легенів у ссавців є приблизно однаковим у різних за розміром тварин, або ж має

тенденцію до дуже незначного зростання зі зростанням розмірів тіла. Також показано, що у риб відносна площа зябер є більшою у більш активних риб.

Основними параметрами, які впливають на здатність крові переносити кисень, є концентрація гемоглобіну, спорідненість гемоглобіну до кисню, розміри еритроцитів і відносний об'єм крові.

Транспортні системи: По мірі збільшення розмірів тварини росте навантаження на серце, яке повинне перекачувати все більший об'єм крові і на все більшу відстань. Це накладає певний верхній ліміт. Щоправда, цей ліміт є вищим, ніж ліміт, який накладається з боку опорно-рухової системи. Тому верхню граничну межу задає не серце і кровоносна система. У дрібних же за розмірами тварин саме проблеми, пов'язані з роботою серця, часто є основними у встановленні нижнього ліміту розмірів. У цій ситуації є два шляхи для компенсації: збільшити систолічний об'єм крові через збільшення самого серця, або збільшити кількість ударів на хвилину. У дрібних тварин обидва механізми задіяні до своєї фізіологічної межі. Наприклад, у колібрі серце становить 1,7 % від загальної маси тіла, що є досить високим показником; серцебиття також досягає свого максимуму, обмежуючись лише в'язкістю крові, яка унеможливлює проходження серцевого циклу швидше, ніж за 40-50 мсек..

Кровоносна система також виконує функції по доставці до клітин різних речовин та відведення продуктів метаболізму. У судинній системі з її мережевою архітектурою є певні закони, які накладають певні ліміти на розміри. Так, зі зростанням маси тіла тварини, відстань між кінцевими капілярами мережі її судин зростає у 1/12 ступеня. Враховуючи середній діаметр клітини і можливу дальність дифузії кисню, описану Крогом (радіус тканинного циліндра Крога), можна розрахувати той момент, коли найдальші клітини втрачають доступ до кисню, який надходить по капілярах. Підраховано, що це відповідає масі тварини приблизно у 100 тонн. Це відповідає приблизній масі синього кита. Тому ряд науковців вважає, що на синьому киті закінчується верхня можлива межа розмірів тіла ссавця.

Еволюційні аспекти проблеми росту та розмірів живих організмів.

В ході еволюції росту та розмірів живих організмів можна прослідкувати ряд тенденцій. Деяких з них ми вже торкалися в попередньому підрозділі, говорячи про вплив різних лімітуючих факторів на ріст і розміри живих організмів.

Перш за все, в ході історичного розвитку життя на Землі прослідковується декілька етапів швидкого зростання максимальних розмірів живих організмів. Першим таким етапом було виникнення одноклітинних еукаріотів, які мають суттєво більші розміри порівняно з прокаріотами. Наступний стрибок в розмірах – виникнення багатоклітинних і поява скелету.

Цей глобальний тренд наводить на думку, що в ході еволюції живі організми доходили до певної межі, обумовленої законами природи та наявною конституцією живих організмів. Потім відбувалися еволюційні зміни, як правило ароморфного характеру, які дозволяли обійти природні обмеження. Проте зі створенням нової ростової специфіки, з'являлися і нові межі, які для подальшого збільшення розмірів необхідно було подолати. Наприклад, зміна шляху доставки кисню з примітивного дифузного на доставку за допомогою транспортних систем (зокрема, кровоносної) на порядки підняла планку максимально можливого розміру живого організму. Проте цей спосіб теж зіткнувся із проблемами у екстремально великих і екстремально малих тварин.

Окрім конституції живих організмів, великий вплив на існуючі ліміти розміру мають глобальні зовнішні умови. Варіації цих умов впродовж різних геологічних епох також впливали на зміни максимальних розмірів живих організмів. Так, суттєво вищий відсоток кисню в атмосфері впродовж кам'яновугільного періоду дозволив комахам мати суттєво більші розміри

порівняно з сучасними.

Великий вплив також мають екологічні фактори. Багаті на ресурси екосистеми дозволяють певним домінантним видам мати досить великі розміри особин. Натомість у бідних на ресурси екосистемах розміри живих організмів повинні бути суттєво меншими. Наприклад, збіднення ресурсами внаслідок біосферної кризи веде до вимирання великих тварин. Так, при переході від мезозойської до кайнозойської ери відбулося вимирання переважно тих видів, чиї особини мали великі розміри, зокрема, динозаврів.

Взагалі, якщо говорити про великі та дрібні розміри, то кожен має ряд переваг та ряд недоліків. Великі розміри дозволяють зайняти домінантне місце в екосистемі (наприклад, лев, тигр, слон), травоїдних захищають від нападу майже всіх хижаків (наприклад, дорослий слон, бегемот), дають змогу мати більшу тривалість життя, більш розвинутий мозок, забезпечувати K-стратегію розмноження з кращою турботою про потомство. Разом з тим, великі розміри потребують більших ресурсів, при певному об'ємі доступних ресурсів це зменшує кількість особин. Більш тривалою є зміна поколінь, що може зіграти вирішальну роль при необхідності швидко пристосовуватися до змінних умов довкілля. У дрібних за розмірами тварин ситуація протилежна. У них висока плодючість (r-стратегія), невеликі розміри, відносно короткий час життя покоління, здатність до швидкого і широкого розповсюдження. Більша або менша роль кожного з цих факторів у певних локальних умовах вела до того, що природний добір сприяв або еволюції в бік зростання розмірів (наприклад, у предків непарнокопитних, хоботних), або в бік зменшення розмірів (наприклад, багато видів гризунів). Подібні тенденції ми можемо прослідкувати в еволюції різних груп тварин.

Якщо аналізувати еволюційні зміни різних типів росту, то можна бачити, що глобально йшов перехід від ізометричного до алометричного росту, що мабуть було пов'язано з необхідністю забезпечення нерівномірного росту різних частин тіла. Наприклад, ми вже згадували про необхідність непропорційного росту опорно-рухової системи, серця, зміни

форми структур для зміни співвідношення між площею поверхні та об’ємом. Також спостерігається перехід від необмеженого до обмеженого росту, що мабуть є відображенням стабілізації онтогенезу, яка прослідковується в ході еволюції. У вищих хребетних розвивається таке явище, як компенсаційний ріст, що мабуть є відображенням автономізації онтогенезу, тобто, здатності реалізовувати певну генетичну програму розвитку (в даному випадку, досягати певних кінцевих розмірів, характерних для свого виду), не дивлячись на мінливість зовнішніх умов. А у безхребетних членистоногих стабілізується кількість линьок і міра збільшення розмірів та маси тіла під час кожної линьки; варіативною складовою залишається тривалість від линьки до линьки, яка пов’язана з доступністю ресурсів, тобто, можливістю накопичити необхідну кількість ресурсів за певний час.

Типи росту клітин.

Оскільки всі живі організми, окрім вірусів, складаються з клітин, то в основі процесів росту організму лежать процеси росту та розмноження його клітин. Ріст відбувається або шляхом збільшення розмірів клітин, які при цьому не діляться, або пов’язаний із клітинним розмноженням. Перший (більш рідкий) тип росту називається ауксетичним, другий (більш звичайний) – проліферацийним.

Ауксетичний ріст спостерігається в коловерток, круглих червів, личинок комах. У цих форм певна кількість клітин закладається ще в ранньому ембріогенезі (при цьому часто є генетично детермінованою) і в подальшому залишається постійною (явище евтелії). При цьому ріст розмірів окремих клітин нерідко пов’язаний з поліплоїдизацією клітинних ядер. У хребетних збільшення розмірів клітин шляхом поліплоїдизації не вносить помітного внеску в процеси росту. Поліплоїдія зустрічається тут лише в деяких органах (наприклад, у печінці). Якщо взяти до уваги, що поліплоїдія

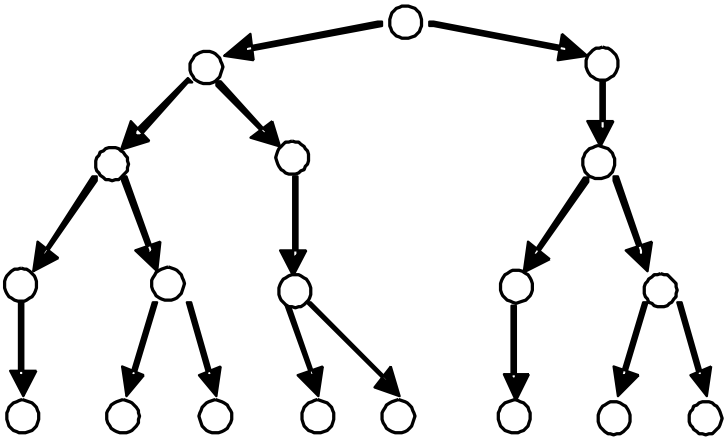
веде до припинення репродукції клітин, то очевидно, що вона гальмує потенційний ріст.

Проліфераційний ріст здійснюється за рахунок поділів клітини. Типи поділу клітин: 1) поділ навпіл; 2) множинний поділ; 3) брунькування (наприклад, у дріжджів). Найчастіше клітини діляться шляхом мітозу. Зрозуміло, що паралельно з розмноженням клітин як правило відбувається і їхній ріст. Хоча можливі випадки розмноження клітин без їхнього росту, наприклад, під час дроблення зиготи. Проліферацій**ний** ріст відомий у декількох формах: 1) мультиплікативний; 2) аккреційний; 3) рекурентний.

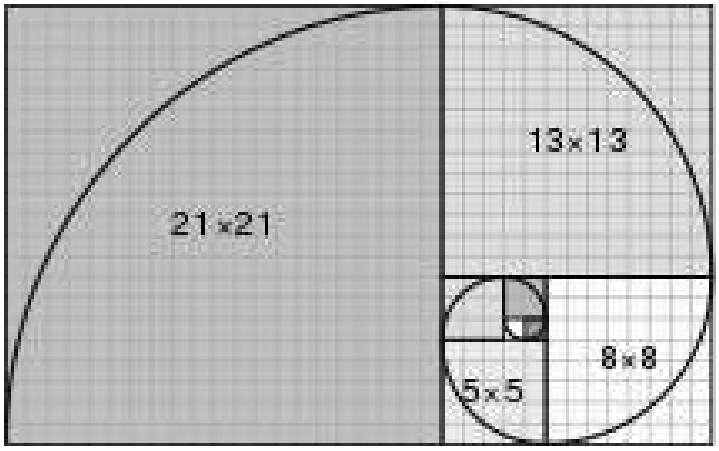
Мультиплікативний ріст характеризується тим, що обидві клітини, які виникли в результаті поділу деякої родоначальної клітини, знову вступають у поділ. Число клітин N росте у геометричній прогресії: $N_n = 2^n$, де: N_n – кількість клітин після n поділів, n – номер поділу. Цей механізм дає найбільший внесок у збільшення маси ростучого організму. Про це свідчить хоча б той факт, що новонародженій дитині, яка важить 4 кг, досить 4-5 поділів, щоб перетворитися у дорослу людину. Однак мультиплікативний ріст у чистому вигляді або не зустрічається в природі, або швидко закінчується. Хоча ріст більшості організмів в ембріональний і ранній постембріональний періоди більше всього наближений до мультиплікативного росту. Рівняння для мультиплікативного росту у диференційній формі має вигляд: $\frac{dW}{dt} = kW$, тобто, швидкість росту пропорційна масі. Зручна і така форма запису: $\frac{1}{W} \cdot \frac{dW}{dt} = k$, яка показує сталість швидкості питомого росту (росту одиниці маси тканини). Інтегруючи це рівняння, одержуємо в логарифмічній формі: $\ln W = kt$, або потенціюючи: $W = e^{kt}$. Коефіцієнт k називається швидкістю росту. Як видно з рівняння, приведеного у логарифмічній формі, при постійному k у напівлогарифмічних координатах ріст буде виражатися прямою лінією.

Аккреційний ріст у найпростішому випадку пов'язаний з тим, що після кожного наступного поділу лише одна з клітин знову ділиться, а інша поділи припиняє. При цьому число клітин росте в арифметичній прогресії: $N_n = 2n$, де: N_n – кількість клітин після n поділів, n – номер поділу. Аккреційний ріст пов'язаний з поділом органа на камбіальну і диференційовану зони, і з постійним переходом клітин з першої зони в другу, причому зберігаються постійні співвідношення між розмірами зон. Він характерний для органів, де відбувається приріст чи відновлення клітинного складу протягом усього постембріонального життя особини. Аккреційний тип росту властивий таким системам, як епідерміс шкіри, система крові (оновлення форменних елементів крові у червоному кістковому мозкові), слизові покриви кишечника і дихальних шляхів. Тут клітини, що виходять із зони розмноження, пройшовши визначений шлях диференціювання, гинуть і руйнуються. Аккреційний ріст властивий також системам, у яких клітини, що виходять із зони розмноження стають мертвими, але зберігаються у формі рогів, зубів, раковин. Рівняння аккреційного росту в диференційній формі має вигляд: $\frac{dW}{dt} = k$, тобто, швидкість росту постійна.

Рекурентний ріст має таку особливість, що при цьому типі росту наростання кількості клітин відбувається за так званим рядом Фібоначчі: N=1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, … . Кожна наступна цифра цього ряду отримується шляхом додавання двох попередніх цифр. Вважається, що при цьому типі росту ділиться лише одна з двох новоутворених клітин і всі клітини, що не ділилися попереднього разу (мал. 14). Такий тип росту зустрічається рідко. Навіть багато науковців взагалі заперечують наявність такого типу росту клітин. Разом з тим, розміщення листків у багатьох рослин з спіральним листорозміщенням описується рядом Фібоначчі. Раковини багатьох молюсків ростуть по спіралі, яка співвідноситься з рядом Фібоначчі (мал. 15).



Мал. 14. Можлива схема поділу клітин при рекурентному рості.



Мал. 15. Мозаїка і спіраль Фібоначчі. Спіраль створюється шляхом малювання кругових дуг, які з’єднують протилежні кути в квадратах мозаїки Фібоначчі.

Ріст клітинних популяцій: Якщо вирощувати популяцію одноклітинних організмів, або ж клітини багатоклітинних організмів у культурі in vitro, то їх ріст буде описуватись S-подібною кривою (мал. 10). На ній виділяють: 1) лаг-фаза (в цей час клітини готуються до росту: синтезують необхідні ферменти та інші речовини, запасають різні речовини, відбувається подвоєння ДНК, іншими словами, йде настройка "конвеєра"); 2) експоненційна фаза (при ній генераційний час (час від поділу до поділу) постійний; у клітин спостерігається мультиплікативний ріст); 3) фаза

сповільненого росту (темпи росту культури сповільнюються); 4) стаціонарна фаза (ріст культури припиняється; причини: вичерпались запаси поживних речовин, накопичились токсичні продукти метаболізму, для культур багатоклітинних організмів (тварин) ще однією причиною може бути контактне гальмування та диференціація частини клітин).

Але популяція одноклітинних або культура клітин in vitro являються скупченнями відносно незалежних клітин. А багатоклітинний організм – не просто скупчення клітин, це єдине ціле, в якому клітини взаємопов'язані. І тому ріст клітин в складі багатоклітинного організму має ряд особливостей: 1) тканини й органи багатоклітинного організму ростуть з різною швидкістю; 2) тканини й органи багатоклітинного організму припиняють ріст не одночасно; 3) одна тканина чи орган впливають на ріст іншої тканини чи органа; 4) існує саморегуляція росту окремої тканини чи органа (компенсаційний ріст) (наприклад, якщо видалити частину печінки, то залишок відновлює попередні розміри; якщо видалити один з двох парних органів (нирки, сім'яники і т.п.), то інший розростається).

Регуляція росту та розмірів клітин.

У одноклітинних організмах, таких як дріжджі, ріст клітин та їх проліферація здебільшого контролюється позаклітинним поживним середовищем, що дозволяє безпосередньо пов'язувати наявність ресурсів з генеруванням клітин. Однак у багатоклітинних організмів ріст, проліферація та виживання клітин потребують різної регуляції у різних тканинах, тому необхідні додаткові рівні контролю. Це досягається за рахунок забезпечення більш-менш постійного постачання поживних речовин системно (через кровотік або його еквівалент), але крім того, кожна клітина потребує спеціальних сигналів для росту, розмноження та виживання.

Розмір дорослого організму визначається як внутрішніми програмами

розвитку, так і позаклітинними сигналами, які інтегруються для контролю кількості та розміру клітин. Відмінності в розмірах тварин здебільшого визначаються генетично і в першу чергу відображають відмінності в кількості клітин, а не відмінності в розмірі клітин.

Однак, незважаючи на більш-менш фіксований розмір клітин більшості організмів, зовнішні сигнали все ще можуть впливати на цю генетичну програму. Одним із чітких прикладів цього є вплив, який може мати рівень поживних речовин під час розвитку. При надлишку рівень поживних речовин істотно не впливає на максимальний розмір організму, але при їх обмеженні вони можуть мати драматичний ефект. Наприклад, було показано, що сильне позбавлення поживних речовин під час розвитку може зменшити розмір мухи до 15 % від норми.

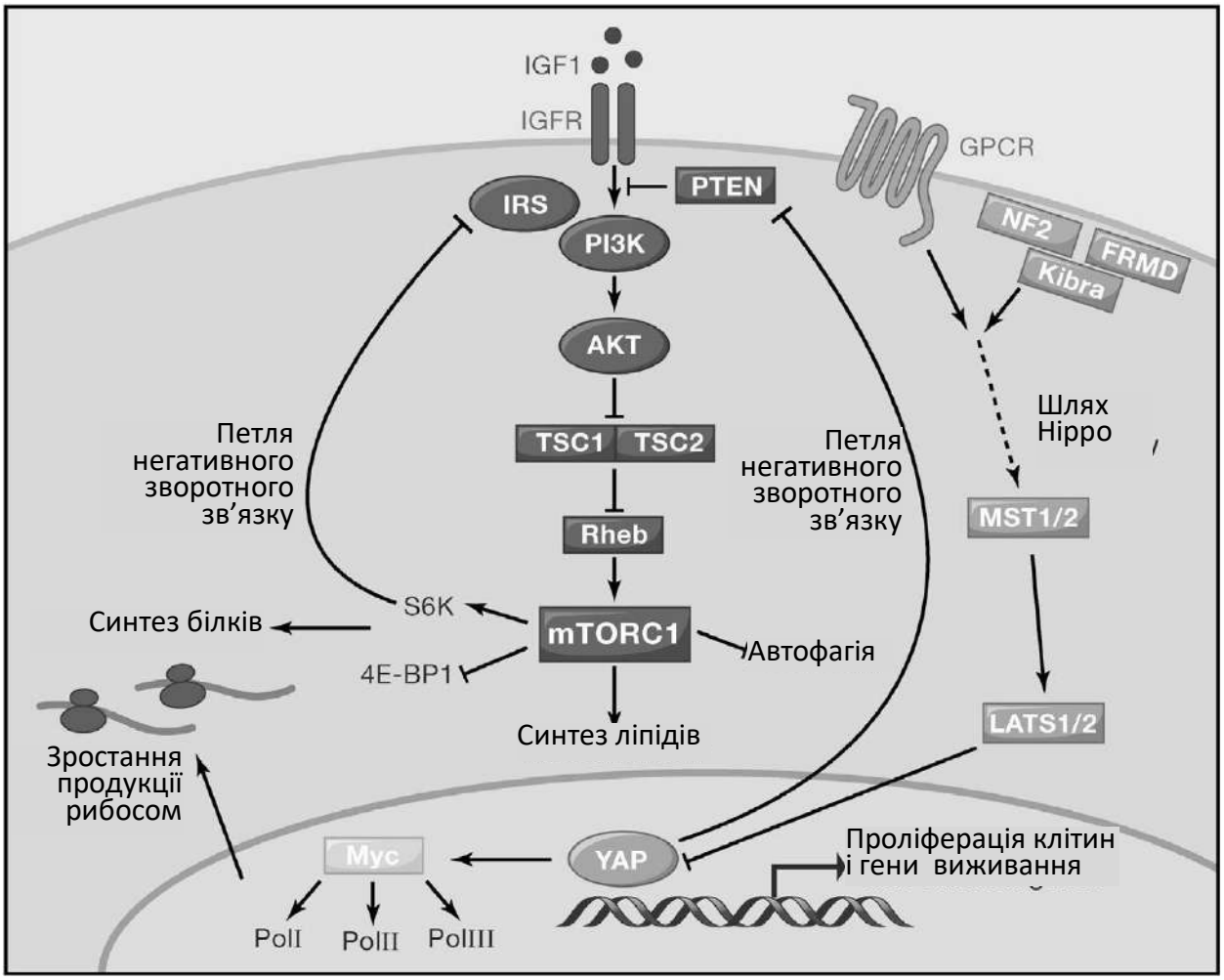
Таким чином, принаймні у дорослих тварин, що добре харчуються, розмір тканини, як правило, встановлюється балансом між коефіцієнтом проліферації та виживаності стовбурових клітин та клітин-попередників, які утворили цю тканину, і моментом, коли ці клітини покинули клітинний цикл або коли вони досягли гомеостатичного стану.

Розмір клітин всередині тканини буде залежним від швидкості їх росту та проліферації, які контролюються внутрішніми генетичними програмами та рівнями позаклітинних мітогенів і факторів росту, а також іншими факторами, такими як рівень поживних речовин, механічні сигнали, які можуть діяти як позитивно (наприклад, розтягування в періоди росту), так і негативно (наприклад, скупчення клітин всередині тканини).

По досягненні зрілого віку тканини і клітини здебільшого зберігають свої розміри. Це гомеостатичне підтримання розмірів спостерігається у швидко оновлюваних епітеліальних тканинах, постмітотичних клітинах, таких як нейрони та м'язи, та регенеративних типах клітин, таких як клітини печінки, клітини ендотелію та клітини Шванна, які можуть зберігати свої розміри роками, і при цьому зберігати здатність розмножуватися та утворювати нові тканини відповідного розміру.

В останні роки було досягнуто значного прогресу у визначенні багатьох ключових регуляторних шляхів, що контролюють ріст клітин. Найбільш важливим є мабуть шлях IGF / PI3K / AKT / mTOR-C1 (мал. 16). Показано, що цей еволюційно консервативний шлях є головним регулятором росту клітин і, таким чином, є ключовим фактором встановлення певного розміру клітин; крім того, штучна активація цього шляху може сприяти додатковому росту більшості тестованих типів клітин. Інсуліноподібний фактор росту (IGF) – класичний приклад фактора росту, який діє як системно, так і на локальному рівні. Посилена експресія IGF під час розвитку призводить до виростання великих за розмірами особин, головним чином за рахунок збільшення розміру клітин, а високий рівень IGF у дорослої людини може призвести до гіпертрофії клітин. Зв'язування IGF з його рецептором активує кілька сигнальних шляхів, але ключовим для регулювання росту клітин є активація осі: PI3K / AKT / mTOR-C1. Крім того, mTOR-C1 інтегрує вхід, щонайменше, з чотирьох інших головних сигналів, які можуть впливати на ріст клітин – стрес, енергетичний стан, рівень кисню та амінокислот – і, таким чином, виступає сигнальним вузлом, при якому енергетичні та стресові сигнали можуть модулювати сигнали факторів росту. Наприклад, за відсутності амінокислот IGF не в змозі активувати сигналізацію mTOR-C1. Хоча повне позбавлення амінокислот навряд чи відбудеться in vivo, оскільки тварини намагаються підтримувати відносно постійний рівень метаболітів; проте харчові рівні, ймовірно, вносять тонкий внесок і виконують специфічну для клітин роль в передачі сигналу через цей шлях. Підвищена сигналізація через шлях mTOR-C1 сприяє безлічі біогенних процесів, включаючи поглинання поживних речовин, біосинтез білків і ліпідів, а також модулює клітинний метаболізм для сприяння анаболічним процесам; він також пригнічує катаболічні шляхи, такі як аутофагія. Важливо, що mTOR-C1 активує потужний цикл негативних зворотних зв'язків, який гальмує сигналізацію через рецептори до IGF, щоб сприяти гомеостазу розмірів клітин. Однак останнім часом стало зрозуміло, що mTOR не

потрібен для росту деяких типів клітин.



Мал. 16. Основні сигнальні каскади, що регулють ріст та розміри клітин (за Lloyd, 2013).

Іншим головним регулятором є фактор транскрипції Myc (мал. 16). Myc збільшує ріст та розмір клітин, і це пов'язано із підвищенням рівня рибосомної РНК (рРНК), розміром ядерця, збільшенням біогенезу білка та метаболічним перепрограмуванням, необхідним для росту клітин. Важливо сказати, що Myc- та PI3K-залежний шляхи регуляції росту клітин частково регулюються різними механізмами. У жирових клітинах дрозофіли надмірна експресія PI3K та Myc викликає еквівалентне збільшення об'єму клітин. Однак клітини, стимульовані Myc виявляються більш білими і рибосоми щільними зі збільшенням нуклеолярного об'єму порівняно з більш багатими

на ліпіди клітинами, що стимульовані PI3K. Це вказує на те, що ці два шляхи по-різному активують ріст, можливо, відображаючи потребу клітин рости по-різному залежно від їх функції.

Шлях Hippo також важливий у контролі розміру тканин та органів, в основному, за рахунок регуляції процесів проліферації та апоптозу і, таким чином, кількості клітин (мал. 16). Основною нижчою ланкою цього шляху є транскрипційний коактиватор YAP1, який активує гени, що сприяють проліферації та захищають від апоптозу. Активація YAP1 в печінці призводить до масивного розширення тканини через збільшення кількості клітин; якщо YAP1 потім вимкнути, печінка повертається до нормальних розмірів, оскільки надлишки клітин гинуть шляхом апоптозу.

Нещодавні роботи на дрозофілі та ссавцях показали перехресний зв'язок між сигнальними шляхами Hippo та mTOR (завдяки YAP1, що активує mTOR за рахунок зниження рівня PTEN), а також – Myc, завдяки чому забезпечуються механізми, за допомогою яких розмір органів може визначатися і підтримуватися узгодженою регуляцією проліферації, росту та виживання клітин.

Проте менш зрозумілою є роль цих шляхів у підтримці розміру клітин. Наприклад, деякі органи, такі як печінка і м'язи, атрофують після пригнічення mTOR. На відміну від цього, інгібування активності mTOR у простаті дорослої людини або в постнатальних гранулярних нейронах мозочка мало впливає на розмір цих клітин протягом значних періодів часу.

Для деяких клітин (наприклад, нейронів) розмір клітин може визначатися рівнем фактора росту, виробленого цільовою тканиною. Це було особливо добре встановлено для симпатичних нейронів, для яких рівень нейронального фактора росту (NGF) в тканині-мішені визначає розмір клітини. Під час розвитку, підвищення або зменшення рівня NGF може збільшувати або зменшувати розмір клітин. Цей механізм дозволяє нейронам збільшити розміри в координації зі збільшенням розміру тканини-мішені по мірі росту і дозрівання тварини. Більше того, ця кількісна регуляція

зберігається у дорослої особини, оскільки маніпулювання рівнем NGF у дорослої людини все ще може викликати відповідні зміни розмірів нейронів, демонструючи, що NGF одночасно і визначає, і підтримує розмір клітини.

Наступний приклад того, як гетеротипова взаємодія клітин контролює розмір клітин, також надається периферичною нервовою системою. Клітини Шванна взаємодіють з усіма нейронами, але мієлінізують лише ті, діаметр яких більше 1 мкм. Для цього потрібно клітині Шванна "виміряти" аксонний діаметр і прийняти чітке рішення про мієлінізацію на основі цього вимірювання. Крім того, співвідношення між діаметром аксона та товщиною мієлінової оболонки фіксується при оптимальному значенні, що забезпечує найбільш ефективну нервову провідність. Це означає, що чим більший аксон, тим більшою має бути клітина Шванна і вимагає скоординованого росту, оскільки аксони продовжують рости по мірі дозрівання тварини. Рівень пов'язаного з мембраною ліганду нейрегуліну-1 (NRG-1) типу III, представлений на поверхні аксона, контролює як сам факт мієлінізації аксона, так і товщину мієлінової оболонки. Чим більший аксон, тим більше NRG-1 типу III, тоді як відповідний рецептор (комплекс ErbB2/3) є в надлишку. Рецептор активує як шлях PI3K / AKT / mTOR, так і цикл негативного зворотного зв’язку (збільшуючи рівні Dlg-1, який діє на стабілізацію PTEN), що веде до чіткої дозозалежної відповіді та стабілізації розміру клітини Шванна при заданому рівні сигналу NRG-1.

Ріст клітин (накопичення маси) та їх проліферація (поділ клітин) є чітко відокремленими процесами. Клітина може рости без ділення (наприклад, ріст постмітотичних нейронів) і розмножуватися без росту (наприклад, поділи заплідненої яйцеклітини під час дроблення). Здатність окремо регулювати шляхи росту та проліферації забезпечує простий механізм зміни розміру клітин та забезпечує гнучкість, необхідну для створення великого різноманіття типів клітин, що знаходяться у величезному спектрі багатоклітинних організмів. Однак в ряді випадків ці шляхи поєднуються. Наприклад, при потребі швидко виробляти велику кількість

однакових клітин (наприклад, під час клонального розмноження В- або Т-лімфоцитів при інфекції) є сенс з'єднати ці шляхи. Це чітко видно для інтерлейкіну-3, який одночасно активує проліферацію, ріст та виживання у В-клітинах.

Переважна більшість клітин дорослого організму постійно перебуває поза циклом (в G0-періоді) протягом усього життя дорослої людини. Ці клітини постійно виробляють і деградують макромолекули для підтримки біологічних функцій. Кожна з цих клітин налаштована на вироблення та деградацію макромолекул зі швидкістю, відповідною для її потреб. Отже, розмір і швидкість росту клітини визначаються балансом між швидкістю накопичення макромолекул (шляхом синтезу та поглинання) та їх втратою (шляхом деградації та секреції), які можуть змінюватись у відповідь на зміни рівня біологічно активних речовин, що регулюють ріст. Теоретично клітина може збільшуватися в розмірах за допомогою декількох механізмів. Швидкість біосинтезу може збільшуватися, швидкість деградації може знижуватися, або обидва показники можуть змінюватися, але співвідношення між швидкістю синтетичних та деградаційних процесів змінюється на користь синтетичних. На перший погляд може здатися, що найбільш енергетично доцільним способом збільшення розмірів клітини було б збільшення швидкості синтезу при зменшенні швидкості деградації. Однак виявляється, що внаслідок стимулювання росту швидкість синтезу та деградації білків часто збільшується, але швидкість синтезу збільшується більше, що призводить до чистого збільшення в білковій масі. Однією з очевидних причин, чому швидкості деградації зростатимуть із будь-яким збільшенням синтезу – це те, що 30 % усіх синтезованих поліпептидів швидко руйнується в протеосомі після синтезу.

Більшість клітин, що не діляться, не змінюють суттєво свого розміру після досягнення дефінітивного стану. Однак одним з типів клітин, який може різко змінитись у розмірі у дорослої людини, є м’язові клітини (міоцити). Після фізичних навантажень м'язи дорослих збільшуватимуться в

розмірі внаслідок росту окремих клітин за відсутності розмноження ні самих міоцитів, ні популяції резервних клітин м'язів (міосателітоцитів). І навпаки, при несприятливих умовах, таких як голодування, окремі міоцити атрофуються. Дослідження змін розмірів цих клітин дають підказки, як розмір клітин може може змінюватися в зрілому віці.

У 2010 році було показано, що два основні шляхи є важливими для регулювання розміру скелетних м'язів дорослих: з анаболічного боку – шлях IGF / PI3K / AKT / mTOR-C1, який контролює безліч біогенних шляхів, включаючи трансляцію білка; з катаболічного боку – шлях міостатину / SMAD2/3. Міостатин є членом родини TGFβ, секретується м’язами, і, як вважається, він діє переважно локально, щоб негативно регулювати м’язову масу. Мутації гена міостатину, як показано на коровах, призводять до масового збільшення розміру м’язів. Аналогічно, інгібування шляху AKT / mTORC1 у дорослої тварини призводить до атрофії м'язів, тоді як активація цього шляху призводить до гіпертрофії. Існує регуляція за механізмом негативного зворотного зв’язку в обох шляхах. Крім того, ці два шляхи частково перехрещуються між собою. При цьому велика частина здатності міостатину / SMAD2/3 інгібувати ріст клітин залежить від модуляції сигналізації AKT / mTOR. Таким чином, розмір м'язових клітин дорослої людини буде результатом балансу між цими двома шляхами.

Після фізичних навантажень спостерігається збільшення сигналів mTOR-C1, яке в основному не залежить від PI3K / AKT і включає сигналізацію сили / розтягування, опосередковану механосенсорами, вбудованими в саркомер. У відповідь на цей сигнал збільшуються як синтез білка, так і швидкість його деградації, але швидкість синтезу збільшується непропорційно, що призводить до гіпертрофії м’язових клітин. Цікаво однак, що це збільшення розмірів не підтримується, якщо фізічні навантаження не продовжуються, що вказує на важливість постійної передачі сигналу через шлях mTOR для підтримки розміру м’язів. Наступним цікавим спостереженням є те, що після конститутивного збільшення сигналу через

шлях AKT / mTOR м'язові клітини збільшуються в розмірах (як і слід було очікувати після збільшення сигналу через ці шляхи), але не продовжують рости; швидше, вони зупиняються на більших розмірах. Це вимагає постійної підвищеної сигналізації через цей шлях, але також повинно включати негативні регулятори (паралельне збільшення деградативних шляхів, наприклад), що призведе до підтримки більшого розміру клітин, а не до постійного зростання.

Після голоду та певних патологічних станів м'язи можуть швидко втрачати масу внаслідок збільшення конкретних шляхів деградації, які, здається, відіграють незначну роль у підтримці нормальних розмірів м’язів. У цій ситуації білки націлюються на деградацію як за системою убіквітин-протеосоми, так і за лізосомальним аутофагічним шляхом. Регуляція генів, що беруть участь у запуску цих процесів (так званих генів, пов’язаних з атрофією), перебувають під контролем сигнальних шляхів AKT та mTOR, і ці гени включаються, коли рівень активності шляхів падає нижче базового гомеостатичного рівня сигналізації. Зокрема, два з цих генів: убіквітинові лігази астрогін-1 і MuRF1 регулюються FOXO3A – фактором транскрипції, що є негативно регульованим AKT. Відповідь на атрофію, швидше за все, відображає стрес-шлях, за допомогою якого зменшення м'язової маси може тимчасово забезпечувати амінокислотами решту тіла; тим не менш, після голодування м’язові клітини повертаються до свого нормального розміру.

Підтримка та зміна розміру для клітин, що розмножуються є складнішою. Спостереження за проліферативно активними клітинами показали, що ріст і поділ цих клітин, здається, тісно координуються, оскільки клітини зазвичай подвоюють свою масу перед кожним поділом і, як результат, підтримують постійний середній розмір у часі. Проте на сьогодні механізм такої координації до кінця невідомий.

Цікавим також є питання щодо можливих мінімальних та максимальних розмірів клітин. Очевидно, що існує мінімальний ліміт розміру клітини, яка є життєздатною, або яка може вступити в клітинний

цикл, оскільки клітині потрібен мінімальний набір компонентів для існування. Цікаво, що у клітині Шванна ця нижня межа здається напрочуд малою, оскільки при культивуванні з додаванням мітогенного нейрегуліну, але за відсутності факторів росту, клітини продовжують розмножуватися до тих пір, поки вони не стануть настільки маленькими, що більше не прилипають до субстрату. Клітина також може досягати дуже великих розмірів. Зокрема, деякі яйцеклітини, нервові клітини (мається на увазі довжина їхніх відростків). Однак ці дуже великі клітини, як правило, використовують вузькоспеціалізовані механізми, щоб дозволити їм рости настільки великими. Наприклад, нейрони мають спеціалізовані внутрішньоклітинні транспортні системи та використовують підтримуючі клітини для отримання живлення далеко від тіла клітини. У яйцеклітин є фолікулярні клітини або клітини-годувальниці. Разом з тим, зменшення співвідношення площі поверхні та об’єму із збільшенням розміру клітини може обмежувати поглинання поживних речовин і в такий спосіб обмежувати максимально можливі розміри клітини.

Важливим фактором, з допомогою якого клітина може збільшити свої розміри, є ендоредуплікація, тобто, збільшення плоїдності клітини. Наприклад, тетраплоїдні клітини (хоча й не завжди) вдвічі перевищують диплоїдні клітини. У ссавців такі клітини включають клітини печінки, клітини серцевого м’яза та трофобласти, і ці цикли ендоредуплікації, як видається, важливі для їх функціонування. У *Drosophila*, та у *C. elegans* багато клітин зазнають ендоредуплікації для отримання надзвичайно великих клітин. Наприклад, цілий м'яз у *Drosophila* може складатися з однієї ендоредуплікованої клітини.

Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

1. Дайте визначення поняттю "ріст".

2. Що таке абсолютний та відносний приріст?

3. Що таке крива росту? Які періоди можна на ній виділити?

4. За якою ознакою ріст поділяють на позитивний і негативний?

5. Чим відрізняється ізометричний та алометричний ріст? Як визначити коефіцієнт алометрії?

6. Що таке обмежений та необмежений ріст?

7. Опишіть особливості росту ракоподібних та молюсків.

8. Які особливості росту комах?

9. Особливості росту риб.

10. Особливості росту птахів.

11. Особливості росту ссавців.

12. Які типи росту клітин можна виділити?

13. Опишіть закономірності мультиплікативного росту клітин.

14. Опишіть закономірності аккреційного росту клітин.

15. Залежність росту від дії біотичних (їжа, внутрішньопопуляційні взаємовідношення) факторів зовнішнього середовища.

16. Залежність росту від дії абіотичних (температура, світло, вологість, хімізм середовища) факторів зовнішнього середовища. Правило оптимуму.

17. Опишіть нейроендокринну регуляцію процесів росту у хребетних тварин.

18. Як регулюються процеси росту клітин?

19. Які фактори та яким чином можуть обмежувати ріст живих організмів?

20. Закономірності еволюції процесів росту.

21. Які особливості характерні для росту людини?

Розділ 4
РЕГЕНЕРАЦІЯ У ТВАРИН

Загальна характеристика регенерації.

Регенерація (від лат. regeneratio – відновлення) – **це**, в самому широкому розумінні, заміщення різних структур організму (від частин клітин до великих частин тіла) після їхнього природного зношування або випадкової втрати. До регенерації слід також віднести формування додаткових структур, які інколи з'являються у відповідь на пошкодження.

Дуже важко провести межу між власне регенерацією та рядом інших процесів, у тій чи іншій мірі подібних до регенерації: вегетативним розмноженням, соматичним ембріогенезом, компенсаторно-пристосувальними змінами пошкоджених органів, пухлинним ростом. Соматичним ембріогенезом називається формування цілої особини із невеликих шматочків тіла (при цьому нова особини розвивається за механізмами, подібними до її ембріонального розвитку). Це явище зустрічається у ряду нижчих безхребетних: губок, жалких, плоских червів. Токін Б.П. і Короткова Г.П. (1979) запропонували відносити до соматичного ембріогенезу лише ті випадки, коли морфологічна вісь особини виникає заново, а до регенерації – лише ті відновні процеси, при яких стара вісь зберігається. Подібний принцип, на нашу думку, можна використати і для розмежування регенерації і вегетативного розмноження. До компенсаторно-пристосувальних змін органів схожа репаративна регенерація способом ендоморфозу (див. нижче). Репаративна гіперморфна регенерація (див. нижче) в ряді випадків може призвести до пухлинного росту.

Регенерацію поділяють на фізіологічну та репаративну.

Фізіологічна регенерація.

Фізіологічною регенерацією називаються постійні відновні процеси, пов'язані з руйнуванням внутрішньоклітинних структур та із загибеллю клітин у ході нормальної життєдіяльності організму.

У різних тканинах і органах пошкоджуваність внутрішньоклітинних структур і самих клітин неоднакова і залежить від багатьох факторів: режиму функціонування, ступеня спеціалізованості, дії ушкоджуючих факторів та інше. Інтенсивна діяльність клітини супроводжується руйнуванням її структур, виснаженням енергетичних ресурсів і т.п.; все це повинно поповнюватися активною роботою внутрішньоклітинного біосинтетичного апарату. Якщо в результаті диференціації клітина частково або повністю втрачає біосинтетичний апарат (наприклад, еритроцит), то вона не в змозі поповнювати елементи і ресурси, що втрачаються, і гине. Інша причина загибелі клітин – дія пошкоджуючих факторів зовнішнього середовища, фізичних і хімічних агентів, отруєння продуктами метаболіту самої клітини чи інших клітин. Існують два рівні фізіологічної регенерації: внутрішньоклітинна регенерація, або регенерація на молекулярно-субклітинному рівні і проліферативна, або клітинна регенерація

Внутрішньоклітинна регенерація, або регенерація на молекулярно-субклітинному рівні – це відновлення кількості внутрішньоклітинних елементів та частин клітини за допомогою біосинтетичного апарату клітини. В такий спосіб відновлюються окремі молекули білків, органели клітини, тощо. Так, нові молекули білків постійно синтезуються на рибосомах і замінюють старі. Нові рибосоми постійно збираються в ядерці. Нові мітохондрії виникають внаслідок поділу навпіл. В ендоплазматичній сітці синтезуються нові молекули ліпідів і білків для мембран клітини і відбувається зборка мембран. Мембрани апарату Гольджі поповнюються за рахунок мембран ендоплазматичної сітки. Плазматична мембрана та мембрана лізосом поповнюються за рахунок апарату Гольджі. Цей тип

фізіологічної регенерації характерний для всіх тканин і органів (за винятком постклітинних структур, наприклад, еритроцитів ссавців чи рогових лусочок епідермісу людини), але його значимість особливо велика для тканин, що втратили здатність до регенерації шляхом клітинного розмноження. Так, клітини нервової тканини відновлюються тільки на молекулярно-субклітинному рівні, тому що вони (за рідкісним винятком) не здатні до поділу.

Проліферативна, або клітинна регенерація забезпечує поповнення кількості клітин шляхом поділу диференційованих клітин чи клітин ембріонального типу. У багатьох тканинах, особливо в сполучній і епітеліальній, існують спеціальні стовбурові клітини і вогнища їхньої проліферації: крипти в епітелії тонкої кишки, червоний кістковий мозок, проліферативна зона в епітелії кришталика, базальний шар епідермісу шкіри. Названі тканини мають надзвичайно високий рівень проліферативної фізіологічної регенерації. Це обумовлено тим, що диференційовані клітини цих органів гинуть після нетривалого функціонування. Тому постійно повинні утворюватися нові диференційовані клітини і заміщувати втрачені. Наприклад, середній час життя еритроцита теплокровної тварини складає 2-4 місяці, протягом цього часу вся популяція еритроцитів крові гине і заміщується новою. Ще вище темп відновлення в епітелії тонкого кишечника теплокровних тварин. Тривалість життя його клітин визначається часом їхнього перебування у ворсинці, тобто, всього лише 2-4 доби. Інакше кажучи, кожні кілька діб тварина скидає в просвіт кишечника весь старий епітелій і заміщає його новим. У результаті регенерації епітелію кишки клітинні втрати величезні, але безупинно відшкодовуються завдяки інтенсивній проліферації клітин крипт. Неперервно регенерує також сперматогенна тканина сім’яника, пов’язана з продукцією величезної кількості сперматозоїдів.

Зрозуміло, що темп і характер фізіологічної регенерації визначаються інтенсивністю й умовами функціонування тканини. Оскільки в ході еволюції хребетних відбувалася інтенсифікація функцій багатьох (а можливо, й усіх)

тканин і відповідно вдосконалювалося фізіологічне забезпечення цих функцій, то змінювалася й активність їхньої фізіологічної регенерації. Тому інтенсивність функціонування органів і тканин і їхня фізіологічна регенерація у теплокровних тварин значно вища, ніж у холоднокровних тварин. Наприклад, темп відновлення кишкового епітелію у риб і амфібій набагато нижчий, ніж у птахів і ссавців. Посилення механізмів фізіологічної регенерації (як молекулярно-субклітинної, так і проліферативної) на фоні загальної інтенсифікації метаболічних процесів у вищих (теплокровних) тварин – один із важливих проявів їхньої прогресивної еволюції.

Репаративна регенерація.

Репаративною регенерацією називається відновлення частини організму замість пошкодженої, штучно видаленої, інколи – природно відкинутої; а також,– відновлення організму із його частини.

Періоди репативної регенерації:

1) закриття рани (найчастіше, шляхом епітелізації) й зміни, пов’язані безпосередньо з пошкодженням (запалення, фагоцитоз і т.п.);

2) закладка структур, що заново формуються;

3) ріст та диференціація тканин;

4) включення регенерату в організм (відновлення анатомічних зв’язків, іннервації, кровопостачання).

Клітинні джерела репаративної регенерації.

Перш за все, варто зазначити, що репаративна регенерація не завжди потребує клітинної проліферації. Наприклад, вона може відбутися за рахунок збільшення розмірів існуючих вцілілих клітин, тобто, за рахунок

компенсаторної гіпертрофії. Також можливі випадки, коли репаративна регенерація відбувається шляхом повторного відростання втраченої частини клітини, тобто, за рахунок процесів внутрішньоклітинної регенерації. Класичний приклад, регенерація аксона у нервової клітини.

