

ГИСТОЛОГИЯ

2-е издание



УМО ВО
РЕКОМЕНДУЕТ

 **Юрайт**
издательство
biblio-online.ru

Т. Е. Золотова, И. П. Аносов

ГИСТОЛОГИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ

2-е издание, исправленное и дополненное

*Рекомендовано Учебно-методическим отделом высшего образования в качестве
учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся
по естественнонаучным направлениям*

**Книга доступна на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru,
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»**

Москва • Юрайт • 2021

УДК 611.018(075.8)

ББК 28.70я73

3-81

Авторы:

Золотова Татьяна Евгеньевна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова;

Аносов Иван Павлович — доктор педагогических наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека и животных химико-биологического факультета Мелитопольского государственного педагогического университета имени Б. Хмельницкого.

Рецензенты:

Шульговский В. В. — доктор биологических наук, профессор кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова;

Алиева И. Б. — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Золотова, Т. Е.

3-81 Гистология : учебное пособие для вузов / Т. Е. Золотова, И. П. Аносов. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2021. — 278 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-07283-9

В учебном пособии рассмотрены вопросы строения, функции и происхождения эпителиальных тканей, тканей внутренней среды, мышечной и нервной тканей. Приведены сведения о строении клетки и ранних этапах индивидуального развития организма человека.

Соответствует актуальным требованиям Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования.

Для студентов высших учебных заведений, обучающихся по естественнонаучным направлениям.

УДК 611.018(075.8)

ББК 28.70я73

Оглавление

Предисловие	4
Введение	5
Глава 1. Основы общей цитологии	8
Глава 2. Индивидуальное развитие организмов	83
Глава 3. Эпителиальные ткани	111
Глава 4. Ткани внутренней среды	137
Глава 5. Мышечные ткани	222
Глава 6. Нервная ткань	239
Рекомендуемая литература	275
Новые издания по дисциплине «Гистология» и смежным дисциплинам	278

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-534-07283-9

© Золотова Т. Е., Аносов И. П., 2002

© Золотова Т. Е., Аносов И. П., 2017,
с изменениями

© ООО «Издательство Юрайт», 2021

Предисловие

В настоящем учебном пособии кратко изложен курс гистологии. Гистология включает в себя две части: общую гистологию, изучающую закономерности строения и функционирования тканей, и частную гистологию, или микроскопическую анатомию органов животных. Четко определить границы между этими разделами трудно. В основном книга посвящена проблемам общей гистологии, но при изложении материала описаны также и элементы частной гистологии.

Издание содержит сведения о механизмах развития и регенерации тканей, взаимодействии клеток, регуляторных механизмах, обеспечивающих структурную и функциональную целостность организма.

Учебное пособие состоит из шести глав, в которых рассмотрены вопросы строения, функции и происхождения эпителиальных тканей, тканей внутренней среды, мышечной и нервной тканей. Приведены сведения о строении клетки и ранних этапах индивидуального развития организма человека.

Пособие предназначено для студентов высших учебных заведений, обучающихся по естественнонаучным направлениям, а также медиков, психологов, научных работников, работников смежных специальностей.

В результате изучения дисциплины студент должен:

знать

- строение клетки, как структурно-функциональной единицы всего живого;
- особенности развития и регенерации тканей животных и человека;
- закономерности развития и регенерации тканей;
- адаптацию тканей к действию различных биологических, физических, химических и других факторов;

уметь

- выявлять взаимодействие и взаимосвязь тканевых структур в целостном организме;
- определять функциональное состояние клеток и тканей;
- объяснять физиологические механизмы работы различных тканей животных и человека;

владеть

- гистологической терминологией;
- навыками работы с микроскопом и гистопрепаратами.

Введение

Предмет, задачи и значение гистологии

Место гистологии среди биологических и медицинских наук

Гистология (от греч. *histos* — ткань и *logos* — учение) — наука о строении, развитии и жизнедеятельности тканей — изучает организм человека и животных на тканевом уровне организации жизни.