Загалом, **репаративна регенерація можлива за рахунок різних клітин:**

1) малодиференційовані клітини:

а) резервні (сплячі);

б) стовбурові;

2) диференційовані клітини:

а) за рахунок дедиференціації й наступної редиференціації (утворюються диференційовані клітини того ж типу), регенераційна бластема;

б) за рахунок дедиференціації й наступної трансдиференціації (утворюються диференційовані клітини іншого типу, але цього ж зародкового листка) і метаплазії (утворюються диференційовані клітини іншого зародкового листка);

в) без дедиференціації, тобто, за рахунок функціонуючих диференційованих клітин.

1а) Малодиференційовані сплячі (резервні) клітини, що збереглися в ході ембріогенезу часто можуть бути джерелом репаративної регенерації. Тобто, в цьому випадку регенерацію забезпечують представники тих же популяцій клітин, які у ході ембріогенезу є попередниками клітин, що формують тканини й органи. Припускається, що невелика частина таких клітин зберігається у вигляді резерву в дорослому організмі. Чітко такий спосіб регенерації продемонстрований в нижчих тварин: жалких і червів. У жалких є так звані інтерстиціальні клітини, розташовані в обох зародкових листках поблизу від базальної мембрани. Це резервні камбіальні елементи, які при регенерації скупчуються поблизу раневої поверхні. З них можуть виникати всі інші типи клітин (наприклад, у гідри – епітеліально-м’язові,

нервові, залозисті, жалкі та інші). У плоских червів джерелом регенераційного матеріалу служать необласти. У людини також є приклад такої регенерації. У скелетній мускулатурі є так звані міосателітоцити, які служать джерелом регенерації м'язових волокон після ушкодження.

1б) Стовбурові клітини існують у тканинах з високою фізіологічною проліферативною регенерацією (наприклад, кров, епідерміс шкіри). За нормальних умов вони забезпечують фізіологічну клітинну регенерацію. При ушкодженні цих тканин (наприклад, при втраті крові або при порізі шкіри) ці ж клітини приступають до більш інтенсивних поділів і стають джерелом репаративної регенерації.

2а) Регенерація ***за рахунок дедиференціації і редиференціації клітин*** дефінітивних тканин – ще один зі шляхів утворення нових диференційованих клітин при регенерації. Цей спосіб добре продемонстрований на прикладі регенерації кінцівки хвостатих амфібій та в багатьох інших випадках. При регенерації кінцівки у хвостатих амфібій клітини поблизу раневої поверхні, що вціліли після ушкодження кінцівки, переходять у недиференційований стан (дедиференціюються). Тут утворюється конусоподібне скупчення таких недиференційованих клітин – регенераційна бластема, у якій клітини розмножуються і заново диференціюються у клітини того ж самого типу. Дуже імовірно, що дедиференціація йде не до кінця і кожен тип клітин у ході редиференціації відтворює тільки самого себе.

2б) Регенерація ***за рахунок дедиференціації з наступною трансдиференціацією і метаплазією*** є досить подібною до попереднього варіанту. Але в цьому випадку в ході регенерації має місце перетворення одного типу диференційованих клітин в інші. Якщо це перетворення здійснюється в межах свого зародкового листка, то такий процес називається трансдиференціацією. Якщо ж йде перетворення в диференційовані клітини іншого зародкового листка, то це називається метаплазією.

Процеси метаплазії описані в ряду тварин (як правило, менш еволюційно розвинених): немертин, жалких, асцидій. Так, немертина *Lineus*

цілком відновлюється з передньої ділянки тіла, позбавленої ентодерми. При цьому клітини кишечника утворюються із мезенхімних елементів. Надзвичайно сильна метаплазія спостерігається при регенерації і безстатевому розмноженні таких порівняно високоорганізованих тварин, як асцидії. Ціла асцидія може відновитися з ділянки зяберної корзинки, яка є органом ектодермального походження. При безстатевому розмноженні асцидій всі органи тіла можуть заново виникати з так званого епікарда – вироста кишечника, або з клітин мезенхімного типу. До метаплазії можна віднести і глибоку трансдиференціацію клітин у медуз. В них із ізольованої поперечно-посмугованої мускулатури може виникати гладенька мускулатура, жалкі, травні та інтерстиціальні клітини, а при наявності контактів з ентодермою – і нервові клітини.

Трансдиференціації, що не виходять за межі одного зародкового листка, досить широко поширені серед хребетних. Класичний приклад такої трансдиференціації – відновлення вилученого в дорослого тритона кришталика з верхнього краю райдужної оболонки ока. Цей процес, що одержав назву вольфовської регенерації (по імені німецького анатома Г. Вольфа, що описав її в 1895 р.), був детально досліджений. Було встановлено, що вольфовська регенерація починається з глибокої дедиференціації клітин краю райдужки, викидання з них пігментних гранул, підвищення вмісту РНК, відновлення здатності до мітотичних поділів і до міграції. Після того, як ці клітини утворять морфологічно помітний зачаток кришталика, в них у нормальній послідовності синтезуються типові для кришталика білки – кристаліни, тобто відбувається справжня трансдиференціація на молекулярному і клітинному рівнях. У хвостатих амфібій і осетрових риб вилучена сітківка може регенерувати з клітин пігментного епітелію і циліарного зачатка. При цьому також відбувається глибока перебудова клітин, пробудження в них мітотичних поділів, а потім і синтезу білків, специфічних для сітківки. У пацюків перетворення пігментного епітелію в сітківку можливо тільки в ранній ембріональний

період. Ця здатність зникає між 16 добою вагітності і народженням. Цікаво відзначити, що здатність ембріонального пігментного епітелію до диференціації в сітківку є причиною тяжкої ембріональної аномалії будови ока – колобоми, що виникає при затримці зрощення країв очної щілини в ході замикання очного бокала.

В останні роки явища трансдиференціації відзначені й у ході регенерації кінцівки тритона й аксолотля: перетворення сполучнотканинних клітин у м'язові і м'язових – у хрящові. Ці дані отримані в дослідах по пересадці в регенеруючу кінцівку клітин хряща чи м'язів, взятих від триплоїдних або мічених радіоактивним тимідином тварин.

Ще одним прикладом трансдиференціації у хребетних, в тому числі, й у ссавців є епітеліально-мезенхімальний та мезенхімально-епітеліальний переходи, тобто, перетворення епітеліальних клітин на клітини мезенхіми і назад. Такі переходи виявлені під час репаративної регенерації епітелію ниркових канальців. Оскільки нирковий епітелій є похідним мезодерми, як і мезенхіма, то це є прикладом трансдиференціації, а не метаплазії.

2в) Функціонуючі клітини також можуть бути джерелом репаративної регенерації. Деякі диференційовані клітини (наприклад, гепатоцити печінки) не втратили в процесі диференціації здатності до поділу. Якщо частина печінки буде втрачена, то такі клітини, залишаючись диференційованими і функціонуючими, починають ділитися, відновлюючи втрачений фрагмент даного органа.

Молекулярні механізми регуляції регенераційних процесів

Загальноприйнятою на сьогоднішній день концепцією, яка пояснює здатність або нездатність певних структур регенерувати, є **концепція ніші**, в якій перебувають клітини даної структури. Клітини всіх тканин мешкають у мікросередовищі (нішах), що складається з позаклітинного матриксу та

різноманітних розчинних молекул, частина яких синтезується локально, а інші – тканинами на деякій відстані і циркулюють у крові. Склад і просторова організація ніші визначають активність клітин. Як молекули позаклітинного матриксу, так і розчинні молекули можуть діяти як сигнальні молекули (ліганди), які зв'язуються з рецепторами, вбудованими в клітинні плазматичні мембрани, або які містяться всередині клітин. Короткі амінокислотні послідовності адгезивних компонентів позаклітинного матриксу також виконують роль сигналів, зв'язуючись з рецепторами клітинної поверхні, зокрема, з інтегринами та кадгеринами. Зв'язування ліганду ініціює конформаційну зміну рецептора, яка започатковує ланцюг внутрішньоклітинних реакцій, що призводить до змін у конфігурації цитоскелету або до короткочасної чи довгострокової зміни транскрипції певних генів клітини.

Сучасні дані свідчать, що багато ніш спрямовують регенерацію тканин шляхом рекапітуляції програм розвитку, але це не завжди так. В анатомічному відношенні ніші дорослих стовбурових клітин можуть бути широко розподіленими по тканині (наприклад, міосателітоцити м'язів), обмежуватися обмеженими просторами (наприклад, опуклість волосяного фолікула, субвентрикулярна зона бічних шлуночків), або бути розділеними на факультативні простори (гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку).

На сьогоднішній день ідентифіковано **шість основних шляхів передачі сигналу**, задіяних у регуляції поведінки стовбурових клітин, а також – в процесах дедиференціації, редиференціації та трансдиференціації диференційованих клітин, які, як вже говорилося вище, відбуваються у процесі репаративної та фізіологічної регенерації.

1. Notch-шлях: Рецептор Notch є головним посередником самооновлення стовбурових клітин та визначення їх долі під час ембріонального розвитку та регенерації. Клітини хребетних мають чотири різні рецептори Notch. Notch – це трансмембранний білок, який активується

мембрано-зв’язаними лігандами Delta, Jagged та Serrate на сусідніх клітинах, тобто, Notch-шлях є юкстакринним. Юкстакринна сигналізація передбачає контакт між клітинами, при якому ліганд на поверхні однієї клітини зв'язується з рецептором на іншій. Ендоцитоз і оновлення мембрани регулюють наявність ліганду та рецепторів на поверхні клітини. Ендоцитоз зв'язаного ліганду породжує механічну силу, яка спричиняє конформаційну зміну Notch, що дозволяє відщеплювати його позаклітинний домен металопротеазою під назвою ADAM. Далі фермент преселін відщеплює внутрішньоклітинний домен Notch (NICD). NICD транслокується до ядра, де він взаємодіє з ДНК-зв'язуючим білком RBP-Jκ та гістоновими ацетилтрансферазами p300 та PCAF, щоб активувати гени-мішені, продукти яких діють як транскрипційні репресори генів, що просувають диференціацію клітин.

Активність NICD пригнічується білком Numb. Асиметрична локалізація Numb в одній дочірній клітині під час поділу дорослих стовбурових клітин призводить до того, що ця клітина стає комітованою, тоді як інша залишається стовбуровою. Експресія білка Numb регулюється на рівні трансляції РНК-зв'язуючим білком Nrp-1 (Musashi-1 у *Drosophila*). Nrp-1 зв'язує зрілу іРНК білка Numb, перешкоджаючи її трансляції. Таким чином, за відсутності Nrp-1, Numb буде синтезований та локалізований, що призведе до утворення лінії комітованих клітин.

2. Канонічний і неканонічний шляхи Wnt: Важливим набором факторів транскрипції, що підтримують дорослі стовбурові клітини у стані спокою, є родина Tcf/Lef – ефектори нижчого рівня канонічного сигнального шляху Wnt. Родина складається з чотирьох членів: Tcf-1, Tcf-2, Tcf-3 та Lef-1. Ці фактори транскрипції широко експресуються під час ембріонального розвитку та в стовбурових клітинах, де в поєднанні з Groucho-білками служать репресорами транскрипції за відсутності сигналу Wnt.

За відсутності сигналу Wnt β-катенін постійно руйнується комплексом,

що складається з двох супресорних для пухлин білків аксіну та APC (adenomatous polyposis coli), які виконують роль каркасу для комплексу, і двох кіназ CK1 та GSK-3, постійно фосфорилюючи β-катенін. Фосфорильований β-катенін призначений для убіквітин-залежної деградації протеасомою.

Wnt-білки, яких вже виявлено 15, зв'язуються з рецептором Frizzled та його ко-рецептором LRP5/6. Ця взаємодія фосфорилює LRP5/6, що призводить до втрати здатності комплексу руйнувати β-катенін до фосфорильованого β-катеніну, який в результаті стабілізується і накопичується в ядрі, де він витісняє Groucho-білки і синергізує з Lef і Tcf для активації транскрипції. Інгібування комплексу, що руйнує β-катенін відбувається як через інгібування GSK-3 Disheveled-білком, який фосфорилюється кіназою PAR-1, так і усуненням аксіну від комплексу за допомогою LRP5/6. Канонічна сигналізація Wnt гальмується низкою антагоністів, що імітують молекулярну структуру Frizzled, а також Dickkopf-білками (DKK), які безпосередньо зв'язуються з LRP-5/6.

Disheveled-білок може грати роль у неканонічному сигнальному шляху Wnt завдяки його здатності взаємодіяти з Rho ГТФазою – ферментом, який може активувати кінази для фосфорилювання цитоскелетних білків, що призведе до зміни форми клітин, полярності та рухливості. Другий неканонічний шлях Wnt працює через Frizzled завдяки його активації фосфоліпазою, що призводить до вивільнення накопиченого кальцію з ендоплазматичного ретикулума. Кальцій активує багато білків, що беруть участь у найрізноманітніших біологічних функціях.

3. Шлях Hedgehog: Родина сигнальних молекул Hedgehog складається з трьох членів: Shh (sonic hedgehog), Ihh (indian hedgehog) і Dsh (desert hedgehog). Ці білки важливі для самооновлення стовбурових клітин, визначення їх проліферації та долі, а також для просторової організації тканин. На відміну від лігандів Notch або Wnt, сигнал Hedgehog пригнічує активність свого рецептора, який називається Patched. Patched в нормальному

стані є зв'язаним з Smoothened (який є трансдуктором сигналу для Hedgehog) і пригнічує його активність. Коли Hedgehog зв'язується з Patched, активується Smoothened. Щоб бути активним, Hedgehog має бути розщепленим, щоб утворився амінотермінальний пептид, який етерифікується на його С-кінці молекулою холестеролу.

Smoothened є фосфорильованим і в дрозофілі вивільняє білок Cubitus interruptis, який приєднаний до мікротрубочок. Cubitus interruptis – це фактор транскрипції, який діє як репресор або активатор залежно від того, розщеплений він чи ні. За відсутності сигналу Hedgehog С-кінцевий домен Cubitus interruptis відщеплюється і переміщується до ядра, де він діє як транскрипційний репресор. За наявності сигналу Hedgehog вся молекула Cubitus interruptis вивільняється та переміщується до ядра, де вона діє як активатор транскрипції. Активуються різні набори генів залежно від концентрації Cubitus interruptis. У хребетних три різні білки, Gli-1, Gli-2 і Gli-3, еволюціонували, щоб передавати транскрипційну репресію чи активацію на шляху Hedgehog. За відсутності сигналу Hedgehog С-кінцеві залишки молекули Gli-2 і Gli-3 ферментативно розщеплюються, щоб транскрипція не була активована. С-кінець Gli-1 не видаляється, і інтактний Gli-1 не може активувати транскрипцію сам по собі. За наявності сигналу Hedgehog ферменти, які відщеплюють карбоксильний кінець Gli-2, інгібуються Smoothened. Gli-2 і Gli-1 та -2 тепер діють разом як активатори транскрипції, тоді як Gli-3 діє як репресор транскрипції. Шляхи Hedgehog та Wnt мають певну схожість, припускаючи, що вони можуть бути сестринськими шляхами, які синергізують для впливу на проліферацію стовбурових клітин.

4. Шлях рецептора тирозинкінази: Шлях рецептора тирозинкінази використовують багато різних факторів росту, таких як фактори росту фібробластів (FGF), фактор росту тромбоцитів (PDGF), епідермальні фактори росту (EGFs), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та фактор стовбурових клітин (SCF). Ці ліганди зв'язуються з конкретними рецепторами

тирозинкінази. Рецептори тирозинкінази – це трансмембранні білки, які димеризуються своїми лігандами і зазнають конформаційних змін, що призводять до автофосфорилювання специфічних тирозинів на цитоплазматичному домені рецептора. Адаптерний білок розпізнає один з цих залишків тирозину, що призводить до активації G-білків, таких як Ras, які активують каскад кіназних фосфорилювань. Останній член цього каскаду, фосфорильована позаклітинна регульована сигналом кіназа (ERK, яка також називається мітоген-активуючою протеїнкіназою, або MAP), потрапляє в ядро, де фосфорилює і активує фактори транскрипції.

5. Шлях JAK-STAT: Шлях JAK-STAT (JAK – janus kinases; STAT – signal transducers and activators of transcription) активується багатьма цитокінами та факторами росту (включаючи фактори росту фібробластів), які зв'язуються з рецепторами, що не мають внутрішньої тирозинкіназної активності. Зв'язування ліганду димерзує рецептори та індукує конформаційну зміну, що дозволяє білкам JAK зв'язуватися зі своїми внутрішньоклітинними доменами та фосфорилювати залишки тирозину, перетворюючи рецептор у тирозинкіназу. Активовані рецептори тепер фосфорилюють білки STAT, дозволяючи їм утворювати гомо- та гетеродимери і швидко переміщуватися в ядро, де вони асоціюються з іншими білками, утворюючи транскрипційні комплекси. У ссавців є чотири гени JAK та сім генів STAT, які забезпечують різноманітність активації рецепторів та транскрипційного зв’язування.

6. Шлях трансформуючого фактора росту (TGF-β): Родини факторів росту TGF-β складаються з двох підродин: підродини TGF-β / Activin / Nodal та підродини BMP (bone morphogenetic protein) / GDF (growth and differentiation factor) / MIS (Muellerian inhibiting substance). Ці сигнальні молекули передають сигнал через рецептори серин-треонін-кінази, які складаються з двох трансмембранних білків, відомих як рецептори 1 та 2 типу. У хребетних є сім різних рецепторів 1 типу та п'ять рецепторів 2 типу. Різні рецептори типів 1 та 2 утворюють гетеродимери, залежно від того, з

яким лігандом вони зв'язуються. При зв'язуванні ліганду рецептор 2 типу фосфорилює рецептор 1 типу, активуючи його кіназний домен. Залежно від ліганду, активований рецептор потім фосфорилює різні класи Smad-білків.

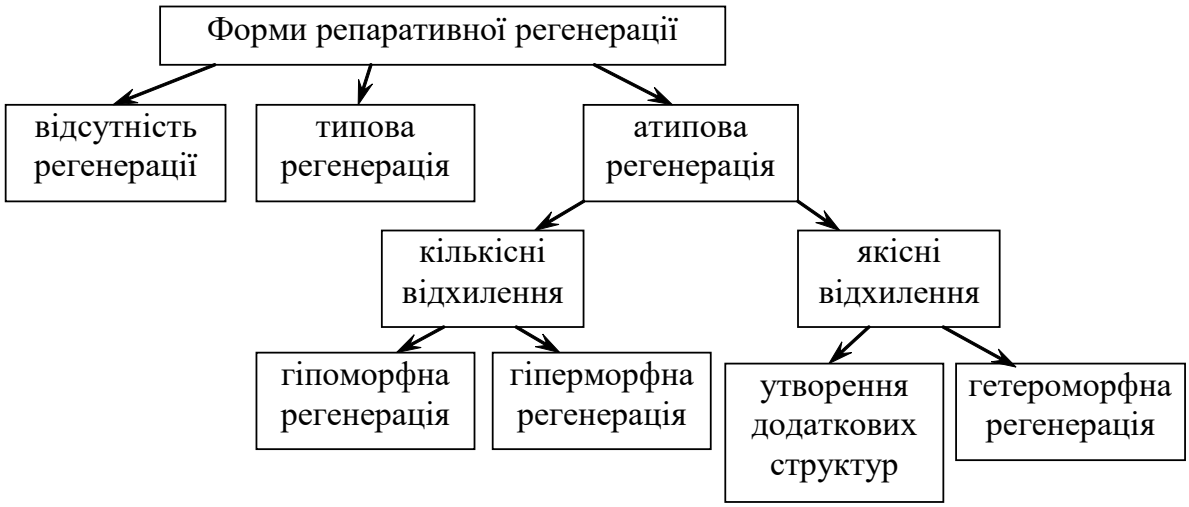
Є вісім Smad-білків, які поділяються на три класи. Рецепторні Smad (R-Smad 1, 2, 3, 5, 8) є єдиними, які безпосередньо фосфорилюються рецепторами. Вони накопичуються в ядрі, де асоціюються з Co-Smad (Smad-4) та іншими білками в комплекси, які активують або пригнічують транскрипцію. Smad-6 і Smad-7 конкурують за місця зв'язування з іншими Smad-білками і є інгібіторними. Три рецептори типу I передають TGF-β-подібні сигнали шляхом фосфорилювання Smad-2 і Smad-3, тоді як інші чотири рецептори 1 типу активують Smad-1, Smad-5 і Smad-8 для опосередкування BMP-сигналів.

Форми репаративної регенерації.

Відомо багато форм репаративної регенерації (мал. 17). Перш за все, репаративна регенерація може бути типовою і атиповою (тобто, відбуватися з різного роду відхиленнями, з неповноцінним відновленням втраченої структури). При атиповій регенерації можливі кількісні відхилення та якісні відхилення. Кількісні відхилення полягають або у формуванні структур, менших за втрачені (гіпоморфна регенерація), або у формуванні структур, більших за втрачені (гіперморфна регенерація). Дуже різноманітними є якісні відхилення: формування додаткових структур, гетероморфна регенерація, тощо. Однією з форм репаративної регенерації, хоч це і звучить дивно, є відсутність регенерації.

Відсутність регенерації: Уже давно вважалося, що орган не регенерує у відповідь на ушкодження внаслідок відсутності таких специфічних ініціюючих факторів, як травмовані нерви чи раневий епідерміс, або ж внаслідок генетичної нездатності відновлювати втрачені органи. В багатьох

випадках це безсумнівна істина, але стають усе більш очевидними взаємини між регуляцією морфогенезу й ініціацією регенерації, тобто, у деяких випадках причиною відсутності регенерації може бути невідповідність чи втрата морфогенетичної інформації.



Мал. 17. Класифікація форм репаративної регенерації.

У випадку відсутності регенерації регенераційні процеси обмежуються лише першим періодом регенерації (див. вище), тобто, відбувається лише закриття рани й зміни, пов'язані безпосередньо з пошкодженням. Такою є, наприклад, регенерація хвоста чи кінцівки у ссавців. В цьому випадку в місці ушкодження виникає запальна реакція, в це місце мігрують лейкоцити, які здійснюють фагоцитоз ушкоджених структур. Потім відбувається закриття рани шляхом епітелізації, тобто, ампутаційна поверхня покривається епітеліальним шаром, який наростає із сусідніх ділянок шкіри.

Типова регенерація (повне відновлення форми): Типова регенерація полягає в тому, що замість втраченої структури утворюється нова, яка є повноцінною морфологічно і функціонально. Іншими словами, формується точна копія втраченої структури.

Повне відновлення форми в більшості випадків відбувається в результаті епіморфної регенерації (див. нижче). Але й в інших системах

регенерації також можливо відновлення нормальної форми. Так, у деяких протистів, наприклад у *Stentor*, відновлюється вихідний зовнішній вигляд організму після значного руйнування, і ця форма регенерації не може вважатися епіморфною, тому що вона відбувається усередині однієї-єдиної клітини. У деяких системах регенерації дійсно відбувається повне і досконале відновлення вилучених тканин, але морфогенетичні механізми різко відрізняються від тих, котрі виявляються в процесі регенерації шляхом епіморфозу.

Атипова регенерація:

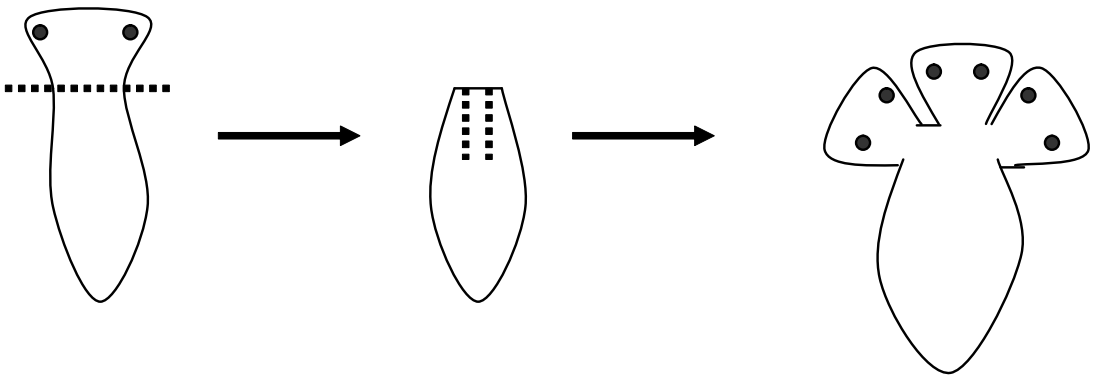
Гіпоморфна регенерація, або неповне відновлення структур полягає у формуванні структур, менших за втрачені. Часто ці структури є ще й неповноцінними. Такий тип репаративної регенерації досить широко розповсюджений у природі. Так, після ампутації кінцівки у дорослих жаб або в ящірок найчастіше формуються прості шиповидні структури. При регенерації кінцівок у членистоногих також має місце різко виражений гіпоморфізм. Наприклад, при втраті клешні у рака виростає нова, але менших розмірів. Причини утворення гіпоморфних регенератів різні і поки що не до кінця з'ясовані. Наприклад, у епіморфних системах гіпоморфізм може бути наслідком недостатнього харчування, тривалої денервації, часткового рентгенівського опромінення, метаморфозу. Гіпоморфні регенерати можуть також розвиватися й у відповідь на застосування деяких методичних прийомів, що впливають на морфогенетичні взаємодії. Як в ембріональному розвитку, так і при регенерації все більша увага приділяється дослідженню взаємин між ростом і морфогенезом, і не викликає сумнівів той факт, що в багатьох випадках гіпоморфні регенерати виникають у результаті поступового припинення росту чи внаслідок формування неадекватних популяцій клітин у структурі, що розвивається. Так, у планарій утворюються, власне кажучи, нормальні особини, але розміри їх набагато менші, ніж у вихідних тварин, які були джерелом регенераційного матеріалу.

Гіперморфна регенерація (суперрегенерація): При цій формі

репаративної регенерації формуються структури, більші за втрачені. Очевидно, що в цьому випадку клітини, які є джерелом регенерації не отримують вчасно належних гормональних чи інших стимулів до припинення поділів або ж не реагують належним чином на ці стимули. В крайніх випадках це може призвести до пухлинного росту.

Утворення додаткових структур в процесі регенерації: В певних умовах виникають подвоєні регенерати, або ж у регенератах формуються додаткові структури. Наприклад, в амфібій описані випадки, коли замість втраченої кінцівки виростали дві кінцівки. Відомі також факти утворення багатоголових планарій.

Утворення додаткових структур у регенераті можна стимулювати і без видалення вихідної тканини чи органа. Це, між іншим, свідчить про те, що ампутація не є обов'язковою для ініціації регенерації. Утворення додаткових структур можна також стимулювати і після ампутації. Наприклад, якщо видаляти в планарій головний відділ, а на культю нанести багато поздовжніх надрізів, то регенерують багатоголові планарії (мал. 18).



Мал.18. Утворення багатоголової планарії.

Факт утворення додаткових кінцівок став особливо цікавою моделлю для вивчення механізмів морфогенезу. Бейтсон, вивчивши велику кількість додаткових структур, що утворюються в процесі регенерації, сформулював

узагальнення, відоме як закон Бейтсона: додаткові кінцівки за будовою є дзеркальним відображенням одна одної.

Протягом багатьох десятиліть це явище залишалося непоясненим, але останнім часом воно враховується в цілому ряді моделей морфогенезу. При поясненні цієї форми регенерації слід враховувати, що регенераційна бластема, яка формується в ході регенерації, є регуляційною системою. Властивості регуляційної системи, як відомо, є такими: 1) якщо регуляційну систему розділити на дві, то кожна частина реорганізується в ціле і створює повноцінну структуру; 2) якщо дві регуляційних системи об'єднати в одну, то вони формують єдину гармонійну структуру, а не дві.

Гетероморфна регенерація: У більшості випадків відновлена структура є копією вихідної, але в деяких класичних експериментах вдалося одержати структури, що разюче відрізняються від ампутованих. Одними з перших гетероморфні регенерати були отримані в планарій – формування двох голів на одній з поверхонь короткого сегмента тіла планарії.

У тварин, які мають метамерну будову, часто спостерігається ще один різновид гетероморфної регенерації, яка іноді називається гомеозисною. При гомеозисній регенерації ампутована кінцівка заміщається новою кінцівкою, що належить іншому сегменту тіла. Добре відомим прикладом цього типу регенерації є отримана Гербстом регенерація антени на місці ока в ракоподібного *Palinurus*. Опубліковано також кілька повідомлень про регенерацію кінцівки на місці антени в комах. Механізм такого відхилення в ході репаративної регенерації не до кінця з'ясований. Очевидно, що до клітин, з яких йде формування нової кінцівки, надходить невірна позиційна інформація. Тобто, клітини, знаходячись в одному якомусь сегменті тіла, отримують інформацію про те, що вони ніби то знаходяться в іншому сегменті. І ці клітини починають формувати кінцівку, властиву цьому другому сегменту.

Відомі й інші якісні відхилення у процесі репаративної регенерації.

Способи репаративної регенерації.

Епіморфоз: Епіморфна регенерація заключається у формування так званої регенераційної бластеми шляхом дедиференціації і проліферації клітин на ампутаційній поверхні з наступною диференціацією, морфогенезом, ростом бластеми, що веде до утворення копії втраченої структури. При епіморфозі відновні процеси локалізовані в зоні рани і утворюють регенераційну бластему, чітко відмежовану від інших областей, які не включені в регенераційні процеси. Класичний приклад такого способу регенерації – це регенерація кінцівки у хвостатих амфібій.

Морфолаксис: Цей термін вперше застосував Морган для опису тих явищ регенерації, які він спостерігав у планарій. Регенерація у плоских червів можлива із невеликих шматочків тіла. При цьому такий шматочок тіла перебудовується у цілий організм, але, зрозуміло, менших розмірів; клітинні поділи і ріст при цьому не відбуваються. Таким чином, принциповою оссобливістю морфолаксиса є реорганізація частини тварини у цілий організм. Морфолаксис також виявлений у жалких. Так, у гідроїдного поліпа *Tubularia* після ампутації переднього відділу (де містяться рот і щупальця) кінець стебельця, що залишився, закривається. Потім дистальна частина стебла проходить реорганізацію, в результаті чого на дистальному кінці стебла формується район нового переднього відділу. Менш виражений морфолаксис спостерігається у кільчастих багатощетинкових червів. У них після ампутації голови починається регенераційний ріст, але паралельно з ним відбувається реорганізація шляхом морфолаксису деяких вцілілих тулубових сегментів поблизу місця ампутації у сегменти голови.

Ендоморфоз (дифузна регенерація, регенераційна гіпертрофія) – тип регенерації, характерний для відновлення внутрішніх органів теплокровних тварин. При цьому регенераційні процеси виникають в товщі тієї частини

органа, що вціліла після пошкодження, вони не локалізовані в якійсь окремій зоні, а на травмованій поверхні регенерація слабка. Приклади: регенерація печінки, нирок, гонад. Регенерація може відбуватися: 1) за рахунок переважання процесів розмноження клітин (наприклад, у печінці); 2) за рахунок переважання процесів збільшення розмірів клітин (наприклад, у нирках). Для пояснення механізмів ендоморфозу запропоновано дві групи гіпотез: 1) функціональні гіпотези (згідно них, регенерація запускається тому, що клітини, які вціліли після пошкодження, не справляються з функціональними навантаженнями); 2) гуморальні гіпотези (згідно них, регенерація запускається певними хімічними речовинами). Наприклад, постулюється, що клітини органа виробляють певний інгібітор, який блокує мітози клітин даного органа. При пошкодженні кількість клітин цього органа зменшується, відповідно зменшується і кількість інгібітора; в результаті блокада мітозу знімається. Але як тільки маса органа відновлюється, кількість інгібітора стає нормальною, і відновлюється блокада мітозів.

Деякі дослідники не відносять ендоморфоз до регенерації, вважаючи ці явища компенсаторно-пристосувальними змінами органів, або ж відносять лише ті випадки, коли відбується розмноження клітин (як, наприклад, у печінці).

Механізми регенерації тканин і органів у хребетних тварин та людини

Регенерація епідермісу.

Фізіологічна регенерація епідермісу постійно відбувається за рахунок епідермальних стовбурових клітин, розташованих у базальному шарі епідермісу. Маркером цих клітин у людини є багатий на лейцинові повтори і схожий з імуноглобуліном протеїн-1 (Lrig-1). Він допомагає епідермальним клітинам перебувати у стані спокою, бо цей білок зв’язується з ErbB-рецепторами (рецептори для ростових факторів), послаблюючи в такий

спосіб дію факторів росту. У мишей епідермальні стовбурові клітини не мають Lrig-1, проте мають високий рівень експресії ліганда Delta-1 і у 2-3 рази вищий рівень експресії інтегрину α5β1 (рецептор фібронектину), інтегрину α2β1 (рецептор колагену і ламініну), інтегрину α3β1 (рецептор ламініну), а також експресують вищий рівень не кадгерин асоційованого β-катеніну. Ці клітини мають високу адгезійну здатність.

Активація епідермальних стовбурових клітин відбувається через Wnt-шлях. Експресія стабільного β-катеніну через делецію або мутацію GSK-3β сайтів фосфорилювання на N-кінці збільшує частку клітин, які експресують β1-інтегрин і є епідермальними стовбуровими клітинами. Трансфекція стабільного (обрізаного на N-кінці) β-катеніну та Lef-1 робить комітовані клітини знову стовбуровими.

Епідермальні стовбурові клітини можуть ділитися 3 способами: 1) симетричний поділ з формуванням двох стовбурових клітин (8 % всіх поділів); 2) симетричний поділ з формуванням двох комітованих клітин (8 % всіх поділів); 3) асиметричний поділ з формуванням однієї стовбурової і однієї комітованої клітини (84 % всіх поділів).

Проте лише невелика частина клітин базального шару епідермісу є стовбуровими клітинами. Більшість клітин цього шару є Delta- та інтегрин-бідними клітинами. Ці клітини є комітованими до диференціації на кератиноцити. Комітовані клітити переміщуються вверх до поверхні епідермісу. Це супроводжується гальмуванням експресії β1-інтегрину через Notch-сигнальний шлях та polycomb-репресорний комплекс. Це знижує здатність до адгезії до базальної мембрани і переключає експресію кератинів з 5/14 на 1/10.

Регенерація волосяних фолікулів.

Волосяні фолікули циклічно проходять три стадії, які являють собою процес фізіологічної регенерації волосся: катаген, телоген і анаген.

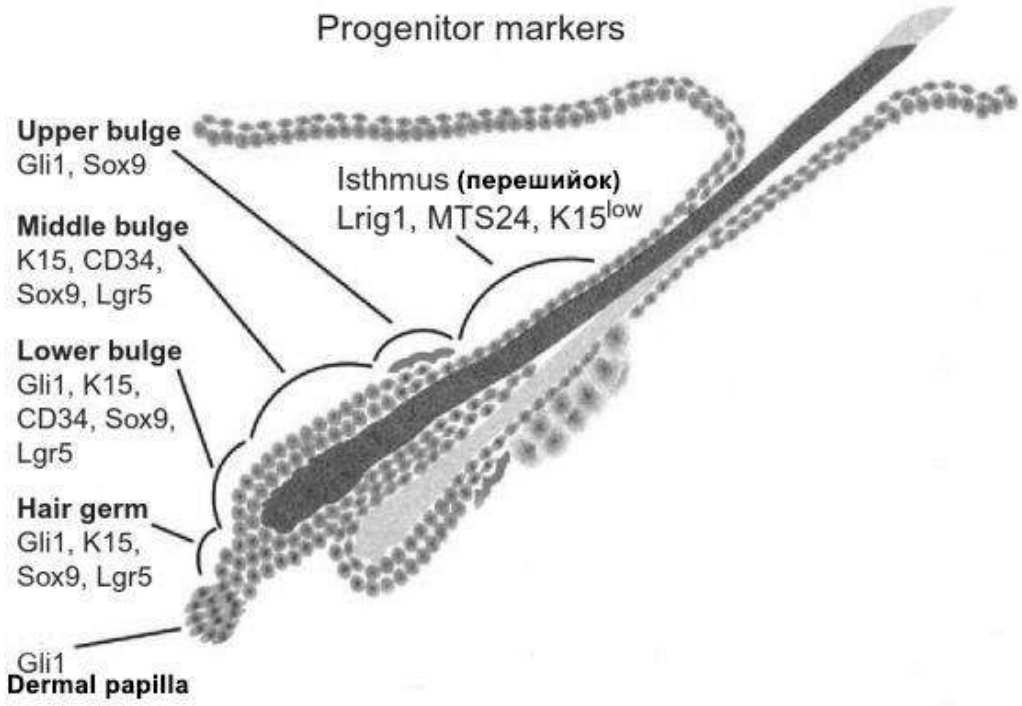
Стадія катагену у волосся голови людини триває 1-2 тижні; 1-2 %

волосся голови перебуває у цій стадії. На початку цієї стадії припиняється меланогенез, тому кінчик волосини стає білим. Проліферація клітин матриксу припиняється. В результаті нижня частина волосяного фолікула вкорочується, а центральна частина кореня волосини спустошується. Корінь волосини при цьому представлений тяжами зроговілих клітин коркової речовини і кутикули. Він має колобовидну форму. Клітини стінки волосяного фолікула при цьому гинуть шляхом апоптозу. Сполучнотканинна капсула та базальна мембрана потовщуються та ущільнюються. Волосяний сосочок зменшується. В кінці катагену з епітеліальних клітин зовнішього шару стінки волосяного фолікула формується невеликий кластер клітин сосочка, який є зачатком нової волосини.

Стадія телогену у волосся голови людини триває близько 3 місяців. Близько 14 % волосся голови перебувають у цій стадії. Протягом телогену волосяний фолікул перебуває у стані спокою. Стара волосина залишається у волосяному фолікулі. Дермальна папіла ущільнюється. Під час сильного стресу до 70 % волосяних фолікулів можуть передчасно перейти в стадію телогену (цей стан називається телогенний відтік), що буде супроводжуватися втратою значної кількості волосся.

Стадія анагену – це стадія формування нового фолікула і росту волосини. У волосся голови людини ця стадія триває від 2 до 7 років. В той же час, її тривалість варіює у волосся різних частин тіла. Наприклад, у волосся брів стадія анагенезу триває 4-7 місяців. В результаті це волосся є значно коротшим, ніж на голові. Стадія анагенезу нагадує формування волосяного фолікула під час ембріогенезу. Клітини сосочка збільшуються в розмірах. Матричні клітини мітотично діляться, формуючи нижню частину волосяного фолікула, який росте вниз по волосяному сосочку. Поступово нижня частина фолікула покриває волосяний сосочок. Проліферація матричних клітин веде до формування конуса. Формується верхівка нової волосини. Далі починається синтез меланіну меланоцитами і формування кератогенної зони. По мірі росту нової волосини вона виштовхує з

волосяного фолікула стару волосину.



Мал. 19. Розподіл маркерів стовбурових клітин у різних частинах волосяного фолікула (за Stocum D.L.).

Стовбурові клітини різних частин волосяного фолікула регенерують різні структури. Так, клітини з нижньої і середньої частин регенерують саму волосину. Ці клітини експресують кератин 14 і 15, CD34, Sox9, Lef1/Tcf3, Lhx2, Lrg5. Стовбурові клітини верхньої частини волосяного фолікула і перешийка мають маркер Lrg6. Вони регенерують неволосяні частини фолікула: перешийок, сальні залози та інфундибулум (місце переходу епітелію волосяного фолікула в епідерміс шкіри). Більш детальний розподіл маркерів стовбурових клітин у різних частинах волосяного фолікула представлений на малюнку 19. Стовбурові клітини волосяної цибулини також секретують нефронектин. Нефронектин індукує адгезію α8β1-інтегрин позитивних мезенхімальних клітин до базальної мембрани у цьому місці. Ці клітини далі трансформуються у гладко-м’язові клітини, надаючи селективне прикріплення до волосяного фолікула для м’яза, що піднімає волосину.

Стовбурові клітини волосяного фолікула також можуть вносити вклад у регенерацію епідермісу шкіри після ушкодження.

Перехід зі стадії телогену на стадію анагену регулюється трьома групами факторів росту: Wnt, BMP, FGF (фактор росту фібробластів). Стан спокою стовбурових клітин під час телогену підтримується BMP-2, BMP-4, BMP-6, FGF-18. Ці фактори сповільнюють проліферацію стовбурових клітин волосяного фолікула без індукції їх термінальної диференціації. Інгібування BMP веде до передчасного переходу фолікулів у анаген. FGF-5 експресується клітинами зовнішнього листка стінки волосяного фолікула. Його дефіцит викликає у мишей ріст досить довгого волосся. Активація стовбурових клітин, яка викликає перехід волосяного фолікула до анагену, запускається Wnt і FGF-7, які секретуються дермальними клітинами сосочка. FGF-7 запускає проліферацію стовбурових клітин і експресію в них генів Wnt-каскаду. Дермальні клітини також секретують HGF (фактор росту гепатоцитів) і VEGF (васкулярний фактор росту ендотеліоцитів), які також задіяні в активації анагену.

Дерма волосяного сосочка також може регенерувати. Якщо нижня третина чи половина фолікула ампутована, то нові волосяні цибулини регенерують з тієї частини фолікула, яка залишилася. Нові дермальні клітини сосочка утворюються з дермальних клітин сполучно-тканинної оболонки волосяного фолікула під регулюючим впливом з боку матриксних епітеліальних клітин. Дослідження показують, що епітеліальні клітини в присутності Wnt і FGF можуть регенерувати волосяні фолікули навіть якщо під ними знаходиться звичайна дерма. Очевидно, що епітеліальні клітини при цьому індукують утворення нових дермальних клітин волосяного сосочка із звичайних сполічно-тканинних клітин, а самі перетворюються на структури волосяного фолікула епітеліального походження.

Регенерація нігтів.

Стовбурові клітини нігтя знаходяться в основі нігтьового ложа. Ці

клітини діляться і перетворюються на кератиноцити. Завдяки цьому ніготь росте. Під час перетворення на кератиноцити у них формується так званий твердий кератин, на відміну від м'якого кератину у кератиноцитів епідермісу шкіри. Відмінність твердого кератину від м'якого полягає в тому, що твердий кератин майже не містить метіоніну і лізину, проте містить у декілька разів більше цистеїну. Цистеїн здатен формувати дисульфідні містки. А тому наявність його у великій кількості у твердому кератині дозволяє сформувати багато дисульфідних зшивок. Під час росту нігтя ці клітини переміщуються паралельно поверхні нігтьового ложа, яке являє собою епідерміс без зернистого, блискучого та рогового шарів.

Якщо ніготь буде втрачено дистальніше проксимального кінця нігтьового ложа, то він буде регенерувати за рахунок стовбурових клітин.

Регенерація шкіри шляхом формування рубця.

При поверхневих ушкодженнях, які не пошкоджують базальну мембрану, регенерує лише епідерміс. При більш глибоких ушкодженнях до регенерації епідермісу додається регенерація дерми. Епідерміс, як вже зазначалось, має гарну регенераційну здатність, тому що клітини його базального і частково шипуватого шарів мають здатність до мітотичних поділів і в нормі забезпечують фізіологічну регенерацію. Регенерація дерми індукується після ушкодження і йде шляхом фіброзу.

Розрізняють три основних стадії регенерації глибоких ушкоджень шкіри: гемостаз, запалення і структурна регенерація. Кожна з цих стадій займає різний часовий інтервал і частково перекривається з попередньою залежно від виду тварини і ступеня ушкодження. Стадія структурної регенерації, в свою чергу, поділяється на підстадії реепітелізації, формування грануляційної тканини і ремоделювання грануляційної тканини у рубець.

На стадії гемостазу в перші хвилини після ушкодження формується спочатку тромбоцитарний тромб, а потім – тромб за рахунок плазменної системи згортання крові. Механізми цих процесів загалом такі ж, як і при

зупинці кровотечі та формуванні тромба у будь-якому іншому місці.

Далі запускається запальна реакція. Під час цієї реакції в місце ушкодження мігрують нейтрофіли та моноцити, які перетворюються на макрофаги. Нейтрофіли та макрофаги фагоцитують ушкоджені структури. Нейтрофіли також фагоцитують мікроорганізми, які могли проникнути в місце ушкодження. Після цього нейтрофіли гинуть шляхом апоптозу, а макрофаги фагоцитують їхні залишки. Після виконання своїх функцій гинуть шляхом апоптозу і макрофаги. Їхній апоптоз стимулюється ендотеліальним фактором росту судин, який мабуть виділяють фібробласти.

Під час стадії запальної реакції починається стадія структурної регенерації. Вона починається з регенерації епітелію. Макрофаги стимулюють процес регенерації епітелію за рахунок секреції EGF (епідермальний фактор росту) і TGF-α. Регенерація епітелію відбувається за рахунок міграції базальних та парабазальних клітин з сусідніх по відношенню до рани ділянок в напрямку до центра рани. Така міграція починається через 1-2 доби після ушкодження. Ініціюється процес міграції мабуть за рахунок так званого ефекту вільних країв, а саме, відсутність сусідньої епітеліальної клітини на одній зі сторін змінює морфологію даної клітини, дозволяючи її міграцію. Ці мігруючі клітини втрачають апікально-базальну поляризацію, в них зникають десмосоми та напівдесмосоми. Одночасно вони формують актиновий локомоторний апарат і набувають здатності формувати ламелоподії та філоподії. Мігруючі клітини не діляться. Мітотично діляться лише епітеліальні клітини внутрішніх країв рани, поповнюючи запаси мігруючих клітин. Сигналом для їх поділу служить епірегулін – один з білків родини епідермальних факторів росту. В респіраторному епітелії таким стимулятором є герегулін. Фібробласти дерми в цей час виділяють Tn-C, який допомагає мігруючим клітинам від’єднатися від субстрату. Мігруючі епітеліоцити використовують фібронектин, вітронектин і колаген в якості адгезивних субстратів для своєї міграції; при цьому вони експресують інтегринові рецептори до цих волокон. Вони також

виділяють MMPs-2 і MMPs-9, щоб прорізати собі шлях через тромб. Після того, як ранева поверхня буде повністю вкрита епітеліоцитами, останні починають ділитися вертикально, а також – синтезують базальну мембрану. Ці поділи стимулюються паракринною дією FGF-7 (один з факторів росту фібробластів), EGF (епідермальний фактор росту) і GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор), які виділяються фібробластами. Товщина епітелію і базальної мембрани задається додатковими, ще не ідентифікованими факторами, для секреції яких потрібна взаємодія кератиноцитів та фібробластів.

Приблизно через 2 доби після ушкодження починається міграція фібробластів у оточуючої дерми у місце ушкодження. Фібробласти утворюють тканину, яка має гранулярний вигляд під малим збільшенням мікроскопа. Саме тому вона ще у 18 столітті отримала назву грануляційної тканини. Ці фібробласти, з одного боку, мігрують із глибоких шарів дерми, а, з другого боку, утворюються із циркулюючих мезенхімних стовбурових клітин кісткового мозку і входять в місце рани з кровоносних судин. Фібробласти експресують CD 44. Фібробласти синтезують новий позаклітинний матрикс, а саме, фібронектин, гіалуронову кислоту, сульфатовані протеоглікани (хондроітинсульфат, дерматансульфат) і колагени (спочатку колаген 3, а потім колаген 1). Фібронектин мабуть служить матрицею для відкладання колагену. Колагену синтезується більше, ніж було в дермі до ушкодження.

Паралельно з формуванням грануляційної тканини і міграцією фібробластів відбувається регенерація кровоносних судин (ангіогенез). Спочатку кровоносних капілярів у грануляційній тканині утворюється забагато (гіперрегенерація), надаючи їй червонуватого забарвлення. Ці надлишкові капіляри деградують, коли грануляційна тканина перетворюється у рубець.

Також відновлюється іннервація. Регенерують чутливі та симпатичні постгангліонарні нерви. Спочатку за 1-2 доби дегенерують ділянки нервів,

розташовані дистальніше від місця ушкодження (бо фактично ці частини нервових волокон були відрізані від тіл нейронів). Далі протягом наступних 2 тижнів відростають нові дистальні частини нервів. Спочатку, як і у випадку з кровоносними судинами, нервових волокон утворюється більше (має місце гіперіннервація грануляційної тканини), а потім частина їх дегенерує. Можливо, що є певний механічний взаємозв'язок між кровоносними судинами і нервами в процесі регенерації. Також денервація затримує регенераційні процеси, зокрема, стискання рани та реепітелізацію. Пошкоджені чутливі та симпатичні постгангліонарні нерви стимулюють також і запальну реакцію, виділяючи нейропептиди. Ці нейропептиди можуть стимулювати дегрануляцію тучних клітин, яка відбувається на початку індукції запальної реакції в місці ушкодження. Під час дегрануляції виділяються гістамін і цитокіни, які викликають розширення кровоносних судин, збільшення їх проникності, приваблення нейтрофілів та макрофагів, зростання активності фібробластів. Денервація послаблює, хоча й не зупиняє, запальну реакцію.

На останній стадії структурної регенерації грануляційна тканина перетворюється на відносно малоклітинний фіброзний рубець. Він відрізняється від нормальної сполучної тканини тим, що колагенові волокна в цьому місці формують не сітку хвилястих, рандомно розкиданих волокон, а зібрані у великі пучки, які йдуть переважно паралельно поверхні рани. При цьому колагенові волокна надломані MMPs і зшиті поперечними зшивками лізил-оксидазою. Також рубець містить більше хондроітинсульфату і менше еластину, рівень гіалуронової кислоти і фібронектину при цьому нормальний. По мірі дозрівання рубця фібробласти, а також ендотеліоцити і перицити капілярів піддаються апоптозу. Апоптоз фібробластів викликається зниженням концентрації ендотеліального фактора росту, який продукується маккрофагами під час запалення та на ранній стадії формування грануляційної тканини. Він є фактором виживання для фібробластів. Також макрофаги індукують апоптоз ендотеліоцитів та перицитів, що веде до

редукції частини кровоносних капілярів. Остаточне дозрівання рубця відбувається у гризунів приблизно за 80 днів, а у людини – за 6 місяців. Завершення регенераційних процесів запускається певними інгібіторними факторами, які ще до кінця не ідентифіковані.

Велику роль також грає скорочення дерми в місці ушкодження, яке робить площу рани меншою. В результаті зменшується площа, яка повинна зарости епітелієм і бути заповнена рубцем. Це скорочення у гризунів може закрити до 90 % поверхні рани. У людей скорочення менш виражене, воно закриває до 50 % поверхні рани. Скорочення ініціюється на ранньому етапі стадії структурної регенерації. Це стається завдяки перетворенню частини фібробластів на міофібробласти. Це перетворення стимулюється TGF-1β і компонентами позаклітинного матриксу. Міофібробласти мають скорочувальний актино-міозиновий апарат, подібний до такого у гладком'язових клітин. Міофібробласти збирають фібронектин у пучки і приєднують їх до своїх актинових філаментів через відповідні інтегринові рецептори на своїй плазмалемі. Таким чином формуються зшивки між екстрацелюлярно розміщеними фібронектиновими волокнами і внутрішньоклітинно розміщеними актиновими філаментами.

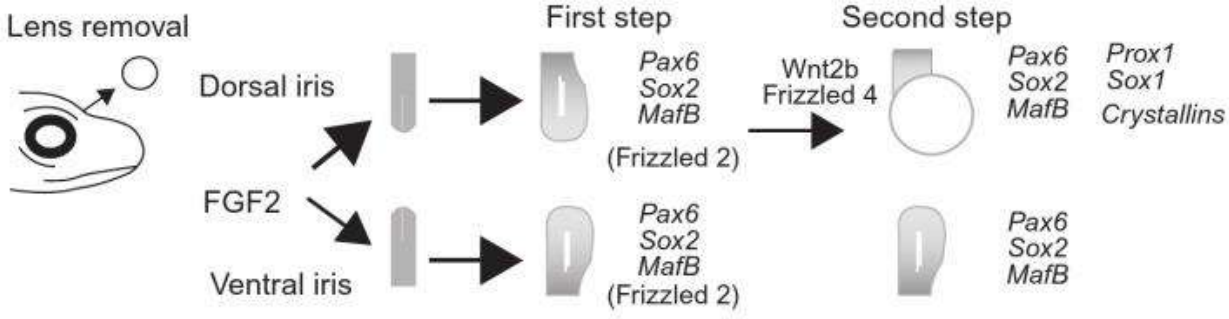
Регенерація рогівки ока.

Епітелій рогівки ока оновлюється за 7-14 днів. Показано, що в епітелій рогівки є олігопотентні стовбурові клітини. Стовбурові клітини з більшою потентністю містяться в місці переходу рогівки у склеру (limbus). Показано, що регенерація епітелію рогівки відбувається неповноцінно, якщо відсутній limbus. Строма рогівки не регенерує. У випадку її пошкодження відбувається формування рубця, який погіршує зір. Кератоцити (клітини строми, різновид фібробластів) при цьому проліферують, але формують рубець. Для повноцінної регенерації рогівки ока після ушкодження потрібна взаємодія епітелію і строми. Кератоцити виділяють фактор росту гепатоцитів (HGF) і фактор росту кератиноцитів (KGF), які регулюють міграцію, проліферацію і

диференціацію епітеліоцитів. Експресія KGF у фібробластах і його рецептора в епітеліоцитах є вищою у limbus. Експресія HGF у кератоцитах і його рецептора в епітеліоцитах є вищою у рогівці. Епітеліоцити виділяють інтерлейкін-1, який запускає апоптоз у кератоцитах, а також – PDGF (фактор росту тромбоцитів), який регулює міграцію, проліферацію і диференціацію кератоцитів.

Регенерація кришталика у тритона.

Ембріони ряду видів хребетних, включаючи риб, амфібій, птахів, щурів, а також – пуголовки (личинки амфібій) можуть регенерувати кришталик. Проте класичним прикладом є регенерація кришталика у дорослих тритонів. Відновлення кришталика відбувається завдяки тому, що епітеліальні клітини райдужної оболонки ока тритона перетворюються на клітини кришталика. При цьому вони зазнають спочатку дедиференціації. Далі ці клітини мітотично діляться. Після цього вони диференціюються у клітини кришталика, формуючи новий кришталик.



Мал. 20. Схема регуляції регенерації кришталика у тритона (за Stocum D.L.).

Першим етапом регенерації є дедиференціація і проліферація епітеліальних клітин райдужної оболонки, яка відбувається в перші 8 діб після видалення кришталика. На цій стадії порушується двошарова будова райдужної оболонки на її краях. Клітини втрачають пігментні гранули і

входять в клітинний цикл. В них зростає активність генів Pax6, Sox2 і MafB (мал. 20). Pax6 є майстер-геном для розвитку ока і регенерації кришталика. FGF-2 (один з факторів росту фібробластів) ініціює всі процеси регенерації кришталика. В клітинах зростає синтез рРНК завдяки ампліфікації генів рРНК та посилення їх транскрипції. Також зростає кількість мітохондрій, вільних рибосом та мікрофіламентів. В процесі дедиференціації епітеліальних клітин райдужної оболонки в них зростає активність генів Klf4, Sox2 і c-myc.

На першій стадії регенерації активуються клітини і дорсальної, і вентральної частини райдужної оболонки. Однак на другій стадії лише клітини дорсальної частини райдужної оболонки забезпечують регенерацію кришталика. Ця більш тонка регуляція ще не до кінця з'ясована. Відомо, що у дорсальній частині райдужної оболонки під час регенерації спостерігається вищий рівень експресії FGF-2 і рецептора до нього, порівняно з вентральною частиною. Така дорсо-вентральна асиметрія FGF-2 веде до аналогічної асиметрії в сигналінгу Wnt і BMP протягом трансдиференціації. В результаті у дорсальній частині спостерігається значно вищий рівень експресії Wnt2b і Frizzled4 (мал. 20). В той же час, клітини вентральної частини в дослідах in vitro можуть давати початок клітинам кришталика, однак в організмі за стандартних умов цей їхній потенціал не реалізується.

На другому етапі регенерації (з 8-16 доби після видалення кришталика) спостерігається трансдиференціація епітеліальних клітин райдужної оболонки і формування кришталикового пухирця. Клітини новоутворюваного кришталика синтезують α-кристаліни і β-кристаліни. Клітини задньої частини кришталика, які повернуті до сітківки, синтезують γ-кристаліни, припиняють мітотичні поділи і перетворюються на кришталикові волокна. Кришталик росте завдяки мітотичній активності клітин передньої частини кришталика і їх диференціації у кришталикові волокна в екваторіальній частині. Важливими транскрипційними факторами на цій стадії є Prox-1, Pax-6, Sox-1, Sox-2, Six-3, MafB. Комбінація Pax-6,

Sox-2 і Six-3 запускає експресію кристалінових генів. Важливу роль також грає ретиноєва кислота. В цитоплазмі міститься два типи рецепторів до ретиноєвої кислоти: RAR (три ізоформи – α, β, γ або δ) і RXR. Зв'язування ретиноєвої кислоти з рецепторами, які є транскрипційними факторами, веде до міграції відповідних регуляторних елементів до 5'-кінців генів-мішеней. Зокрема, ретиноєва кислота активує ген αB-кристаліну через RAR-δ рецептори. Додатково процеси диференціації регулюються ще двома важливими регуляторними факторами – Shh і Wnt.

Регенерація аксонів у периферичних нервах.

Дистальніше від спинальних гангліїв нерви ссавців регенерують відносно добре, за умови, що ендоневральні труби залишаються неушкодженими. Кінці аксонів на проксимальній стороні травми запечатуються, а їх дистальні частини дегенерують разом з мієліном (цей процес називається Валлеріанівською дегенерацією). Потім проксимальні пеньки аксона регенерують через ендоневральні труби, щоб відновити іннервацію тканини-мішені. Регенерація хороша після пошкодження розчавлюванням, тому що зберігається безперервність базальної мембрани ендоневральних труб і регенеруючі аксони можуть використовувати її як адгезивну направляючу трубку. Регенерація після перерізу нерва є більш проблематичною. Аксони з проксимального кінця ініціюють регенерацію, але часто утворюють клубочки, звані нейромами, внаслідок обструкції та неправильного спрямування фібробластами, що проліферують в просторі ураження. У цьому випадку хірурги намагаються направити проростаючі аксони в дистальні ендоневральні труби шляхом перестановки відрізаних кінців нерва. Тим не менш, регенеруючі аксони можуть не досягати своїх дистальних ендоневральних каналів, і якість регенерації, як правило, не така хороша, як після травми при розтискуванні.

Регенерація аксона має три фази: проростання, подовження та дозрівання. По мірі того, як Шваннівські клітини дедиференціюються та

розмножуються, проксимальні пеньки аксонів проростають завдяки актиновим мікрофіламентам конуса росту. У міру просування конуса росту він витягує тонкий дочірній циліндр проксимального кінця аксона. Подовжена частина аксона стабілізується полімеризацією мікротрубочок за конусом росту. Проростання конуса росту інгібується цитохалазином В, який дестабілізує актинові мікрофіламенти, а подовження аксона інгібується колхіцином, який дестабілізує мікротрубочки. Клітини Шванна та базальні мембрани ендоневральних труб направляють конуси росту подовжених аксонів до їхніх тканин-мішеней. Коли конус росту стикається з мішенню, то ріст припиняється і аксон радіально збільшується до зрілого діаметра.

Під час регенерації нейрони з відрізаним аксоном переходять з режиму передачі імпульсів у режим росту і експресують асоційовані з ростом білки. Матеріали для побудови нової клітинної мембрани та цитоскелету в аксоні, що подовжується, постачаються за рахунок регуляції синтезу відповідних РНК і білків у тілі нейрона та антероградного транспорту матеріалів. Значно зростає експресія сигнальних білків, пов’язаних з трансдукцією сигналів для конусів росту (GAP-43 і CAP-23), цитоскелетних білків актину і тубуліну, а також молекул клітинної адгезії (CAM), таких як L1-CAM і молекула адгезії нервових клітин (NCAM). В той же час, знижується експресія холін-ацетил-трансферази (CAT), субстанції Р та білків нейрофіламентів. Різні білки транспортуються дистально з різною швидкістю. GAP-43 транспортується швидко, тоді як G-актин та тубулінові субодиниці транспортуються повільно. Існує тісна кореляція між швидкістю транспорту тубуліну та актину і швидкістю аксональної регенерації. Радіальне дозрівання регенерованих аксонів пов'язане з перебудовою нейрофіламентів.

Коли дистальна частина травмованого аксона відрізається від тіла нервової клітини, то вона деградує процесом, який називається Валлеріанівською дегенерацією. Механізм Валлеріанівської дегенерації відрізняється від патологічних нейродегенеративних процесів. Під час цього процесу аксони та мієлінові шари, розташовані дистальніше від місця

пошкодження, розпадаються протягом кількох днів, залишаючи тіла Шваннівських клітин. Мієлінові білки інгібують процес регенерації аксона, і тому повинні бути видалені з ендоневральних труб. Основна частина мієліну фагоцитується і перетравлюється макрофагами, які потрапляють у нервові трубки. Отриманий холестерин та вільні жирні кислоти комплексуються до аполіпопротеїну Е всередині макрофагів, утворюючи ліпопротеїнові частинки. Потім ці частинки вивільняються з макрофагів і приймаються Шваннівськими клітинами через рецептори ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), щоб їх повторно використати при синтезі мієліну під час регенерації.

Коли мієлін деградує, Шваннівські клітини дедиференціюються по обидва боки від місця травми. Вони розмножуються і мігрують, утворюючи суцільний тяж клітин через місце пошкодження, що називається смугами Бунгнера. Показано, що смуги Бунгнера утворюються шляхом розсортовування Шваннівських клітин з ендоневральних фібробластів та їх приєднання одна до одної за допомогою перегрупування N-кадгерину. Це перегрупування залежить від накопичення Sox2 в ядрі, яке управляється юкстакриновим сигнальним шляхом ефрин-В2 (ліганд) і ефрин-В (рецептор) від фібробластів. Нейрони з відрізаними аксонами, поряд із макрофагами та тромбоцитами, які вторглись у місце пошкодження, виробляють фактори росту та цитокіни, які є мітогенними для Шваннівських клітин. Багато з цих молекул є такими ж, які відповідають за регенерацію шкіри шляхом фіброзу, такі як FGF, PDGF, інтерлейкін-1, -2 та -6, TGF-β та інтерферон γ, а також нервово-специфічні фактори, такі як фактор росту глії (GGF). Коли розрив у нерві занадто великий, щоб його усунути за рахунок дедиференціації Шваннівських клітин, то фібробласти потрапляють у раневий простір, і ці ж фактори сприяють утворенню рубців, перешкоджаючи регенерації.

Виживанню нейронів з відрізаними аксонами сприяють нейротрофні фактори, нейромедіатори та нейропептиди та їх рецептори. Деякі з цих факторів виробляються самими нейронами, макрофагами і тромбоцитами, які

потрапляють в ураження, а також – дистальними тканинами-мішенями, але їх основним джерелом є дедиференційовані Шваннівські клітини. Зменшення або заборона доступу до цих факторів призводить до загибелі тіл нейронів, у чких були відрізані аксони. Сенсорні нейрони спинального ганглія особливо чутливі до відсутності факторів виживання, тоді як моторні нейрони виживають протягом більших періодів.

Шваннівські клітини секретують нейротрофіни, які мають важливе значення для виживання нейронів. До цієї родини належать фактор росту нервів (NGF), мозковий фактор росту (BDNF), нейротрофін-3 та -4 (NT-3, NT4). NGF підтримує виживання сенсорних і симпатичних аксонів, тоді як BDNF, NT-3 і NT-4 сприяють виживанню регенеруючих моторних нейронів. Нейротрофіни діють через специфічні рецепторні тирозинкінази (Trks). NGF діє через TrkA, BDNF і NT-4 через TrkB, а NT3 – через TrkC. Крім того, всі нейротрофіни зв'язуються із загальним рецептором низької афінності, p75NTR, який вибірково модулює реакцію виживання регенеруючих нейронів на різні нейтротрофіни. Циліарний нейротрофний фактор (CNTF) та інтерлейкін-6, які використовують сигнальні шляхи JAK/STAT, а також гліальний нейротрофний фактор також важливі для виживання нейронів, які втратили аксон. CNTF вивільняється з Шваннівських клітин після травми; макрофаги та фібробласти є первинними виробниками інтерлейкіну-6.

Ті ж нейротрофіни, які підвищують виживання нейронів, також посилюють подовження аксона завдяки їх взаємодії з рецептором p75NTR. За відсутності нейротрофінів цей рецептор активує RhoA, одну з трьох ізоформ Rho, що належать до надродини Ras, пов'язаних з GTP-зв'язуючими білками, які при активації запобігають розширенню аксона, впливаючи на актиновий цитоскелет. Інактивація RhoA шляхом зв'язування NGF, BDNF та NT-3 з p75NTR в експерименті дозволила клітинам подовжувати аксони.

Окрім синтезу нейротрофінів, Шваннівські клітини синтезують молекули клітинної адгезії та нову базальну мембрану, які є субстратами для конусів росту регенеруючих аксонів. Важливими молекулами клітинної

адгезії для подовження регенеруючого аксона є L1-CAM конусів росту аксона та NCAM і N-кадгерин на Шваннівських клітинах. L1-CAM і NCAM опосередковують гомофільну кальцій-незалежну клітинну адгезію, а N-кадгерин опосередковує кальцій-залежну адгезію між Шваннівськими клітинами та аксонами, а також між аксонами. Фібронектин і ламінін базальної мембрани ендоневрія є важливими медіаторами подовження регенеруючого аксона. Мерозин – переважаюча ізоформа ламініну, присутня в базальній мембрані ендоневральної трубки. Антитіла до мерозину інгібують ріст невриту та міграцію Шваннівських клітин in vitro і блокують регенерацію симпатичних волокон in vivo. Рецептор фібронектину інтегрин-α5β1 синтезується як Шваннівськими клітинами, так і регенеруючими аксонами. Таким чином, фібронектин важливий як для міграції Шваннівських клітин, так і для росту аксона по Шваннівських клітинах під час регенерації. Тенасцин С також сприяє росту невриту і синтезується Шваннівськими клітинами для включення в базальну мембрану ендоневриальної трубки. Регуляція Tn-C в Шваннівських клітинах може бути пов'язана з інтерлейконом-1 і TGF-β, які виділяються макрофагами, що вторглися в місце ушкодження.

Регенерація аксонів у центральній нервовій системі.

Аксони ЦНС також можуть регенерувати у риб та земноводних, але не у ссавців.

Після ушкодження спинного мозку у ссавців регенеративна відповідь ініціюється. Зростає експресія генів, що беруть участь у формуванні конуса росту аксона та його подовженні (FGF-2, GAP-43, CAP-23, L1-CAM, NCAM). Аксони починають проростати, але потім їх ріст зупиняється і вони втягуються назад. Нездатність продовжувати регенерацію пояснюється відсутністю експресії асоційованими гліальними клітинами (олігодендроцитами та/або астроцитами) відповідних молекул виживання нейронів та стимуляції подовження аксонів. Натомість продукти

розщеплення білків мієлінової оболонки сприяють розпаду конуса росту. Також утворюється гліальний рубець, який є хімічним та механічним бар'єром для подовження аксона. До того ж, нейрони, що вижили після ушкодження зазнають токсичного впливу і гинуть. Нейрони, не пошкоджені травмою, перезбуджуються і вивільняють надмірну кількість нейромедіатора глутамату. Глутамат відкриває мембранні канали, через які входять токсичні кількості іонів кальцію; явище, яке називається "ексцитотоксичністю глутамату". Наступним джерелом токсичності є виробництво вільних радикалів шляхом перекисного окислення ліпідів. Разом це викликає швидку некротичну загибель нейронів та глії. Вторинна фаза передбачає загибель вижившних нейронів шляхом некрозу та глії шляхом апоптозу. Вона починається з розпаду мієліну як від мертвих, так і від вцілілих аксонів. Протягом декількох годин після травми мієлінові розпади починають поширювати шкоду на сусідні незаражені регіони, сильно посилюючи первинне пошкодження. Показано, що білкові продукти розпаду мієліну інгібують регенерацію аксона in vitro та in vivo. Також ідентифіковано декілька білків, які індукують колапс конуса росту аксона, включаючи «Nogo», олігодендроцитний мієліновий протеїн (Omgp), мієліно-асоційований глікопротеїн (MAG) та ефрин-3B.

Перерізаний спинний мозок амфібій регенерує шляхом трансформації епендимального епітелію в мезенхіму, щоб подолати розрив спинного мозку. Після перерізки спинного мозку епендимальні клітини з обох боків ураження зазнають епітеліально-мезенхімальної трансформації. При цьому в них пригнічується вироблення ламініну, гліального фібрилярного кислого білка та епітеліальних цитокератинів і експресуються фібронектин і віментин. Клітини мезенхіми розмножуються, утворюючи бластеми, які згодом зростаються, щоб подолати зазор між перерізаними кінцями спинного мозку. Потім проліферуюча мезенхіма піддається мезенхімально-епітеліальній трансформації, щоб знову стати епендимою. Нові епендимальні клітини є радіально розташованими та утворюють спеціальні структури з каналами,

через які можуть проростати регенеруючі аксони. В такий спосіб вони сприяють проростанню та подовженню аксонів у спинномозкових трактах. Реакція епендими на травму, мабуть, також забезпечує середовище, що захищає пеньки аксона від дегенерації та сприяє їх росту для створення нових синаптичних зв'язків, що дозволяють відновити функцію.

Пересічений спинний мозок риби також регенерує. Спочатку утворюється гліальний рубець гіпертрофованих астроцитів, щоб створити міст через розрив, який утворився після пошкодження. Цей гліальний рубець сприяє проростанню аксонів через нього. В той самий час кінці епендими ростуть через рубець, щоб відновити безперервність спинномозкового каналу.

У кожному з цих випадків молекулярне середовище в місці пошкодження є сприятливим для регенерації аксона. Це контрастує із середовищем у спинному мозку ссавців, яке гальмує повторний ріст аксона.

Аксони зорового нерва амфібій та риб також мають здатність до регенерації, тоді як аксони зорового нерва ссавців – ні. У цих випадках астроцити служать субстратом для подовження регенеруючих аксонів.

Регенерація нейронів.

Чи може ЦНС регенерувати нові нейрони для структурної підтримки або у відповідь на травму, залежить від регіону ЦНС та середовища, пов'язаного з цим регіоном. У 90-х роках нейрональні стовбурові клітини були ідентифіковані в декількох регіонах непошкодженого мозку ссавців. У більшості цих локацій ці нейрональні стовбурові клітини займаються регенерацією гліальних клітин, але в двох місцях їх виявлення виникають нові нейрони. Показано, що нейрональні стовбурові клітини в бічних вентрикулярних стінках переднього мозку заміщають нейрони нюхової цибулини. Нейрональні стовбурові клітини стінок бічних шлуночків розмножуються і мігрують ростально в нюхову цибулину, де вони диференціюються на інтернейрони та клітини глії. У той же час, нейрональні

стовбурові клітини в базальному шарі нюхового епітелію в носі заміщають відмираючі нейрони рецептора нюху і спрямовують свої аксони в нюхову цибулину по нюховому нерву. Гліальні клітини нюхового нерва забезпечують необхідні сигнали та субстрати для росту аксона. Показано, що нейрональні стовбурові клітини у стінках шлуночка гіпокампу, який відіграє головну роль у формуванні пам'яті та у вивченні нової інформації і завдань, постійно регенерують нові нейрони. У тварин, фізичні та когнітивні дії яких були збагаченими, виявляли посилену проліферацію нейрональних стовбурових клітин та нейрогенез. Деякі дослідження свідчать про те, що підтримуюча регенерація кортикальних нейронів відбувається через нейрональні стовбурові клітини, але інші дослідження цього не підтвердили, і ідея залишається суперечливою. Загибель нейронів таламічної проекції в корі головного мозку ссавців або гранулярних нейронів у зубчастій звивині гіпокампу внаслідок локальної або глобальної ішемії призводить до проліферації нейрональних стовбурових клітин в стінках бічного шлуночка або стінках шлуночків гіпокампа відповідно. Але лише невелика частка дегенерованих нейронів заміщується, що недостатньо для функціонального відновлення.

Природа мікроніші, що підтримує нейрональні стовбурові клітини, викликає великий інтерес. Встановлено прямий функціональний зв’язок між нейрональними стовбуровими клітинами та ендотеліальними клітинами капілярів. Фактори диференціації, що секретуються ендотеліальними клітинами, значною мірою не ідентифіковані, але можуть включати EGF (епідермальний фактор росту), FGF-2 (фактор росту фібробластів-2), TGF-α (трансформуючий фактор росту α) і Shh, які, як відомо, посилюють проліферацію нейрональних стовбурових клітин при введенні в мозок або введенні in vitro. Notch підтримує активність факторів транскрипції, що беруть участь у пригніченні генів диференціації нейронів, таких як Hes1 та білковий комплекс NRSF/REST.

Тканина мозку риб надзвичайно добре регенерує і, таким чином, являє

собою інформативну систему для вивчення регенерації ЦНС. Мозкові рани викликають елімінацію пошкоджених клітин шляхом апоптозу та видалення клітинного сміття мікроглією. Риби та хвостаті амфібії регенерують нові нейрони для спинного мозку після каудальної ампутації хвоста. У риби ампутація супроводжується проліферацією клітин у всіх тканинах, що оточують спинний мозок, утворюючи бластему. Каудальний кінчик епендими ущільнюється і переростає в бластему для відновлення нейронів і глії спинного мозку, в той час як інша бластема утворює новий каудальний плавець. Регенерація хвоста у хвостатої амфібії по суті відбувається аналогічно, за винятком того, що бластема утворюється внаслідок дедиференціації хрящових, м'язових та шкірних фібробластів. Проліферуючі епендимальні клітини в цьому випадку не тільки утворюють нові нейрони та клітини глії, але й трансдиференціюються у м’язи та хондроцити. Цікаво, що в регенеруючому хвості дорослого тритона не утворюються нові нейрони. Цю різницю між личинкою та дорослим тритоном залишається пояснити. Крім того, дорослі ящірки регенерують хвости, хоча оригінальна хребетна архітектура замінюється тонкою хрящовою трубкою. Однак спинний мозок регенерує так само, як і в хвостатої амфібії, за винятком того, що він не регенерує стільки нейронів і глії. Хоча деяка робота проводиться, мало відомо про шляхи передачі сигналу та транскрипційні репресори та ефектори в регенеруючому хвості цих тварин. FGF-2, Wnt, BMP та Notch сигнальні шляхи всі, здається, задіяні, але деталей їхніх ролей бракує.

Сітківку можна хірургічним шляхом видалити з очей риби або дорослого тритона або знищити, припинивши її кровопостачання. Відповідно до здатності регенерувати перерізаний зоровий нерв, ці тварини можуть регенерувати сітківку і відновити зір. Популяція стовбурових клітин, що перебувають у внутрішньому ядерному шарі і експресують транскрипційний фактор Pax-6, відповідає за регенерацію сітківки риби. Ці клітини утворюють бластему, яка може регенерувати всі типи клітин сітківки. Дорослий тритон регенерує сітківку шляхом дедиференціації та проліферації пігментного

епітелію сітківки в нейроепітелій, який диференціюється на шари нової сітківки. Сітківка у дорослих птахів та ссавців не регенерує, але пігментний епітелій сітківки курячих ембріонів стадії 22–24 можна стимулювати до регенерації сітківки шляхом імплантації шматочка сітківки або полімеру, просоченого FGF-2, у скловидне тіло. Це говорить про те, що FGF-2 є важливим сигналом, який стимулює регенерацію сітківки з пігментного епітелію. Ламінін сприяє дедиференціації клітин пігментного епітелію пуголовка і може бути важливим регулятором регенерації сітківки. Хоча сітківка у ссавців і не регенерує, проте ретинальні стовбурові клітини знаходяться у війочному краю сітківки ссавців, у тому числі у людини. Ці клітини можуть утворювати нейросфери in vitro, демонструвати посилену проліферацію в присутності Shh та диференціюватися на нейрони сітківки.

Регенерація кишкового епітелію.

Ворсинчастий епітелій кишечника регенерує завдяки інтерстиційним стовбуровим клітинам, розташованим у нижній третині крипт, де вони перемежовуються з клітинами Панета. Молекулярним маркером, специфічним для цих клітин є Lgr5+. Кишкові стовбурові клітини експресують фактор транскрипції Tcf-4, який пригнічує транскрипцію в поєднанні з TLE-1 або CREB-зв'язуючим білком, підтримуючи їх у стані спокою. Клітини Панета регулюють кількість і долю інтерстиційних стовбурових клітин за допомогою сигналу Wnt та Notch. Мітотичні веретена клітин в нижній частині крипти орієнтовані перпендикулярно просвіту, що відповідає асиметричному поділу; тоді як вище вони зазнають поділу, паралельного просвіту. Вище положення являє собою область транзитних ампліфікуючих клітин, які розмножуються, мігрують вгору ворсини і проходять диференціювання, перетворюючись на ентероцити, келихоподібні клітини та ентероендокринні клітини.

Множинні фактори росту та рецептори регулюють розмноження, диференціацію та міграцію стовбурових клітин. Наприклад, β-катенін,

синтезований в результаті дії Wnt в нижній частині крипти, викликає експресію рецепторів EphB, які потім взаємодіють з лігандами ефрину вище в крипті, в транзитно-ампліфікуючому домені. Ця сигналізація викликає до 50% проліферації, що спостерігається в цій області. У присутності Wnt β-катенін стабілізується і взаємодіє з Tcf-4 для активації транскрипції низхідних генів. Однією з мішеней шляху Wnt є рецептор гіалуронової кислоти CD44. Наприклад, комітовані попередники ентероендокринних клітин вимагають для такого комітування фактора транскрипції BETA-2. Фактори росту, цитокіни, молекули клітинної адгезії та позаклітинного матриксу, синтезовані фібробластами слизової оболонки, також регулюють ці події. Цитокіни та фактори росту, які активують проліферацію, – це Wnt, інсуліноподібний фактор росту-1 і -2, інтерлейкін-4 і, можливо, фактор росту фібробластів-1 (FGF-1), -2 і -9; тоді як трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), інтерлейкін-6 і -11 інгібують проліферацію. Молекули адгезії клітин та позаклітинного матриксу відіграють роль у регулюванні швидкості міграції та диференціації інтерстиційних стобурових клітин та їх нащадків. Альфа-інтегрини, Е-кадгерин, фібронектин, ламінін та коллаген IV контролюють швидкість міграції з крипти, а N-кадгерин має важливе значення для диференціації мігруючих інтерстиційних стовбурових клітин. Інтегрин α2β1 опосередковує адгезію інтерстиційних стобурових клітин до базальної мембрани. Базальна мембрана кишкового епітелію містить ряд молекул адгезії, включаючи Е-кадгерин, фібронектин, тенасцин, ламінін та колаген IV, які регулюють міграцію. Експресія фібронектину (адгезивний) вища у крипті, тоді як експресія тенасцину (антиадгезивний) вища у ворсині, що відповідає більш швидким темпам міграції клітин із збільшенням відстані від зони стовбурових клітин. Експресія ламініну і α-інтегрину також змінюється вздовж крипти і ворсинкового епітелію.

Кишечник земноводних може регенерувати після перерізки. Ця регенерація є епіморфною за своїм способом. Відновлення відбувається за рахунок дедиференціації серозних і гладком'язових клітин з утворенням двох

бластем, що зростаються разом з подальшою міграцією тяжів кишкового епітелію в мезенхіму. Серозні клітини та клітини гладкої мускулатури на кожному зрізаному кінці зазнають дедиференціації та проліферації, утворюючи мезенхімальну бластему, яка регенерує кишкові стінки. Епітелій кишечника не входить до складу бластеми. Дві бластеми ростуть назустріч одна одній шляхом проліферації клітин і зростаються разом, щоб подолати щілину. Далі тяжі кишкового епітелію поширюються в мезенхімальну масу і з'єднуються разом. Вони порожнисті, щоб повторно утворювати кишковий просвіт. Мезенхімальні клітини диференціюються на підслизові, гладком'язові та серозні шари, щоб відновити первісну кишкову архітектуру. Показано, що щур також регенерує перерізаний кишечник, але механізм цієї регенерації не вивчений.

Регенерація печінки.

За нормальних умов відбувається повільна фізіологічна регенерація печінки. Середня тривалість життя гепатоцитів оцінюється приблизно у 200-300 днів. При нормальній роботі печінки гепатоцити замінюються новими завдяки невеликому базальному рівню мітотичних поділів наявних гепатоцитів, а не завдяки стовбуровим клітинам. Однак, коли печінка піддається частковій гепатектомії, то мітотичні поділи стають значно інтенсивнішими.

Гепатоцити підтримуються в мітотично неактивному стані (на G0-стадії) фактором транскрипції CAAT / підсилювачем зв'язуючого протеїну альфа (enhancer binding protein alpha) (C/EBPα). C/EBPα синтезується у високій концентрації в неушкодженій печінці і запобігає вступу гепатоцитів у клітинний цикл шляхом інгібування циклінозалежних кіназ (cdks).

Печінка має досить високу регенераційну здатність. Так, люди можуть переносити втрату 70 % печінки. У щурів, у яких печінка має дві великі та дві малі частки, вирізання двох великих часток видаляє дві третини маси

печінки. Відновлення початкової маси печінки за цих умов відбувається протягом 14 днів після операції.

Основним механізмом регенерації печінки є компенсаторна гіперплазія. Гепатоцити ссавців мають величезну здатність до поділів. Було підраховано, що один гепатоцит може ділитися щонайменше 70 разів.

Початковий тригер, який ініціює проліферацію гепатоцитів при зниженні маси печінки, залишається невідомим, проте, схоже, він передбачає стимуляцію експресії фактора росту гепатоцитів (HGF) клітинами синусоїдального ендотелію печінки під стимулюючим впливом васкулярного фактора росту ендотеліоцитів (VEGF). Далі клітини печінки проходять підготовчу стадію (лаг-фаза), яка триває близько чотирьох годин. Під час лаг-фази вони набувають здатності реагували на фактори росту та цитокінові сигнали, які переводять їх з G0- у G1-період. Рівень C/EBPα знижується та індукується активність понад 70 генів "негайної ранньої відповіді". Індукція цієї групи генів не залежить від синтезу нових білків; тобто вимагає лише активації існуючих факторів транскрипції за допомогою посттрансляційних модифікацій. Найважливішими з цих факторів транскрипції є STAT3, фактор часткової гепатектомії (PHF/NF-κB, специфічна для печінки форма NF-κB), AP-1 (активний комплекс протоонкогенних білків, c-Jun і c-Fos), C/EBPβ. Ці фактори транскрипції індукують активність наборів генів, що кодують інші фактори транскрипції, які беруть участь у переході до G1-стадії клітинного циклу та її прогресуванні.

Другий набір генів, який називають генами "відкладеної відповіді", індукується, починаючи приблизно з четвертої години після часткової гепатектомії. Ці гени кодують білки, які дозволяють клітинам переходити з G1- в S-період. На відміну від генів "негайної ранньої відповіді", їх індукція залежить від синтезу нового білка. Важливими синтезованими білками є: по-перше, цикліни та циклінозалежні кінази (cdks), які фосфорилюють білок Rb, дозволяючи факторам транскрипції E2F ініціювати синтез ДНК; по-друге, фактор транскрипції p53, який активує p21; по-третє,

антиапоптичні фактори Bcl-X і Bcl-2, які поряд з pRb захищають клітини від апоптозу під час проходження клітинного циклу. Синтез ДНК в гепатоцитах розпочинається через 10-12 годин і досягає піку через 24 години після часткової гепатектомії.

Три сигнальні шляхи цитокінів та факторів росту регулюють клітинний цикл гепатоцитів під час регенерації. Порушення будь-якого з цих шляхів може затримати регенерацію печінки, але не зупиняє її; надмірність, яка може відображати важливе еволюційне значення печінки.

Перший шлях – це шлях TNF/інтерлейкін-6, який, мабуть, відіграє головну роль у запуску переходу до проліферативної активності гепатоцитів, в якому інтерлейкін-6 є мітогеном, регульованим TNF-α. TNF-α зв'язується зі своїм рецептором TNF-R1 для індукції експресії інтерлейкіну-6 у клітинах Купфера. Концентрація інтерлейкіну-6 у плазмі крові досягає високих показників вже через 24 години після часткової гепатектомії. Інтерлейкін-6 активує шляхи JAK-STAT і MAPK, що призводить до транскрипції генів "негайної ранньої відповіді".

Другий шлях – це шлях фактора росту гепатоцитів (HGF). Клітини багатьох тканин, включаючи ендотеліальні клітини печінки, продукують неактивний попередник HGF – про-HGF. Про-HGF є гомологічним до плазміногену і активується розщепленням сериновою протеазою, так званим активатором фактора росту гепатоцитів (HGFA). Сам HGFA активується тромбіном, таким чином HGF функціонально та структурно пов'язаний із системою згортання крові та є одним із факторів росту, здатних стимулювати ангіогенез. Активований про-HGF утворює гетеродимер, який зв'язується зі своїм рецептором c-met, ініціюючи входження і прогресування через клітинний цикл. Протягом години після часткової гепатектомії концентрація активного HGF у плазмі крові підвищується в 20 разів. Велика кількість про-HGF знаходиться у позаклітинному матриксі печінки. Деградація матриксу навколо гепатоцитів та інших клітин відіграє важливу роль у ініціюванні регенерації шляхом вивільнення про-HGF. Про-HGF також

синтезується ендотеліальними клітинами та зірчастими клітинами, які диференціюються в міофібробласти. VEGF стимулює синтез HGF цими клітинами.

Третій шлях – це шлях EGF/TGF-α. І епідермальний фактор росту (EGF), і трансформуючий фактор росту-α (TGF-α) зв'язуються з рецепторами EGF, кількість яких подвоюється в кількості протягом перших трьох годин після часткової гепатектомії. EGF експресується гепатоцитами, ендотеліальними клітинами, клітинами Купфера та зірчастими клітинами. Він також синтезується слинними залозами і вивільняється в кров. Тому припускають, що він діє як ендокринний сигнал на додаток до аутокринної та паракринної сигналізації.

Цікаво, що активація мітотичних поділів гепатоцитів відбувається без їх дедиференціації, тобто, гепатоцит зберігає здатність синтезувати білки, специфічні для диференційованого гепатоцита. Так, встановлено, що фактори ядерної транскрипції гепатоцитів (HNF), які відіграють роль у диференціації печінки та підшлункової залози під час ембріогенезу і необхідні для нормальної роботи гепатоцитів дорослих, продовжують функціонувати під час регенерації печінки. HNF-1α, HNF-4α і HNF-6 знаходяться в центрі цієї транскрипційної мережі і є частиною специфічної для гепатоцитів схеми транскрипції, яка призводить до виробництва всіх білків, синтезованих печінкою. У регенерації печінки унікальним є те, що часткова гепатектомія викликає ряд регуляторних подій, які накладають проліферативну схему активності генів на специфічну для гепатоцитів схему транскрипції. Тому паралельно з активацією проліферативної активності гепатоцитів, у них зростає синтез ряду функціональних білків печінки для компенсації тимчасової втрати тканини, включаючи альбумін та кілька білків, які беруть участь у регуляції та обміні глюкози, таких як глюкоза-6-фосфатаза, інсуліноподібного фактора росту зв'язуючий білок-1 та фосфофенолпіруват-карбоксикіназа.

Після досягнення первинної маси печінки проліферація припиняється, а

початкова тканинна архітектура печінки відновлюється. Трансформуючий фактор росту TGF-β1, який виробляється зірчастими клітинами, може грати роль у припиненні проліферації. В дослідженнях in vitro було показано, що TGF-β1 інгібує мітоз гепатоцитів. Коли припиняється проліферація, гепатоцити існують у вигляді скупчень по 10-14 клітин, у яких відсутні синусоїди та позаклітинний матрикс. Потім нормальна організація печінки відновлюється регуляцією кількості клітин шляхом апоптозу, переміщенням клітин та синтезом позаклітинного матриксу. Проапоптичний білок Вах є досить розповсюдженим під час фази перебудови і, таким чином, може бути залучений до регуляції кількості клітин. Три типи клітин печінки синтезують та виділяють молекули позаклітинного матриксу: гепатоцити, ендотеліальні клітини та зірчасті клітини. Зірчасті клітини вторгаються у скупчення гепатоцитів і синтезують ламінін. Ламінін не організований у базальну мембрану, можливо, через брак ентактину. Це може послужити стимулом для інвазії ендотеліальних клітин, які розділяють гепатоцити на трабекули завширшки по дві клітини. Таким чином відновлюються синусоїдні простори та простір Діссе. Одночасно синтезуються та депонуються інші молекули позаклітинного матриксу, характерні для нормальної печінки.

Печінка також може регенерувати шляхом проліферації стовбурових клітин, коли здатність гепатоцитів до проліферації погіршується. Ці клітини знаходяться у кінцевих відділах жовчних протоків. Вважається, що при необхідності вони ферментативно перетравлюють базальну мембрану епітелію і проходять через неї в перипортальну тканину. Ці стовбурові клітини дають початок дрібним клітинам з овальними ядрами, які розмножуються і диференціюються в гепацитоцити. Взагалі, ці клітини трипотенціальні і можуть диференціюватися на гепатоцити, епітелій жовчних протоків або епітелій протоків підшлункової залози.

Регенерація підшлункової залози.