Ткань — это филогенетически обусловленная элементарная система клеток и образуемых ими межклеточных структур, объединенная общим строением, функцией и камбиальностью, т. е. развитием. Тканям присущи все общебиологические закономерности, свойственные живой материи: дискретность, обмен веществ и энергии, регистрация сигналов из окружающей среды и способность отвечать на них, рост, развитие, самовоспроизведение, способность к саморегуляции и другие. Одновременно ткани характеризуются собственными особенностями строения, развития и жизнедеятельности, которые будут подробно освещены в последующих главах учебника.

Гистология зародилась в глубине морфологии человека. Ее основоположником считают французского анатома и физиолога Мари Франсуа К. Биша (1771—1802). В своих анатомических исследованиях он обратил внимание на разнообразную текстуру различных слоев органов и структур человеческого организма. В то время микроскоп был еще несовершенным прибором, и Биша не использовал его в своих исследованиях. Тем не менее, этот блестящий молодой ученый по праву считается первым гистологом, потому что он ввел понятие «ткань», дал определение тканей, описал и дал названия более чем двадцати их типам. В 1801 году вышла книга Биша о тканях человека, в которой он предложил их первую классификацию и рассматривал ткани как единые целостные системы организма.

Дальнейшее становление и развитие гистологии связано с развитием микроскопии. Была открыта и описана клетка. Сформулированная Т. Шванном в 1839 году клеточная теория установила единство организации и общность происхождения живых существ и стала методологической основой новой молодой науки — гистологии. Длительный описательный период в развитии гистологии накопил разнообразные данные о микроскопическом строении органов человека и многоклеточных животных. Во второй половине XIX века на развивающуюся гистологию оказали мощное влияние крупные биологические открытия: эволюционные идеи Ч. Дарвина и А. Уоллеса, теория заро-

дышевых листков А. О. Ковалевского и И. И. Мечникова, закон зародышевого сходства К. Бэра, биогенетический закон Ф. Мюллера и Э. Геккеля, закон необратимости эволюции Л. Долло и многие другие. Таким образом, прочно утвердился филогенетический и онтогенетический подход к изучению гистологических объектов. Он остается актуальным и до настоящего времени. Понятия «клетка», «ткань», «организм» рассматриваются не как отдельные категории, а исключительно в их эволюционном единстве и динамике онтогенетических взаимоотношений.

Накопленные данные о микроскопическом строении тканей и органов позволили в середине XIX века создать новую классификацию тканей. В 1857 году немецкий гистолог Франц Лейдиг предложил разделить ткани по физиологическому принципу на четыре основные группы:

- 1) *эпителиальные ткани*;
- 2) *соединительные ткани и кровь*;
- 3) *мышечные ткани*;
- 4) *нервная ткань*.

Были предложены и другие классификации тканей. Однако именно классификация тканей по Лейдигу выдержала испытание временем, а важные открытия в области эволюционной гистологии и эмбриологии подтвердили ее органичность.

Закон параллельных рядов тканевой эволюции А. А. Заварзина (1934) и работы Н. Г. Хлопина (1934, 1940) по дивергентной эволюции четко обозначили три наиболее важных момента в построении естественной классификации тканей: исторический (то есть, фило- и онтогенетический), морфологический и функциональный — и обосновали правильность деления тканей на четыре группы.

Эти группы тканей выполняют в организме общие функции: *пограничность* (эпителии), *создание постоянства внутренней среды* (ткани внутренней среды), *восприятие, передача и анализ раздражений* (нервная ткань) и *движение* (мышечная ткань).

Каждый из этих четырех типов тканей включает несколько подтипов и разновидностей, которые специализируются на выполнении конкретных функций в пределах единой общей функции, характерной для данного тканевого типа. В составе разновидностей тканей выделяются и более мелкие системы — клеточные популяции, объединенные общими механизмами регуляции, конкретной частной функцией и происхождением.

Курс гистологии включает в себя учение о клетке — *цитологию*, учение о зародышевом развитии организма — *эмбриологию*, биологию тканей — *общую гистологию* и микроскопическую анатомию органов — *частную гистологию*.

Гистология неразрывно связана с цитологией, поскольку микроскопическое строение тканей требует правильных представлений о строении и функциях тканеобразующих единиц — клеток. Изучение гистологии необходимо начинать с подробного рассмотрения строения клетки,

закономерностей ее жизнедеятельности и взаимоотношений между элементами многоклеточных структур — тканей.

Всесторонняя оценка свойств и функций тканей требует понимания их происхождения, источников и закономерностей развития в онтогенезе. Многоклеточный организм образуется из зиготы и проходит ряд последовательных стадий развития и клеточной дифференцировки, которые приводят к образованию тканей и органов. Поэтому изучение основ эмбриологии является непременным условием успешного овладения гистологическими знаниями.

Объединение гистологии, цитологии и эмбриологии в один предмет отражает внутренние естественные связи между ними. Эти тесно связанные между собой биологические дисциплины используют общие понятия и терминологию, позволяют комплексно изучить строение, функции и развитие целостного организма на разных уровнях его организации (молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном).

Современная гистология широко использует достижения биохимии, физики, математики, анатомии и физиологии человека, медицины, зоологии. Сегодня это интенсивно развивающаяся экспериментальная медико-биологическая наука. Она занимается разработкой таких важнейших проблем, как исследование закономерностей гистогенеза, дифференцировки и регенерации тканей, сигнальных межклеточных взаимодействий, возрастных изменений и адаптаций клеток и тканей к воздействию различных факторов среды, исследование детерминации и морфогенеза, изучение регуляции этих процессов со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Актуальным остается сравнительно-эволюционное направление в развитии гистологии. Обширный раздел *патологической гистологии* изучает развитие заболеваний на тканевом и клеточном уровне. Это перспективное направление является не только научной основой клинической диагностики, но и позволяет экспериментально разрабатывать методы терапии и профилактики многих заболеваний, находить подходы для целенаправленного и эффективного влияния на функции клеток и тканей.

Гистология имеет свой специальный гистологический язык, содержащий огромное количество терминов. Классическая гистологическая номенклатура базируется на латинских и древнегреческих названиях исследуемых объектов. Современный гистологический словарь расширяется быстрыми темпами, в основном за счет английских и французских названий изучаемых объектов и процессов, с ними происходящих. В нашем руководстве все гистологические термины подробно разъясняются. Надеемся, что это облегчит студентам изучение материала.

Глава 1

ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ЦИТОЛОГИИ

Современная цитология (от греч. *kytos* — клетка и *logos* — учение) широко использует достижения научного прогресса. Она превратилась в самостоятельную экспериментальную науку, которая изучает строение и функции клеток, процессы их самовоспроизведения, репарации¹ и приспособления к условиям среды, а также строение и функции отдельных клеточных компонентов.

История цитологии своими корнями уходит к середине XVII века, к тому времени, когда был изобретен первый микроскоп. Термин «клетка» ввел английский естествоиспытатель Роберт Гук в 1665 г. для описания структурных единиц тканей пробки, которые он наблюдал с помощью системы увеличительных линз. Далее последовал достаточно длинный описательный период. В это время многие ученые публиковали описания различных клеток и тканей растений и животных. Было открыто ядро в животной клетке (Ян Пуркинье, 1825) и в растительной клетке (Роберт Броун, 1831). В 1838 году немецкий ботаник Матиас Шлейден сделал первые шаги к раскрытию и пониманию роли клеточного ядра. Все эти многочисленные наблюдения и открытия, работы М. Шлейдена, а также результаты собственных исследований позволили немецкому физиологу Теодору Шванну открыть единый принцип клеточного строения, роста и развития растений и животных, сформулировать клеточную теорию (1839).