Немає відомостей про можливість регенерації підшлункової залози

після травми у людини, але підшлункова залоза миші демонструє низький рівень підтримуючої фізіологічної регенерації і має здатність до регенерації після травми. Миші можуть регенерувати β-клітини підшлункової залози після часткової панкреатектомії, перев'язки проток та пошкодження стрептозотоцином. Експериментально показано, що після часткової панкреатектомії нові β-клітини та ацинарні клітини регенерують з попередньо існуючих β-клітин та ацинарних клітин відповідно. Пошкодження підшлункової залози шляхом перев'язки протоки або стрептозотоцином, проте, стимулює регенерацію β-клітин з клітин вивідних протоків, що дозволяє припустити, що ці клітини можуть діяти як стовбурові клітини для регенерації β-клітин. Регенерацію з протокових клітин можна стимулювати, вводячи білок INGAP, бетацеллюлін та GLP-1. Було показано, що ацинарні клітини, а також не-β-клітини острівців Лангерганса трансдиференціюються в протокові епітеліальні клітини після введення ряду речовин. Повідомлялося також про наявність β-стовбурових клітин, що перебувають в самих острівцях.

Регенерація респіраторного епітелію легенів та повітроносних шляхів.

Епітелій різних відділів легені регенерує після травми за рахунок популяції базальних стовбурових клітин. З базальних стовбурових клітин трахеї утворюються клітини Клара та війчасті клітини трахеї. У бронхіолах клітини Клара, як видається, діють як стовбурові клітини, породжуючи війчасті клітини, а також зазнають самовідновлення.

Ушкоджені альвеолоцити 1 типу регенерують за допомогою альвеолоцитів 2 типу, які експресують Е-кадгерин та мають високу активність теломерази. Фактор росту гепатоцитів (HGF) відіграє центральну роль в ініціації входження цих клітин у клітинний цикл шляхом активації факторів транскрипції C/EBPα, β та δ через зв'язування з рецептором c-met. Показано, що EGF (епідермальний фактор росту) і FGF-1 (фактор росту

фібробластів-1) стимулюють мітоз альвеолоцитів 2 типу in vitro, а KGF (фактор росту кератиноцитів) робить те саме in vitro та in vivo.

Було ідентифіковано пул самооновлюваних, мультипотентних епітеліальних стовбурових клітин у дистальних повітроносних шляхах легень людини. Ці клітини експресують Nanog, OCT3/4, Sox2 та KLF4. Ці стовбурові клітини можуть утворювати бронхіоли, альвеоли та кровоносні судини легень після двох тижнів культури in vitro, а також in vivo при ін'єкції в легені миші, які зазнали кріопошкодження. Таким чином, вони можуть бути корисними для сприяння відновленню тканин у пацієнтів із захворюваннями легенів.

Було також показано, що потужна популяція мезенхімальних стовбурових клітин знаходиться в легеневій тканині людини. Ці клітини експресують CD73, CD90, CD105. В неушкоджених легенях ці клітини перебувають у сплячому стані і мобілізуються для відновлення сполучної тканини після травми легенів.

Легеня як орган не відновлюється після видалення. Однак в контралатеральній легені спостерігається посилення проліферації базальних клітин та альвеолоцитів 2 типу. Ця проліферація стимулюється післяопераційним підвищенням рівня HGF в легенях, печінці та нирках, що асоціюється зі збільшенням рівня HGF у плазмі крові і тимчасовим підвищенням c-Met-рецепторів на альвеолоцитах 2 типу.

Регенерація епітелію ниркових канальців.

Нефрони не відновлюються після їх руйнування, але епітелій ниркових канальців відновлюється після травми. Крім того, клітини епітелію мають низьку базальну швидкість фізіологічної регенерації.

Є дані, що регенерація епітеліальних клітин канальців передбачає епітеліально-мезенхімальний перехід (перетворення клітин епітеліального типу на клітини мезенхімного типу) для утворення мезенхімальної транзитної ампліфікуючої популяції клітин, здатних мігрувати, щоб покрити

оголені ділянки базальної мембрани. Клітини мезенхіми експресують віментин та α-гладком'язовий актин, а також Pax-2 (фактор транскрипції, критичний для онтогенезу нирок). Готуючись до міграції, інтегрини переміщуються від базальних до бічних поверхонь плазмалеми, експресія NCAM збільшується, а експресія фібронектину, uPA, MMP-2 та MMP-9 знижується. Ще одна молекула, яка бере участь у мезенхімальній міграції – це молекула ураження нирок-1 (Kim-1), трансмембранний білок надродини імуноглобулінів. Після повторного покриття оголених ділянок базальної мембрани мезенхімальні клітини піддаються мезенхімально-епітеліальному переходу, щоб відновити епітелій.

Епітеліально-мезенхімальний та мезенхімально-епітеліальний переходи клітин ниркових канальців регулюються сигнальними шляхами TGF-β і BMP. TGF-β активує генну програму, яка ініціює епітеліально-мезенхімальний перехід. BMP-7 ініціює мезенхімально-епітеліальний перехід шляхом повторної індукції ключової молекули адгезії епітеліальних клітин, Е-кадгерину. Важливими модуляторами цих переходів є так звані білки-пастки, які або прикріплюються до клітинних мембран, де вони діють як агоністи рецепторів для посилення зв'язування ліганду з рецепторами, або є розчинними молекулами, які можуть блокувати активацію ліганд-рецепторних комплексів, тобто, виступати антагоністами рецепторів. Антагоністами для TGF-β є декорин, LAP (latency-associated polypeptide) та α-макроглобулін. Антагоністами для BMP-7 є ноггін, хордин та фолістатин. Фактор росту сполучної тканини (CTGF) є агоністом для TGF-β і антагоністом для BMP-7. KCP (keilin/chordin-like protein) є розчинним агоністом для BMP-7.

Спричинене травмою або захворюванням запалення може призвести до незворотного епітеліально-мезенхімального переходу. Це призведе до постійного рубцювання паренхіми нирок через накопичення колагенів та/або зшивання молекул позаклітинного матриксу, роблячи їх стійкими до руйнування. Чим буде супроводжуватися епітеліально-мезенхімальний

перехід: мезенхімально-епітеліальним переходом чи фіброзом, залежить від балансу між сигнальними шляхами TGF-β та BMP-7. Перехід до переважання шляху TGF-β у цьому процесі через ураження нирок або захворювання призводить до фіброзу, який загрожує роботі нирок.

Нирки ссавців не регенерують нові нефрони замість втрачених, але можуть збільшуватися за рахунок компенсаторної гіпертрофії нефронів. Однак ряд видів риб здатні утворювати нові нефрони зі спеціальної нефрогенної зони, що містить популяцію стовбурових клітин. Ці нефрон-регенеруючі стовбурові клітини експресують ортологи гена Six2 ссавців. Під час регенерації вони спочатку формують дрібні клітинні агрегати, які далі перетворюються на нефрони.

Регенерація скелетних м'язів.

Скелетна мускулатура не регенерує після повного перерізання м'яза, але регенерує після травм, які залишають базальну мембрану ендомізію відносно недоторканою. Джерелом регенерованого м'яза є неоднорідна популяція м'язових стовбурових клітин, розташованих у різних анатомічних нішах м'яза, перш за все, міосателітоцити. Супутникові клітини вибірково експресують фактор транскрипції Pax-7 і перебувають у просторі між сарколемою міофібрили та її базальною мембраною. Ці клітини можуть повністю регенерувати м'язи після травми, але мають низьке прищеплення при введенні в травмовану або хвору мускулатуру. Зараз показано, що супутникові клітини складаються з суміші двох популяцій: популяції Pax-7+ / Myf-5+ (90 %) (являють собою міогенні клітини-попередники) та популяції Pax-7+ / Myf-5– (10 %) (являють собою стовбурові супутникові клітини, здатні до самовідновлення). Ідентифіковано дві інші популяції стовбурових клітин м'язів з високим рівнем Pax-7+. Одні з них отримали назву "попередники скелетних м'язів" (SMPs), а другі – побічна популяція, що експресує ABCG2, CD34 та синдекан 3/4. Третя популяція клітин, що бере участь в регенерації пов'язана з кровоносними судинами м'язової

інтерстиціальної тканини. Ці клітини експресують CD56, CD34 і CD144 і можуть бути пов'язані з перицитами.

Після ушкодження вільні кінці м’язових волокон дегенерують з наступною типовою запальною реакцією. Міосателітоцити, які до цьогог перебували у стані спокою, активуються, відриваються від базальної мембрани і проліферують всередині, використовуючи метаболічний шлях анаеробного пентозофосфату. Проліферуючі міосателітоцити сильно підвищують рівень експресії Pax-7 та MRF. Регуляторні м’язові фактори (MRF) активується в порядку MyoD, myf5, MRF-4 та міогенін. Проліферація стимулюється фактором росту гепатоцитів HGF, що виділяється з м'язового екстрацелюлярного матриксу. Фактор росту тромбоцитів PDGF, фактор росту фібробластів FGF-2, LIF і трансформуючий фактор росту TGF-β мають модулюючий вплив на проліферацію цих клітин, при цьому FGF-2 має сильний синергетичний вплив з HGF. Під час проліферації переважна більшість клітин Myf5– зазнає симетричного планарного поділу з утворенням двох дочірніх Pax7+ / Myf5+ клітин, або двох дочірніх Pax7+ / Myf5– клітин. Лише 9 % стовбурових клітин Myf5– зазнають асиметричного поділу з мітотичним веретеном, орієнтованим перпендикулярно сарколемі. Дочірня клітина, яка залишилася в контакті з базальною мембраною, буде стовбуровою клітиною з фенотипом Pax7+ / Myf5–, тоді як дочірня клітина, що контактує з сарколемою, стає клітиною-попередницею з фенотипом Pax7+ / Myf5+. Симетричні поділи, мабуть, регулюються через неканонічний Wnt-шлях, тоді як асиметричні поділи регулюються сигналом Notch. Початок диференціації міогенних клітин-попередниць також залежить від канонічної сигналізації Wnt; а також від міостатину, який гальмує активацію та проліферацію стовбурових клітин; та фолістатину, що сприяє міогенній диференціації. У процесі диференціації міосателітоцити видовжуються вишиковуються ланцюжками взвовд довгої осі регенеруючого м’яза, бічні межі клітин зливаються і формуються нові м’язові волокна. Застосування напруги та відновлення іннервації регенеруючого м'яза має важливе значення

для його повної структурної та функціональної диференціації.

Сухожилля людини мають здатність до самовільного відновлення без хірургічного втручання, якщо лікування (іммобілізація) не затягується. Регенерація здійснюється фібробластами сухожильної оболонки. Фібробласти відкладають колагенові волокна, які спочатку розташовані невпорядковано. Пізніше навантаження вирівнює колагенові волокна з довгою віссю сухожилля, щоб відтворити оригінальну архітектуру сухожилля.

Фізіологічна регенерація кісток.

Кістка – це динамічна тканина, яка постійно реконструюється за рахунок резорбції кісткового матриксу остеокластами та регенерації остеобластами. Остеокласти – це багатоядерні клітини, які диференціюються з макрофагів, коли стимулюються факторами, що виробляються стромальними клітинами та остеобластами. Основними факторами, що беруть участь у індукції диференціації остеокластів, є рецептори на поверхні макрофагальних клітин RANK та c-Fms, які зв'язують ліганди RANKL та M-CSF (колонієстимулюючий фактор моноцитів) відповідно. M-CSF – розчинний сигнал, що виробляється стромальними клітинами, тоді як RANKL – це молекула поверхні стромальних клітин. Отже, диференціація остеокластів потребує контакту між макрофагами та стромальними клітинами. Макрофаги також утворюють білок OPG, який конкурує з RANK за RANKL (тобто, є конкурентним інгібітором рецепторів RANKL) та інгібує диференціювання остеокластів. Таким чином, диференціація остеокластів регулюється балансом між концентраціями M-CSF та RANKL проти OPG. Ендотеліальні клітини притягують попередників остеокластів до місць, де кістку потрібно замінити. Остеокласти прилипають до кісткового матриксу і розчиняють гідроксиапатит та органічні компоненти завдяки вивільненню HCl та протеаз відповідно. Потім вони піддаються апоптозу, і резорбційний простір займають остеобласти, які відновлюють кістку. Остеобласти – це

постмітотичні клітини, отримані з мезенхімальних стовбурових клітин у періості, ендості та кістковому мозку. Широкий спектр факторів росту індукує проліферацію мезенхімальних стовбурових клітин. BMP індукують остеогенну детермінацію мезенхімальних стовбурових клітин, в результаті чого ці клітини перетворюються на остеопрогеніторні клітини. Інші фактори росту росту сприяють диференціації остеобластів. Runx2 та Osx є двома факторами транскрипції, необхідними для диференціації остеобластів.

Кісткова маса регулюється системними та локальними шляхами контролю, які або стимулюють, або пригнічують диференціацію остеокластів та остеобластів. У реконструкції кісток бере участь кілька системних гормональних шляхів. Гормони паращитоподібних залоз та вітамін D_3 збільшують резорбцію кісток, стимулюючи стромальні клітини до експресії M-CSF та RANKL, тим самим стимулюючи диференціацію остеокластів. Гормон адипоцитів лептин також стимулює диференціацію остеокластів за рахунок стимуляції RANKL в остеобластах. Лептин зв'язується з рецепторами в гіпоталамусі, запускаючи вироблення норадреналіну симпатичними нервами, що іннервують кістки. Норадреналін зв'язується з β2-адренергічними рецепторами на остеобластах, що призводить до стимуляції вироблення RANKL. І навпаки, статеві стероїди інгібують диференціацію остеокластів. Паратиреоїдні гормони та високі дози вітаміну D_3 стимулюють мезенхімальні стовбурові клітини до диференціації в остеобласти. Місцевий контроль здійснюють різноманітні цитокіни, що виділяються з матриксу, який резорбується. TNF-α та інтерлейкін-1 сприяють диференціації остеокластів, тоді як LIF, інтерлейкін-6, інтерлейкін-11, онкостатин M, CNTF і низькі концентрації Wnt сприяють проліферації мезенхімальних стовбурових клітин. BMP індукує остеогенну детермінацію мезенхімальних стовбурових клітин, а більш високі концентрації Wnt стимулюють перетворення мезенхімальних стовбурових клітин на остеобласти. Системні та локальні шляхи можуть перехрещуватися. Тиреотропний гормон інгібує диференціацію остеокластів, негативно

регулюючи TNF-α і інгібує проліферацію мезенхімальних стовбурових клітин (а отже й диференціацію остеобластів), пригнічуючи експресію рецептора Wnt LRP-5 на поверхні мезенхімальних стовбурових клітин.

Регуляція кісткової маси вимагає скоординованої роботи між остеобластами та остеокластами, яка здійснюється за допомогою двонаправленої ефринової сигналізації між цими клітинами. Згадаємо, що ефрини являють собою родину білків, які знаходяться на поверхні клітин і забезпечують юкстакринну сигналізацію (при безпосередньому контакті від клітини до клітини). Остеокласти під час розсмоктування кістки передають сигнал від ефрину B2 до ефрину B4, який виступає рецептором і знаходиться на попередниках остеобластів, стимулюючи їх диференціювання в остеобласти. Остеобласти, створюючи новий кістковий матрикс, повертають сигнал від ефрину B4 до ефрину B2 на моноцитах, пригнічуючи їх диференціацію в остеокласти.

Репаративна регенерація кісток після переломів.

При переломі довгої (ендохондральної) кістки у просторі перелому утворюється фібриновий згусток з подальшою запальною реакцією. Кістка регенерує шляхом, подібним до ендохондрального окостеніння під час розвитку кістки. Спочатку утворюється хрящовий шаблон. Мезенхімальні стовбурові клітини в періості, ендоості та кістковому мозку проліферують і диференціюються в гіпертрофічний хрящ, який згодом замінюється кісткою. Місцеві молекулярні медіатори виявляються ідентичними тим, що беруть участь у розвитку ендохондральної кістки та реконструкції кісток. BMP визначає, що мезенхімальні стовбурові клітини стають хондрогенними. TGF-β, FGF-1, FGF-2, PDF і IGF-1 експресуються в регенераті і регулюють диференціювання хондроцитів. FGF-2 регулює експресію фактора транскрипції Sox-9, який активує експресію генів колагену типу I і IX та гену білка агрегану. Компоненти сигнального шляху Ihh експресуються в популяції клітин на периферії регенерату, яка буде реформувати періост. Це

вказує на те, що той самий механізм, який використовується для регулювання швидкості дозрівання хондроцитів під час ембріонального розвитку довгих кісток, працює і під час загоєння переломів. Коли хрящовий шаблон замінюється інвазією остеобластів, експресуються гени, що беруть участь у диференціації остеобластів, такі як Runx2 та остеокальцин. Оскільки загоєння переломів відбувається в певному просторі, заданому дефінітивною кісткою навколо, то гени, що відповідальні за просторову організацію може не знадобитися активувати.

Регенерація серцевого м'яза у різних класів хребетних.

Хвостаті амфібії і кісткові риби мають трикамерні і двокамерні серця відповідно. У кожного є один шлуночок, який може регенерувати після ампутації 20–30% верхівки шлуночка. Мікроскопічні дослідження та генетичне маркування показали, що регенерація здійснюється в кожному випадку проліферацією раніше існуючих кардіоміоцитів, які зазнають часткової дедиференціації та відновлюють здатність до мітотичних поділів. Електронно-мікроскопічні дослідження показують, що кардіоміоцити в процесі підготовки до поділу розбирають свою саркомерну структуру та втрачають вставні диски. Дослідження на рибах показали, що фактор росту тромбоцитів (PDGF)-BB та фактор росту фібробластів (FGF) є основними для проліферації кардіоміоцитів. Цікаво, що кріопошкодження серця риби, яке завдає шкоди, більш схожої на серце у ссавців, призвело до утворення рубцевої тканини, яка згодом деградувала і замінилася серцевим м'язом.

Новонароджені миші можуть регенерувати ампутований кінчик шлуночків подібно до серця риб протягом 3-тижневого періоду, але ця здатність втрачається через тиждень після народження. Це збігається з виведенням кардіоміоцитів з клітинного циклу. В результаті пошкоджена ділянка замінюється рубцевою тканиною, що є типовим результатом після інфаркту міокарда у дорослих. Тим не менш, є дані про те, що міокард у дорослих ініціює регенеративну реакцію, яка згодом переривається швидким

розмноженням фібробластів. Вимірювання C^{14}-ДНК у різних когорт людей, народжених до та під час атомних випробувань 1952-1963 років, показали, що нові кардіоміоцити утворювалися протягом життя, а експерименти на мишах з нейрегуліном-1 (NRG1) як індуктором поділу кардіоміоцитів показали, що нові кардіоміоцити були отримані з раніше існуючих кардіоміоцитів. Повідомлялося також, що в міокарді існують стовбурові клітини серця. Найвідоміша з них – це невелика клітина c-Kit+, яка здатна до самооновлення та здатна регенерувати серцевий м'яз при введенні в межі інфарктів міокарда у щурів та мишей. Повідомлялося, що клітини кісткового мозку можуть вносити вклад у відновлення людського серця після перехресної трансплантації серця. Ці клітини можуть сприяти формуванню ендотелію, але малоймовірно, що вони трансдиференціюються в кардіоміоцити, оскільки експерименти з генетичним маркуванням не виявляють такої можливості після трансплантації.

Регенеруюча тканина серця вимагає супутньої васкуляризації. Кровоносні судини регенерують, головним чином, з ендотеліальних клітин пошкоджених стінок судин, але є незначний внесок циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників, які походять з кісткового мозку. Циркулюючі ендотеліальні клітини-попередники мають фенотип [CD133 VEGFR2]+ та експресують рецептори для SDF-1, васкулярного фактора росту ендотеліоцитів (VEGF) та гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора (GM-CSF). Вони мігрують до місця пошкодження і тут включаються в нові капіляри, що проростають зі стінок травмованих судин. В ампутованому шлуночку серця риб субпопуляція клітин епікарду піддається епітеліально-мезенхімальному переходу і вторгнення в рану для створення нової судинної оболонки в регенеруючому міокарді. Епітеліально-мезенхімальний перехід індукується регуляцією FGF-17b в міокарді та FGF-R2 в клітинах епікарду.

Фізіологічна та репаративна регенерація формених елементів крові.

Клітини крові живуть недовго – від кількох днів до кількох років. А тому процес утворення нових клітин крові повинен продовжуватись протягом усього життя організму і, таким чином, являє собою процес фізіологічної регенерації крові.

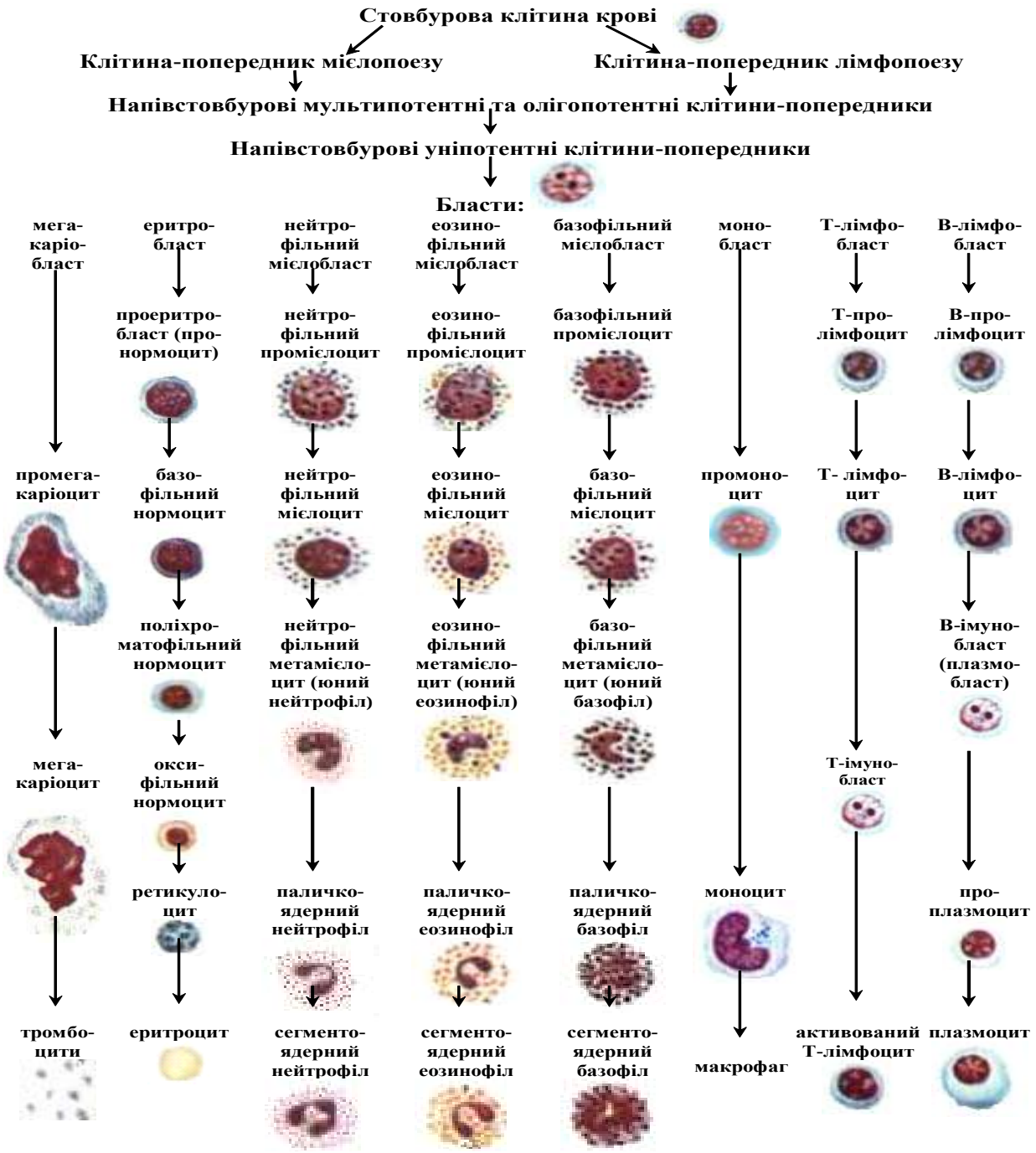
Постембріональне кровотворення відбувається в мієлоїдній тканині (червоний кістковий мозок) і в лімфоїдній тканині (тимус, селезінка, лімфатичні вузли). У дорослої людини еритроцити, тромбоцити та різні типи лейкоцитів (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити й попередники лімфоцитів) утворюються у червоному кістковому мозку. Червоний кістковий мозок знаходиться в епіфізах трубчастих кісток та в губчастій речовині плоских кісток. Остаточне розмноження й дозрівання лімфоцитів відбувається у вилочковій залозі (тимусі), лімфатичних вузлах, селезінці, мигдалинах та інших органах лімфоїдної системи.

Усі клітини крові розвиваються з поліпотентних стовбурових гемопоетичних клітин – малодиференційованих клітин, які здатні розвиватися в усі види формених елементів крові (мал. 21). Вважають, що є декілька субпопуляцій поліпотентних стовбурових клітин. Довгоіснуючі гемопоетичні стовбурові клітини є малочисельними дрібними клітинами з поверхневим фенотипом [CD34 c-Kit Sca-1 VEGFR2]$^{+}$ Thy-1^{lo} Lin-, які вибірково експресують CD150, сигнальну молекулу активації лімфоцитів (SLAM) та фактор транскрипції Runx-1. Вони, як вважають, діляться асиметрично: одна з клітин залишається такою ж довгоіснуючою стовбуровою, що потрібно для самооновлення, а інша клітина стає короткоіснуючою гемопоетичною стовбуровою з більш обмеженою здатністю до самооновлення. Короткоіснуючі гемопоетичні стовбурові клітини диференціюються далі на мультипотентні клітини-попередники, які не здатні до самооновлення. Ці клітини далі перетворюються на два різновиди мультипотентних стовбурових клітин: клітини-попередники

лімфопоезу (здатні перетворюватися на будь який різновид лімфоцитів) (експресують високий рівень Pu1) і клітини-попередники мієлопоезу (здатні перетворюватися на еритроцити, тромбоцити, моноцити і гранулоцити) (експресують високий рівень GATA-1). Мультипотентні стовбурові гемопоетичні клітини далі перетворюються в напівстовбурові олігопотентні клітини-попередники, які можуть перетворюватися на декілька різних типів клітин крові (але не на всі). Є кілька генерацій напівстовбурових клітин. Напівстовбурові клітини-попередники в подальшому перетворюються на уніпотентні напівстовбурові клітини-попередники, які вже є остаточно детермінованими і можуть перетворюватися лише в якийсь один тип формених елементів крові. Стовбурові, напівстовбурові та уніпотентні клітини-попередники морфологічно одна від одної не відрізняються. За морфологією та ультраструктурою вони схожі на малі темні лімфоцити, тобто мають округле компактне ядро й навколо нього вузький обідок базофільної цитоплазми, в якій мало органел. Відрізняються різні субпопуляції цих клітин лише за ріними імунологічними маркерами.

Всі ці клітини займають складну анатомічну нішу в кістковому мозку, яка регулює їх активність. Клітини, що складають цю нішу, в сукупності називають стромою, яка включає остеобласти, ретикулярні клітини, ендотеліальні клітини синусоїдних капілярів та перицити. Остеобласти підтримують гемопоетичні стовбурові клітини у стані спокою завдяки експресії SDF-1, тромбопоетину та Ang1, які зв'язуються з рецепторами на поверхні гемопоетичних стовбурових клітин. Wnt3a та Notch необхідні для проліферації та самооновлення гемопоетичних стовбурових клітин. Важливим також є білок Bmi, який пригнічує експресію генів p16 та p19, які, в свою чергу, пригнічують проліферацію та сприяють апоптозу відповідно. Ендотеліальні клітини та перицити також експресують SDF-1, щоб допомогти підтримувати гемопоетичні стовбурові клітини у стані спокою. Notch-сигналізація з боку ендотеліальних клітин та остеобластів може бути важливою для самовідновлення гемопоетичних стовбурових клітин.

Перицити можуть бути ключовими клітинами ніші гемопоетичних стовбурових клітин. Ці клітини можуть утворювати остеобласти і встановлювати повну гемопоетичну нішу при пересадці підшкірно або під капсулу нирки і зв'язуватися з симпатичними нервовими волокнами.



Мал. 21. Схема фізіологічної регенерації формених елементів крові (за Афанасьевым и Юриною, 2004; Воробьевым, 1985; зі змінами).

Для поділу гемопоетична стовбурова клітина збільшує свою рухливість завдяки зв’язуванню продукованого стромою KitL з c-Kit на своїй поверхні та переміщується до проліферaційно-дозвільної частини ніші. Цей вихід гемопоетичних стовбурових клітин індукується гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF), який активує симпатичні норадренергічні нейрони для вироблення норадреналіну. Норадреналін інгібує експресію SDF-1 остеобластами та судинними клітинами.

Уніпотентні напівстовбурові клітини-попередники потім перетворюються на ті чи інші бласти, які отримують свою назву за назвою тих формених елементів, на які вони здатні перетворюватися, наприклад: еритробласт, лімфобласт, монобласт тощо. Бласти частково схожі на попередні клітини, але мають дещо більші розміри, менш компактизоване й більше ядро та менш базофільну цитоплазму. Вони поступово диференціюються й перетворюються на відповідні формені елементи крові (мал. 21).

Розвиток еритроцитів називається еритропоезом (еритроцитопоезом), нейтрофілів, еозинофілів і базофілів – гранулоцитопоезом, тромбоцитів – тромбоцитопоезом, моноцитів – моноцитопоезом, лімфоцитів – лімфопоезом (лімфоцитопоезом, імунопоезом).

Утворення клітин крові регулюється гемопоетичними факторами росту, до яких відносять колонієстимулюючі фактори, еритропоетин, тромбопоетин, лейкопоетини, інтерлейкіни, цитокіни, інгібуючі фактори. Майже всі вони діють на стовбурові клітини крові, комітовані клітини та на клітини в процесі їхньої диференціації. Однак відзначаються індивідуальні особливості дії цих факторів на клітини-мішені. Колонієстимулюючі фактори діють на специфічні клітини або групи клітин на різних стадіях диференціювання. Деякі колонієстимулюючі фактори можуть діяти на одну або більше стадій гемопоезу, стимулюючи поділ, диференціювання клітин або їх функцію. Вони діють завдяки специфічним факторам транскрипції для продукування різних фенотипів мієлоїдних та лімфоїдних клітин.

Тромбоцитопоез: Тромбоцитопоез відбувається за схемою: мегакаріобласт → промегакаріоцит → мегакаріоцит → тромбоцити (мал. 21). У ході цього процесу відбувається зростання розмірів клітини, накопичення зернистості. Тромбопоетин, який синтезується в печінці, стимулює проліферацію колонієутворюючих одиниць мегакаріоцитарного ряду, їх диференціацію та утворення тромбоцитів.

Мегакаріоцит являє собою гігантську (до 60-120 мкм) клітину. Ядро поліморфне, лапчастої форми. По периферії клітини формуються псевдоподії, які направлені в бік стінок кровоносних капілярів. Цитоплазма збагачена азурофільною (базофільною) зернистістю. Між зонами з гранулами накопичуються мікровезикули. Із мікровезикул формуються демаркаційні мембрани, по яких відбувається від'єднання нових тромбоцитів.

Еритропоез: Еритропоез відбувається за схемою: еритробласт → проеритробласт (пронормоцит) → базофільний нормоцит → поліхроматофільний нормоцит → оксифільний (ацидофільний) нормоцит → ретикулоцит → еритроцит (мал. 21).

Основним стимулятором еритропоезу є еритропоетин. Більша частина еритропоетину утворюється в нирках (інтерстиційні клітини), менша – в печінці. Його утворення регулюється вмістом в крові кисню, яке залежить від кількості циркулюючих в крові еритроцитів. Зниження числа еритроцитів і відповідно парціальноrо тиску кисню є сигналом для збільшення продукції еритропоетину. Еритропоетин діє на чутливі до нього колонієутворюючі одиниці еритроцитарного ряду, стимулюючи їх проліферацію і диференціювання, що в кінцевому підсумку призводить до підвищення кількості еритроцитів в крові.

Під час еритропоезу відбувається поступове зменшення розмірів клітини. У базофільного нормоцита йде накопичення іРНК та вільних рибосом для синтезу гемоглобіну; цитоплазма через це стає дуже базофільною. Потім відбувається синтез самого гемоглобіну, в результаті чого кількість гемоглобіну поступово зростає, а кількість іРНК та рибосом –

поступово знижується. На стадії поліхроматофільного нормоцита в цитоплазмі є багато РНК (яка має базофільні властивості) і багато гемоглобіну (який має оксифільні властивості), що й зумовлює поліхроматофільність цитоплазми. На стадії оксифільного нормоцита цитоплазма стає оксифільною, оскільки містить дуже багато гемоглобіну і мало іРНК та рибосом, а ядро стає пікнотичним. Далі відбувається ущільнення й викидання ядра, редукція органел. Клітина перетворюється спочатку на ретикулоцит (молодий еритроцит, який ще має залишки органел), а далі – на зрілий еритроцит.

Гранулоцитопоез: Гранулоцитопоез є процесом утворення гранулоцитів: нейтрофілів, еозинофілів і базофілів. Він проходить за такою схемою: мієлобласт → промієлоцит → мієлоцит (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний) → метамієлоцит (юний гранулоцит) (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний) → паличкоядерний гранулоцит (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний) → сегментоядерний гранулоцит (нейтрофільний, еозинофільний чи базофільний).

У промієлоцитів накопичується неспецифічна азурофільна зернистість. На стадії мієлоцита йде накопичення відповідної специфічної зернистості. Тому починаючи з цієї стадії вже можна розрізнити нейтрофільні, еозинофільні та базофільні мієлоцити. Ядро в мієлоцитів округле. Далі починаються зміни форми ядра, яке у метамієлоцитів набуває бобоподібної форми. Якщо метамієлоцит виходить у кров, то він стає юним гранулоцитом. Далі метамієлоцит перетворюється на паличкоядерний гранулоцит, у якого ядро набуває паличко- чи S-подібної форми, а ще пізніше – на сегментоядерний гранулоцит, у якого ядро стає сегментованої форми (мал. 21).

Лімфоцитопоез: Родоначальною клітиною лімфатичного ряду є мультипотентна стовбурова клітинина-попередниця лімфопоезу, яка через стадію напівстовбурових клітин перетворюється на лімфобласт, який далі

перетворюється на пролімфоцит, а останній – на лімфоцит. Хоча відчутних морфологічних змін при цьому не спостерігається, однак у цей час відбуваються значні функціональні перебудови. Під час лімфоцитопоезу попередники лімфоцитів проходять так звану антиген-незалежну диференціацію і перетворюються на той чи інший тип імунокомпетентних клітин – лімфоцитів (мал. 21).

Регулюють швидкість та напрямки утворення лімфоцитів різні лімфопоетини, інтерлейкіни тощо.

Дозрілі лімфоцити при зустрічі з антигеном здатні дедиференціюватись (переходити знову в малодиференційований стан), розмножуватись й проходити антиген-залежну диференціацію (мал. 21).

Моноцитопоез відбувається за такою схемою: монобласт → промоноцит → моноцит. Під час моноцитопоезу розміри клітини зростають, ядро набуває бобовидної форми (мал. 21).

Регенерація виростів тіла. Регенерація кінцівок у амфібій.

Ряд тварин може регенерувати цілі кінцівки або їх частини. Риби регенерують плавці, хвостаті амфібії регенерують ампутовані кінцівки та хвости, рептилії відновлюють хвости, деякі миші та кролики можуть регенерувати вушні тканини, самці оленя та лося регенерують роги, а миші та люди можуть регенерувати кінчики дистальних фаланг. Усі ці приклади дають експериментальні моделі, за допомогою яких ми можемо надалі розуміти, як розширити регенеративну здатність кінцівок у людини. Основними досліджуваними питаннями є: 1) походження клітин бластеми; 2) механізм гістолізу; 3) механізм дедиференціації клітин, який звільняє регенеративні клітини від їх тканинної організації, та механізм їх накопичення з утворенням бластеми; 4) механізми росту бластеми; 5) моделі та механізми формування просторової структури у бластемі; 6) чому дорослі безхвості земноводні, птахи та ссавці втратили можливість регенерувати кінцівки.

Ми знаємо найбільше про механізми регенерації кінцівок у хвостатих амфібій. Їх кінцівка унікальна тим, що використовує три різні механізми регенерації одночасно: 1) дедиференціація та редиференціація клітин; 2) дедиференціація та трансдиференціація клітин; 3) активація стовбурових клітин. За своїм способом вона є епіморфною регенерацією.

Після ампутації поверхня рани покривається протягом декількох годин мігруючим епідермісом. Кислі гідролази та матриксні металопротеїнази вивільняються локально на ампутаційній поверхні для деградації позаклітинного матриксу на глибину 1-2 мм.

Далі відбувається вивільнення міосателітоцитів, дермальних фібробластів, Шваннівських клітин, хрящових клітин та м'язових клітин, які зазнають дедиференціації. Деградація позаклітинного матриксу грає велику роль для вивільнення цих клітин. Вивільнені клітини проходять дедиференціацію до мезенхімоподібних клітин з великими ядрами та розрідженою цитоплазмою, які демонструють інтенсивний синтез ДНК, РНК та білка. Дедиференційовані клітини протягом декількох діб накопичуються під епідермісом рани, утворюючи регенераційну бластему (накопичувальна бластема, або рання брунька кінцівки).

Продукування інозитолтрифосфату та оксиду азоту, а також приплив іонів натрію та витік іонів водню через ушкоджений епідерміс обов'язкові для ініціювання каскаду сигналів, що призводять до утворення бластеми. Інозитолтрифосфат стимулює підвищення цитозольної концентрації Ca^{2+}, що призводить до локалізації протеїнкінази С на плазматичній мембрані, де вона активується диацилгліцеролом та регулює транскрипцію. Ряд даних свідчить, що сигнали TGF-β і Wnt регулюють початкове утворення бластеми.

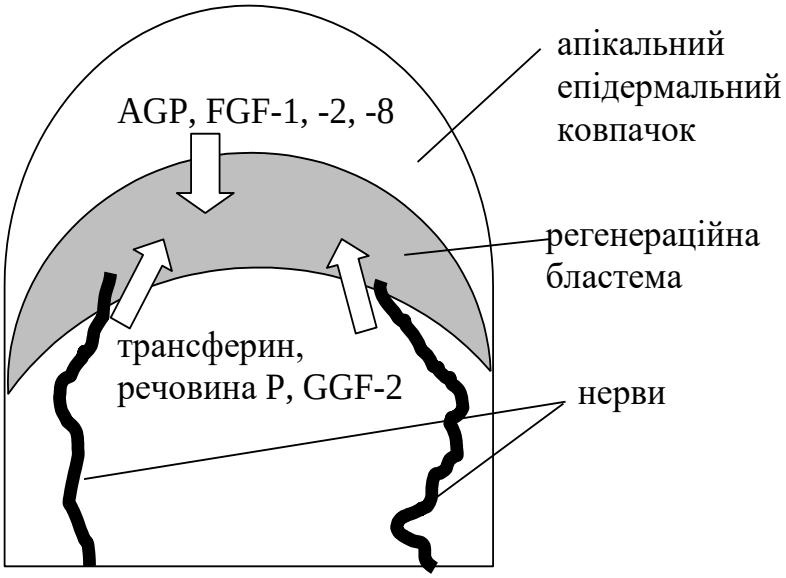
Також показано, що каскад Wnt–β-катенін та каскад BMP (за назвою ключового учасника каскаду білка BMP, bone morphogenetic protein) необхідні для реалізації програми регенерації і регулюють цей процес. Якщо в аксолотля заблокувати роботу Wnt-каскаду, то замість втраченої кінцівки виросте лише загострений шип без пальців. В експериментах на рибах даніо,

які можуть регенерувати плавці, було показано, що риби-мутанти з непрацюючим Wnt-каскадом втрачають здатність регенерувати плавець. Відновлення роботи цього каскаду покращує можливість таких мутантів до регенерації плавця, однак повністю здатність до регенерації відновлюється, якщо поряд з відновленням роботи Wnt-каскаду нормально працює BMP-каскад. Найцікавіше, що обидва каскади (Wnt і BMP) керують розвитком кінцівок і в ході нормального ембріонального розвитку.

Паралельно з гістолізом та формуванням початкової бластеми, раневий епідерміс апікально потовщується, утворюючи апікальний епідермальний ковпачок товщиною в декілька шарів. Зовнішні його шари є захисними, тоді як його базальні шари, схоже, анатомічно та функціонально еквівалентні апікальному ектодермальному гребеню бруньки кінцівки амніотів під час ембріогенезу. Аксони нервових клітин вростають в накопичувальну бластему по мірі її формування.

І апікальний епідермальний ковпачок, і регенеруючі нерви забезпечують ростові і трофічні фактори, необхідні для виживання та розмноження клітин бластеми (мал. 22). Показано, що нейрони продукують мітогени, які сприяють проліферації клітин бластеми in vitro та in vivo, включаючи трансферин, фактор росту фібробластів FGF-2, речовину Р та гліальний фактор росту GGF-2 (нейрегулін). Під впливом регенеруючих аксонів спочатку у Шваннівських клітинах, а пізніше – й у субепідермальних секреторних залозистих клітинах апікального епідермального ковпачка виробляється так званий білок переднього градієнта (AGP) – ліганд для поверхневого рецептора Prod-1 клітин бластеми. Prod-1 є членом Ly6 родини трипальцевих білків, які прикріплені до поверхні клітин за допомогою глікозил-фосфатидил-інозитолу. Він задає проксимально-дистальний градієнт, від якого залежить, які частини регенеруючого зачатка стануть плечем, які передпліччям, а які кистю. Чим ближче до основи кінцівки, тим вищою є концентрація білка Prod-1, чим далі від основи кінцівки, тим менше молекул білка можна знайти на поверхні клітин зачатка, що регенерує.

Ряд експериментальних даних свідчить, що саме апікальний епідермальний ковпачок спрямовує міграцію клітин бластеми для формування накопичувальної бластеми під ним. Рівень експресії TGF-β1 сильно підвищується під час утворення бластеми в ампутованих кінцівках аксолотля. Цільовим геном TGF-β1 є фібронектин, молекула субстрату для міграції клітин, яка сильно експресується базальними клітинами раневого епідермісу під час формування бластеми. Це дозволяє припустити, що фібронектин, який виробляється апікальним епідермальним ковпачком, забезпечує спрямовану міграцію клітин бластеми.



Мал. 22. Регуляція формування та росту регенераційної бластеми апікальним епідермальним ковпачком і регенеруючими нервами (за Stocum).

Дедиференціація передбачає зміни епігенетичних маркерів, які призводять до підвищення експресії генів, характерних для стовбурових клітин, таких як msx1, rfrng, Notch, nrad, Lin28. Msx1 пригнічує міогенез, тобто, формування міофібрил у м’язових волокнах. Експресія nrad корелює з дедиференціацією м'язів. Notch є головним медіатором самооновлення стовбурових клітин. Дедиференційовані клітини синтезують більш ембріональний позаклітинний матрикс, у якому синтез і накопичення

колагену типу 2 знижується, синтез колагену типу 1 підтримується на постійному рівні, а фібронектин, тенасцин та гіалуронова кислота накопичуються.

Вступ клітин регенераційної бластеми у мітотичний цикл активується тромбіном, який активує ще невстановлений фактор, що присутній у сироватці крові. Цей фактор інактивує білок pRb шляхом гіперфосфорилювання, що дозволяє факторам транскрипції E2F відмежуватися від pRB та ініціювати синтез ДНК. Однак потрібні додаткові стимулюючі чинники, щоб такі клітини не зупинилися на G2-стадії, а продовжили мітотичний цикл. Зокрема, значно підвищується експресія Evi5. Evi5 – це центросомальний білок, який накопичується в ядрі під час раннього G1-періоду і в поєднанні з Pin1 запобігає їх передчасному входу в мітоз шляхом стабілізації Emi1 – білка, який інгібує деградацію циклін А анафаза-стимулюючим комплексом. В G2-періоді Emi1 і Evi5 фосфорилюються кіназою і спрямовуються на убиквітін-залежну деградацію, що дозволяє клітині вступити в мітоз.

Накопичувальна бластема швидко росте, утворюючи конічну бруньку недиференційованих клітин, яка морфологічно схожа на ембріональну бруньку кінцівки. З подальшим ростом бластема зазнає просторової диференціації, яка відтворює ампутовані частини кінцівки. Ріст і диференціація бластеми схожі з розвитком ембріональної кінцівки, за одним головним винятком: проліферація і диференціація клітин бластеми залежить від сигналів, що подаються апікальним епідермальним ковпачком і регенеруючими нервами, тоді як ембріональна брунька кінцівки – тільки від сигналів апікального ектодермального гребеня.

Є дані, що клітини бластеми редиференціюються в той тип батьківської клітини, з якої вони були отримані, за винятком шкірних фібробластів, які також трансдиференціюються в хондроцити. Отримані результати показують, що хрящі та м'язи регенерують із двох джерел: хрящі із дедиференційованих хондроцитів та трансдиференційованих фібробластів, а

м'язи із дедиференційованих м’язових волокон та супутникових стовбурових клітин (міосателітоцитів). Опорно-рухові і шкірні тканини нових частин кінцівок, отримані від бластеми, редиференціюються в нерозривності з їх материнськими тканинами, а судини та нерви регенерують шляхом розширення від зрізаних кінців попередніх кровоносних судин та аксонів відповідно.