В современном изложении клеточная теория — это общепризнанное обобщение наших представлений о единстве клеточной организации и происхождения всех живых организмов, которое включает в себя четыре основных положения (по Ю. С. Ченцову, 1995):

- 1) клетка — элементарная единица всего живого;
- 2) клетки разных организмов гомологичны² по своему строению;
- 3) размножение клеток происходит путем деления исходной клетки (клетка от клетки);
- 4) многоклеточные организмы — это сложные ансамбли клеток, объединенные в целостные, интегрированные системы тканей и орга-

¹ Репарация (от лат. *reparatio* — восстановление) — процесс восстановления поврежденной природной (нативной) структуры.

² Термин «гомологичность» (от греч. *homologia* — соответствие, согласие) означает сходство по коренным свойствам, обусловленное филогенетическим родством, и отличия по второстепенным.

нов, соподчиненные и связанные между собой межклеточными, гуморальными и нервными формами регуляции.

Клетка несет в себе полную характеристику жизни, поэтому дать определение клетке — это значит дать определение жизни. С точки зрения современной цитологии «клетка — это ограниченная активной мембраной, упорядоченная, структурированная система биополимеров (белков, нуклеиновых кислот и др.) и их макромолекулярных комплексов, участвующих в совокупности метаболических и энергетических процессов, осуществляющих поддержание и воспроизведение всей системы в целом» (Ю. С. Ченцов, 1995).

Все ныне живущие организмы имеют два типа клеточной организации: клетки без структурно оформленного ядра называются **прокариотическими** (от лат. *pro* — перед, раньше и греч. *karyon* — ядро, т. е. «доядерные») и клетки, имеющие ядро, отделенное от цитоплазмы ядерной оболочкой, называются **эукариотическими** (от греч. *eu* — истинный и *karyon*). Считается, что сравнительно просто устроенные прокариоты похожи на те первичные организмы (*пробионты*, или, как их сейчас называют, *прогеноты*), которые появились на Земле приблизительно 3,5 миллиарда лет назад.

Наши представления о современных организмах и их молекулярном строении дают основания думать, что появлению первой прародительской клетки должны были предшествовать по меньшей мере три основных события: 1) формирование внешней липидной мембраны, отграничившей внутреннюю среду первичной клетки от внешней; 2) возникновение информационных биополимеров, РНК и ДНК (см. далее), способных к самоудвоению; 3) появление механизма, с помощью которого нуклеиновые кислоты направляли бы синтез белков.

Приблизительно 1,5 миллиарда лет назад возникли организмы с более высоким уровнем клеточной организации, имеющие строение современных эукариот. Современные прокариоты (бактерии, сине-зеленые водоросли) и эукариоты (все остальные организмы, составляющие многообразие животного и растительного мира) имеют целый комплекс существенных различий (табл. 1).

Таблица 1

Основные различия между прокариотическими и эукариотическими организмами

	Прокариоты	Эукариоты
Представители	Бактерии и синезеленые водоросли (цианобактерии)	Протисты, грибы, растения и животные
Размеры клеток	1—10 мкм	10—100 мкм
Ядро	Ядра нет, есть его аналог — нуклеоид (часть цитоплазмы, содержащая ДНК)	Имеют ядро — вместилище клеточного генома, ограниченное от цитоплазмы ядерной двумембранной оболочкой

	Прокариоты	Эукариоты
ДНК	Кольцевые молекулы ДНК, расположенные в цитоплазме	Гигантские линейные молекулы ДНК ассоциированы с ядерными белками и локализованы в ядре, во время деления компактизуются в хромосомы (см. в тексте). ДНК синтезируется в ядре
Геном (совокупность всех генов организма)	Все гены локализованы в одной кольцевой молекуле ДНК (хромосоме)	Геном локализован в строго определенном видоспецифическом наборе хромосом
РНК и белки	ДНК, РНК и белки синтезируются в едином пространстве	Синтез РНК и белков разобщен: РНК синтезируется в ядре, белки — в цитоплазме
Органеллы цитоплазмы	Мембранных органелл нет Немембранные органеллы: рибосомы (70S)	Двумембранные органеллы: митохондрии и пластиды; одномембранные: эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, вакуоли; немембранные органеллы: рибосомы (80S), цитоскелет
Деление клеток	Бинарное деление	Митоз Мейоз при образовании гамет
Способность к экзо- и эндоцитозу	Не характерна	Характерна
Клеточная организация	Преимущественно одноклеточные организмы	Преимущественно многоклеточные организмы с клеточной дифференцировкой. Формируются ткани

Эукариотические клетки характеризуются необычайным структурным и функциональным разнообразием. Это объясняется тем, что в сложных многоклеточных организмах происходит специализация клеток, распределение функций между их различными типами, составляющими ткани и органы. Только у высших позвоночных животных выделяют 200 четко различимых клеточных типов.

В то же время все клетки имеют общий принцип строения и обязательный набор структур, обеспечивающий процессы жизнедеятельности и воспроизведения. Это определяет гомологичность всех живых клеток.

Рассматривая эукариотическую клетку как элементарную живую систему, можно выделить ее структурно-функциональные компоненты (рис. 1):

ядро — важнейшая внутриклеточная структура, обеспечивающая сохранение, воспроизведение и реализацию генетической информации;

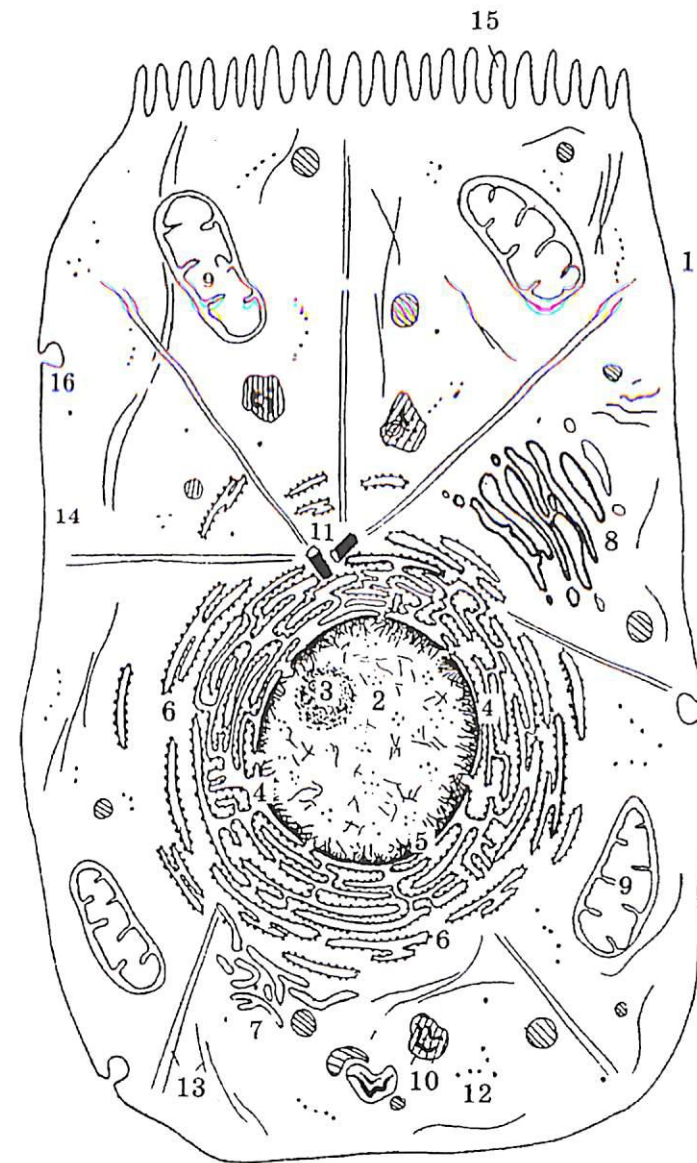


Рис. 1. Строение животной клетки:

- 1 — плазматическая мембрана; 2 — ядро; 3 — ядрышко; 4 — ядерная оболочка; 5 — ядерная пора; 6 — гранулярный эндоплазматический ретикулум; 7 — агранулярный эндоплазматический ретикулум; 8 — аппарат Гольджи; 9 — митохондрия; 10 — лизосома; 11 — диплосомы (пара центриолей) и микротрубочки centrosферы; 12 — рибосомы; 13 — волокна цитоскелета; 14 — цитозоль; 15 — микроворсинки; 16 — пиноцитозный пузырек

внешняя клеточная мембрана (плазмалемма) — рецепторная, барьерная и транспортная система клетки;

гиалоплазма — система внутриклеточного промежуточного обмена;

вакуолярная система клетки, включающая эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, транспортные пузырьки и секреторные

вакуоли — это аппарат синтеза и внутриклеточного транспорта белков, липидов и полисахаридов; различные типы лизосом составляют аппарат внутриклеточного переваривания;

митохондрии — система энергообеспечения;

цитоскелет — система, организующая цитоплазму клетки и обеспечивающая механизм движения, т. е. опорно-двигательная система клетки;

пластиды — система фотосинтеза у растений.

Все эти клеточные системы функционируют в тесной взаимосвязи. Входящие в их состав постоянные структуры выполняют в клетке конкретные функции и называются **органеллами**, или **органоидами**.

Плазмалемма

Плазмалемма (от греч. *plasma* — вылепленное, оформленное и *lemma* — кожица, скорлупа), или *внешняя клеточная мембрана*, *плазматическая мембрана*, *цитолемма*, окружает клетку, отделяет ее содержимое от внешней среды и обеспечивает связь с внеклеточной средой.

Основными функциями плазмалеммы, обусловленными ее пограничным положением, являются:

- 1) *барьерная* — отделяет цитоплазму клетки от внешней среды;
- 2) *рецепторная* — при помощи специфических поверхностных рецепторов плазмалемма распознает сигнальные молекулы (цитокнины, гормоны, медиаторы и др.), которые синтезируют и выделяют во внутреннюю среду организма другие клетки, таким образом обеспечивает межклеточные сигнальные взаимодействия;
- 3) *межклеточные структурные взаимодействия* — она распознает другие клетки и обеспечивает прикрепление к ним (межклеточные контакты), распознает межклеточное вещество и обеспечивает прикрепление к его компонентам (базальной мембране, коллагеновым волокнам);
- 4) *избирательный транспорт* веществ и частиц в цитоплазму и из нее;
- 5) *участие в движении клетки* — взаимодействуя с цитоскелетом, плазмалемма участвует в образовании псевдоподий, ресничек и жгутиков.

Кроме плазмалеммы в эукариотических клетках содержатся многочисленные и разнообразные внутренние мембраны, основное назначение которых заключается в разделении внутренней среды клетки на отсеки — *компартменты* (от англ. *compartment* — купе, отсек), обладающие специфическими функциями, они называются *мембранными клеточными органоидами*. Все клеточные мембраны объединены общим названием *биологические мембраны*.

Плазмалемма — самая толстая из клеточных мембран и построена по единому с ними принципу: состоит из непрерывного двойного слоя

липидных молекул (*липидного бислоя*) и встроенных в него различных белков (рис. 2).