Диференціація та морфогенез відбуваються у послідовності від проксимальної до дистальної та від передньої до задньої частин, за винятком того, що на проксимально-дистальній осі пальці починають диференціюватися раніше, ніж зап’ястя та передпліччя. Диференціація по дорсо-вентральній осі відбувається одночасно.

Цікавим і не до кінця з’ясованим є питання, як формується та реалізується просторова інформація під час регенерації кінцівки, тобто, як забезпечується формування правильної просторової структурної організації кінцівки у передньо-задньому, дорсо-вентральному та проксимально-дистальному напрямках. Вже досить давно показано, що основну роль в забезпеченні градієнту позиційної інформації грає ретиноєва кислота.

Ретиноєва кислота по своєму градієнту диференційно активує гени в клітинах бластеми, створюючи градієнт активності ряду генів регенеруючої кінцівки. Зокрема, градієнт ретиноєвої кислоти активує Hox-гени у певній послідовності. Ці гени, як відомо, відповідають за позиційний порядок організму і органів. Амфібії зберігають здатність до реекспресії Hox-генів, які зазвичай працюють в ранньому ембріогенезі. Багато генів, відповідальних за розмітку тіла на частини експресується під час формування структури бластеми, включаючи гени Hox-a, Hox-d та Meis-2 на проксимально-дистальній осі, Shh на передньо-задній осі та Lmx-1 на дорсо-вентральній осі. Рівень Hox-d 10 є у 2-3 рази вищим у проксимальних частинах бластем порівняно з дистальними їх частинами. Hox-a 9 експресується як у проксимальних, так і в дистальних частинах бластем. Експресія Hox-a 13 на 30 % вище в дистальних частинах відносно проксимальних частин бластем.

Meis-1 і -2 виражені переважно в проксимальній області бластеми, похідної від верхніх кінцівок. Експресія Hox-d 10 і Meis-1 і -2 підвищується в дистальних бластемах, проксималізованих ретиноєвою кислотою, тоді як експресія Hox-a 13 знижується. Крім того, клітини дистальної бластеми проксималізуються експресією Meis-2 та переміщуються більш проксимально. Ці спостереження вказують, що Hox-a 9, Hox-d 10 та Meis-2 визначають проксимальну частину кінцівки, а Hox-a 9/13 – дистальну частину кінцівки. Клітини регенераційної бластеми через регуляцію генів проліферації і специфічного диференціювання виконують позиційні команди Hox-генів.

Під впливом ретиноєвої кислоти та, можливо, Hox-генів створюються градієнти різних молекул клітинної поверхні. Такі градієнти поверхневих молекул були виявлені для рецептора AGP і Prod-1 у кінцівках хвостатих амфібій та CD59 в хвостах ящірок, а також для молекул клітинної адгезії, таких як кадгерини. Градієнти цих молекул впливають на ступінь адгезивності клітин, які опиняються в різних частинах регенеруючої кінцівки, що також може визначати, яку частину кінцівки вони будуть формувати.

Відомо, що клітини апікального ектодермального ковпачка виділяють декілька факторів росту фібробластів FGF, що впливають на регенераційну бластему. Було показано, що на стадії ранньої бруньки кінцівки градієнт концентрації білка FGF-8 (а можливо й інших FGF) і/або тривалість перебування мезенхімних клітин бластеми в полі дифундуючого FGF-8, мабуть, визначає, який сегмент кінцівки сформують ці клітини.

Всі ці дані показують, як ріст бластеми теоретично може поєднуватися з формуванням просторової картини структур кінцівки, що регенерує.

У дорослих тритонів регенерат, отриманий в результаті однієї ампутації, є точною копією оригінальної кінцівки у понад 90 % випадків. Як і кришталик, кінцівка може регенерувати повторно. Однак, на відміну від кришталика, серійна ампутація призводить до зниження морфогенетичної

вірності. Після чотирьох повторних ампутацій через регенерати, отримані з верхніх плечей дорослих тритонів, у 81 % регенерованих кінцівок виявились структурні порушення, зменшення кількості скелетних елементів і навіть повне пригнічення регенерації.

Безхвості амфібії втрачають здатність до регенерації кінцівки в процесі онтогенезу. Здатність регенерувати кінцівку прогресивно знижується від ранньої до пізньої стадії пуголовка, так що після метаморфозу вони можуть регенерувати замість втраченої кінцівки лише гіпоморфний хрящовий шип. Гіпоморфна регенерація пов'язана з неможливістю експресії Shh, FGF-8, FGF-10, BMP-4, HGF та відповідною схемою експресії Hox-a. Але що лежить в основі цих невдач, залишається невідомим. Одна ідея полягає в тому, що в міру дозрівання пуголовка розвиток його імунної системи перетворює регенеративну реакцію на гіпоморфну відповідь. Інша ідея полягає в тому, що хвостаті амфібії в процесі еволюції або зберегли регенераційні гени, яких більше немає у жаб, птахів і ссавців; або, навпаки, втратили гени, що інгібують регенерацію і які присутні у жаб, птахів і ссавців. Наприклад, ген Prod-1, який присутній у хвостатих амфібій, не був виявлений в інших таксонах. В результаті м'язові клітини ссавців не можуть вступити в клітинний цикл і дедиференціюватись, оскільки вони мають подвійне блокування від повторного вступу у клітинний цикл, якого не мають м'язові клітини хвостатої амфібії.

Серед ссавців вушна тканина кролика та миші здатна регенерувати після пробиваючої рани на всю товщину вуха. Цікаво, що високий відсоток фібробластів у непошкодженій тканині вуха миші лінії MRL знаходиться на G2-стадії клітинного циклу, що говорить про те, що вони можуть негайно почати розмножуватися після травми. Самці оленів щорічно регенерують роги з окістя, що покриває кістки лоба, шляхом модифікованого ендохондрального окостеніння. Кінчики мишачих і людських термінальних фаланг також можуть відновлюватися, якщо ампутаційна поверхня не зашита. Здається, в цьому випадку регенерація відбувається шляхом прямого

нашарування кістки остеобластами на решту кістки, а не ендохондральним процесом.

Було зроблено багато спроб покращити регенерацію кінцівок у безхвостих амфібій і кінцевих фалангів у миші. Введення екзогенних HGF, Shh або FGF-10 спричинило утворення м'язів при регенерації кінцівок у дорослих Xenopus (у яких за нормальних умов замість втраченої кінцівки формується хрящовий шип), але без поліпшення структури кінцівки у передньо-задньому напрямку. Введення BMP-2 або -7 викликало розмноження клітин сполучної тканини в кінцях пальців миші, ампутованих в безпосередній близькості від області термінальної фаланги, яка має здатність до регенерації. Ці клітини сформували повні кінці пальців різної довжини, включаючи ніготь, що дозволяє припустити регенерацію після ще більш проксимальних ампутацій.

Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

1. Дайте визначення поняття "регенерація".
2. Що таке фізіологічна регенерація? Які два рівні фізіологічної регенерації існують?
3. Особливості внутрішньоклітинної фізіологічної регенерації.
4. Особливості клітинної (проліферативної) фізіологічної регенерації.
5. Що таке репаративна регенерація?
6. Етапи репаративної регенерації.
7. Які виділяють типи репаративної регенерації?
8. Що таке гіпоморфна та гіперморфна репаративна регенерація?
9. Що таке гетероморфна (гомеозисна) репаративна регенерація?
10. Порівняйте фізіологічну і репаративну регенерацію. Яке співвідношення між ними?
11. За рахунок яких клітин можлива регенерація?

12. Наведіть приклади репаративної регенерації за рахунок стовбурових та резервних сплячих клітин.

13. Опишіть хід репаративної регенерації за рахунок дедиференціації з наступною редиференціацією. Наведіть приклади.

14. Опишіть хід репаративної регенерації за рахунок дедиференціації з наступною трансдиференціацією та метаплазією. Наведіть приклади.

15. Наведіть приклади репаративної регенерації за рахунок диференційованих клітин без їхньої дедиференціації.

16. Як регулюються регенераційні процеси на молекулярному рівні?

17. Опишіть регенерацію способом епіморфозу.

18. Опишіть регенерацію способом морфолаксису.

19. Опишіть регенерацію способом ендоморфозу.

Розділ 5
РОЗМНОЖЕННЯ

Загальна характеристика та класифікація форм розмноження.

Розмноження є важливою подією постембріонального онтогенезу всіх живих організмів, адже забезпечує продовження роду (створення нових поколінь організмів свого виду).

Існує два основних типи розмноження: статеве і безстатеве. Різним видам живих організмів властиве статеве або безстатеве розмноження. Багато видів здатні і до безстатевого, і до статевого розмноження.

При **безстатевому розмноженні** не відбувається утворення та злиття гамет, а потомки утворюються від однієї особини. При цьому потомки генетично ідентичні батьківській особині (за вийнятком випадків, коли відбуваються мутації). Існує декілька форм безстатевого розмноження: поділ (навпіл, множинний), брунькування, споруляція, фрагментація, вегетативне розмноження. Варто зазначити, що поділ навпіл, множинний поділ, брунькування, фрагментація можуть бути й способами вегетативного розмноження.

Поділ – це спосіб безстатевого розмноження, при якому нові особини утворюються в результаті поділу вихідної особини-клітини. Цей спосіб розмноження характерний для багатьох одноклітинних організмів (бактерій, протистів). Найчастіше відбувається поділ навпіл. В цьому випадку з однієї особини-клітини утворюється дві однакових за розмірами клітини. Далі кожна з них доростає до розмірів материнської, і знову приступає до поділу. У деяких організмів (наприклад, у споровиків) відбувається множинний поділ. В цьому випадку в клітині відбувається ряд поділів ядра, які слідують один за одним. Після цього клітина одразу поділяється на декілька (більше

ніж дві) клітин.

Брунькування – це спосіб безстатевого розмноження, при якому нова особина утворюється у вигляді вироста на тілі материнської особини. Цей виріст збільшується в розмірах, а потім відділяється від материнської особини і стає самостійним організмом. Такий спосіб розмноження зустрічається, наприклад, у жалких. Брунькування можливе і у одноклітинних організмів, наприклад, у дріжджів.

Споруляція – спосіб безстатевого розмноження, при якому батьківські організми утворюють спори, з яких розвиваються нові організми. Спора є одноклітинною мікроскопічною структурою. Часто спори утворюються у спеціальних органах – спорангіях. Цей спосіб розмноження досить поширений в природі. Він присутній у бактерій, зустрічається і в інших одноклітинних організмів. У бактерій утворення спор служить не тільки і не стільки для розмноження, а й для переживання несприятливих умов довкілля (бактеріальні спори часто вкриті товстими й малопроникними оболонками). У вищих рослин спори утворюються спорофітним поколінням. Зі спор проростає гаметофітне покоління, яке більшою або меншою мірою присутнє у всіх вищих рослин. Гаметофітне покоління дає гамети, які при злитті утворюють зиготи, з яких проростає нове спорофітне покоління. Тобто, у вищих рослин утворення спор є одним з етапів їхнього життєвого циклу.

При ***фрагментації*** відбувається розділення материнської особини на декілька частин, кожна з яких дає початок новій особині. Такий спосіб розмноження існує у еволюційно примітивніших таксонів рослин і тварин. Він є можливим, оскільки диференціація клітин у таких організмів не є глибокою. Клітини такого організму мають широкі можливості для трансдиференціації (перетворення на клітини іншого типу) та проліферації. Тому коли від вихідного організму відривається фрагмент, то клітини цього фрагмента переходять в недиференційований стан, розмножуються, повторно диференціюються в усі типи клітин організму, і утворюється новий організм. По-суті це спосіб регенерації, і у частини видів цих рослин і тварин таке

явище можливе лише після випадкової фрагментації. Однак у частини видів воно еволюціонувало в спосіб розмноження. Можлива ситуація, коли такий фрагмент перетворюється на бластулоподібну групу клітин, з якої далі за механізмами, подібними до ембріонального розвитку, розвивається новий організм. Це явище отримало назву ***соматичний ембріогенез***.

Вегетативне розмноження – це спосіб безстатевого розмноження, при якому нові особини утворюються шляхом відокремлення від материнського організму будь-якої багатоклітинної частини. Вегетативне розмноження дуже поширене серед рослин, але зустрічається і у тварин. У рослин існують навіть спеціальні структури, призначені для вегетативного розмноження: кореневища, цибулини, бульби, столони, тощо. Цей спосіб розмноження має деякі риси подібності з фрагментацією та брунькуванням.

Іншим типом розмноження є **статеве розмноження**. В цьому випадку утворення нової особини відбувається внаслідок злиття двох клітин, які називаються гаметами, з утворенням зиготи. Гамети можуть бути однаковими, така форма статевого розмноження називається ***ізогамією***. Ізогамія вважається еволюційно найбільш примітивною. Якщо гамети неоднакові за розмірами і морфологією, то така форма статевого розмноження називається ***анізогамією***. Якщо ж гамети сильно відрізняються одна від одної, то то така форма статевого розмноження називається ***гетерогамією***. При гетерогамії одна з гамет є дрібною і рухомою (чоловіча гамета, сперматозоїд), а друга гамета є великою й нерухомою (жіноча гамета, яйцеклітина). Сперматозоїди продукуються у чоловічих гонадах – сім'яниках, а яйцеклітини утворюються в жіночих гонадах – яєчниках. У переважної більшості тварин та у вищих рослин гетерогамія.

Отже, в більшості випадків гамети є двох різновидів: чоловічі й жіночі, і утворення нового організму відбувається внаслідок злиття жіночої гамети з чоловічою. Чоловічі й жіночі гамети продукують відповідно самці й самки. Однак може бути й так, що і жіночі, і чоловічі гамети продукуються однією особиною.

Види тварин, у яких існує дві статі: жіноча й чоловіча, які продукують відповідно яйцеклітини та сперматозоїди, називаються ***роздільностатевими***. Більшість тварин є роздільностатевими. Види тварин, у яких особини здатні продукувати як чоловічі, так і жіночі гамети (тобто, обидва різновиди гамет), називаються ***гермафродитними***. Гермафродитні види є у багатьох типах і класах тварин: у коралових поліпів, у плоских червів, у кільчастих червів (наприклад, дощовий черв), у ракоподібних, у риб, у рептилій (наприклад, у деяких видів ящірок). Серед гермафродитних видів є такі, що здатні до самозапліднення. Проте є й такі гермафродитні види, у яких розвинулись різні адаптації, що запобігають самозаплідненню.

Серед рослин також зустрічаються види, які можуть продукувати або тільки один різновид гамет, або обидва різновиди. Так, у різних видів покритонасінних можуть бути ***двостатеві квіти*** (тобто, містити і андроцей, і гінецей), або ***одностатеві квіти***: чоловічі (тичинкові), які містять лише андроцей, чи жіночі (маточкові), які містять лише гінецей. Більшість видів рослин має двостатеві квіти. Серед видів рослин з одностатевими квітами чоловічі і жіночі квіти можуть розташовуватися на одній особині; тоді це ***однодомні рослини***. У інших видів чоловічі і жіночі квіти розташовані на різних особинах; це ***дводомні рослини***.

Ще одним різновидом статевого розмноження є ***партегогенез*** – здатність яйцеклітини розвиватись в новий організм без запліднення її сперматозоїдом. При цьому новий організм може бути гаплоїдним, а може бути диплоїдним. В останньому випадку існують спеціальні механізми для забезпечення диплоїдності: нерозходження хромосом у процесі мейозу, втягування назад одного з редукційних тілець, подвоєння хромосом без поділу клітини при перед першим поділом дроблення, тощо. Партегогенез поширений серед рослин, серед безхребетних (наприклад, бджоли, попелиці), серед хребетних тварин (наприклад, сріблястий карась, деякі види ящірок).

Детермінація (визначення) статі.

Для видів, у яких особини бувають різних статей (самці і самки) повинен існувати механізм визначення статі як на генетичному рівні, так і в процесі ембріонального та постембріонального розвитку. Розрізняють первинну детермінацію статі (появу відповідної гонади) та диференціацію статі (появу зовнішніх геніталій і вторинних статевих ознак (фенотипова стать)). Також можна виділити становлення соматичної статі (від грец. soma – тіло), тобто, формування статевих особливостей будови та функціонування клітин багатоклітинного організму (окрім статевих клітин); і становлення гаметної статі, тобто, перетворення первинної недиференційованої статевої клітини в зрілий сперматозоїд чи яйцеклітину. Становлення соматичної і гаметної статі в різній мірі взаємозалежно в представників різноманітних систематичних груп.

Під **первинною детермінацією статі** розуміють появу чоловічої або жіночої гонади (репродуктивного органа соматичної природи). Вважається, що принципова схема цього процесу консервативна. Існує конкретний контролюючий сигнал, який включає деякий ключовий ген (у ссавців, це ген TDF). Цей ген, у свою чергу, активує деяку кількість детермінант гонадогенезу і, пізніше, факторів диференціації статевих ознак. Усі компоненти цієї системи можуть розрізнятися в різних тварин.

Існують три **форми визначення статі:** 1) ***прогамне*** – стать визначається до запліднення, тобто, в яйцеклітині – система ZW та Z0; 2) ***сингамне*** – стать визначається в момент запліднення – система XY та X0; 3) ***епігамне*** – стать визначається після запліднення під впливом зовнішніх факторів.

Система XY – чоловіча стать має набір XY, а жіноча XX; зустрічається у багатьох видів ссавців і комах, у дводомних покритонасінних рослин. ***Система X0*** – чоловіча стать має набір X, а жіноча XX; характерна для деяких видів комах і ссавців. ***Система ZW*** – чоловіча стать має набір ZZ, а

жіноча ZW; зустрічається у деяких риб, у полуниці, у всіх метеликів та у птахів. ***Система Z0*** – чоловіча стать має набір ZZ, а жіноча Z; поки-що відома тільки у живородячої ящірки *Lacerta viripora*.

Роль Y-хромосоми (W-хромосоми) у різних видів є різною. У одних видів вона дуже важлива для первинної детермінації статі, у інших видів – ні. В останньому випадку стать часто залежить від співвідношення між кількістю статевих Х-хромосом та кількістю наборів нестатевих хромосом (аутосом); це так звана, балансова гіпотеза визначення статі. Вважається, що в ході еволюції форм визначення статі відбувалась поступова редукція Y-хромосоми (W-хромосоми). В крайньому випадку редукція відбувалась повністю, що вело до втрати Y-хромосоми (W-хромосоми) і відбувався перехід від XY-системи до X0-системи та від ZW-системи до Z0-системи.

Розглянемо первинну детермінацію статі у хребетних на прикладі ссавців, а у безхребетних – на прикладі дрозофіли.

У ссавців (в них це питання вивчено найкраще) стать зародка повністю визначається статевими хромосомами, а точніше – Y-хромосомою. Самці мають каріотип XY (гетерозиготні), а самки – XX (гомозиготні).

У ембріонів спочатку закладаються так звані індиферентні гонади, які в подальшому можуть перетворитися або в сім'яники або в яєчники; також закладаються і Вольфові і Мюллерівські протоки. Первинні статеві клітини (гоноцити) закладаються не у гонадах, а в стінці жовточного мішка і згодом мігрують в індиферентну гонаду. Целомічний епітелій гонади розростається, формуючи так звані статеві тяжі, в які входять і первинні статеві клітини.

Якщо каріотип ембріона містить Y-хромосому, то на певному етапі ембріогенезу в ній активується ген TDF, який знаходиться в короткому плечі Y-хромосоми. Білок-продукт гена TDF стимулює перетворення індиферентної гонади в сім'яник. В такому сім'янику статеві тяжі розростаються і перетворюються на сім'яні канальці. Первинні статеві клітини при цьому перетворюються на сперматогонії, а з епітеліальних клітин тяжів утворюються клітини Сертолі. Утворюються також клітини

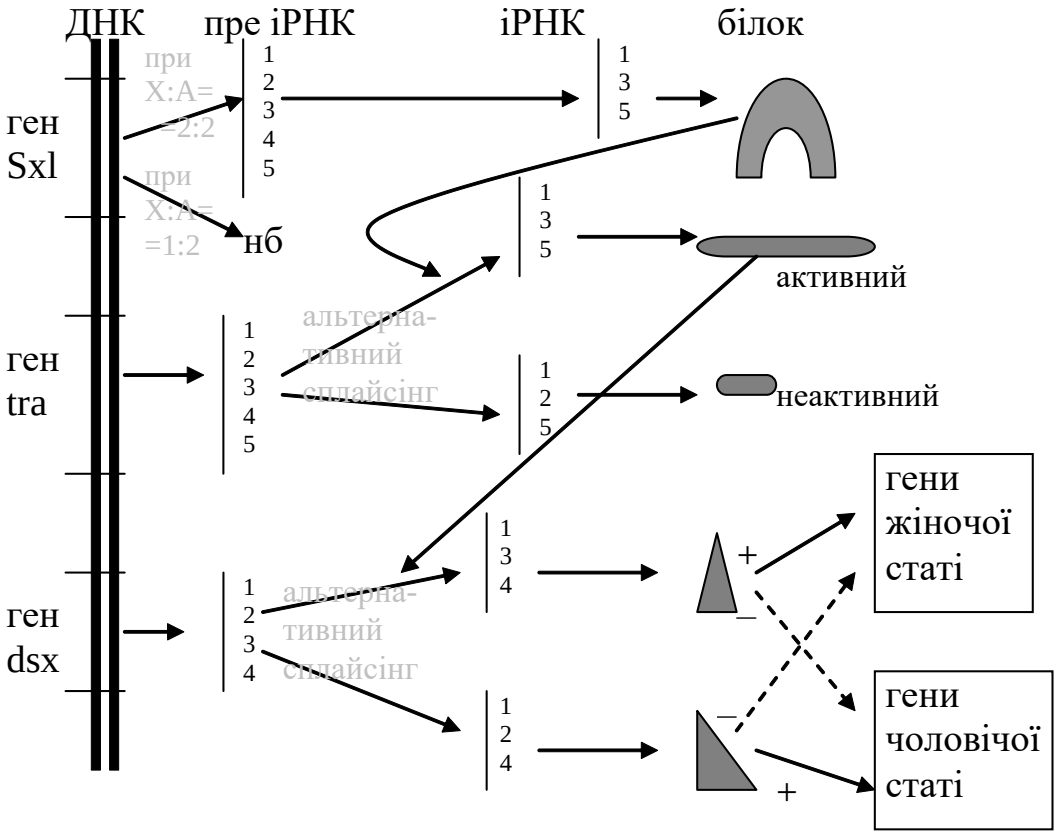
Лейдіга. Клітини Сертолі виділяють білковий гормон – антимюллерівський фактор, який викликає редукцію Мюллерівського каналу. Клітини Лейдіга виділяють тестостерон, який викликає розвиток із Вольфового каналу сім'явивідних протоків (vas deferens), сім'яних пухирців і придатків сім'яника. Під впливом тестостерону також розвиваються інші органи чоловічої репродуктивної системи і пригнічується розвиток молочних залоз.

Якщо ж каріотип ембріона не містить Y-хромосоми (наприклад, XX, як у самок ссавців), то ген TDF відсутній і, зрозуміло, його білковий продукт не утворюється. За таких умов індиферентна гонада перетворюється в яєчник. В такому яєчнику статеві тяжі по периферії фрагментуються, і кожен такий фрагмент містить одну або декілька первинних статевих клітин. В подальшому з кожного такого фрагмента формуються фолікули. Первинні статеві клітини в них перетворюються в оогонії, а епітеліальні клітини стають фолікулярними клітинами. Центральні статеві тяжі редукуються. Мюллерівський канал розростається і диференціюється на яйцеводи, матку і частину піхви. Вольфовий канал дегенерує (бо в організмі відсутній тестостерон). Тобто, у ссавців "за замовчуванням" розвивається самка.

Перед народженням або одразу після народження тестостерон виділяється знову і викликає статеву диференціацію головного мозку по чоловічому типові. Зокрема, в гіпоталамусі у самців інгібується циклічний центр виділення гонадоліберину. Формується чоловіча статева поведінка. Якщо ж тестостерон в цей час в організмі не виділяється, то статева диференціація мозку йде по жіночому типові: зберігається циклічний центр виділення гонадоліберину в гіпоталамусі і формується жіноча статева поведінка.

У комах є декілька варіантів визначення статі. Зокрема, у дрозофіли стать залежить від співвідношення між статевими X-хромосомами та нестатевими хромосомами (аутосомами). При співвідношенні X:A=2:2 (тобто, рівному 1, коли кількість X-хромосом дорівнює кількості наборів аутосом) розвивається самка; при X:A, більшому 1 (тобто, кількість

Х-хромосом більша, ніж кількість наборів аутосом) – суперсамка; при Х:А, меншому 0,5 – суперсамець; при Х:А=1:2 (тобто, рівному 0,5) – самець; при Х:А в межах від 0,5 до 1 – інтерсекс (мал. 23).



Мал. 23. Схема детермінації статі у дрозофіли.

Виявлено, що за наявності двох Х-хромосом (співвідношення Х:А у диплоїдній зиготі при цьому буде 1:1) через декілька годин після утворення зиготи експресується ген Sxl (Sex-lethal). Якщо ж наявна лише одна Х-хромосома (співвідношення Х:А у диплоїдній зиготі при цьому буде 1:2), то ген Sxl не активується. Продукт Sxl-гена впливає на швидкість експресії Х-хромосоми (оскільки у самців одна Х-хромосома, а у самок їх дві, то Х-хромосома у самця повинна бути вдвічі активнішою, щоб утворити стільки ж іРНК, скільки іРНК утворять дві Х-хромосоми самки). Крім того, продукт гена Sxl має дві РНК-зв'язуючі ділянки. Однією з цих ділянок він зв'язується з пре іРНК гена Sxl, здійснюючи її процесінг (самоактивація). Іншою

РНК-зв’язуючою ділянкою білковий продукт гена Sxl зв’язується з пре іРНК гена tra (sex-transformer) (іРНК гена tra здатна до альтернативного сплайсінгу), викликаючи її сплайсінг так, щоб з неї транслювався активний білок. За умов відсутності білка Sxl сплайсінг іРНК tra йде по-іншому, і із такої іРНК утворюється неактивний білок.

У ембріонів обох статей активується ген dsx (double-sex), і його іРНК теж здатна до альтернативного сплайсінгу. В умовах наявності активного білка tra сплайсінг іРНК dsx йде так, що білок, який з цієї іРНК утворюється, активує гени диференціації жіночої статі та репресує гени диференціації чоловічої статі. Якщо ж білок tra неактивний, то сплайсінг іРНК dsx йде так, що з такої іРНК транслюється білок, який репресує гени диференціації жіночої статі та активує гени диференціації чоловічої статі (мал. 23).

Розвиток статевої системи. Статеве дозрівання.

Статеве дозрівання – це складний процес, що включає ряд взаємозалежних послідовних змін, результатом яких є статева зрілість індивідуума, здатність до розмноження. При цьому відбувається ріст і морфологічне перетворення всього організму, розвиток вторинних статевих ознак, зовнішніх і внутрішніх статевих органів, становлення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних відносин. Традиційно під статевим дозріванням розуміють останній період розвитку статевої системи, коли відбувається перехід від дитинства до зрілості. Проте розвиток статевої системи відбувається і в ембріональний, і в постембріональний періоди. В останньому виділяють препубертатну, власне пубертатну і постпубертатну фази. Розглянемо процеси розвитку статевої системи та статевого дозрівання на прикладі людини.

В ембріональному періоді у людини з 4-го по 10-ий тиждень внутрішньоутробного життя відбуваються закладка і статева диференціація

первинної гонади і початок продукції статевих гормонів. При цьому для перетворення статевої закладки в яєчник необхідний жіночий набір хромосом (46 аутосом і ХХ), а для зміни статевої закладки в сім'яник – чоловічий (46 аутомом і ХУ). На 10–12-й тиждень здійснюється диференціація статевих протоків у внутрішні статеві органи (матку, маткові труби, звід піхви – в дівчат; придатки сім'яника і сім'явиносну протоку – в хлопчиків). З 12-го по 24-ий тиждень спостерігається диференціація зовнішніх статевих органів. Утворення внутрішніх і зовнішніх геніталій жіночого типу відбувається під впливом автономної тенденції до фемінізації і не вимагає впливу статевих гормонів, а для утворення внутрішніх і зовнішніх статевих органів чоловічого типу необхідні морфогенетичний субстрат і статеві гормони, які виробляються самим сім'яником. На 14–30-ий тиждень внутрішньоутробного життя гормональна активність гонад впливає на диференціацію центральних нервових, у тому числі, гіпоталамічних, структур, що визначають у статевозрілому віці секрецію гонадотропних гормонів і статеву поведінку. Так, у хлопчиків під впливом андрогенів, що секретуються сім'яниками, циклічний статевий центр втрачає функціональну активність, і в дорослих чоловіків зберігається тільки тонічний тип секреції гонадоліберину (люліберину) і гонадотропінів. У дівчат же і дорослих жінок зберігається активність і циклічного, і тонічного статевих центрів гіпоталамуса.

Комплексний стан гіпоталамічних статевих центрів і регульований ними рівень гіпофізарних і статевих гормонів прийнято позначати терміном гонадостат. Гонадостат функціонує протягом усього розвитку дитини, починаючи з внутрішньоутробного періоду.

Постембріональний період: Подальший розвиток статевої системи починається з моменту народження дитини. Протягом перших 6–7 років відбувається подальша перебудова гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних співвідношень. Формування взаємозв'язків у ланцюзі гіпоталамус-гіпофіз-гонади закінчується у 1,5–2 роки. У дитини 2–7 років рівень гонадотропних і

статевих гормонів низький, але надзвичайно висока чутливість гонадостата. Тому низький (дитячий) рівень статевих гормонів гальмує гонадотропну активність гіпоталамо-гіпофізарної системи за принципом негативного зворотного зв'язку і затримує настання пубертатного періоду. Крім того, не виключена наявність центрального інгібуючого механізму, що не залежить від негативного зворотного зв'язку статевих стероїдів і гонадостата (наприклад, антигонадотропних гормонів епіфізарного походження).

Препубертатна фаза (адренархе) починається після 6–7 років, коли відбувається дозрівання наднирників зі швидким підвищенням концентрації надниркових андрогенів, що впливають на гіпоталамус і стимулюють дозрівання гіпоталамо-гіпофізарної системи. Фактор, що викликає стрибкоподібний підйом рівня надниркових андрогенів, остаточно не встановлений. Дискутується можлива роль пролактину чи іншої специфічної гіпофізарної фракції, яка, можливо, має гормональну активність, подібну до активності лютеїнізуючого гормона.

Власне пубертатна фаза (пубертатний період) є кульмінаційною в процесі статевого дозрівання. Пубертатний період настає по досягненні відповідного ступеня зрілості організму. Ця фаза характеризується якісними змінами в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Поступово падає чутливість гіпоталамуса до статевих гормонів і для придушення секреції гонадотропних гормонів потрібно все більша кількість статевих гормонів. Зниження порога чутливості гіпоталамуса приводить до розгальмовування секреції гонадотропних гормонів, рівень яких поступово зростає. Одночасно підвищується чутливість гіпофіза до стимулюючого впливу гонадоліберинів гіпоталамуса, що також призводить до збільшення секреції гонадотропних гормонів. Провідну роль у підвищенні чутливості гіпофіза до впливу гонадоліберину грають статеві стероїди, головним чином, естрогени. У цей же період зростає кількість рецепторів до гонадотропних гормонів у гонадах. Під впливом все більших кількостей гонадотропних гормонів в гонадах виробляється все більше статевих гормонів.

Підвищення рівня гонадотропних гормонів відбувається стрибкоподібно, з наростанням їхнього загального рівня й амплітуди коливань. Для становлення пубертатної фази характерно нічне збільшення викиду гонадотропних гормонів, головним чином, лютеїнізуючого гормона (ЛГ). Пульсуючий пубертатний викид гонадотропних гормонів відбувається в результаті епізодичної секреції гонадоліберину. Нічний пік ЛГ викликає більш високий підйом рівня тестостерону в хлопчиків. У дівчат максимальна концентрація естрадіолу спостерігається в денний час, тому що для його утворення в яєчниках потрібний більш тривалий період часу. В міру розвитку пубертатного періоду до нічних імпульсів приєднуються денні; відбувається збільшення амплітуди і частоти імпульсів з формуванням зрілого типу секреції ЛГ. Пубертатний період у дівчат завершується остаточним дозріванням циклічного центра гіпоталамуса і появою позитивного зворотного зв'язку з естрогенами.

Механізм "запуску" пубертатної фази розглядають як результат збігу двох фізіологічних процесів, що відбуваються в гіпоталамусі: продукції люліберину (гонадоліберину (Гн-РГ)) аркуатним ядром і діяльності супрахіазматичного ядра, яке є регулятором циркадних ритмів. Уповільнення частоти осциляцій супрахіазматичного ядра приводить до посилення імпульсів, що стимулюють секрецію Гн-РГ. У результаті цього протягом раннього пубертатного періоду спостерігаються епізодичні викиди гонадотропних гормонів (зокрема ЛГ) у нічні години. Потім встановлюється ритмічне виділення гонадотропних гормонів, що стимулює синтез і секрецію статевих гормонів гонадами і гаметогенез. Розвиваються додаткові органи репродуктивної системи і формуються вторинні статеві ознаки. Людина досягає статевої зрілості пізніше, ніж всі інші ссавці, тому що процес пубертатних змін протікає в неї дуже повільно.

У хлопчиків у препубертатній фазі відзначається дитячий тип статури, відсутні пігментовані остисті волоски на лобку й у пахвових областях. Діаметр сім'яників не перевищує 2,5 см. Найбільш ранньою ознакою

пубертатного періоду в хлопчиків є збільшення діаметра сім'яників, яке зазвичай настає у віці 10–12 років. У цьому періоді в сім'яниках починається посилене розмноження сперматогоній. З 16 років у сім'яних канальцах утворюються перші сперматозоїди і ще через кілька років канальці досягають максимального діаметра й активності. Через рік від початку росту сім'яників з'являються вторинні статеві ознаки: збільшуються довжина і діаметр статевого члена, відзначається оволосіння на лобку (пігментовані остисті волоски), відбувається зміна тембру голосу. У наступному продовжують збільшуватися розміри сім'яників, оволосіння на лобку стає більш густим, поширюється вгору по середній лінії живота, з'являються ознаки оволосіння над верхньою губою, можуть з'явитися вугрі на обличчі. Темпи росту тіла в довжину досягають свого максимуму, збільшується м'язова маса. Про завершення статевого дозрівання в осіб чоловічої статі свідчить поява полюцій. Статева зрілість у них настає у 18–20 років. До цього часу діаметр сім'яників стає більшим за 4,5 см, оволосіння на лобку, животі і тулубі наближається до свого максимуму, спостерігається ріст волосся на підборідді і нижній частині обличчя. Ріст волосся на обличчі починається приблизно через 3 роки після появи оволосіння на лобку. Ріст волосся на грудях і тулубі, збільшення окружності грудної клітки, м'язової маси в чоловіків продовжуються й у постпубертатному періоді.

Пубертатний період ***у дівчат*** починається з 8–10 років: відзначається набухання молочних залоз, у яких збільшується діаметр ареол, з'являється пігментоване остисте волосся на лобку і великих статевих губах, прискорюється ріст тіла в довжину. Потім з'являється оволосіння в пахвових областях, спостерігається подальше збільшення молочних залоз і їхніх ареол, слизисті виділення з піхви, можуть з'явитися вугрі на обличчі. Оволосіння на лобку і в пахвових областях та вугрі на обличчі є результатом підвищення рівня наднирникових андрогенів і не залежать від функції яєчників. Максимум росту тіла в довжину спостерігається в першій половині пубертатного періоду. Прискорення росту збігається за часом з першими

проявами пубертатного періоду. З 10–14 років виникає менархе (перша менструація). Її настання не збігається з завершенням фізичного розвитку і не свідчить про повноцінну функцію яєчників. Перші яєчникові цикли не супроводжуються овуляцією. Безпосередньо перед менархе загальний ріст тіла припиняється, але при цьому зростають темпи збільшення розмірів таза і розвитку вторинних статевих ознак. Після менархе протягом 1–2 років відбувається нове збільшення як довжини, так і маси тіла, збільшення окружності грудної клітки, стегон, пліч, зап'ястя. Прискорення темпів росту тіла після менархе пов'язано з анаболічним ефектом жіночих статевих гормонів. Через 1–2 роки встановлюється ритм менструацій. Цикли поки що ановуляторні, кількість естрогенів помітно не збільшується, прегнандіола мало. Серед гонадотропних гормонів переважає фолікулостимулюючий гормон (ФСГ). До кінця пубертатної фази знову збільшується кількість естрогенів (приблизно через 2 роки після менархе). Про настання статевої зрілості в дівчат свідчать регулярні яєчникові і маткові цикли, що спостерігається зазвичай у 18–20 років. Менструації стають регулярними, на тлі збільшеної продукції естрогенів формуються овуляторні цикли. Вірогідно збільшується виділення ЛГ, наростає рівень прегнандіола в другій половині циклу, стає двохфазною базальна температура. Екскреція ЛГ і ФСГ набуває закономірного циклічного характеру з підйомом у середині циклу, тобто остаточно формуються гіпоталамо-гіпофізарно-гонадні відносини, встановлюється овуляторная функція яєчників з повноцінною фазою жовтого тіла.

Статеве дозрівання завершується формуванням повноцінної функції статевої системи, готової до статевого розмноження (до дітонародження).

Будова сім'яників у статевозрілому організмі.

Чоловічі гонади (сім'яники) у вищих хребетних, включаючи людину,

складаються з сім'яних канальців та сполучно-тканинної строми, розташованої між сім'яними канальцями. Ззовні сім'яник вкритий ***капсулою***, яка має назву білкова оболонка і побудована з щільної неоформленої сполучної тканини. На задньому краї сім'яника капсула потовщена. Від цього місця всередину сім'яника відходять сполучнотканинні перегородки, які розділяються сім'яник на частки. В кожній частці міститься декілька сім'яних канальців та сполучнотканинна строма (мал. 24).

Строма побудована пухкою сполучною тканиною, яка має будову, типову для цього різновиду сполучних тканин. Але в ній також містяться ***клітини Лейдіга (інтерстиціальні ендокриноцити)***. Клітини Лейдіга порівняно великі, округлої або багатокутної форми, з ацидофільною цитоплазмою, що вакуолізована по периферії. В цитоплазмі містяться глікопротеїдні включення, а також гранули глікогену й білкові кристалоїди у вигляді паличок або стрічок. З віком у цитоплазмі інтерстиціальних клітин починає відкладатися пігмент. Добре розвинена гладенька ендоплазматична сітка. Мітохондрії численні, із трубчастими й везикулярними кристами. Ці клітини синтезують чоловічі статеві гормони, головним чином, тестостерон.

Основною структурно-функціональною одиницею сім'яника є ***сім'яний каналець*** (мал. 25). Сім'яний каналець вкритий оболонкою, яка складається з базального, міоїдного та волокнистого шарів. Базальний шар утворений базальною мембраною. Міоїдний шар утворений міоїдними клітинами. Ці клітини забезпечують ритмічні скорочення стінки сім'яних канальців, що сприяє виходу зрілих сперматозоїдів з канальців. Волокнистий шар складається з двох частин: базальної мембрани міоїдних клітин та фібробластоподібних клітин. Каналець має просвіт, а його стінка вистелена клітинами сперматогенного епітелію та допоміжними клітинами Сертолі (епітеліосперматогенний шар).

Клітини Сертолі (підтримуючі клітини, сустентоцити) лежать на базальній мембрані, мають пірамідальну форму й досягають своєю вершиною просвіту сім'яного канальця (мал. 25). Їх ядра мають неправильну

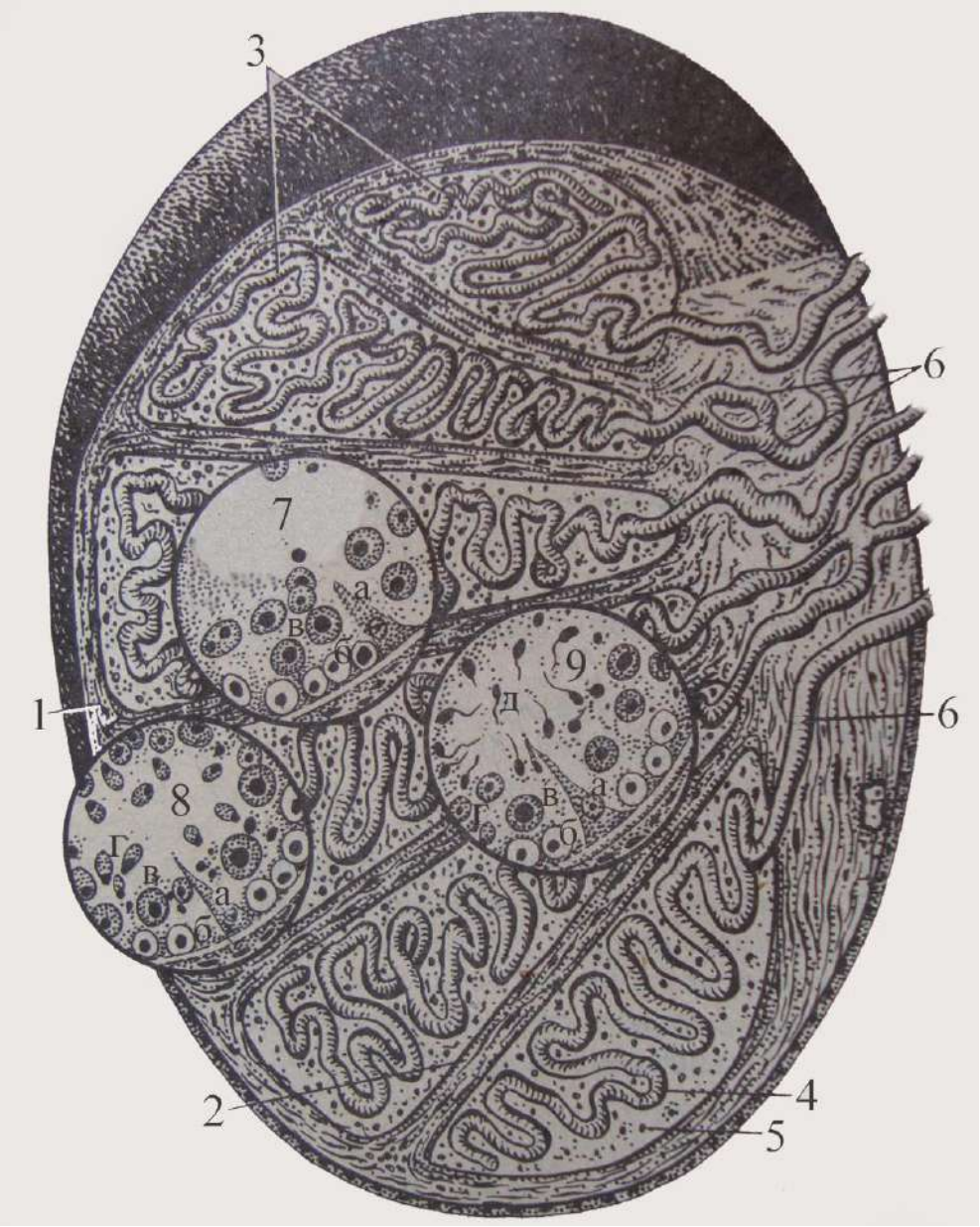
форму з інвагінаціями, "тричленне" ядерце (ядерце й дві групи навколоядерцевого хроматину). У цитоплазмі особливо добре розвинена агранулярна ендоплазматична сітка та апарат Гольджі. Зустрічаються також мікротрубочки, мікрофіламенти, лізосоми й особливі кристалоїдні включення. Виявляються включення ліпідів, вуглеводів, ліпофусцину. На бічних поверхнях сустентоцитів утворюються бухтоподібні заглибини, в яких розташовуються сперматогонії, сперматоцити та сперматиди. Між сусідніми клітинами Сертолі формуються зони щільних контактів, які підрозділяють сперматогенний епітелій на два відділи: зовнішній базальний і внутрішній адлюмінальний. Клітини Сертолі створюють мікросередовище, необхідне для статевих клітин в процесі їх диференціації, ізолюють ці клітини від токсичних речовин і різних антигенів, перешкоджають розвитку імунних реакцій. Сустентоцити також здатні до фагоцитозу сперматогенних клітин, що дегенерували, з їх наступним лізисом за допомогою власного лізосомального апарату. Крім того, вони синтезують андроген-зв'язуючий білок, що транспортує тестостерон до сперматид та інгібін, що гальмує секрецію фолікулостимулюючого гормона аденогіпофізом. Клітини Сертолі мають поверхневі рецептори для фолікулостимулюючого гормона та для тестостерону.

Серед сперматогенних клітин розрізняють декілька різновидів: сперматогонії, первинні сперматоцити (сперматоцити першого порядку), вторинні сперматоцити (сперматоцити другого порядку), сперматиди, сперматозоїди (мал. 25). ***Сперматогонії*** знаходяться на периферії сім'яного канальця, поблизу базальної мембрани. Вони бувають декількох різновидів: темні клітини типу А, світлі клітини типу А і клітини типу В. Темні сперматогонії типу А є довгоживучими резервними стовбуровими клітинами. В їхніх ядрах переважає еухроматин, проте хроматин в них більш компактизований, ніж у світлих сперматогоній типу А. Темні сперматогонії типу А діляться порівняно рідко. Світлі сперматогонії типу А діляться частіше. Вони є напівстовбуровими швидко оновлюваними клітинами.

Сперматогонії типу В мають більші ядра; вони відносяться до сперматогоній, що диференціюються. Для всіх типів сперматогоній характерна наявність овальних ядер з дифузно розподіленим хроматином і одного або двох ядерець. В цитоплазмі міститься велика кількість рибосом і полісом та мала кількість інших органел. ***Первинні сперматоцити (сперматоцити першого порядку)*** розташовані далі від базальної мембрани сім'яного канальця (в адлюмінальній зоні) і є порівняно великими округлими клітинами. Ядра більшості первинних сперматоцитів перебувають на стадії профази першого поділу мейозу. ***Вторинні сперматоцити (сперматоцити другого порядку)*** за морфологічною будовою схожі на первинні сперматоцити, але мають менші розміри, ніж сперматоцити першого порядку і розміщуються в середніх та більш поверхневих частинах епітеліосперматогенного шару. Крім того, вторинні сперматоцити містять гаплоїдний набір хромосом, але кожна хромосома складається з двох хроматид. ***Сперматиди*** являють собою невеликі округлі клітини з порівняно великими ядрами. Вони знаходяться біля верхівок підтримуючих клітин Сертолі. Сперматиди містять гаплоїдний набір хромосом, які є однохроматидними. ***Сперматозоїди*** у вищих хребетних складаються з голівки, шийки та хвостика. В голівці знаходиться ядро, а попереду нього – акросома. Хроматин в ядрі сильно конденсований. Акросома містить ферменти та інші речовини, що необхідні для проникнення сперматозоїда у яйцеклітину. Акросома є похідною від апарату Гольджі. Позаду ядра знаходиться центросома (пара центріолей). В шийці та хвостикові проходить аксонема джгутика. В області шийки вона оточена спіралевидним скупченням мітохондрій (мітохондріальною спіраллю).

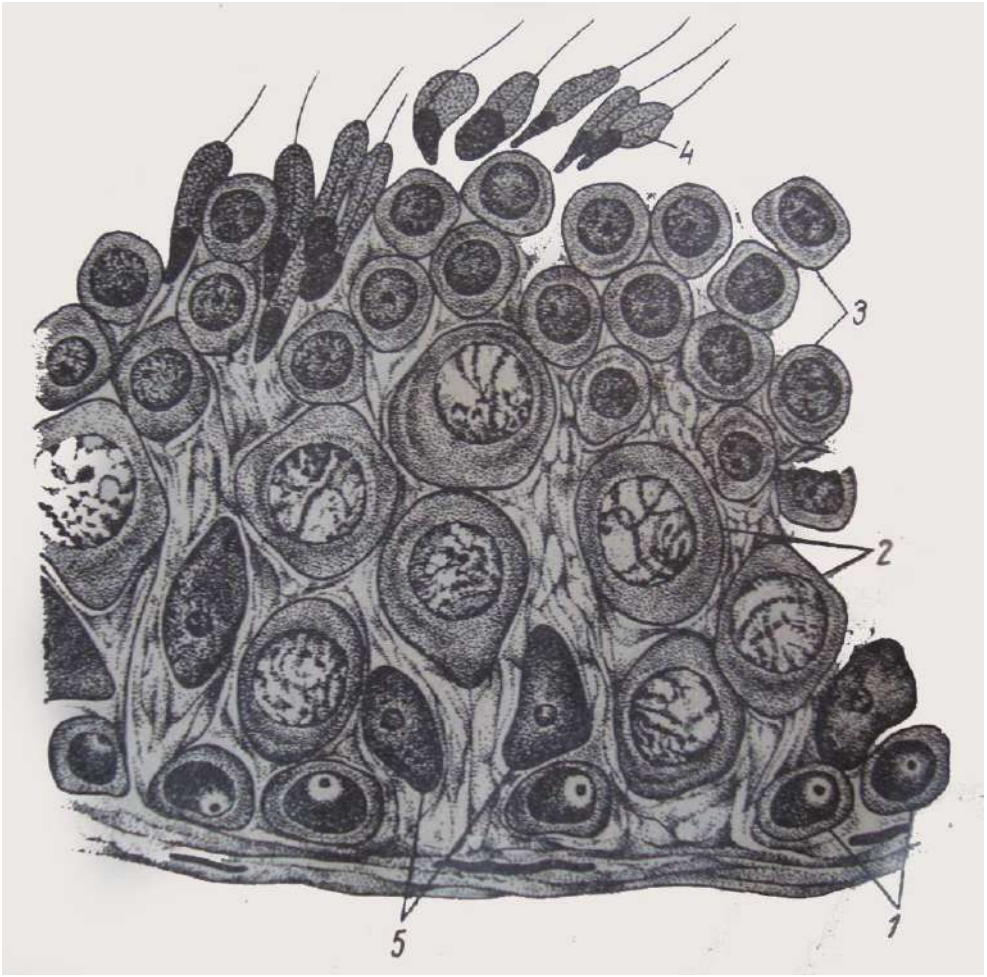
Як вже зазначалося вище, клітини Сертолі завдяки щільним контактам підрозділяють сперматогенний епітелій на два відділи: зовнішній базальний і внутрішній адлюмінальний. У базальному відділі розташовані сперматогонії, які отримують максимальний доступ до поживних речовин, що надходять із кровоносних капілярів. Наступні генерації клітин сперматогенного епітелію (первинні сперматоцити (сперматоцити першого

порядку), вторинні сперматоцити (сперматоцити другого порядку), сперматиди) розташовані в адлюмінальному відділі і з базальною мембраною не контактують. Ці клітини позбавлені контакту з тканинною рідиною й одержують поживні речовини безпосередньо від клітин Сертолі. В просвіті канальця знаходяться сперматозоїди.



Мал. 24. Будова сім’яника (по Афанасьєву та ін.): 1 – капсула; 2 – сполучнотканинна перегородка; 3 – частки сім’яника; 4 – звивистий сім’яний каналець; 5 – строма; 6 – прямий сім’яний каналець; 7 – епітеліосперматогенний шар сім’яного канальця на стадії розмноження й

початку періоду росту; 8 – епітеліосперматогенний шар сім'яного канальця на стадії дозрівання; 9 – епітеліосперматогенний шар сім'яного канальця на стадії формування; а – клітини Сертолі; б – сперматогонії; в – сперматоцити; г – сперматиди; д – сперматозоїди.



Мал. 25. Будова ерітеліосперматогенного шару сім'яного канальця (по Афанасьєву та ін.): 1 – сперматогонії; 2 – сперматоцити; 3 – сперматиди на різних стадіях сперміогенезу; 4 – сперматозоїди у процесі формування; 5 – клітини Сертолі.

У статево-незрілих особин, в старих особин, а також,– у статево-зрілих тварин багатьох видів не у період розмноження серед клітин сперматогенного епітелію присутні лише сперматогонії (інколи разом з невеликою кількістю первинних сперматоцитів).

Сперматогенез.

У сім'яних канальцях здійснюється процес утворення чоловічих статевих клітин (сперматозоїдів), який носить назву сперматогенез. Сперматогенез відбувається в декілька стадій: розмноження, ріст, дозрівання та формування (сперміогенез).

На ***стадії розмноження*** відбувається розмноження сперматогоній шляхом звичайних мітотитчних поділів. Починається ця стадія ще в ембріональний період. При цьому закладається деяка кількість сперматогоній. Потім процес розмноження сперматогоній припиняється і відновлюється під час статевого дозрівання, досягаючи максимуму при настанні статевої зрілості. Інтенсивне розмноження сперматогоній триває весь період репродуктивної активності самця. Під час старіння швидкість поділів сперматогоній поступово сповільнюється і навіть припиняється.

У статево-зрілих особин частина сперматогоній перетворюється у первинні сперматоцити і вступає в наступну стадію – ***стадію росту***. Стадія росту при сперматогенезі виражена слабо і триває недовго. При цьому розміри первинних сперматоцитів (сперматоцитів першого порядку) трохи зростають, в них розпочинається профаза першого поділу мейозу. Перед першим поділом мейозу відбувається реплікація хромосом (так само, як і при будь-якому мітотичному поділі), тому кожна хромосома на цій стадії складається з двох хроматид. Тобто, первинний сперматоцит містить диплоїдний набір хромосом, кожна з яких є двохроматидною.

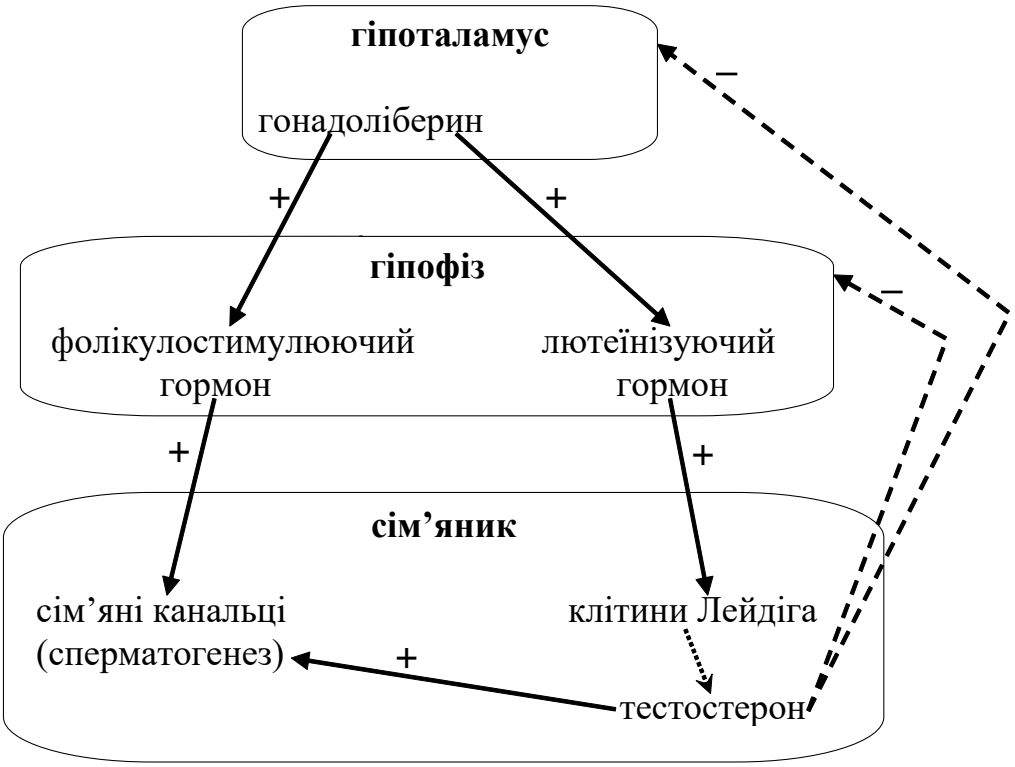
Далі відбувається ***стадія дозрівання***. На цій стадії повністю завершується мейоз. Після першого поділу мейозу з одного первинного сперматоцита (сперматоцита першого порядку) утворюється два вторинних сперматоцити (сперматоцити другого порядку). В анафазі першого поділу мейозу розходяться гомологічні хромосоми, тому у вторинних сперматоцитів набір хромосом гаплоїдний. Але кожна хромосома складається з двох

хроматид. У вторинних сперматоцитів відбувається другий поділ мейозу, і з одного вторинного сперматоцита (сперматоцита другого порядку) утворюється дві сперматиди. Між першим та другим поділами мейозу подвоєння хромосом не відбувається. Під час анафази другого поділу мейозу одна з хроматид кожної хромосоми йде в одну дочірню клітину, а друга хроматида – в другу дочірню клітину. Тому у сперматид зберігається гаплоїдний набір хромосом, і кожна хромосома стає однохроматидною. Тобто, в кінцевому підсумку з одного первинного сперматоцита (сперматоцита першого порядку) утворюється чотири сперматиди.

Сперматиди вступають в ***стадію формування***, під час якої перетворюються на сперматозоїди. Під час перетворення сперматиди на сперматозоїд відбувається редукція значної частини цитоплазми та органел. Хроматин у ядрі сильно компактизується, при цьому для більш сильної компактизації білки-гістони замінюються білками-протамінами. У переважної більшості видів органом руху сперматозоїда є джгутик. Тому на стадії формування центросома, що складається з двох центріолей, зміщується в задню частину голівки, дистальна центріоля поділяється на дві частини, і передня частина дистальної центріолі стає базальним тільцем, від якого відростає аксонема джгутика. Мітохондрії при цьому часто формують так звану мітохондріальну спіраль, тобто, спіралевидно закручуються навколо проксимальної частини аксонеми джгутика (в області майбутньої шийки сперматозоїда). Це дозволяє ефективно забезпечувати енергією рух джгутика. Апарат Гольджі розташовується попереду ядра і перетворюється на акросому. В акросомі накопичуються ферменти, які будуть необхідні для проникнення сперматозоїда у яйцеклітину під час запліднення. Поступово сперматозоїд набуває дефінітивного вигляду і переміщується у просвіт сім’яного канальця.

Нейроендокринна регуляція чоловічої статевої системи.

Функціонування чоловічої репродуктивної системи в дорослому організмі перебуває від постійним контролем з боку нейроендокринної системи (гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи) (мал. 26).



Мал. 26. Схема нейроендокринної регуляції чоловічої репродуктивної системи.

У самців вищих хребетних у гіпоталамусі функціонує лише тонічний центр виділення гонадоліберинів, який розташований у медіобазальному гіпоталамусі. У різних видів тварин розташування цього центра в тих чи інших гіпоталамічних ядрах може варіювати. В гіпоталамусі синтезується гонадоліберин. Гонадоліберин в області серединного підвищення виділяється у кров і через портальну систему кровообігу досягає передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза).

В передній частці гіпофіза розташовані клітини гонадотропоцити, які

синтезують гонадотропні гормони: фолікулостимулюючий (ФСГ) та лютеїнізуючий (ЛГ). Можливо, що існує два різновиди гонадотропоцитів, один з яких синтезує фолікулостимулюючий гормон, а другий – лютеїнізуючий гормон. Гонадоліберин стимулює гонадотропоцити аденогіпофіза до синтезу гонадотропних гормонів. Гонадотропні гормони виділяються у кров і досягають сім'яників.

У сім'яниках лютеїнізуючий гормон стимулює клітини Лейдіга до синтезу тестостерону та інших андрогенів. Фолікулостимулюючий гормон у сім'яниках стимулює ріст сім'яних канальців та процеси сперматогенезу. Проте для остаточного завершення сперматогенезу потрібна сукупна дія фолікулостимулюючого гормона та тестостерону (мал. 26). Тестостерон, що утворюється клітинами Лейдіга, зв'язується з андроген-зв'язуючим пептидом і в такий спосіб доставляється до сперматогенних клітин сім'яного канальця. Андроген-зв'язуючий пептид утворюється клітинами Сертолі, його секреція підсилюється під впливом фолікулостимулюючого гормона. Інгібін, що також утворюється клітинами Сертолі, гальмує секрецію фолікулостимулюючого гормона аденогіпофізом. Тестостерон окрім впливу безпосередньо на гонади, впливає також на інші органи й системи організму, обумовлюючи розвиток вторинних статевих ознак та чоловічої репродуктивної поведінки.

Тестостерон за принципом негативного зворотного зв'язку гальмує утворення гонадотропних гормонів у аденогіпофізі та синтез гонадоліберину в гіпоталамусі (мал. 26). Є переконливі дані, що при цьому в гіпоталамусі тестостерон за допомогою фермента ароматази перетворюється на естроген.

Завдяки існуванню негативного зворотного зв'язку підтримується динамічна рівновага між рівнями гонадоліберинів гіпоталамуса, гонадотропінів гіпофіза та андрогенів гонад. Надто високі концентрації тестостерону ведуть до гальмування синтезу гонадоліберину та гонадотропінів. В результаті концентрація цих гормонів падає і слабшає їх стимулюючий вплив на синтез тестостерону. Концентрація тестостерону

трохи знижується, і він перестає гальмувати синтез гонадоліберину в гіпоталамусі та гонадотропінів у гіпофізі. Тому концентрація цих гормонів знову зростає, що веде до підвищення концентрації тестостерону. Як тільки рівень тестостерону підніметься вище порогових значень, він знову починає гальмувати утворення гонадоліберину в гіпоталамусі та гонадотропінів у гіпофізі, і цикл повторюється.

Будова яєчників у статевозрілому організмі.

Жіночі гонади (яєчники) у вищих хребетних, включаючи людину, складаються з кори та мозкової речовини і вкриті капсулою (мал. 27).

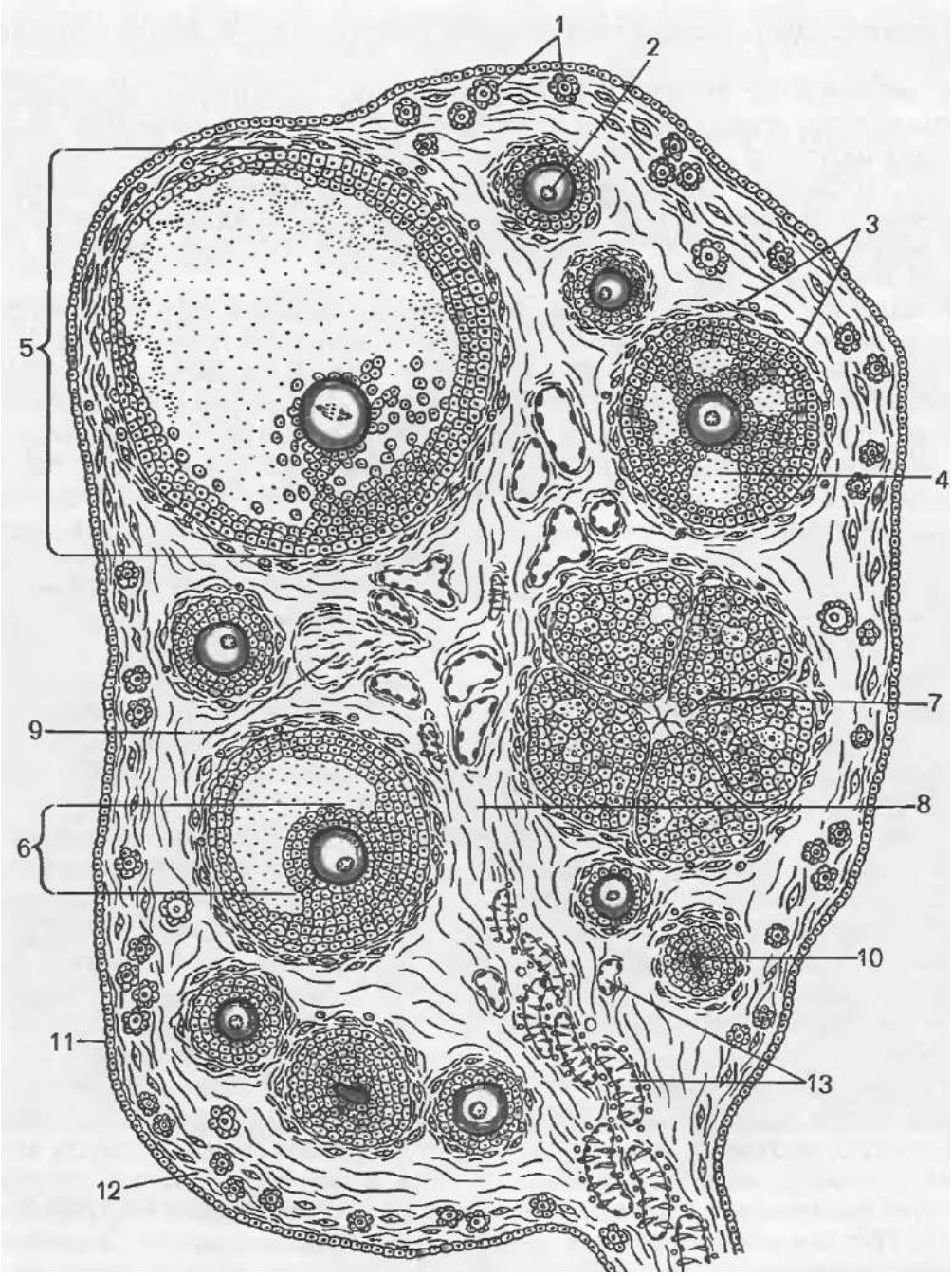
Капсула побудована з щільної неоформленої сполучної тканини і вкрита ззовні мезотелієм.

Під капсулою знаходиться ***коркова речовина***, утворена фолікулами різного ступеня зрілості, розташованими в сполучнотканинній стромі. Розрізняють примордіальні, первинні, вторинні та третинні фолікули (мал. 27).

Примордіальні фолікули містять овоцит, що перебуває в диплотені профази першого поділу мейозу. Овоцит оточений одним шаром плоских фолікулярних клітин й базальною мембраною.

У ***первинних фолікулах*** овоцит починає рости. Навколо овоцита за рахунок речовин, синтезованих овоцитом та фолікулярними клітинами, утворюється блискуча оболонка (zona pellucida). Блискуча оболонка складається з мукопротеїнів та глікозаміногліканів. Розростаються також фолікулярні клітини. В цитоплазмі цих клітин з боку, зверненого до овоцита, добре розвинені апарат Гольджі, секреторні включення, рибосоми й полірибосоми. На поверхні клітин є мікроворсинки; одні з них проникають у блискучу зону, забезпечуючи контакт фолікулярних клітин з овоцитом, а інші забезпечують контакт між самими фолікулярними клітинами. Подібні

мікроворсинки є й на плазмалемі овоцита. У період дозрівання овоцита мікроворсинки коротшають і навіть зникають.



Мал. 27. Будова яєчника (по Афанасьєву та ін.): 1 – примордіальні фолікули; 2 – ростучий (вторинний) фолікул; 3 – сполучнотканинна оболонка фолікула; 4 – фолікулярна рідина; 5 – Граафів пухирець (третинний фолікул); 6 – яйценосний горбик; 7 – жовте тіло; 8 – інтерстиціальна тканина; 9 – білувате тіло; 10 – атретичний фолікул; 11 – поверхневий епітелій; 12 – білкова оболонка; 13 – кровоносні судини.

Вторинний фолікул містить овоцит, який значно збільшився у розрірах. Овоцит оточений добре вираженою блискучою оболонкою. На початку великого росту овоцита фолікулярні клітини, що раніше розташовувалися у вигляді одного шару сплощених кліток, стають призматичними, діляться шляхом мітозу й фолікулярний епітелій стає багатошаровим, одержуючи назву зернистої зони (zona granulosa). По мірі збільшення фолікула отчуюча сполучна тканина ущільнюється, даючи початок зовнішній оболонці фолікула.

Фолікулярні клітини починають синтезувати фолікулярну рідину. При цьому між фолікулярними клітинами виникає порожнина, в якій накопичується фолікулярна рідина. Фолікулярна рідина містить естрогени. При цьому овоцит з оточуючими фолікулярними клітинами у вигляді яйценосного горбика зміщується до одного полюса фолікула. Фолікулярні клітини, які безпосередньо прилягають до овоцита, мають довгі гіллясті відростки, що проникають через блискучу зону й досягають поверхні овоцита. По цих відростках до овоцита від фолікулярних клітин надходять поживні речовини, з яких у цитоплазмі овоцита синтезуються ліпопротеїди жовтка, а також інші речовини. Надалі в зовнішню оболонку вростають численні кровоносні капіляри й вона диференціюється на два шари: внутрішній і зовнішній. У внутрішній теці (theca interna) навколо кровоносних капілярів розташовуються численні інтерстиціальні клітини, здатні до синтезу естрогенів. Зовнішня тека (theca externa) утворена щільною сполучною тканиною.

Повністю сформований фолікул носить назву ***Граафів пухирець (третинний фолікул)***. Овоцит в такому фолікулі вже незначно зростає в розмірах порівняно з вторинним фолікулом. Але значно збільшується порожнина фолікула, заповнена фолікулярною рідиною. При цьому овоцит разом з фолікулярними клітинами, що безпосередньо прилягають до овоцита (corona radiata), знаходиться на периферії фолікула, виступаючи у

фолікулярну порожнину і формуючи так званий яйценосний горбик. Граафів пухирець виступає з яєчника, продавлюючи його капсулу. Яйценосний горбик при цьому знаходиться у виступаючій частині Граафового пухирця.

Під час овуляції оболонка фолікула разом з капсулою розривається і овоцит з оточуючими його фолікулярними клітинами виходить з яєчника.

Після виходу овоцита Граафів пухирець перетворюється на ***жовте тіло***. При цьому в порожнину такого фолікула виливається кров з судин внутрішньої оболонки, цілісність яких порушується в момент овуляції. Згусток крові швидко заміщується сполучною тканиною в центрі жовтого тіла. Відбувається розмноження й гіпертрофія фолікулярних епітеліоцитів навколишнього зернистого шару й між ними інтенсивно вростають капіляри із внутрішньої оболонки. В цих клітинах накопичується жовтий пігмент лютеїн, тому жовте тіло набуває жовтого кольору. Такі клітини називаються лютеїновими. Жовте тіло починає синтезувати гормон прогестерон. Через деякий час жовте тіло редукується. Залозисті клітини при цьому атрофуються, а сполучна тканина центральноrо рубця розростається. У результаті на місці колишнього жевтого тіла формується сполучнотканинний рубець, який має назву біле тіло.

Крім того, зустрічаються ***атретичні тіла***, які утворилися на місці фолікулів, що припинили свій розвиток на тій чи іншій стадії. Атрезія овоцитів починається з лізису органел, кортикальних гранул і зморщування ядра. При цьому блискуча оболонка втрачає свою округлу форму й стає складчастою, товщає й гіалінізується. Одночасно атрофуються й клітини зернистого шару, а інтерстиціальні клітини оболонки при цьому не тільки не гинуть, але, навпаки, посилено розмножуються. Ці клітини, гіпертрофуючись, починають нагадувати за формою й виглядом лютеїнові клітини желтого тіла, що перебувають у розквіті. Так виникає атретичне тіло, яке зовні трохи нагадує жовте тіло, але, відрізняється від останнього наявністю в центрі блискучої зони овоцита. У ході подальшої інволюції атретичних тіл на їхньому місці залишаються скупчення інтерстиціальних

клітин. На сьогодні не до кінця зрозуміло, чому зазнають атрезії більшість фолікулів, що вступили у великий ріст. Припускається, що атрезія, результатом якої є збільшення кількості інтерстиціальних клітин, необхідна для синтезу достатньої кількості статевих гормонів в яєчнику самки.

Мозкова речовина складається зі сполучної тканини, в якій проходять магістральні кровоносні судини й нерви (мал. 27).

Оогенез.

Процес утворення яйцеклітин носить назву оогенез або овогенез. Цей процес можна поділити на три стадії: розмноження, росту і дозрівання.

На ***стадії розмноження*** відбувається розмноження оогоній шляхом звичайних мітотичних поділів. У ссавців, включаючи людину, цей процес відбувається і повністю завершується ще в ембріональний період розвитку самки.

Далі оогонії перетворюються на ооцити першого порядку і вступають в ***стадію росту***. Стадія росту при оогенезі довга і поділяється на стадію малого росту і стадію великого росту; під час великого росту як окремий етап виділяють вітелогенез – стадію накопичення жовтка. Під час малого росту ооцит незначно збільшується в розмірах, але в цей час в ооцитах першого порядку розпочинається профаза першого поділу мейозу. Відбувається лептотена, зиготена, пахітена, і клітини входять на стадію диплотени. На цій стадії мейоз призупиняється, і овоцити перебувають на цій стадії роками, до моменту статевого дозрівання самки. При цьому хромосоми частково деконденсуються і набувають вигляду "ламповых щіток". Овоцит першого порядку оточений одним шаром фолікулярних клітин, формуючи примордіальний фолікул.

При настанні статевої зрілості під час кожного циклу невелика група фолікулів вступає в подальший розвиток. Ооцити першого порядку при цьому продовжують ріст (стадія великого росту). В них відбувається

активний синтез рибосомальної й інформаційної РНК та білка, що використовуються не тільки для росту ооцита, але й на перших етапах розвитку майбутнього ембріона. Під час великого росту відбувається також синтез і накопичення жовтка. Цей процес отримав назву ***вітелогенез***. У ссавців жовтка накопичується мало (у зв'язку з переходом до внутрішньоутробного розвитку); проте у птахів, плазунів, земноводних та риб жовтка накопичується значно більше. Невелика частина жовтка синтезується самою яйцеклітиною (в ендоплазматичній сітці та апараті Гольджі); такий жовток називається ендогенним. Основна ж частина жовтка надходить до яйцеклітини ззовні; такий жовток називається екзогенним. У вищих хребетних речовини жовтка (вітелогеніни) утворюються в печінці, транспортуються з кров'ю до яєчників і надходять до фолікулярних клітин. Від фолікулярних клітин вітелогеніни надходять до овоцита. Далі вони розщеплюються на більш прості компоненти: ліповітелін і фосвітин.

По завершенні періоду росту овоцити вступають в ***стадію дозрівання***. На цій стадії мейоз продовжується. Після першого поділу мейозу внаслідок нерівномірного поділу цитоплазми з одного овоцита першого порядку утворюється один овоцит другого порядку і одне редукційне або полярне тільце. Овоцит другого порядку одержує майже всю масу накопиченого жовтка й тому залишається майже таким же за розмірами, як і овоцит першого порядку. Редукційне ж тільце являє собою дрібну клітину з невеликою кількістю цитоплазми. При другому поділі мейозу з овоцита другого порядку утворюється одна яйцеклітина й друге редукційне тільце. Перше редукційне тільце іноді теж ділиться на дві однакові дрібні клітини. У кінцевому підсумку, з овоцита першого порядку утворюється одна яйцеклітина й три редукційних тільця.

Паралельно відбувається утворення ***яйцевих оболонок***. Розрізняють первинні, вторинні та третинні оболонки. Первинні оболонки утворюються за рахунок секреторної активності самого ооовита. Зазвичай, це тонка плівка, яка безпосередньо контактує з плазмалемою овоцита. Прикладом первинних

оболонок є жовкова оболонка у багатьох видів тварин, блискуча оболонка у ссавців. Вторинні оболонки утворюються за рахунок допоміжних клітин (самих клітин або продуктів їхнього синтезу). Прикладом вторинної оболонки у хребетних є фолікулярна оболонка. Третинні оболонки утворюються за рахунок секреторної активності різних залоз при проходженні яйцеклітини по статевих шляхах самки. Третинні оболонки у різних тварин самі різноманітні. Це пов'язано з екологічними умовами, в яких буде відбуватися ембріональний розвиток майбутньої зиготи. Прикладами третинних оболонок яйцеклітин є галерта у молюсків, студенисті оболонки у амфібій, білкова, підшкаралупова й шкаралупова оболонки у птахів, кокони багатьох червів і молюсків. У яйцеклітин не обов'язково наявні всі три типи оболонок; яйцеклітина може мати лише одну або дві з названих оболонок. У ссавців у зв'язку з переходом до внутрішньоутробного розвитку яйцеві оболонки менш розвинуті й більш одноманітні.

Варто зазначити, що стадія дозрівання у яєчниках не проходить до кінця. У хребетних мейоз знову призупиняється на стадії метафази другого поділу мейозу. Відбувається овуляція, овоцит другого порядку опиняється в яйцеводах, і мейоз в нього завершується лише тоді, коли в нього почне проникати сперматозоїд. У інших тварин така зупинка може мати місце на стадії профази першого поділу мейозу, або на стадії другого поділу мейозу, або зупинки взагалі не відбувається.

Частина фолікулів в процесі росту та дозрівання зазнає атрезії, не доходячи до стадії передовуляторного фолікула.

Естрально-оваріальний цикл.

Функціонування жіночої репродуктивної системи носить циклічний характер. У людини і приматів жіночі репродуктивні цикли (оваріальні

цикли, оваріально-менструальні цикли, естральні цикли, естрально-оваріальні цикли) відбуваються круглий рік. У інших видів ці цикли можуть здійснюватись лише протягом певного сезону – сезону розмноження. Сезон розмноження може бути приурочений до певної пори року (особливо це характерно для тварин помірної зони), а може й не мати такої чіткої прив'язки (наприклад, у цілого ряду тварин тропічної зони) (детальніше – див. у наступному підрозділі). Протягом сезону розмноження у самок може бути один естрально-оваріальний цикл (у моноестральних видів) або декілька естрально-оваріальних циклів (у поліестральних видів). Тривалість одного циклу значно варіює у різних видів.

Циклічні зміни в яєчнику носять назву ***оваріальний цикл***. В оваріальному циклі виділяють фолікулярну, овуляторну і лютеїнову фази. На початку фолікулярної фази в розвиток вступає чергова група примордіальних фолікулів. Перші етапи їх росту є гормон-незалежними, однак для подальшого росту й дозрівання цих фолікулів потрібні фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормони (мал. 28, 29). Фолікули проходять розвиток від примордіальних фолікулів до третинних фолікулів (за схемою: примордіальний фолікул → первинний фолікул → вторинний фолікул → третинний фолікул (Граафів пухирець)). Проте не всі фолікули, що вступили в ріст, проходять весь цикл розвитку. Частина фолікулів зазнає редукції (атрезії) на тих чи інших етапах розвитку. Кількість фолікулів, які проходять повний цикл розвитку варіює у різних видів тварин (як правило, корелює з кількістю особин у приплоді). Ростучі фолікули синтезують естрогени. По завершенні фолікулярної фази відбувається овуляція. Ряд дослідників виділяє цей етап як окрему овуляторну фазу оваріального циклу. При цьому овоцит разом з оточуючими клітинами виходить з яєчника і потрапляє в яйцеводи, будучи готовим до запліднення. Далі наступає лютеїнова фаза. В цей час фолікул перетворюється на жовте тіло, яке синтезує прогестерон (мал. 28). Жовте тіло утворюється у ссавців, а у птахів та інших класів хребетних жовте тіло не утворюється. Проте прогестерон в

цих видів також синтезується. Якщо запліднення не відбулося, то жовте тіло через деякий час редукується і прогестерон перестає синтезуватись. При цьому починається розвиток чергової групи примордіальних фолікулів і цикл повторюється.

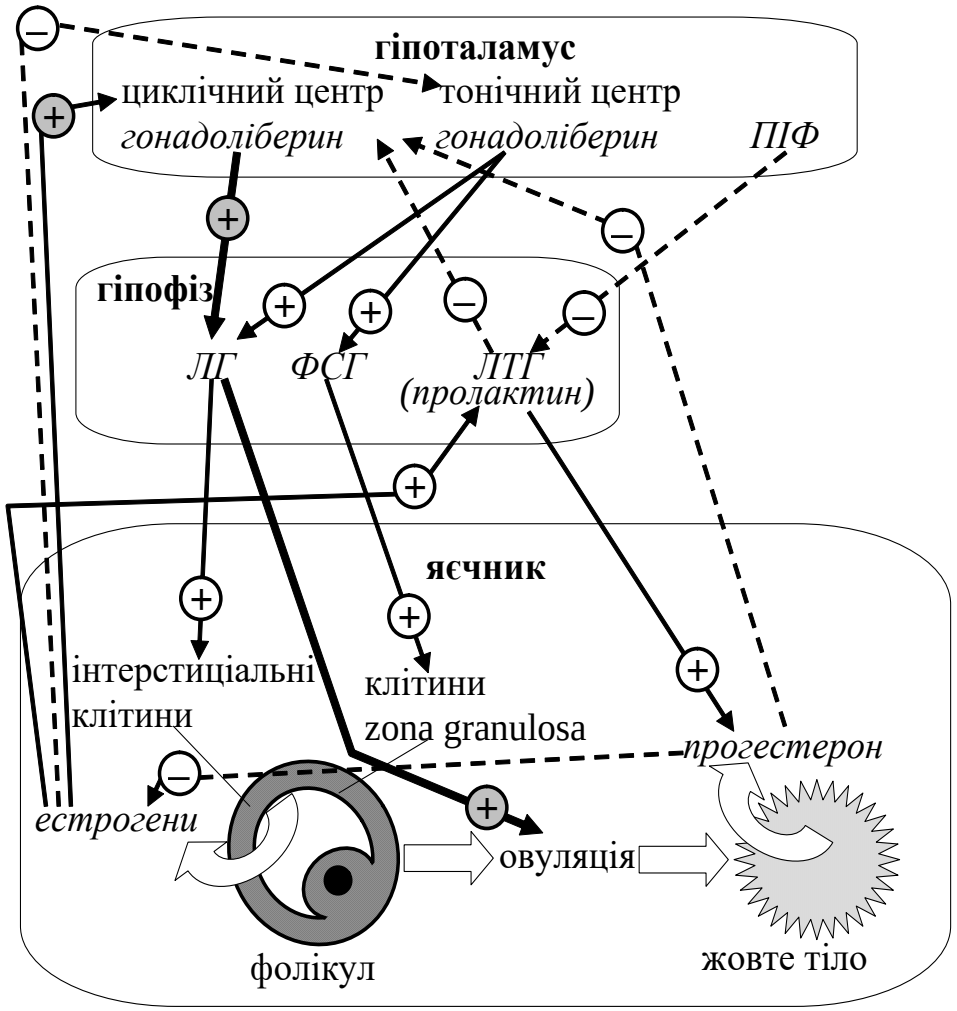
Циклічних змін у ссавців зазнає також матка. У людини та приматів внаслідок ***циклічних змін у матці*** періодично відбувається відторгнення слизової оболонки, що супроводжується кровотечами, які носять назву менструальних. Тому у людини циклічні зміни у матці ще називають менструальним циклом. Менструацій у інших ссавців не спостерігається. Циклічні зміни у матці можна поділити на проліферативну стадію (постменструальний період), секреторну стадію (передменструальний період) і менструальний період (для приматів та людини). Проліферативна стадія співпадає з фолікулярною стадією в яєчниках. В цей час у матці відбувається проліферація ендометрію, гіпертрофія її клітин. Ці процеси стимулюються естрогенами. Після овуляції настає секреторна стадія, яка регулюється прогестероном (ця стадія за часом відповідає лютеїновій фазі в яєчниках). В цей час у матці відбуваються процеси, які готують її до можливої вагітності. Маткові залози в цей період починають секретувати. Вони збільшуються в розмірах, стають звивистими й часто розгалужуються. Їхні клітини набухають, а просвіти залоз заповнюються секретом. Товщина ендометрію зростає, він набуває особливої складчастої структури. Якщо відбулося запліднення, то ендометрій бере участь у формуванні плаценти. Якщо ж запліднення не відбулося, то функціональний шар ендометрію руйнується й відторгається при черговій менструації. Менструація обумовлена різким спадом концентрації прогестерону внаслідок інволюції жовтого тіла. Внаслідок цього починаються спазми спіралевидних артерій, в результаті чого значно зменшується приплив крові до ендометрія (ішемічна фаза) і в ньому розвивається гіпоксія. У функціональному шарі ендометрія внаслідок ішемії починаються некротичні зміни. Функціональний шар відривається, розширені кровоносні судини ендометрія розкриваються й наступає маткова

кровотеча. Після цього настає чергова проліферативна стадія, під час якої відбувається регенерація функціонального шару ендометрія.

Нейроендокринна регуляція жіночої статевої системи.

Естрально-оваріальний цикл перебуває під нейроендокринним контролем з боку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та вищих центрів головного мозку (мал. 28, 29). У самок на відміну від самців у гіпоталамусі існує два центри виділення гонадоліберину: тонічний і циклічний. Тонічний центр розташований у медіобазальному гіпоталамусі, а циклічний центр – у преоптичній зоні гіпоталамуса. Тонічний центр постійно виділяє деяку кількість гонадоліберину. Циклічний центр активується періодично, викидаючи в кров великі кількості гонадоліберину. Гонадоліберин стимулює утворення гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого) в передній частці гіпофіза. При цьому високі концентрації гонадоліберину, які вивільняються циклічним центром гіпоталамуса стимулюють вивільнення високих концентрацій гонадотропних гормонів, перш за все, лютеїнізуючого, якої достатньо для стимуляції процесу овуляції. Фолікулостимулюючий гормон стимулює ріст фолікулів. Він впливає на фолікулярні клітини зернистого шару. Лютеїнізуючий гормон впливає на інтерстиціальні клітини фолікула. Це веде до стимуляції синтезу естрогенів. Естрогени за принципом негативного зворотного зв’язку здатні гальмувати утворення гонадоліберину в тонічному центрі гіпоталамуса. Однак в певний момент часу (перед овуляцією) естрогени здатні діяти за принципом позитивного зворотного зв’язку на циклічний центр гіпоталамуса, підсилюючи овуляторний викид гонадоліберину. Крім того, естрогени можуть стимулювати синтез ще одного гіпофізарного гормона – пролактину або лютеотропного гормона. Лютеотропний гормон (ЛТГ) синтезується в лактотропоцитах аденогіпофіза. Його синтез перебуває під гальмівним

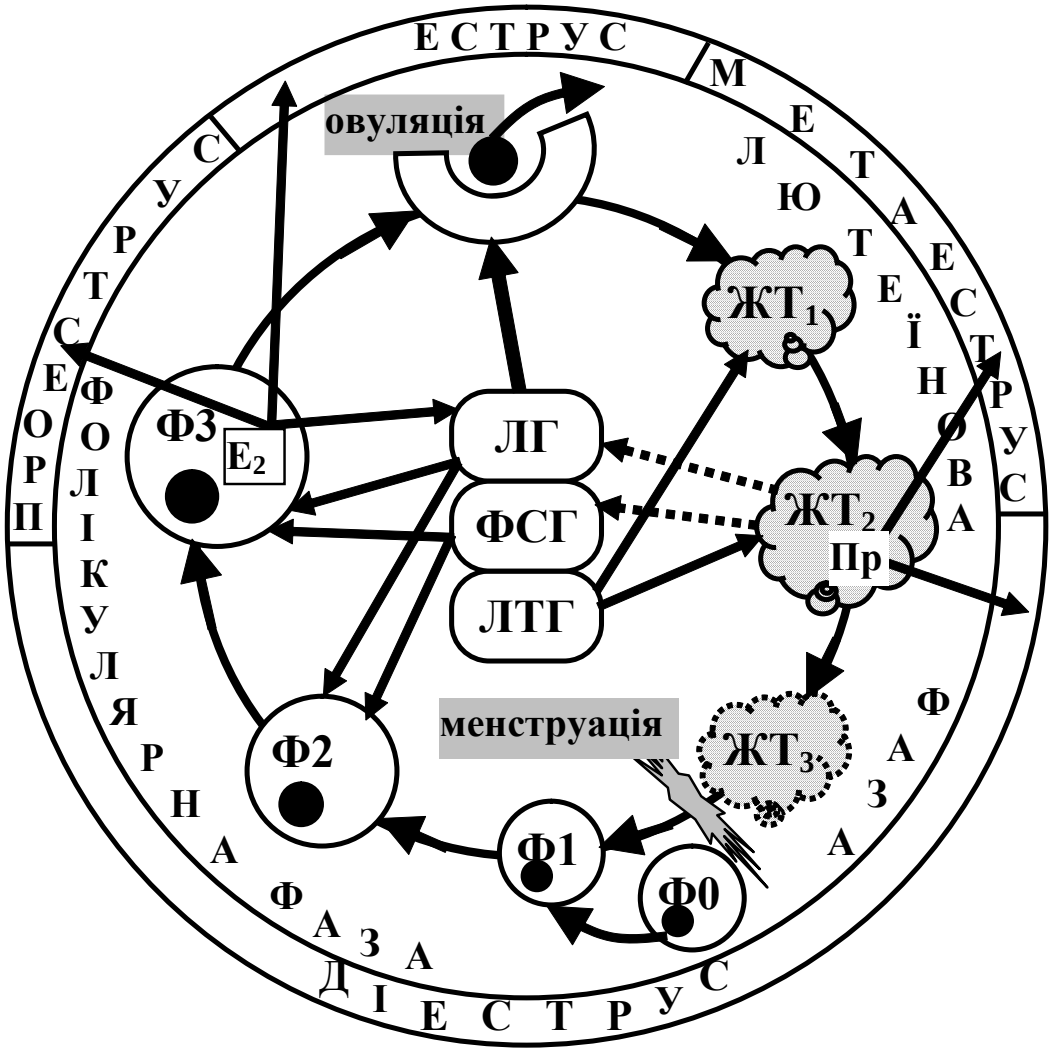
впливом гіпоталамічного пролактин-інгібуючого фактора. Після овуляції фолікул перетворюється на жовте тіло, яке синтезує прогестерон. Пролактин стимулює синтез прогестерону жовтим тілом. Крім того, пролактин інгібує утворення гонадоліберину в гіпоталамусі та фолікулостимулюючого й лютеїнізуючого гормонів у гіпофізі. Прогестерон також інгібує утворення цих гормонів, а також має гальмівний вплив на рівень естрогенів.



Мал. 28. Схема нейроендокринної регуляції жіночої репродуктивної системи.