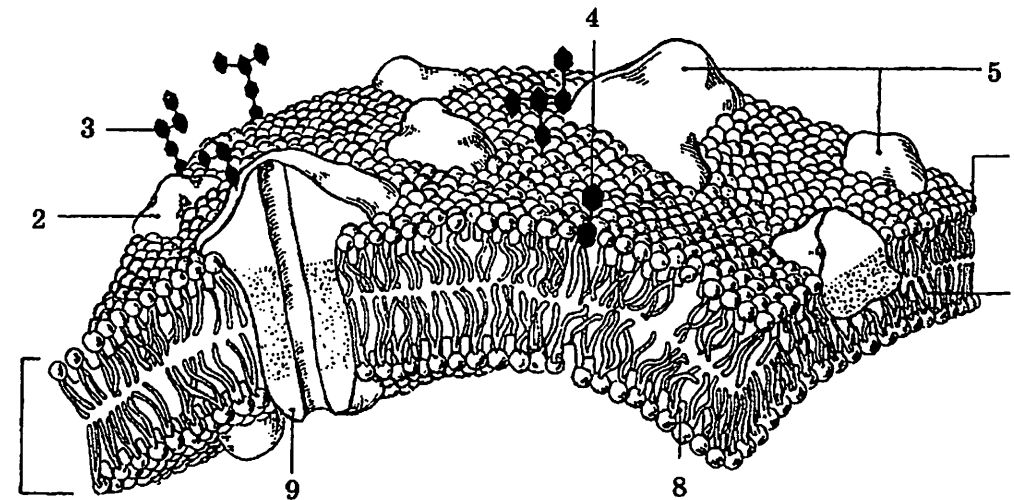


Рис. 2. Строение плазмалеммы (по Carola et al.; 1992):

- 1 — липидный бислой; 2 — белок; 3 — полисахаридные цепи; 4 — гликолипид;
5 — поверхностные белки; 6 — полярные, гидрофильные головки фосфолипидов;
7 — неполярные, гидрофобные хвосты фосфолипидов; 8 — холестерол;
9 — канальный белок

Липидный бислой — это основная структура мембраны, которая создает относительно непроницаемый барьер для водорастворимых молекул. Его образуют липиды трех классов: фосфолипиды, сфинголипиды и холестерин. Молекулы *фосфолипидов* имеют полярную, гидрофильную головку и два гидрофобных, неполярных углеводородных хвоста (рис. 3). Именно полярность этих молекул и обеспечивает характерное строение мембран. Гидрофильные головки контактируют с молекулами воды и обращены наружу, а гидрофобные хвосты, обращенные друг к другу, образуют внутреннюю часть бимолекулярного пласта. *Сфинголипиды* (сфингомиелин, цереброзид) имеют сходное строение с фосфолипидами, но вместо глицерина (глицерола) они содержат аминокислоту сфингозин. Их содержание в различных мембранах варьирует в широких пределах. Наибольшее количество сфинголипидов обнаружено в миелиновых оболочках нервных волокон. Сфинголипиды могут присоединять молекулы олигосахаридов, образуя *гликолипиды*. Олигосахаридные цепи таких молекул выступают за пределы наружной поверхности плазмалеммы, придавая ей асимметричность. *Холестерин* (*холестерол*) — состоит из полярной головки, жесткого участка, состоящего из стероидных колец и одного неполярного углеводородного хвоста. Холестерин стабилизирует клеточные мембраны, придает им механическую прочность. Наибольшее количество холестерина характерно для плазмалеммы эукариотических клеток, где его содержание примерно такое же, как и фосфолипидов.