Протягом фолікулярної фази оваріального циклу фолікулостимулюючий та лютеїнізуючий гормони виділяються у помірних кількостях (під стимулюючим впливом помірних концентрацій гонадоліберину, що виділяється тонічним центром гіпоталамуса). Цих

кількостей достатньо, щоб стимулювати ріст і дозрівання чергової групи фолікулів, проте не достатньо для запуску овуляції. Ростучі фолікули синтезують все більші і більші кількості естрогенів. Естрогени в цей час стимулюють клітини печінки до синтезу компонентів жовтка, який далі доставляється до овоцитів. Вони також стимулюють проліферативні процеси в матці та гіперторфічні й гіперпластичні процеси в піхві.



Мал. 29. Схема жіночих статевих циклів (за Розеном, зі змінами): Ф0 – примордіальний фолікул; Ф1 – первинний фолікул; Ф2 – вторинний фолікул; Ф3 – третинний фолікул; $ЖТ_1$ – жовте тіло в процесі формування; $ЖТ_2$ – жовте тіло в фазі розквіту; $ЖТ_3$ – жовте тіло в процесі інволюції; $Е_2$ – естрогени; Пр – прогестерон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ЛТГ – лютеотропний гормон (пролактин).

Далі включається циклічний центр гіпоталамуса, який викидає в кров великі кількості гонадоліберину. Це веде до імпульсного підняття концентрації фолікулостимулюючого гормона і, особливо, лютеїнізуючого гормона. Лютеїнізуючий гормон запускає овуляцію. Він стимулює синтез протеолітичних ферментів, які руйнують колагенові волокна та інші компоненти стінки фолікула, що веде до розриву фолікула й виходу яйцеклітини. Механізми передовуляторного викиду гонадоліберину у різних видів відрізняються і ще повністю не з'ясовані. У більшості видів ці процеси є спонтанними, цілком залежними від внутрішніх взаємозв'язків у системі гіпоталамус–гіпофіз–гонади. Однак в деяких видів (кролик, кішка, тхір та деякі інші) циклічний викид лютеїнізуючого гормона і овуляція є рефлекторними процесами на акт спарювання і навіть на зорове сприйняття самця. Електричне або механічне подразнення піхви або шийки матки викликають у самок цих видів тварин овуляцію з наступним утворенням жовтих тіл. Певний вклад в передовуляторний викид гонадоліберину вносять і естрогени, які в цей час можуть впливати на циклічний центр гіпоталамуса за механізмом позитивного зворотного зв'язку. Фізіологічний смисл фолікулярної фази оваріального циклу заключається в підготовці жіночого організму до спарювання, а яйцеклітини – до запліднення.

Після овуляції, як вже зазначалося вище, фолікули перетворюються на жовті тіла, які починають синтезувати прогестерон. Синтез прогестерону стимулюється лютеотропним гормоном. Прогестерон стимулює секреторні процеси в матці, готуючи її до можливої вагітності. Прогестерон гальмує синтез гонадоліберину в гіпоталамусі й лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів в гіпофізі. Тому концентрації цих гормонів під час лютеїнової фази оваріального циклу є низькими. Це веде до гальмування росту й дозрівання чергової групи фолікулів. Фізіологічний смисл лютеїнової фази оваріального циклу заключається в підготовці жіночого організму до вагітності й гальмуванні нової серії овуляцій.

Якщо запліднення не відбулося, то жовте тіло через деякий відносно недовгий час редукується і концентрація прогестерону падає. Внаслідок цього розгальмовується синтез гонадоліберину тонічним центром гіпоталамуса і лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів в гіпофізі. Лютеїнізуючий та фолікулостимулюючий гормони починають стимулювати ріст та дозрівання наступної групи фолікулів, тобто, настає фолікулярна фаза наступного овариального циклу.

Якщо ж запліднення відбулося, то жовте тіло функціонує довший час. Через деякий час формується плацента, яка починає синтезувати прогестерон. Тому весь час протягом вагітності прогестерон гальмує синтез гонадоліберину в гіпоталамусі й лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у гіпофізі, що веде до гальмування розвитку чергової групи фолікулів.

Регуляція сезонного циклу розмноження.

Стратегія розмноження у кожного виду має бути такою, щоб забезпечувати розмноження у найбільш сприятливий для цього час. Оскільки природне середовище зазнає циклічних змін протягом року, то у багатьох видів виробились сезонні репродуктивні ритми. Їх значення особливо велике для тварин помірної зони, оскільки сезонні зміни в природі у помірній зоні найбільш сильні. У переважної більшості тварин помірної зони сезон розмноження наступає весною або на початку літа. Це дозволяє молодому поколінню найдовший час розвиватися при сприятливих умовах довкілля і пройти до осінньо-зимових холодів максимально можливий період онтогенезу. В тропічній зоні сезонні зміни довкілля не такі різкі як у помірній зоні. Тому сезонні репродуктивні ритми у тварин тропічної зони менш виражені. Проте певні циклічні зміни все ж відбуваються (наприклад, сезон дощів і сухий сезон), що веде до існування сезонних ритмів

розмноження у частини видів тропічної зони. В тварин, у яких короткий період ембріогенезу та вигодовування молодняка, може бути декілька сезонів розмноження протягом року. У частини видів, якщо умови сприятливі для розмноження протягом всього року, репродуктивна активність може тривати цілий рік (наприклад, у приматів, включаючи людину). Зрозуміло, що це більш поширено у теплих широтах.

Сезонні репродуктивні ритми, зрозуміло, перебувають під нейроендокринним контролем. У хребетних основним гормоном, який регулює сезонні ритми, є ***мелатонін***. Мелатонін виробляється в епіфізі. Синтез мелатоніну активується в темноті, тому концентрація мелатоніну в організмі є високою вночі і низькою вдень. Оскільки протягом року тривалість дня і ночі закономірно змінюється, то середньодобова концентрація мелатоніну також змінюється протягом сезону. Тобто, в зимовий період, коли ночі довгі, мелатоніну за добу утворюється значно більше, ніж літом, коли ночі короткі. Мелатонін має гальмівний вплив на функціональну активність гонад. Тому в зимовий сезон гонади неактивні. Весною довжина дня починає збільшуватись, тому мелатоніну протягом доби синтезується все менше і менше. При досягненні певної довжини дня концентрація мелатоніну падає настільки, що її вже недостатньо для підтримки гонад в неактивному стані. Гонади активуються, в них починається гаметогенез, і через деякий час організм стає готовим до розмноження. У різних видів довжина світлового дня, достатня для активації, дещо варіює. По завершенні сезону розмноження гонади переходять в неактивний стан, і у частини видів організм на деякий час стає нечутливим до стимулюючого впливу довгої довжини дня. Таке явище називається ***фоторефрактерністю***. Механізми фоторефрактерності на сьогодні до кінця не вивчені. Адаптаційне значення фоторефрактерності полягає в тому, щоб не допустити активації гонад наприкінці сприятливого сезону (як правило, друга половина літа чи початок осені), коли часу для вирощування молодняка вже недостатньо.

Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

1. Біологічна роль розмноження.
2. Безстатеве розмноження, його форми.
3. Що таке ізогамія, анізогамія та гетерогамія?
4. Які види називаються гермафродитними? Наведіть приклади.
5. Що таке партеногенез? Наведіть приклади.
6. Генетична детермінація статі у ссавців.
7. Генетична детермінація статі у комах.
8. Ембріональний розвиток статевої системи у ссавців.
9. Морфо-функціональні зміни в чоловічій статевій системі організму при статевому дозріванні.
10. Морфо-функціональні зміни в жіночій статевій системі організму при статевому дозріванні.
11. Гіпотези про механізми статевого дозрівання.
12. Гістологічна будова сім'яників у вищих хребетних.
13. Гістологічна будова яєчників у вищих хребетних.
14. Де синтезуються статеві гормони, яка їх хімічна природа та механізм дії на клітини-мішені?
15. Нейроендокринна регуляція чоловічої статевої системи в дорослому організмі у вищих хребетних.
16. Нервовий і нейроендокринні механізми регуляції овариального циклу у вищих хребетних.
17. Особливості овариального циклу у тварин із сезонним і несезонним розмноженням.
18. Нейроендокринний контроль сезонних змін функцій гонад.
19. Залежність функції гонад від дії абіотичних факторів зовнішнього середовища.

Розділ 6
СТАРІННЯ

Загальна характеристика процесу старіння.

Старіння – це багатоланцюговий біологічний процес, що закономірно й невідворотно наростає в часі, й веде до скорочення пристосувальних можливостей організму і збільшення ймовірності смерті. Це результат обмеження механізмів саморегуляції; зниження поведінкових, фізіологічних і морфологічних пристосувань до внутрішнього й зовнішнього середовища. В ході старіння виникають не лише порушення, але й мобілізуються пристосувальні механізми.

Вікові зміни виникають практично в усіх системах і органах живого організму, на всіх рівнях його організації (від молекулярно-клітинного до системного), але **ступінь вираженості й характер вікових змін різний**. Всі показники обміну й функцій можуть: 1) прогресивно знижуватись з віком (наприклад, скоротлива здатність серця, функція травних залоз, утворення гормонів у статевих залозах, гострота зору й слуху, працездатність багатьох нервових центрів, активність багатьох ферментів); 2) суттєво не змінюватись з віком (наприклад, рівень цукру у крові, клітинний склад крові, мембранний потенціал більшості клітин); 3) прогресивно зростати з віком (наприклад, синтез гормонів у гіпофізі, чутливість багатьох клітин до біологічно активних речовин та хімічних сполук, рівень холестерину у крові).

Для розвитку старіння характерна неоднаковість змін в просторі й часі, а саме: гетерохронність, гетеротопність, гетерокінетичність, гетерокатефтентність. ***Гетерохронність*** – це різниця в часі настання старіння окремих тканин, органів, систем; наприклад, атрофія тимуса починається в 13-15 років, а статевих залоз – в 45-50 років і старше. ***Гетеротопність*** – це неоднакова вираженість процесу старіння в різних

органах, в різних частинах одного органа; наприклад, в пучковій зоні кори наднирників зміни менші, ніж в клубочковій та сітчастій зонах; в ЦНС неоднаково виражені зміни нейронів у різних її відділах. ***Гетерокінетичність*** – це розвиток вікових змін з різною швидкістю; наприклад, у кістках та суглобах вікові зміни починаються досить рано, вони повільно прогресують, і зрештою призводять до деструкції кістки (остеопорозу); а зсуви в ЦНС можуть довго не проявлятись, але потім дуже швидко прогресувати. ***Гетерокатефтентність*** – це різноспрямованість вікових змін, зниження одних і активація інших життєвих процесів.

Часто буває так, що певний параметр незначно змінюється з віком, але має інше, ніж в молодості забезпечення. Наприклад, у молодих людей артеріальний тиск підтримується за рахунок більшої величини роботи серця, а у старих – за рахунок високого тонусу судин. Це можливо тому, що всі гомеостатичні величини складнорегулюємі.

В ході старіння **спостерігається зниження адаптаційно-регуляторних можливостей в стані напруженої діяльності**. Ряд функцій в різні вікові періоди не відрізняється суттєво в стані нормального функціонування, але їх надійність і потенційні можливості різко знижуються. Тобто, адаптаційно-регуляторні механізми, що мобілізуються в ході старіння, підтримуючи гомеостаз організму у спокої, недостатні для збереження його біологічних можливостей при напруженій діяльності.

Слід відзначити, що найбільша швидкість вікових змін спостерігається не в старості, а трохи раніше. Критичним найчастіше є вік 50-60 років.

Крім того, **існують індивідуальні, групові та територіальні варіації розвитку процесу старіння**. Наприклад, в одних випадках, зміни, перш за все, виникають у серцево-судинній системі (розвивається гемодинамічний синдром), в інших випадках – в ЦНС (розвивається нейрогенний синдром), в третіх випадках – відносно гармонійна старість. Рівень холестерину в крові у старих японців нижчий, ніж у старих європейців, а артеріальний тиск більш різко піднімається у старих японців.

Розглядаючи закономірності процесу старіння, слід враховувати, що в ході еволюції, одночасно з руйнуванням і деградацією, характерними для розвитку старіння, виникли й процеси, спрямовані на виживання і підвищення стійкості біологічних систем, так звані **механізми антистаріння, або вітаукта** (від: vita – життя, auctum – збільшувати). Усі механізми вітаукта можуть бути розділені на дві групи: генотипові, тобто, генетично запрограмовані (наприклад, система репарації ДНК, система антиоксидантів, система мікросомального окислення печінки) і фенотипові, які мобілізуються протягом життя по мірі старіння організму завдяки процесам саморегуляції (наприклад, збільшення об'єму мітохондрій в умовах зниження їхнього числа; включення в діяльність у звичайних умовах більшого числа капілярів та альвеол через зниження в старості інтенсивності їх функціонування та ін.) (детальніше див. нижче). Зміна співвідношення між процесами старіння й антистаріння (вітаукта) і розділяє хід індивідуального розвитку на три періоди: прогресивний, стабільний, деградаційний.

Швидкість розвитку старіння і початок цього процесу у різних індивідів неоднакові. Крім так званого ***нормального старіння***, буває також ***передчасне старіння***, коли вікові зміни, характерні для старого організму, у даного індивіда настають раніше, ніж в цілому по популяції; і ***сповільнене старіння***, коли вищеописані зміни в даного індивіда настають пізніше, ніж в цілому по популяції.

Розрізняють також **нормальне (фізіологічне) та патологічне старіння**. Тобто, якщо в ході старіння у даного індивіда розвиваються лише зміни, характерні для нормального процесу старіння, і ці зміни не ускладнені різного роду патологіями, то таке старіння є фізіологічним. Якщо ж процеси старіння супроводжуються різними патологіями, то у такого індивіда розвивається патологічне старіння. Але оскільки зміни, характерні для процесу старіння, є по своїй суті деградаційними, то досить складно чітко визначити, котрі із них властиві нормальному старінню, а котрі є проявом патології і, відповідно, провести межу між фізіологічним та патологічним

старінням.

Оскільки старіння розвивається по-різному, то розрізняють **календарний вік та біологічний вік**. Біологічний вік є мірою постаріння людини. Чим більше біологічний вік відстає від календарного, тим більшою повинна бути тривалість життя даного індивіда. Біологічний вік визначається на основі комплексної характеристики функціонального стану різних систем організму, а також,– оцінки його адаптаційних можливостей (детальніше див. нижче). Визначення біологічного віку є дуже важливим для розмежування фізіологічного та передчасного старіння, розробки системи профілактичних заходів, визначення ефективності геропротекторів, для вирішення ряду соціально-економічних питань (вихід на пенсію, оцінка працездатності чи придатності до певної роботи тощо). Таким чином, вікова періодизація процесів старіння у людини складна. У відповідності з класифікацією ВООЗ сьогодні вік 45-59 років вважається середнім, 60-74 роки – похилим, 75-89 років – старечим, більше 90 років – довгожителі.

Середня тривалість життя людини поступово підвищується. Так, в стародавній Греції середня тривалість життя була 29 років, в древньому Римі – 28-30 років, тому 40-річні люди вважались старими, а 60-річні – депонтінусами, придатними тільки для жертвоприношень. В Європі в XVI ст. середня тривалість життя складала 21 рік, в XVIII ст. – 26 років, в XIX ст. – 34 роки, на початку XX ст. – 45-50 років. Збільшення середньої тривалості життя відбувається за рахунок зниження смертності від інфекційних хвороб, в основному, дитячої смертності. Нині середня тривалість життя в різних країнах світу коливається в межах 55-75 років для чоловіків і 60-80 років для жінок. Таке збільшення середньої тривалості життя веде до зміни вікової структури населення; спостерігається "постаріння" населення у розвинутих країнах світу (тобто, збільшення частки старих людей), що веде до ряду медичних та соціально-економічних проблем.

Процеси старіння живих організмів вивчає наука **геронтологія** (від грец. gerontos – старий, logos – наука).

Структурно-функціональні зміни органів та систем органів у процесі старіння.

Структурно-функціональні зміни органів та систем органів при старінні зводяться, в основному, до руйнівних деградаційних процесів та включення різних компенсаторно-пристосувальних механізмів. Найбільших змін в ході старіння зазнають серцево-судинна, опорно-рухова та нервова системи. Також ряд органів та їх частин зазнає малих змін у процесі старіння. Розглянемо коротко зміни в різних системах організму при старінні.

Серцево-судинна та кровоносна системи: Загальна кількість та хімічний склад крові майже не змінюється. Після 60-70 років спостерігається зменшення кількості альбумінів і зростання кількості глобулінів (особливо, β- і γ). Морфологія еритроцитів з віком не змінюється, але падає (до $3\text{-}4\cdot10^{12}$/л) кількість еритроцитів і знижується їх стійкість. Кількість і морфологія лейкоцитів суттєво не змінюються, хоча і є тенденція до лейкопенії. Лейкоцитарна формула суттєво не змінюється. Лімфоцити реагують на антиген слабше, що призводить до послаблення імунітету. Кількість тромбоцитів з віком зменшується, а після 70 років – йде зсів у бік більш старих і мікроформ. Інтенсивність кровотворення трохи знижується. Йде заміщення червоного кісткового мозку на жовтий (жировий). В системі згортання крові після 50 років настає певне розладнання. Через це знижується динамічна рівновага й надійність системи гемостазу, що веде до підвищення ризику виникнення тромба (виникає тромбоз, інфаркт міокарда і т.п.). Тиск крові з віком зростає, причому зростає, в основному, систолічний тиск. Сповільнюється ритмічна робота серця, довшою стає систола. Морфологічно спостерігається склероз міокарда, місцями – атрофія м'язевих волокон. Морфологічні вікові зміни судин у людини зводяться до склеротичних процесів і поєднуються з атеросклеротичними змінами та

іншими патологічними процесами. Склероз судин послаблюється до периферії. У венах зміни менші, ніж в артеріях. Зміни судинної системи більш виражені на нижніх кінцівках, ніж на верхніх.

Дихальна система: Спостерігається деформація грудної клітки і атрофія м'язових волокон міжреберних м'язів і діафрагми. А тому грудна клітка втрачає здатність збільшувати свій об'єм у такій мірі, як це має місце в молодому віці. Легені зменшуються в розмірі, масі і стають малорухомими. Зменшення пружності еластичних волокон і їхня атрофія ведуть до необоротного розтягання і втрати структури альвеол, зникнення міжальвеолярних перегородок, розширення альвеолярних ходів. Це супроводжується зменшенням газообмінної поверхні легень. Це веде до зниження в старості життєвої ємності легенів, дихального об'єму, резервного об'єму вдиху і видиху. У зв'язку зі зменшенням дихального об'єму в старості одночасно зростає частота дихання. У людей похилого віку невелика фізична робота призводить до неадекватно більшої реакції з боку дихальної системи (причому, в основному, зростає частота дихання, а не його глибина).

Видільна система: З віком у нирках гине паренхіма; втрачається до 1/3–1/2 частини нефронів, розвивається гіпертрофія решти нефронів. Зменшується кількість ниркових клубочків. Знижується екскреторна функція нирок. З віком розростається сполучна тканина (склероз). Спостерігається деяке потовщення стінки сечового міхура, зменшення її еластичності і зниження місткості сечового міхура. Це веде до більш частого сечовиділення у старих людей. Внаслідок зменшення скоротливої здатності зовнішнього і внутрішнього сфінктерів, поздовжньої мускулатури задньої уретри, зменшення кількості судин та їх ущільнення у венозному плетиві сечового міхура послаблюється функція замикального апарату, сприяючи нетриманню сечі.

Травна система: Функціональні зміни виявляються в зниженні активності секреторного апарату різних відділів шлунково-кишкового тракту, а також печінки і підшлункової залози. Поряд зі зменшенням секрету

зазвичай зменшується і його ферментативна активність. Спостерігається вікове зниження моторної діяльності різних відділів шлунково-кишкового тракту, зменшення процесів переварювання й усмоктування в кишечнику. Ці загальні зміни, характерні для старіючої людини, дуже індивідуально виражені і супроводжуються розвитком пристосувальних факторів. В умовах нормального харчування, адекватного до віку, вікова функціональна недостатність шлунково-кишкового тракту залишається прихованою. Значне харчове перевантаження в зв'язку з відсутністю функціональних резервів, як правило, приводить до травної недостатності, до явищ диспепсії.

Виражені зміни при старінні спостерігаються в зубах. У них збільшується кількість кальцієвих солей, змінюється склад мікроелементів. Зуби старих мають жовтий відтінок і різний ступінь стертості. Відбувається склеротизування пульпи, утворюються петрифікати і дентиклі. Карієс зубів літніх і старих людей локалізується переважно в пришиєчній частині, поширюється на цемент кореня, і досить часто ускладнюється гострими формами пульпіту, що приводять до некрозу пульпи.

Опорно-рухова система: Відбуваються дистрофічно-деструктивні зміни кісткової тканини (найчастіше, остеопороз). Остеопороз (рарефікація) – це зменшення щільності (розрідження) кісткової тканини внаслідок зменшення її кількості (в компактній речовині збільшуються порожнини остеонів, у губчастій – рідше йдуть кісткові балки) або недостатньої її мінералізації. Суб'єктивними проявами таких змін є втомлюваність при ходьбі, періодичні ниючі тупі болі в хребті та суглобах, порушення осанки й походки, обмеження рухливості суглобів, остеохондроз хребта та ряд інших патологій. У 83-98 % старих людей розвивається остеохондроз – дистрофічно-деструктивні зміни хрящової тканини міжхребцевих дисків, які супроводжуються компенсаторно-пристосувальними кістково-хрящовими розростаннями тіл хребців і вторинними нейродистрофічними й нейросудинними розладами.

Скелетні м'язи з віком знижують свою скоротливу здатність.

Вкорочуються м'язеві волокна, видовжуються і ущільнюються сухожилля. З віком все більш вираженою стає атрофія м'язів; часто ця атрофія неоднакова в різних частинах тіла. Знижується м'язева сила та збудливість м'язів. Біопотенціали м'язів характеризуються низькою амплітудою потенціалів дії, повільним їх наростанням (1-2 сек.), сповільненням частоти потенціалів дії. Порушуються реципрокні відносини м'язів-антагоністів. Все це веде до порушення моторики, які проявляються у брадікінезії (сповільненні рухів), неловкості при ходьбі, треморі (тремтінні) рук, голови, підборіддя, утрудненні при виконанні тонких рухів.

Шкіра: Зменшується товщина епідермісу, дерми і підшкірної жирової клітковини. Менш рельєфними стають борозенки малюнка шкіри долонь і підошов. На відкритих частинах шкіри різко підсилюється грубий малюнок, пов'язаний з м'язовими скороченнями і розтяганнями. Склеротизуються кровоносні судин шкіри і відбувається зменшення кількості функціонуючих капілярів. Порушується правильний розподіл меланіну. На більшому протязі шкіра менш пігментована, а на окремих місцях відзначається гіперпігментація. Зменшується число потових залоз та сальних залоз. Зменшується кількість волосся. Спостерігається їхнє посивіння, що пов'язано з припиненням пігментоутворюючої функції клітин цибулин волосся. Подовжуються пушкові волосини на кінцівках і голові, а в жінок на обличчі вони нерідко подовжуються і грубіють. Зменшується тургор шкіри. Зменшується кількість вільних нервових закінчень, а також тілець Мейснера і Фатера–Пачіні.

Органи чуття: Очі (орган зору): З віком знижується сила акомодації (внаслідок зниження еластичності кришталика і атрофії циліарного м'яза), адаптаційна здатність до слабкого освітлення, реакція зіниць на світло, критична частота миготіння (при якій відбувається злиття блимань), контрастна чутливість, кольорова чутливість (в першу чергу, до синього, потім – до червоного й зеленого кольорів). Морфологічно спостерігаються атрофічні процеси в рогівці, кон'юнктиві, кришталикові, очному дні. Атрофія

м'яза, що підіймає верхню повіку, обумовлює старечий птоз (опущення верньої повіки). Атрофія жирової клітковини орбіти може призвести до зміщення очного яблука всередину, взад.

Ухо (орган слуху): Перш за все, знижується здатність сприймати високі частоти, інколи, й нижні частоти. Зростає слуховий поріг (мінімальна інтенсивність звукового сигналу, який ще сприймається). Не змінюється мінімальний часовий інтервал (мінімальний час між двома звуковими сигналами, які ще не зливаються в один; роздільна здатність) (становить ≈ 2 мсек.). Морфологічно спостерігається окостеніння волокон мембрани барабанної перетинки (більшість функціональних змін слуху саме цим і обумовлені); атрофічні зміни слухового нерва і спірального ганглія.

Орган смаку: Вікові зміни маловивчені. Відомо, що чутливість до солодкого, кислого, солоного і гіркого знижується з віком. До 50 років переважаючим є солодкий смак, а потім – кислий (мабуть, через атрофію смакових цибулин в передній частині язика, які найбільш чутливі до солодкого). Зменшується з віком кількість смакових цибулин.

Орган нюху: У більшості випадків, нюхова чутливість знижується, хоча інколи й зберігається на досить високому рівні. Зменшується кількість нюхових клітин, в нюховому нерві спостерігаються процеси розволокніння. Розростається респіраторна частина епітелію нюхової порожнини і частково витісняє нюхову частину.

Нервова система: Вікові зміни спостерігаються у всіх структурних елементах нервової системи. У процесі старіння оболонки головного і спинного мозку товщають; м'яка мозкова оболонка втрачає прозорість внаслідок огрубіння і гіалінозу сполучнотканних волокон, у ній часто зустрічаються відкладення солей кальцію й амілоїдних тілець. Відбувається зменшення маси мозку, а також об'єму і лінійних розмірів кори та гангліїв головного мозку людини; звивини тоншають, відповідно борозни розширюються, порожнини шлуночків збільшуються.

Зменшується число нейронів і щільність їх розташування на одиницю

площі. В цитоплазмі нейронів накопичуються включення ліпофусцину. Відбуваються деструктивні процеси в ендоплазматичній сітці та мітохондріях. У клітинах нейроглії спостерігаються, з одного боку, проліферативні процеси, що виявляються гіперплазією і гіпертрофією гліальних елементів; а, з другого боку, регресивні зміни у виді їхньої атрофії, деструкції, дистрофії. Слід зазначити, що ступінь вираження і характер змін неоднакові в різних відділах нервової системи. Як правило, чим більш новим у філогенетичному відношенні є даний відділ головного мозку, тим більші зміни в ньому реєструються. Найбільші зміни, що приводять до зменшення кількості нервових клітин, виявляються в корі лобової і скроневої часток великих півкуль головного мозку і в корі мозочка. У гіпоталамічній області та довгастому мозкові зміни нейронів менш виражені і представлені помірним хроматолізом, разом з тим відзначені компенсаторні процеси у вигляді збільшення розміру деяких клітин. У периферичних нервах у процесі старіння спостерігаються зміни в мієліновій оболонці у вигляді її потоншення, муфтоподібних потовщень, осередкової де мієлінізації. В аксонах з’являються колбовидні випинання. Відбувається потовщення сполучнотканинних оболонок нерва. Ультраструктура синапсів залишається в цілому незмінною.

З віком також змінюється ЕЕГ. Загальною тенденцією є сповільнення α- і β-ритмів з одночасним зростанням повільних хвиль (θ- і δ-ритми). Часто α-ритм має частоту близько 7 Гц (по класифікації це мав би бути θ-ритм). Інколи спостерігається міжпівкульна асиметрія. Знижується синхронізація.

Такі морфологічні й функціональні зміни в головному мозкові ведуть до певних змін психічних процесів у старості. Послаблюється процес внутрішнього гальмування, що проявляється у нестриманості, емоційній лабільності, дратівливості, багатослівності. Порушується взаємодія кори та підкоркових структур. Повільніше виробляються умовні рефлекси. Послаблюється сила та рухливість нервових процесів, що веде до погіршення пам'яті та здатності до засвоєння нової інформації. При цьому більш сильно

сповільнюється час і якість виконання завдань, які потребують уяви і винахідливості, використання безпосереднього зорового сприйняття, абстрактного аналізу, знаходження нових рішень, інтеграції складних операцій; однак мало змінюються ці параметри при виконанні завдань, які потребують використання досвіду, виявлення суттєвого і подібності, використання словарного запасу, стандартних схем рішень. Аналітико-синтетична діяльність мозку не зазнає грубих якісних змін, але її кількісні параметри (час виконання завдання, кількість виконаної роботи за одиницю часу) знижуються. Причому, перше помітне зниження відмічається в 40-50 років, потім ці параметри майже не змінюються, друге зниження настає приблизно в 75 років.

Ендокринна система: Гіпофіз. В аденогіпофізі в старечому віці розростається сполучна тканина, редукуються кровоносні капіляри. У паренхімі змінюється співвідношення клітинних елементів, що веде до зміни співвідношення між рівнями різних тропних гормонів. Підвищується рівень секреції гонадотропінів (особливо, ФСГ) і знижується рівень секреції ТТГ. Рівень секреції АКТГ і соматотропного гормона не змінюється. З віком в аденогіпофізі спостерігається нагромадження колоїду в ацинусах у значних кількостях, іноді навіть утворюються кисти. У нейрогіпофізі, крім потовщення капсули і дифузійного збільшення сполучної тканини, відзначене наростання кількості внутрішньоклітинного і позаклітинного пігмента ліпофусцину.

В епіфізі досить рано (незабаром після настання статевої зрілості) починаються вікові зміни. Спостерігається атрофія пінеалоцитів, йдуть процеси кальцифікації. Знижується рівень синтезу мелатоніну і зменшується амплітуда його добових коливань.

Відносна маса щитоподібної залози достовірно знижується. Спостерігається гетерогенність залозистих фолікулів; поява великих, розтягнутих густим колоїдом фолікулів, частіше на периферії залози. Змінюється величина і форма епітеліальних клітин, що вистилають фолікули,

вони втрачають кубічну форму, сплющуються, їх цитоплазма стає більш оксифільною. Колоїд більш світлий у дрібних фолікулах і дуже щільний, розтрісканий у великих. Зменшується кількість резорбційних вакуолей в ньому. Відбувається значне збільшення сполучної тканини. Ще однією особливістю щитоподібної залози людини є збільшення з віком лімфоїдних клітин, що відбиває особливості імунного стану організму і розглядається як прояв аутоімунних процесів. Знижується синтез тиреоїдних гормонів. Знижується здатність білків плазми крові зв'язувати тиреоїдні гормони; тому хоча загальна концентрація цих гормонів у крові падає, але концентрація вільних гормонів не змінюється. Зростає чутливість периферійних тканин до тиреоїдних гормонів.

Паращитоподібні залози в літньому і старечому віці багаті включеннями ліпідів у міжклітинній речовині. У паренхімі залоз відзначене значне збільшення оксифільних клітин із зернистою оксифільною цитоплазмою. Серед головних темних клітин у старих людей багато клітин з гіперхромними ядрами, великими глибчастими включеннями в цитоплазмі і зернами золотисто-жовтого пігменту. З віком частіше виявляється колоїд між головними, а також оксифільними клітинами. Маса паращитоподібних залоз з віком не змінюється, склероз у них не виражений.

Маса надниркових у людини знижується, починаючи з 50 років. Показано потовщення капсули. У віці 40-59 років зменшується товщина кори в цілому і її зон, що пов'язано зі зменшенням розміру клітин, з яких складаються ці зони і кількості суданофільних ліпідів. Змінюється співвідношення між зонами кори: збільшується відносний об'єм пучкової зони, настає інволюція клубочкової і сітчастої зон. В мозковій речовини надниркових вікові зміни практично не виражені. Рівень секреції мінералкортикоїдів (головним чином, альдостерону) знижується, хоча за рахунок підвищення чутливості організму до альдостерону і зниження інтенсивності його інактивації порушень мінерального обміну не спостерігається. Синтез глюкокортикоїдів або практично не змінюється, або

трохи знижується. Синтез статевих стероїдів падає в 2-3 рази і зникають статеві відмінності в їх синтезі.

Репродуктивна система: В репродуктивній системі настає клімактеричний період, який особливо виражений у жіночій репродуктивній системі. В цей час статеві залози атрофуються, знижується синтез статевих гормонів.

В сім'яниках старих людей збільшується кількість сполучної тканини. В сім'яних канальцях потовщується базальна мембрана, звужується їх просвіт, атрофується сперматогенний епітелій (там часто спостерігаються лише дрібні округлі сперматогонії). Зменшується кількість клітин Лейдіга; а тому значно знижується синтез андрогенів. Слід зазначити, що інтенсивність змін в сперматогенезі й ендокринній функції сім'яників дуже індивідуальна; часто високий рівень їх функціональної активності зберігається в глибокій старості. У чоловіків також часто спостерігається аденома передміхурової залози.

Яєчники з настанням клімактеричного періоду помітно атрофуються. Гістологічно в них виявляється склеротизована строма та багато фіброзних тіл. Кровоносні судини мають товсті гіалінізовані стінки. Інколи зустрічаються епітеліальні структури, фрагменти зародкового епітелію, ділянки розростання клітин, які свідчать про проліферативні зміни в яєчникові. Зменшується синтез естрогенів та зникає циклічний характер їх виділення.

Старіння клітин.

Як відомо, на основі клітинної теорії, всі живі організми (окрім вірусів) складаються з клітин. Тому, аналізуючи зміни в організмі людини і тварин при старінні, слід приділити велику увагу тим процесам, що розвиваються в клітинах при старінні.

Раніше вважалося, що процес старіння клітини виникає лише в умовах багатоклітинного організму, оскільки одноклітинні шляхом поділу можуть начебто необмежено довго підтримувати свою індивідуальність. Але останнім часом виявлені вікові зміни і в клітинах одноклітинних організмів. Крім того, у випадку поділів одноклітинних мова, по-суті, йде не про їх індивідуальне безсмертя, а про їх розмноження і потенційне безсмертя їх виду. А тому, на сьогоднішній день, вважається, що старіння виникло на самих ранніх етапах еволюції живого. Отже, процес старіння властивий окремим клітинам, незалежно від того, чи це одноклітинний організм, чи клітини пребувають в складі багатоклітинного організму.

Існує **взаємозв'язок між здатністю клітини до поділу, її диференціацією (спеціалізацією) і її старінням.** Висока диференціація клітин знижує її здатність до поділу. Втрата здатності до поділу веде до зниження можливостей суттєвого оновлення, що створює передумови для прискореного старіння таких клітин.

Коудрі так класифікує клітини (на основі взаємозв'язку між здатністю до поділу і розвитком старіння):

1) клітини, що існують від мітозу до мітозу (їх індивідуальний цикл короткий, тому виявити тут якісь процеси старіння не вдається);

2) клітини, які мають диференційований мітоз (наприклад, проеритроцити, в яких вдається прослідкувати ряд вікових змін);

3) спеціалізовані клітини, які можуть ділитися лише в особливих умовах (наприклад, клітини печінки, нирок, ендокринних залоз, в них є явні ознаки старіння);

4) високоспеціалізовані клітини, які втратили здатність до мітозу (в них спостерігаються найбільші прояви старіння).

Старіння клітин в складі багатоклітинного організму має ту особливість, що крім процесів, що розвиваються в клітинах самостійно, йдуть процеси, обумовлені регуляторними й трофічними впливами з боку всього організму. Тут можна виділити три групи клітин:

1) клітини, яким властиве первинне старіння, тобто, вони старіють, в основному, самостійно (нервові клітини, деякі сполучнотканинні клітини);

2) клітини, в яких старіння є поєднанням самостійних процесів і впливів з боку цілого організму (м'язеві клітини, клітини ендокринних залоз, нирок, печінки);

3) клітини, яким властиве вторинне старіння, тобто, опосередковане через регуляторні, трофічні та інші внутрішньоорганізменні впливи (наприклад, епітеліальні клітини).

Структурно-функціональні зміни в клітинах різних органів, звичайно, мають свої особливості, однак можна виділити ряд спільних рис.

У процесі старіння змінюється щільність ***цитоплазматичного*** матриксу клітини. В одних клітинах з'являється різко просвітлений цитоплазматичний матрикс із явищами гідратації, зменшенням кількості гранул РНК; в інших клітинах матрикс, навпаки, занадто ущільнений, з вогнищами некробіозу і деструкції.

Слід зазначити, що навіть в межах одного органа поряд з атрофічними змінами в одних клітинах і їх загибеллю, розвиваються гіпертрофічні зміни в інших клітинах (для компенсації функції органа). Зростає об'єм таких клітин. Збільшення об'єму клітини при цьому відбувається переважно за рахунок цитоплазми; ядро збільшується в меншій мірі, в результаті чого ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшується. Важливою компенсаторною реакцією є збільшення числа двоядерних і поліплоїдних клітин, що розглядають як активний стан клітин в умовах інгібування клітинного поділу.

Ядра клітин, поряд з деяким збільшенням об'єму, змінюють свою форму. Для ядер старих клітин характерна нерівна поверхня за рахунок численних інвагінацій ядерних мембран. Збільшення поверхні ядерних мембран, яке відбувається при цьому, розглядається як компенсаторний процес, що веде до збільшення площі контакту між ядром і цитоплазмою. При цьому нерідко розширюються ядерні пори. У ядрах збільшується частка

конденсованого хроматину (гетерохроматину), який розташовується в основному по периферії, і зменшується частка дифузного хроматину (еухроматину).

З віком змінюється структура ***хромосом***. В молекулах ДНК відбувається модифікація азотистих основ (найчастіше, метилювання). В структурі ДНП зменшується процент негістонових білків, а процентний вміст гістонів не змінюється або ж трохи зростає. Зростає ацетилювання цих білків, а ступінь метилювання в різних білках змінюється по-різному. Утворюються поперечні зшивки між ДНК і білками, особливо, негістоновими.

Швидкість реплікації ДНК з віком знижується. Це явище пов'язують зі зниженням активності ферментів, що беруть участь в реплікації, зі збільшенням кількості дефектних ферментів, зі зростанням кількості помилок в структурі ДНК.

З віком порушується система репарації ДНК. Вперше ця ідея була висловлена Александером наприкінці 60-х років XX ст.. Він вважав, що оскільки диференціація клітин пов'язана з припиненням їхніх поділів, то в таких постмітотичних клітинах поступово накопичуються помилки в ДНК, і це в кінцевому підсумку веде до порушення життєдіяльності й загибелі клітини. Ілдінг запропонував модель старіння, засновану на так званій диференційній репарації. Він вважав, що репарація пошкоджень може здійснюватись лише в транскрипційно активних ділянках ДНК, які доступні для репаруючих фермантів. Неактивні ділянки ДНК (а таких в диференційованій клітині більшість) репарують свої пошкодження значно менше. До поділу ці пошкодження можуть і не проявлятись, але при запуску реплікації ДНК цей процес стає порушеним, і, як наслідок, значно подовжується клітинний цикл і зростає число клітин з хромосомними аберраціями. Однак ряд дослідників не поділяють думки про зниження репарації з віком.

Знижується інтенсивність синтезу РНК, але, в першу чергу, знижується синтез рРНК, а синтез іРНК майже не змінюється.

Однією з постійних ознак процесу старіння клітини є морфологічні зміни ***мітохондрій***. Частина органелл має просвітлений матрикс, розширені проміжки між кристами, дискомплексовані кристи. Певний відсоток мітохондрій є значно зміненим у вигляді різкого набрякання, з руйнуванням крист і внутрішньої мітохондріальної мембрани, або ж з її спіралізацією та мієлінізацією; з'являються електронно-щільні мітохондріальні включення, руйнується зовнішня мембрана. Змінюються форма і розміри мітохондрій – поряд з органелами звичайних для клітини розмірів з'являються великі, іноді гігантські мітохондрії, що розглядається як компенсація редукції кількості органел, викликаної інгібуванням поділу мітохондрій.

У процесі старіння відбуваються зміни у вакуолярній системі клітини. У клітинах статичних популяцій спостерігається розширення цистерн гранулярної і гладенької ***ендоплазматичної сітки***, заповнення просвіту цистерн електронно-щільним вмістом, тубулярними структурами; відбувається зменшення кількості рибосом на мембранах, відзначаються зменшення кількості полісом і рибосом. У ***апараті Гольджі*** при старінні відбувається редукція, рексис, зменшення лінійної площі поверхні. Розширення цистерн апарату Гольджі й нагромадження в них рідких фракцій і електронно-щільних гранул розглядаються як результат застійних явищ, пов'язаних зі зниженням обмінних процесів між структурами апарату Гольджі й цитоплазмою клітини.

Досить постійною ознакою старіння клітин різних популяцій є збільшення кількості первинних ***лізосом***, які з'являються у великій кількості поблизу вогнищ деструкції і вільно в цитоплазмі. Відбуваються і якісні зміни лізосом – в них зростає кількість важкопереварюваних речовин, змінюється активність лізосомальних ферментів. Спостерігається зниження стабільності лізосомальних мембран, що приводить до вивільнення лізосомальних гідролаз і деструктивних змін у цитоплазмі клітин статичних популяцій, а також у печінці. Таким чином, участь лізосом у процесах старіння може бути обумовлена, по-перше, пошкодженням літичної активності всередині клітини

(надмірна аутофагія, витік гідролаз через ушкоджену мембрану лізосом); по-друге, виходом лізосомальних ферментів з клітини внаслідок зміни клітинної мембрани чи загибелі клітини, що веде до ушкодження сполучної тканини, судин, утворення колагену, продукування аутоантитіл; і, по-третє, порушенням літичної активності внаслідок блокування неперетравленими продуктами. Поряд з наростанням кількості первинних лізосом у клітинах у процесі старіння відбувається формування вторинних лізосом аутофагічного типу, а також залишкових тілець, що можуть брати участь у процесах перетравлення, поки не будуть цілком блоковані неперетравленими продуктами. Залишкові тільця, навантажені ліпофусцином, при старінні виявляються в зростаючій кількості в нейронах і гліальних клітинах, міокардіоцитах, гепатоцитах, клітинах ендокринних залоз, в остеобластах, остеоцитах, ендотеліальпих клітинах.

Деякі дослідники вважають, що зовнішня клітинна ***плазматична мембрана*** найбільш стійка в процесі старіння. Дійсно, зберігається неперервність клітинної мембрани, тому що порушення цілісності цієї мембрани веде до загибелі клітини. Однак у процесі старіння в зовнішній клітинній мембрані спостерігаються не тільки функціональні, а й структурні зміни. У ній виявлені осередкові ущільнення і потовщення. Крім того, виявляються структурні зміни, які свідчать про порушення її функції. Так, у ендотеліальних клітинах капілярів у процесі старіння спостерігається зменшення інтенсивності мікропіноцитозу і кількості мікроворсинок, а в гладком'язевих клітинах зменшується кількість нексусів.

Змінюється ***мембранний потенціал***, причому в різних клітинах по-різному. Мембранний потенціал майже не змінюється в м'язевих клітинах, гепатоцитах, мотонейронах спинного мозку і сенсомоторної області кори; трохи зростає – в кардіоміоцитах, гладком'язевих клітинах судин, ацинарних клітинах слинної залози. Однак в глибокій старості мембранний потенціал практично в усіх клітинах значно знижується. Знижується активність Na^+-K^+-АТФази, тому зменшується інтенсивність активного транспорту іонів

Na^+ і K^+ через плазмалему, і, як наслідок, в цитоплазмі зростає концентрація Na^+ й знижується концентрація K^+ і Cl^-. Зменшується кількість рецепторів та змінюється їх конформація (завдяки змінам мембранного мікрооточення), що веде до зниження чутливості клітини до біологічно активних речовин. Концентрація цАМФ та інших вторинних посередників не змінюється в стані спокою, однак зростає більшими темпами при зв'язуванні рецепторів із субстратом.

Інтенсивність ***біосинтезу білка*** в клітинах з віком теж знижується. причини цього явища ще до кінця не з'ясовані. Показано, що з віком падає активність фактора дисоціації рибосом на малу і велику субодиниці, що може бути причиною вікового зниження біосинтезу білка. За іншою версією, причиною може бути більш швидке руйнування поліА-фрагмента іРНК спеціальною РНКазою. Ще однією причиною може бути зниження рівня аміноацилювання тРНК. Падіння кількості рибосом і полісом в старості можуть бути ще однією причиною зниження синтезу білка. Крім зниження швидкості біосинтезу білка, можуть синтезуватися і білки з помилками.

Процеси антистаріння (вітаукта).

Одночасно з руйнуванням і деградацією, характерними для процесу старіння, в ході еволюції виникли й процеси, спрямовані на виживання й підвищення стійкості біологічних систем. Це механізми антистаріння, або вітаукта (від: vita – життя, auctum – збільшувати). Вперше на них звернув увагу видатний український вчений-геронтолог В.В. Фролькіс, який і запропонував термін "вітаукт".

Усі механізми вітаукта можуть бути розділені на дві групи: генотипові і фенотипові.

Генотипові механізми вітаукта генетично запрограмовані. До них відносяться системи репарації ДНК, система антиоксидантів, система

мікросомального окислення печінки та інші. Усі ці гепотипові прояви вітаукта зв’язані в єдиний процес, що забезпечує високий рівень надійності організму, його довгострокову адаптацію, і, як наслідок, значну тривалість життя.

Велике значенне в механізмі вікових змін мають також фенотипові механізми вітаукта, що виникають протягом життя в міру старіння. Вони мобілізуються в ході життєдіяльності організму завдяки процесам саморегуляції. Так, у старості знижується інтенсивність тканинного дихання в міокарді, і поряд з цим збільшується активність гліколізу, а також ступінь спряження окислювання і фосфорилювання в мітохондріях. У старості зменшується число мітохондрій, і поряд з цим з’являється значна кількість гіпертрофованих мітохондрій. У багатьох органах зменшується число клітин, частина з них атрофується, і поряд з цим у різних органах розвивається гіпертрофія і гіперфункція окремих клітин, активується більше число функціональних одиниць: нефронів, альвеол, капілярів, нейромоторних одиниць тощо. Істотно змінюється процес транспорту речовин через плазматичну і ядерну мембрани, і поряд з цим збільшується їхня площа, що сприяє підтримці транспортних систем плазмалеми на достатньому рівні. При старінні сила і працездатність скелетних м'язів зменшується, тому в роботу включаються додаткові групи м'язів. Слабшає нервовий контроль над клітинами й органами, однак підвищується їхня чутливість до ряду фізіологічно активних систем, у тому числі, до медіаторів. В умовах зниження синтезу ряду медіаторів у мозку послабляються процеси їхнього розпаду і зворотного захоплення терміналями. Зниження чутливості гіпоталамуса до глюкокортикоїдів (зворотний зв'язок) поєднується зі збільшенням чутливості до них гіпофіза. Зменшення змісту води в організмі викликає наростання секреції вазопресину. Компенсаторно підвищується секреція ряду гормонів гіпофіза. Зниження механічного запам'ятовування в старості компенсується збереженням і розвитком логічної пам'яті, змістовною організацією матеріалу, включенням великої кількості

аналізаторів, тощо. Подібних прикладів фенотипових проявів вітаукта можна привести багато.

Таким чином, до фенотипових проявів вітаукта відносяться: підвищення інтенсивності гліколізу, збільшення спряження окислювання і фосфорилюванмя в мітохондріях; активація ряду ферментів; посилення біосинтезу ряду білків; зниження активності ферментів розпаду деяких медіаторів і гормонів в умовах ослаблення їхнього синтезу; поява багатоядерності і поліплоїдії в клітинах; збільшення об'єму мітохондрій в умовах зниження їхнього числа; гіпертрофія і гіперплазія апарату Гольджі; гіперплазія ендоплазматичної сітки; збільшення поверхні плазматичних мембран; підтримка в багатьох клітинах незмінної величини мембранного потенціалу; гіперфункція ряду міокардіоцитів, нейронів, секреторних та інших клітин в умовах загибелі частини цих клітин; включення в діяльність у звичайних умовах більшого числа капілярів, альвеол, нейромоторних одиниць; підвищення чутливості до ряду гуморальних факторів та активація деяких місцевих механізмів саморегуляції в умовах послаблення центрального нервового контролю; зростання чутливості до гормонів та зниження інтенсивності їхнього трозпаду в умовах зниження їхнього синтезу і багато чого іншого.

Варто вказати на відносне значення багатьох фенотипових адаптацій, що виникають у ході старіння. Маючи адаптивне значення при здійсненні одного біологічного процесу, вони можуть порушувати інший; маючи пристосувальне значення на одному етапі старіння, вони можуть сприяти віковій патології на іншому.

В ході онтогенезу співвідношення між процесами старіння та антистаріння змінюється. Зміна співвідношення між процесами старіння й антистаріння (вітаукта) розділяє хід індивідуального розвитку на три періоди: прогресивний, стабільний, деградаційний. На першому (прогресивному) етапі онтогенезу (характерний для дитинства та статевого дозрівання) процеси вітаукта випереджають розвиток процесів старіння.

Тому надійність функціонування організму підвищується, досягаючи максимуму при настанні статевої зрілості. Потім встановлюється динамічна рівновага між процесами старіння та вітаукта – стабільний етап. В подальшому процеси старіння починають прогресувати інтенсивніше, і настає деградаційний етап.

Календарний та біологічний вік.

Старіння, як відомо, характеризується багатьма структурними і функціональними зсувами. Зі збільшенням кількості прожитих років (тобто, календарного віку) частота й вираженість цих зсувів зростає. Однак відомо, що дві людини одного й того ж календарного віку можуть суттєво відрізнятись по вираженості ознак старіння, тобто, має місце індивідуальна варіабельність темпу вікових змін. Це обумовлює необхідність розробки надійного показника міри постаріння індивіда.

Таким показником є біологічний вік. Його визначення є дуже важливим для геронтології. По-перше, на основі цього показника можна вирішувати ряд проблем соціальної геронтології (час припинення трудової діяльності, визначення функціональної придатності і т.п.). По-друге, в клінічній та експериментальній геронтології можна буде об'єктивно оцінювати ефективність заходів, спрямованих на зменшення проявів старіння.

Біологічний вік визначається на основі комплексної характеристики функціонального стану різних систем організму, а також,– оцінки його адаптаційних можливостей (зокрема, в ході підвищеної активності).

Вимоги до показників, які повинні використовуватись для визначення біологічного віку: 1) простота й абсолютна безпечність їх визначення в людини (біопсія і т.п. допускаються лише для експериментальних тварин); 2) різносторонність (оскільки вікові зміни розвиваються в різних органах і системах, і до того ж по-різному (гетерохронність, гетеротопність)); 3) ці

показники повинні якомога тісніше корелювати з календарним віком (найкращими параметрами визнано: систолічний тиск крові (коефіцієнт кореляції R=0,2-0,7), аудіометрія (R=0,4-0,7), життєва ємність легенів (R=0,4-0,8), час рухової реакції (R=0,3-0,5), м'язева сила кисті (R=0,2-0,5), акомодація ока (R=0,6-0,9), вібраційна чутливість (R=0,5-0,8)); 4) ці показники повинні суттєво змінюватись з віком, тобто, їх вікові коливання повинні бути значно більшими за індивідуальні коливання в особин одного віку. Потрібно також визначати ці параметри не лише в стані звичайного функціонування, а й використовувати функціональні навантаження, щоб оцінити адаптаційні можливості.

Суттєвою проблемою для визначення біологічного віку є відсутність чіткого еталону, вікової норми. Ще однією серйозною проблемою для визначення біологічного віку є розвиток з віком різних патологій.

Таким чином, біологічний вік – це одне з фундаментальних понять геронтології. Його визначення дасть змогу вивчати кількісні закономірності процесу старіння.

Теорії старіння.

На сьогоднішній день створено дуже багато (за даними деяких геронтологів – близько 300) теорій старіння. Але загальновизнаної теорії старіння, яка б задовільно пояснювала механізми розвитку старіння, так і не створено.

На сьогодні існує **два основних постулати** на причини старіння і смерті: 1) старіння є результатом невідворотного пошкоджуючого впливу факторів зовнішнього середовища та зсувів, які виникають в ході життєдіяльності організму; 2) старіння є генетично запрограмованим процесом. В ряді теорій робиться спроба поєднати ці два основних постулати.

Розглянемо **основні групи теорій старіння**.

Теорії зношування та розтрати. Це найбільш примітивні ***механістичні теорії***, які розглядали старіння як просте зношування клітин і тканин. Одним з перших таку теорію висунув Мопа (Maupas, 1888). Він стверджував, що організм по своїй суті є не більше, ніж механізмом, а всі механізми погіршуються і псуються внаслідок своєї діяльності.

Н. Рубнер (Rubner, 1908), виходячи з існування оберненої залежності між інтенсивністю обміну, енергією і тривалістю життя, висунув так звану ***енергетичну теорію старіння***. Відповідно до розрахунків Рубнера, кількість енергії на 1 кг маси тіла, яка може бути витрачена за все доросле життя, більш-менш постійна у всіх тварин. А тому, чим більш інтенсивно витрачається ця енергія, тим швидше помирає тварина. Наприклад, малі за розмірами тварини, які мають високе співвідношення поверхні тіла до його маси і тому витрачають більше енергії, помирають швидше.

Близькими до теорій зношування є ***теорії, які пов'язують старіння з розтратою протягом життя певних сполук***: гіпотетичного "життєвого фермента" (Bütscchli, 1882), "субстрату життя" (Тарханов, 1891), "запасу життєвої енергії" (Pflüger, 1890) тощо. Леб (Loeb, 1903–1908) вважав, що в кожному яйці є певні речовини, специфічні для кожного виду, які постійно руйнуються; руйнування цих речовин веде до настання старості і смерті; різниця в тривалості життя у різних видів тварин залежить від різниці в кількості цих речовин та швидкості їх руйнування.

Аутоінтоксикаційні теорії старіння. Вперше таку теорію висунув Мечніков у 1899–1907 роках. Він вважав, що старіння є результатом самоотруєння організму речовинами, які утворюються мікробами, що живуть в кишково-шлунковому тракті.

Пізніше теорію аутоінтоксикації перенесли на клітинний рівень, тобто, причиною старіння стали вважати переповнення клітин продуктами обміну речовин, які накопичуються в клітині або в позаклітинному просторі (наприклад, накопичення ліпофусцину).

На сьогоднішній день прихильники цієї теорії старіння рекомендують боротися з тим старінням, яке викликане аутоінтоксикацією організму, нормалізуючи мікрофлору кишково-шлункового тракту та проводячи періодичні процедури очищення організму від шлаків та інших шкідливих речовин (в тому числі, використовуючи ентеросорбенти).

Теорії, згідно яких старіння є результатом послаблення діяльності якоїсь системи чи органа. Широку популярність у XIX ст. – першій половині XX ст. набули теорії, які пов'язували старіння з первинним послабленням діяльності тієї чи іншої системи органів чи навіть окремого органа. Так, ще в 1889 році Деманж (Demange) вважав, що старіння настає внаслідок склерозу кровоносних судин; а склероз судин, в свою чергу, настає при алкоголізмі та ряді інших хвороб. Мюльман (1911–1927) пов'язував старіння з дегенерацією нервових центрів від голодання і пігментної атрофії нейроцитів. Мечніков вважав, що внаслідок самоотруєння організму, в першу чергу, страждають паренхіматозні тканини, що веде до розростання з віком сполучної тканини. Богомолець, навпаки, вважав, що першою дегенерує саме сполучна тканина. Він запропонував так звані органотропні цитотоксичні сироватки (в першу чергу, антиретикулярну) для позитивного впливу на організм в старості.

Багато таких теорій пов’язували старіння з послабленням роботи ***нейроендокринної*** системи. Ще Павлов, а пізніше й К. Чайлд та Г. Рібберт, пов'язували провідні механізми старіння зі змінами нервової діяльності. А.С. Догель думав, що перш за все вікових змін зазнає симпатичний відділ нервової системи. Ряд вчених пов'язували причини старіння з ендокринною системою. При цьому спочатку провідного значення надавалось діяльності тієї чи іншої конкретної залози (щитоподібної залози (А. Лоран (Lorand, 1910)), статевих залоз (С. Воронов (1933), Броун-Секар (Broun-Sequard, 1889), Е. Штейнах (Steinach, 1920)), наднирників (Сельє (Selye, 1950)), гіпофіза (Борисов, 1966; Еверіт (Everitt, 1976)), гіпоталамуса (Дільман, 1968–1976), епіфіза. Потім приходять на зміну погляди, згідно яких при старінні

змінюється функція не однієї якої-небудь залози, а вся нейроендокринна ситуація організму (Завадовський, 1941; Фролькіс, 1963–1975; Нікітін, 1977). Завадовський вважав, що віковий розвиток ніби "запрограмований" в ряді ендокринних ситуацій, які послідовно змінюють одна одну. Однак весь хід подій в процесі старіння не може бути зведений лише до недостатності нейроендокринної регуляції, яка розвивається з віком. А тому, нейроендокринні фактори можуть мати хоча й важливе, але не первинне, а вторинне значення у віковому розвиткові тваринних організмів.

Ще однією причиною старіння може бути розрегулювання ***імунної*** системи організму. Кемпбелл, Уорк, Барнетт (Campbell and Work, 1953; Burnet, 1959) вважають, що в генофонді організму репресований синтез антитіл на властиві цьому організмові білки. Старіння супроводжується дерепресією цих локусів хромосом, що веде до утворення антитіл на власні білки. Ще однією причиною може бути зростання з віком кількості "помилкових", дефектно-синтезованих білків. На ці білки виробляються антитіла, і тому виникають аутоімунні хвороби.

Клітинні теорії старіння. Ряд теорій виходять з того, що причиною старіння багатоклітинного організму є зміни на молекулярно-клітинному рівні. Мільман і Мак-Кей вважають, що старіння обумовлене диспропорцією між поверхнею клітини та її об'ємом, яка виникає по мірі росту клітини. Це, на їх думку, веде до порушення процесів живлення клітини і видалення з неї продуктів метаболізму. За версією Майнота така диспропорція виникає між ядром та цитоплазмою, оскільки з віком в клітинах змінюється ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

Нагорний розвивав теорію про старіння внаслідок затухання процесів самооновлення протоплазми. Він вперше у світі досить детально описав вікові зміни в клітинах.

Алісон (Allison, 1962) та Хохшилд (Hochschild, 1971) висунули ***лізосомальну теорію старіння*** про те, що старіння обумовлене зменшенням стійкості мембран лізосом, що веде до виходу лізосомальних ферментів і

"самоперетравлення" клітини.

Значного розвитку набули також теорії, згідно яких провідними в механізмах старіння є зміни, що відбуваються на молекулярному та міжмолекулярному рівнях організації клітини (**молекулярно-колоїдні теорії старіння**).

Одними із самих ранніх були теорії, які розглядали ***старіння як наслідок гістерезису колоїдів організму***. Якоюсь мірою цю теорію поділяв і Богомолець, який бачив у переливаннях крові засіб викликати "електроколоїдальні бурі" у протоплазмі клітин реципієнта, що могло б привести до флокуляції та подальшого самоперетравлення в клітинах міцел, що коагулювали.

За останні роки був створений ряд теорій старіння, які виходять із уявлення про наростання з віком ***зчеплення між макромолекулами протоплазми,*** у першу чергу, між білками та нуклеїновими кислотами, що приводить до песимальної структури їхніх комплексів та інактивації їхніх реактивних центрів.

З інших позицій підійшов до механізму виникнення поперечних зшивок у макромолекулах протоплазми Бйоркстен (Björksten, 1958, 1962). Він допускає переважне значення ***"зшивання" молекул білків за допомогою мікромолекул*** – ряду низькомолекулярних речовин, властивим тканинам, що виникають у процесі метаболізму. Особливо активними "сшивачами" Бйоркстен вважає хінони, дикарбонові кислоти циклу Кребса, ненасичені жирні кислоти і продукти їхнього розпаду, а також іони важких металів. Автор припускає, що цим факторам зчеплення білкових молекул протидіють в організмі специфічні речовини "розщеплення" (деполімеризації), найбільш активним з який він вважає дисульфіт натрію.

Важливою із цієї групи теорій є ***вільнорадикальна теорія***. Ця теорія виходить із відомого факту про утворення в процесі метаболізму в організмі вільних радикалів. Вони мають неспарений електрон і, як наслідок, високу реакційну здатність. Взаємодіючи з макромолекулами клітини (це веде до

інактивації цих макромолекул і неможливості ними нормально виконувати свої функції), безконтрольні вільні радикали можуть заподіяти серйозної шкоди клітинним структурам, зокрема, молекулам ДНК і РНК. Ця обставина робить їх важливим фактором біологічного старіння.

Один зі способів боротьби з тим старінням, яке викликане вільними радикалами,– застосування так званих антиоксидантів. Антиоксидантами називаються речовини, які нейтралізують дію вільних радикалів, наприклад, взаємодіючи з ними і в такий спосіб перешкоджають взаємодії вільних радикалів з важливими макромолекулами клітини. Антиоксидантні властивості проявляють каротиноїди, вітаміни Е та С, глютатіон та ряд інших речовин.

Генетичні теорії старіння. Ці теорії пояснюють процес старіння первинними змінами генетичного апарату клітини. Велику їх частину можна поділити на два основних варіанти. У першому випадку, вікові зміни генетичного апарату клітин розглядаються як спадково запрограмовані, у другому – як випадкові, обумовлені дією різних пошкоджуючих факторів. Таким чином, старіння може бути запрограмованим закономірним процесом, логічним наслідком росту і дозрівання, або результатом нагромадження випадкових помилок у системі збереження і передачі генетичної інформації.

До першої групи можна віднести генно-регуляторну, теломерну, фонтанну (редусомну) теорії. Згідно ***генно-регуляторної теорії*** старіння, по суті, є продовженням розвитку, протягом якого у визначеній закріпленій в еволюції послідовності включаються і виключаються різні ділянки генома. ***Теломерна теорія*** виходить з припущення, що ДНК-полімераза не може зчитувати молекулу ДНК в ході реплікації до кінця. Це веде до того, що при кожному поділі клітини хромосоми вкорочуються. Спочатку це не веде до порушення функцій клітини, оскільки на краях хромосоми знаходяться так звані теломерні ділянки, в яких відсутні кодуючі ділянки. Однак при надмірному вкороченні теломерних ділянок хромосоми (це стається після деякої кількості поділів клітини) починають втрачатися кодуючі ділянки, що

веде до порушення нормального функціонування клітини. У частини клітин (наприклад, статевих) синтезується спеціальний фермент – теломераза, яка добудовує краї кожної хромосоми, запобігаючи їх надмірному вкороченню. Здавалося б, вирішити проблему вічного життя просто: треба лише активувати ген теломерази в кожній клітині. Але такі клітини, як правило, зазнають ракового переродження. З іншого боку, вкорочення теломерних ділянок хромосом можна розглядати як молекулярний індикатор кількості поділів, але не старіння клітини.

До другої групи можна віднести мутаційну теорію старіння та теорію старіння внаслідок накопичення помилок. ***Мутаційна теорія*** виходить з того, що в ході життєдіяльності організму в його ДНК постійно відбуваються ушкодження. Ці ушкодження хоча й усуваються системою репарації ДНК, але не стовідсотково. Частина ушкоджень не репарується, що веде до порушення функціонування таких клітин. Теорія старіння ***внаслідок накопичення помилок*** акцентує увагу на лавиноподібному наростанні помилок при первинному ушкодженні гена або іРНК. Тобто, при ушкодженні ділянки ДНК з неї буде зчитано багато дефектних молекул іРНК. На основі кожної такої іРНК буде утворено багато молекул білка, які також виявляться дефектними. Такі дефектні білки не зможуть виконувати свої функції нормальним чином.

Ще одна теорія (***теорія накопичення мутацій***), яка може бути віднесена до еволюційно-генетичних теорій старіння, розглядає старіння як побічний продукт дії природного добору. Проти шкідливих мутацій в алелях, що проявляються у молодому віці, діє дуже сильний еволюційний тиск, тому що вони мають сильний вплив на ймовірність розмноження. А шкідливі мутації, що проявляються пізно в житті, у віці, до якого більшість популяції не доживає, будуть відчувати значно менший еволюційний тиск, тому що їх носії вже передали свої гени наступному поколінню і зменшення числа нащадків через ці мутації є незначним. Таким чином, ці гени поступово накопичуються в геномі популяції. В результаті, якщо створюються умови

довшої тривалості життя, ніж потрібно для передачі генів наступному поколінню, то ці гени починають проявляти свою дію і вести до старіння. Крім того, завдяки плейотропії такі гени можуть бути одночасно корисними на ранніх етапах онтогенезу і шкідливими на пізніх етапах. Наприклад, ген, який підвищує рівень фіксації кальцію в кістках буде корисним в молодості, оскільки це робить кістки міцнішими і знижує ймовірність переломів. Однак цей же ген в старості стає шкідливим, оскільки підвищена здатність до фіксації кальцію може вести до кальцифікації суглобів і збільшувати ймовірність розвитку остеоартрозу. Логічні наслідки з даної теорії: по перше, гени, які спричиняють старіння, не відсіюються, оскільки носії цих генів встигають передати їх наступному поколінню; по друге, щоб відсіяти ці гени і збільшити тривалість життя, потрібно, щоб їх негативний ефект переважав позитивний на етапі розмноження; по третє, чим на більш пізніх етапах розмножується особина, тим більше генів відсіюється і тим більшою має бути очікувана тривалість життя нащадків.

Теорії старіння внаслідок надмірної диференціації та спеціалізації. В основі цих теорій лежить відоме положення, що при спеціалізації та диференціації тканин відбувається збіднінння клітин поліпотентною недиференційованою і самовідтворюваною частиною протоплазми і їх перевантаження нездатними до репродукції високоспеціалізованими структурами, які підвищують функціональну потужність або структурну пристосованість клітини, але ведуть до втрати клітиною здатності до поділу, і тим самим, до повноцінного самовідтворення протоплазми. А оскільки в ході онтогенезу частка диференційованих клітин в організмі зростає, то це веде до погіршення його регенераційних можливостей, а значить і до старіння.

Адаптаційно-регуляторна теорія старіння. У відповідності з цією теорією, розробленою В.В. Фролькісом, старіння генетично не запрограмовано, але генетично детерміновано властивостями біологічних систем. Тобто, старіння є руйнівним, стохастичним (ймовірнісним) процесом, який розвивається в організмі з генетично запрограмованими властивостями.

Старіння є багатопричинним процесом, що викликається багатьма факторами, які накопичуються протягом всього життя індивіда. Це різні стреси, хвороби, активація вільнорадикального окислення і накопичення перекисних продуктів метаболізму, вплив ксенобіотиків, неповне виведення продуктів метаболізму, різні пошкодження від дії екзогенних факторів та інше. Старіння виникає в різних структурах клітини (мітохондріях, ядрі, мембранах тощо), в різних типах клітин. При старінні йде розладнання нейроендокринної та місцевої регуляції. Фролькіс вперше звернув увагу, що поряд зі старінням в організмі йдуть і різні компенсаторно-пристосувальні реакції, процеси антистаріння; і від співвідношення між процесами старіння та антистаріння залежить темп старіння даного індивіда. Негативним боком цієї теорії є її умоглядність і мала прогностична цінність (тобто, неможливість зробити на її основі якихось практичних рекомендацій).

Таким чином, не дивлячись на цінність багатьох вузьких спеціальних механізмів старіння, розкритих вищеописаними теоріями старіння на тому чи іншому рівні організації живої матерії, до цих пір так і не створено повноцінної дієвої теорії старіння. Але разом з тим, майбутня теорія старіння, мабуть, вбере в себе після відповідної критичної переробки і збагачення новими відкриттями багато чого з того, що є в сучасних теоріях старіння.

Тривалість життя
та експериментальні способи її продовження.

Видова тривалість життя змінюється в широкому діапазоні – від декількох годин до кількох десятків і навіть сотень, а зрідка – і тисяч років. Найменш тривалим є життя у бактерій та одноклітинних організмів; у них протягом доби може змінюватись декілька поколінь, а деякі живуть навіть кілька хвилин. У багатоклітинних тривалість життя набагато більша.

Однорічні рослини живуть один вегетаційний сезон, і гинуть, залишивши насіння. Листяні та хвойні дерева живуть, як правило, декілька десятків чи сотень років (береза, тополя, груша, вишня), а окремі види – більше 1000 років. В Африці зустрічаються баобаби з діаметром стовбура 8-9 м і висотою 40-60 м, вік яких становить більше 5000 років. На Канарських островах росло драконове дерево *Dracaena draco*, відоме ще з XV ст., з діаметром стовбура близько 16 м; в 1868 році це дерево було повалене бурею і його вік, підрахований за річними кільцями, виявився більшим 6000 років. І сьогодні на Канарських островах зустрічаються драконові дерева, вік яких оцінюють у 2500-3000 років.

У тварин тривалість життя, як правило, становить від кількох років до кількох десятків років. Хоча є дані про існування видів тварин з тривалістю життя понад 1000 років. Наприклад, виявлений вид губок *Anoxycalyx joubini*, вік якого може сягати до 10 тис. років. Якоїсь закономірності в тривалості життя залежно від систематичного положення виду прослідкувати не вдається; в кожній систематичній категорії зустрічаються як види з малою тривалістю життя, так і види "довгожителі". Щоправда, більші за розмірами тварини, як правило, живуть довше, ніж дрібні.

Так, серед жалких прісноводна гідра живе близько 1 року, а деякі види актиній – більше 60 років. Аскарида живе не більше 1 року, а широкий стьожак – до 30 років. Молюски ставковики живуть 4-5 років, а гігантська тридакна – більше 100 років. Серед риб камбала живе до 70 років, карпи і щуки – до 150 років, а морський бичок – 1 рік. Із амфібій ропухи живуть до 40 років, а жаби, тритони і саламандра – 5-15 років. Черепахи живуть до 175 років. Птахи: канарки та горобці – 15-20 років, голуби – 40-50 років, гуси – до 70 років, чайки (мартини) – 40-45 років, папуги – 90 років, круки – 70 років, страуси – 40 років, шуліки та орли – 100-120 років, соколи – 160 років. Серед ссавців, миші та щурі живуть до 3 років, коти – 9-10 років, собаки та вовки – 13-22 роки, коні – 20-40 років, слони – 80-90 років, бики – 25-30 років, вівці – 12-14 років, кози – 18-27 років.

Для людини середня тривалість життя коливається в різних регіонах Землі в межах 55-75 років для чоловіків і 60-80 років для жінок. Проте відомі випадки, коли тривалість життя значно перевищує 100 років.

Як бачимо, максимальна і середня тривалість життя можуть сильно відрізнятися. Очевидно, що максимальну тривалість життя ми не можемо брати за видову тривалість життя; оскільки до цього віку доживають лише поодинокі особини; і, крім того, якщо вважати старіння генетично запрограмованим процесом, то такі випадки є, скоріше за все, не нормою, а відхиленням від нормального ходу онтогенезу. Середня тривалість життя – це інтегральний параметр, на який впливає, наприклад, смертність в молодому віці; і, очевидно, він теж не може бути прийнятий за видову тривалість життя. За **видову тривалість життя** прийнято вважати вік, до якого доживає 80 % особин даного виду. Часом розрізняють також екологічну тривалість життя – вік, якого реально досягають особини даного виду в даних екологічних умовах.

Одним з перших факторів, за допомогою якого вдалося **підвищити тривалість життя**, була ***зміна температури***. Ще в 1917 році Леб і Нортроп показали, що тривалість життя дрозофіли можна збільшити в декілька разів, знижуючи температуру оточуючого середовища (зрозуміло, до певної розумної межі). Це пояснюється зниженням інтенсивності метаболізму у холоднокровних при зниженні температури, що призводить до зниження темпів розвитку, темпів розгортання програми онтогенезу. Однак виявилось, що зниження температури оточуючого середовища практично не впливає на тривалість життя теплокровних тварин. При зниженні температури оточуючого середовища інтенсивність метаболізму в них не тільки не зменшується, а, навпаки, як правило, зростає, оскільки потрібно витрачати більше енергії на підтримання температури тіла. Але є деякі цікаві факти. Виявилось, що тривалість життя в тих ссавців, які впадають в сплячку є вищою, ніж у ссавців з приблизно такими ж розмірами тіла, які не впадають в сплячку. Наприклад, летючі миші, які 3/4 доби і 1/3 року знаходяться в

стані сплячки, живуть 18-20 років, а звичайні миші – 3-4 роки (підраховано, що середня інтенсивність метаболізму в них відрізняється в 5-6 разів). Цілком можливо, що під час сплячки різко змінюється співвідношення між пошкоджуючими і відновлювальними процесами на користь відновних процесів, що веде до часткового оновлення накопичених при активній життєдіяльності пошкоджень і "омолодження" організму. Саме це спонукало науковців шукати способи для введення людини в стан сплячки (гіберенації). І якщо вірити даним літератури про те, що деякі люди впадали в так званий летаргічний сон, то ці пошуки не безпідставні. Підраховано, що навіть при зниженні температури тіла на 2-3 ºС тривалість життя може зрости в 2 рази; а при температурі рідкого азоту ті зміни, які відбуваються при кімнатній температурі за 1 сек., відбудуться за 30 трлн. років.

Ще одним фактором, за допомогою якого вдавалося підвищити тривалість життя, є ***обмеження харчування***. І що важливо, що на відміну від температури, цей фактор має великий вплив як на холоднокровних, так і на теплокровних тварин. Не зупиняючись на окремих експериментах, в цілому можна сказати, що ряд досліджень показали зростання тривалості життя при обмеженні калорійності раціону в цілому або ж по окремих його складових – білків, деяких амінокислот, жирів, мінеральних солей. Показаний вплив на основний обмін, на процеси репарації, на різні аспекти жирового, вуглеводного і мінерального обмінів, на нейроендокринну регуляцію. Однак чітко вказати механізми впливу обмеження раціону на тривалість життя на сьогодні неможливо; очевидно, що ці механізми дуже багатогранні. В розвинутих країнах світу приділяється велика увага виробництву здорової їжі. Наприклад, у США щорічно виробляється харчових продуктів, які сприяють укріпленню здоров'я і збільшенню тривалості життя, на суму 3 млрд. $. Різні підприємства, компанії, фірми виробляють сотні харчових добавок і медичних засобів, які на їх думку "сприяють підвищенню здоров'я, інтелекту і тривалості життя".

Третій напрямок – ***використання гормонів та інших біологічно***

активних речовин. Ще в 1889 році Броун-Секар повідомив про омолоджуючу дію витяжок із сім'яників. В 72-річному віці він зробив сам собі 8 ін'єкцій із настойки сім'яних залоз. У своєму щоденнику він записав: "На подив моїх асистентів, я можу тепер працювати годинами, не відчуваючи необхідності присісти. Без всяких труднощів і не думаючи про це, я можу підніматись сходами майже бігом, що я часто робив до 60-річного віку". На основі цих та подібних досліджень виникла теорія, що старіння пов'язане з віковою інактивацією статевих залоз. Потім стало зрозуміло, що "омолоджуючий" ефект від цих маніпуляцій короткочасний. Однак роботи в цьому напрямкові продовжувались і на роль залози, пов'язаної зі старінням предендували гіпофіз, гіпоталамус, епіфіз. Сьогодні омолоджуючий ефект намагаються отримати, використовуючи екстракти ембріональних тканин.

Однак не дивлячись на невдачі і деяку курйозність результатів таких досліджень, безсумнівним є той факт, що у ряду видів старіння і смерть можуть дійсно викликатись певними гормонами. Так, у прохідних лососевих риб одразу після нересту різко зростає концентрація гідрокортизону, що веде до швидкої деградації цих тварин і їх загибелі. У шовкової молі таку дію мають гормони екдізон та еклозин. Проте невідомо, чи є подібні механізми в тих тварин, у яких немає швидкої запрограмованої смерті.

Модулятори активності генів та конструювання нестаріючого геному: Ряд теорій старіння пов'язують цей процес з віковими змінами в генетичному матеріалі клітин. І якщо це справді так, то загальмувавши експресію так званих "генів старіння" і відвертаючи гальмування інших генів, в яких цей процес мав би закономірно розвинутись з віком, можна продовжити тривалість життя і навіть взагалі створити так званий "нестаріючий генотип" (такий, що процеси старіння в ньому не розвиваються). Це порівняно молодий напрямок, але дещо цікаве в цьому плані вже зроблено.

У гриба аскоміцета *Podospora anserina* тривалість життя ≈25 днів. В ході старіння у нього відбувається дезінтеграція кільцевої молекули

мітохондріальної ДНК. Невеликі її фрагменти у вигляді плазмідоподібних структур виходять у цитозоль, ампліфікуються тут і знову вбудовуються в мітохондріальний або ядергий геном. Причому якщо такі "плазміди" ввести в клітини молодого гриба, то в ньому швидко розвиваються процеси старіння і настає смерть. Було показано, що якщо загальмувати ці молекулярно-біологічні перетворення рядом чинників, то тривалість життя гриба значно подовжується.

Інші менш розроблені напрямки: 1) ***вживання антиоксидантів*** (виходячи з теорії, що в основі старіння лежать пошкоджуючі впливи вільних радикалів, які утворюються в результаті окисно-відновних реакцій, які відбуваються в організмі за участю O_2); 2) ***ентеросорбція*** (виведення шкідливих хімічних сполук екзогенного та ендогенного (внаслідок, наприклад, аутоінтоксикації) походження за допомогою сорбентів; сьогодні йде розробка вибіркових сорбентів, здатних виводити лише певні групи хімічних сполук); 3) ***використання ревіталізаторів*** (речовин, здатних частково або повністю відновлювати певні функції).

Питання для самоперевірки та контролю засвоєння знань.

1. Дайте визначення поняттю "старіння".

2. Що таке гетерохронність, гетеротопність, гетерокінетичність та гетерокатефтентність процесів старіння?

3. Індивідуальні, групові та територіальні особливості процесів старіння.

4. Що таке нормальне (фізіологічне) та патологічне старіння?

5. Що таке нормальне, передчасне та сповільнене старіння?

6. На які етапи можна поділити постембріональний онтогенез людини?

7. Основні тенденції морфологічних та фізіологічних змін органів та систем органів під час старіння організму.

8. Які системи органів піддаються найбільшим змінам при старінні організму людини?

9. Який існує взаємозв'язок між здатністю клітини до поділу, її диференціацією (спеціалізацією) і її старінням?

10. Перерахуйте основні варіанти старіння клітин у складі багатоклітинного організму.

11. Опишіть основні зміни ядра та генетичного матеріалу клітини при її старінні?

12. Які зміни відбуваються у цитоплазмі клітини при її старінні?

13. Які існують механізми вітаукта (антистаріння)?

14. Що таке біологічний і хронологічний вік? Як визначити біологічний вік?

15. Які основні групи теорій старіння можна виділити?

16. Що вважається видовою тривалістю життя?

17. Перерахуйте основні експериментальні способи продовження тривалості життя.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренокортикотропний гормон

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

Гн-РГ – гонадотропін-рилізінг гормон, гонадоліберин

ДНП – дезоксирибонуклеопротеїд

ДОФА – диоксифенілаланін

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛТГ – лютеотропний гормон, пролактин

ПІФ – пролактин-інгібуючий фактор

СТГ – соматотропін, гормон росту

Т3 – трийодтиронін

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ЦНС – центральна нервова система

ADAM – металопротеаза, що відщеплює внутрішньоклітинний домен Notch-білка

AGP – білок переднього градієнта

AKT (PKB) – протеїнкіназа B

APC – супресорний для пухлин білок APC (adenomatous polyposis coli)

Bcl-2 – антиапоптичні фактори родини Bcl-2

Bcl-X – антиапоптичні фактори родини Bcl-X

BDNF – мозковий фактор росту

BMP – білок BMP (bone morphogenetic protein)

BR-C – Broad-комплекс (група факторів транскрипції з цинковими пальцями)

CAM – молекули клітинної адгезії (cell adgesion molecules)

CaMKII – кальмодулін-залежна протеїнкіназа

CAP-23 – білок CAP-23

CAT – холін-ацетил-трансфераза

CD – CD-маркер (claster of differentiation)

cdks – циклін-залежні кінази

CK1 – протеїнкіназа CK1 (casein kinase 1)

CNTF – циліарний нейротрофний фактор

CTGF – фактор росту сполучної тканини

DAG – диацилгліцерол

DKK – Dickkopf-білки

Dsh – desert hedgehog (білок з родини сигнальних молекул Hedgehog)

dsx – продукт гена dsx (double-sex)

EBPα – підсилювач зв'язуючого протеїну альфа (enhancer binding protein alpha)

EcR – рецептор екдизону

EGF – епідермальний фактор росту

ErbB – ErbB-рецептори (рецептори для ростових факторів)

ErbB2/3 – комплекс ErbB2/3 (рецептор нейрегуліну-1)

ETH – гормон, що ініціює екдиз (процес скидання старої кутикули)

FGF – фактор росту фібробластів

GAP-43 – білок GAP-43 (growth associated protein 43)

G-CSF – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор

GDF – білок GDF (growth and differentiation factor)

GGF – гліальний фактор росту

Gli – білок Gli (glioma-associated oncogene)

GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор

GSK-3 – протеїнкіназа GSK-3 (glycogen synthase kinase-3)

GTP – гуанозинтрифосфат

HGF – фактор росту гепатоцитів

HGFA – активатор фактора росту гепатоцитів

HNF – фактор ядерної транскрипції гепатоцитів

Hox – гомеозисні гени (homeobox genes)

Hsp83 – білок-переносник комплексу Met-протеїн–ювенільний гормон у ядро

IGF – інсуліноподібний фактор росту

Ihh – indian hedgehog (білок з родини сигнальних молекул Hedgehog)

IP3 – інозитол-3-фосфат

JAK – janus кіназа

JH – ювенільний гормон

KCP – білок KCP (keilin/chordin-like protein)

KGF – фактор росту кератиноцитів

Kim-1 – молекула ураження нирок-1, трансмембранний білок надродини імуноглобулінів

Kr-h1 – Krüppel-гомолог-1

L1-CAM – родина молекул клітинної адгезії L1 (L1-like proteins cell adgesion molecules)

LAP – LAP-білок (latency-associated polypeptide)

Lef – фактор транскрипції Lef

MAG – мієліно-асоційований глікопротеїн

MAP – мітоген-активуюча протеїнкіназа

MAPK – протеїнкіназа, що активується мітогеном (mitogen activated protein kinase)

M-CSF – колонієстимулюючий фактор моноцитів

Meis – білок Meis

Met – Met-протеїн (рецептор для ювенільного гормона)

MIH – нейрогормон MIH (molt inhibiting hormone)

MIS – білок MIS (Muellerian inhibiting substance)

MMP – матриксна металопротеїназа

MRF – регуляторні м’язові фактори

mTOR – кіназа mTOR (mammalian terget of rapamycin)

mTOR-C1 – mTOR-кіназний комплекс 1

Myc – фактор транскрипції Myc

Myf-5 – мітогенний фактор 5

NCAM – молекули адгезії нервових клітин

NF-κB – білковий комплекс NF-κB (nuclear factor kappa-chain-enhancer of activated B-cells)

NGF – фактор росту нервів

NICD – внутрішньоклітинний домен Notch-білка (Notch intracellular domain)

Notch – Notch-білок (трансмембранний рецептор)

NRG1 – нейрегулін-1

Nrp-1– білок нейроліпін-1

NT – нейротрофін

Numb – білок Numb

OCT 3/4 – транскрипційний фактор OCT 3/4 (octamer-binding transcription factor 3/4)

Omgp – олігодендроцитний мієліновий протеїн

PAR-1 – протеїнкіназа PAR-1

Pax-7 – фактор транскрипції Pax-7

PDGF – фактор росту тромбоцитів

PETH – гормон, що ініціює преекдиз

PHF – фактор часткової гепатектомії

PI3K – фосфоінозитид-3-кіназа

PLC – фосфоліпаза С

pRb – білок ретинобластоми 1

Prod-1 – поверхневий рецептор для AGP

PTEN – фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog)

RANK – білок RANK (receptor activator of nuclear factor κB)

RANKL – ліганд RANK

RAR – рецептори ретиноєвої кислоти

Ras – Ras-білки (родина малих G-білків)

RBP-Jκ – білок RBP-Jκ (recombination signal biding protein for immunoglobulin

kappa J region)

Rho – ρ-фактор, ρ-білок

Runx-1– транскрипційний фактор Runx-1

RXR – Х-рецептори ретиноєвої кислоти

SCF – фактор стовбурових клітин

Shh – sonic hedgehog (білок з родини сигнальних молекул Hedgehog)

SLAM – сигнальна молекула активації лімфоцитів

Smad – Smad-білки (small "mothers against decapentapletic")

Sox – Sox-гени

STAT – білки STAT (signal transducers and activators of transcription)

Sxl – продукт гена Sxl (Sex-lethal)

Tcf – фактор транскрипції Tcf

TDF – тестостерон-детермінуючий фактор

TGF-α – трансформуючий фактор росту α

TGF-β – трансформуючий фактор росту β

TR – тиреоїдні рецептори

tra – продукт гена tra (sex-transformer)

Trk – рецепторна тирозинкіназа

Usp – білок Ultraspiracle

VEGF – васкулярний фактор росту ендотеліоцитів

Wnt – сигнальний шлях Wnt (Wingless + Int-1)

YAP1 – транскрипційний коактиватор YAP1 (yes-associated protein 1)

ЛІТЕРАТУРА

1. Лисенко М.В., Бойко В.І., Замазій М.Д. Анатомія і фізіологія сільськогосподарських тварин.– Київ: Лібра, 1999.
2. Луньова І.І. Ріст і розвиток людини: курс лекцій.– К., 2018.
3. Мина М.В., Клевезаль Г.В. Рост животных.– М.: Наука, 1976.
4. Омельковець Я.А., Сологор К.А., Білецька М.Г., Лихотоп Р.Й., Пикалюк В.С. Порівняльна анатомія хребетних тварин.– Луцьк: Вежа, 2003.
5. Серебряков В.В., Трохимець В.М., Мякушко С.А., Алексієнко В.Р., Лопарев С.О. Зоологія хордових.– К.: ВПЦ «Київський університет», 2020.
6. Слободян Л.М. Ріст і розвиток людини.– Тернопіль: ТДМУ, 2008.
7. Тарасюк В.С., Титаренко Н.В., Андрієвський І.Ю., Паламар І.В., Титаренко Г.Г. Ріст і розвиток людини.– К.: Медицина, 2008.
8. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение, эволюция и продление жизни.– Київ: Наукова думка, 1992.
9. Худий О.І., Васіна Л.М., Худа Л.В. Біологія індивідуального розвитку: лабораторний практикум.– Чернівці: Рута, 2007.
10. Чайченко Г.М., Цибенко В.О., Сокур В.Д. Фізіологія людини і тварин.– К.: Вища школа, 2003.
11. Щербак Г.Й., Царичкова Д.Б., Вервес Ю.Г. Зоологія безхребетних.– у 3 книгах.– К.: Либідь, 1995.
12. Щербак Г.Й., Царичкова Д.Б. Зоологія безхребетних.– К.: ВПЦ «Київський університет», 2008.
13. Belles X. The metamorphosis of insects and their regulation. // Comptes Rendus Biologies.– 2019.– Vol. 342, № 7-8.– P. 254-256.
14. Beltran R.S., Burns J.M., Breed G.A. Convergence of biannual moulting strategies across birds and mammals. // Proc. R. Soc. B.– 2018.– Vol. 285.– article № 20180318.– P. 1-10.
15. Björklund M. Cell size homeostasis: Metabolic control of growth and cell

division. // Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research.– 2019.– Vol. 1866, № 3.– P. 409-417.

16. Bolander F.F. Nonclassical Endocrinology. / in: Molecular Endocrinology, 3th edition, 2004.
17. Brown D.D., Cai L. Amphibian metamorphosis. // Developmental Biology.– 2007.– Vol. 306, № 1.– P. 20-33.
18. Carlson B.M. The principles of regenerative biology.– Elseiver Academic Press, 2007.
19. Chang E.S., Mykles D.L. Regulation of crustacean molting: A review and our perspectives. // General and Comparative Endocrinology.– 2011.– Vol. 172, № 3.– P. 323-330.
20. Gilbert S.F. Developmental Biology, 6th edition.– Sunderland: Sinauer Associates, 2000.
21. Jindra M., Bellés X., Shinoda T. Molecular basis of juvenile hormone signaling. // Current Opinion in Insect Science.– 2015.– Vol. 11.– P. 39-46.
22. Lloyd A.C. The regulation of cell size. // Cell.– 2013.– Vol. 154, № 6.– P. 1194-1205.
23. Lombard D.B., Miller R.A., Pletcher S.D. Biology of aging and longevity. / in: Halter J.B., Ouslander J.G., Studenski S., High K.P., Asthana S., Supiano M.A., Ritchie C. eds. Hazzard's geriatric medicine and gerontology, 7e edition.– New York: McGraw-Hill, 2017.
24. Mattson P. Regeneration – present and future.– Macmillan Publishing Company, 1982.
25. Norris D.O., Carr J.A. Vertebrate Endocrinology, 5th edition.– Elsevier Academic Press, 2013.
26. Schmidt-Nielsen K. Why is animal size so important?– Lomdon: Cambridge University Press, 1987.
27. Sharvit L., Gutman D., Adwan H., Vered R., Atzmon G. Genetics of age-dependent human disease. / in: Halter J.B., Ouslander J.G., Studenski S., High K.P., Asthana S., Supiano M.A., Ritchie C. eds. Hazzard's geriatric medicine

and gerontology, 7e edition.– New York: McGraw-Hill, 2017.

28. Stocum D.L. Foundations of regenerative biology and medicine.– Bristol: IOP Publishing, 2018.
29. Stocum D.L. Regenerative biology and medicine, 2nd edition.– London: Elsevier, 2012.
30. Styne D. Growth. / in: Gardner D.G., Shoback D. (eds.). Greenspan's basic and clinical endocrinology, 10e edition.– New York: McGraw-Hill, 2018.
31. Vadia S., Levin P.A. Growth rate and cell size: a re-examination of the growth law. // Curr. Opin. Microbiology.– 2015.– Vol. 24.– P. 96-103.
32. Ventura T., Palero F., Rotllant G., Fitzgibbon Q.P. Crustacean metamorphosis: an omics perspective. // Hydrobiologia.– 2017.