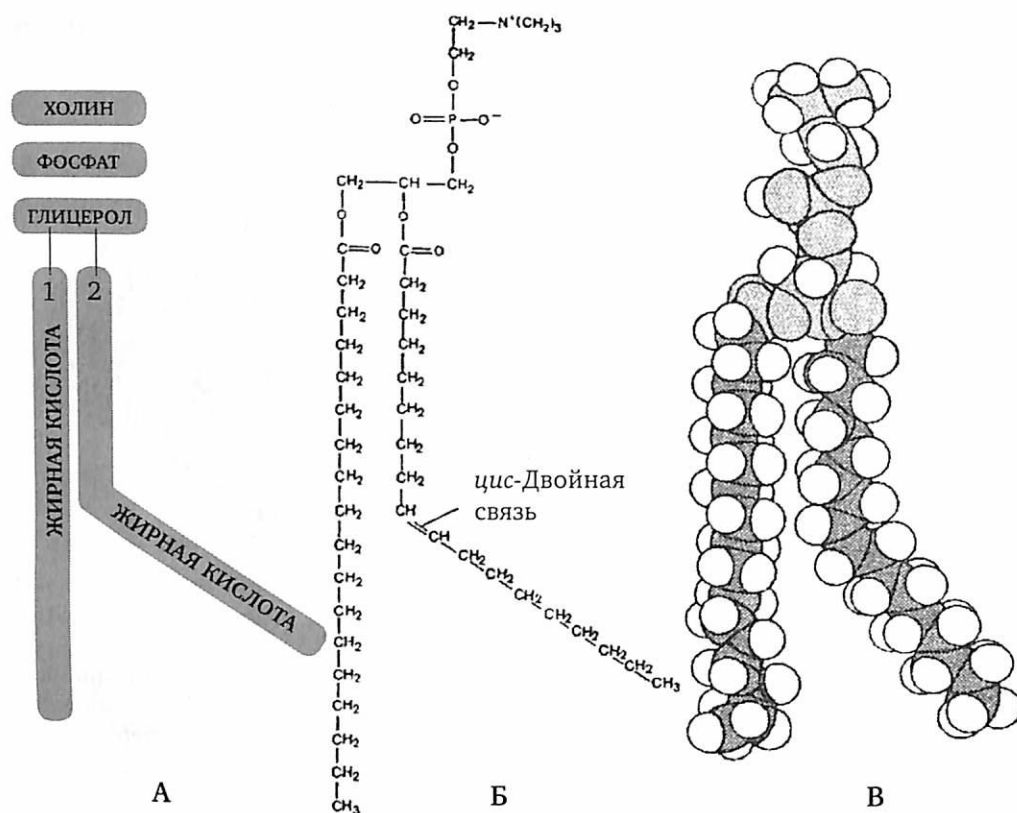


Рис. 3. Молекула фосфолипида — фосфатидилхолина (по Б. Альбертс и др., 1994):

А — схема строения (1 — полярная головка, 2 — неполярный хвост);
Б — химическая формула; В — пространственная модель

Две половины липидного бислоя в мембранах отличаются по своему составу. Гликолипиды и фосфолипиды в этих молекулярных пластах располагаются асимметрично. Наружный липидный монослой в плазмалемме содержит большее количество гликолипидов. Они обеспечивают правильную ориентацию мембранных белков и принимают участие в образовании связей между соседними клетками. Фосфолипиды преобладают во внутреннем монослое.

В водных растворах фосфолипиды и гликолипиды самопроизвольно образуют бислои, которые имеют тенденцию замыкаться сами на себя и формировать изолированные компартменты. Они также способны к самовосстановлению при повреждениях: смыкаются образовавшиеся при этом свободные края, на которых гидрофобные хвосты контактируют с водой. Важнейшее свойство липидного бислоя — *текучесть* вместе с другими характеристиками делает его идеальным материалом для структурной основы клеточных мембран.

Известно, что все клеточные мембраны образуются в эндоплазматическом ретикулуме. Здесь происходит сборка липидного бислоя и син-

тез мембранных белков. Мембраны пластичны и подвижны. Они могут перетекать в определенном направлении: от эндоплазматического ретикулума к ядерной оболочке в период увеличения размеров ядра, или в противоположном направлении к краевым цистернам эндоплазматического ретикулума, от которых отпочковываются транспортные пузырьки. Увеличение площади плазмалеммы происходит за счет слияния с ней мембранных пузырьков. Весь этот процесс называется «поток мембран». Он возможен благодаря текучести их липидного бислоя.

Липидный бислой служит растворителем для мембранных белков. Липиды и белки мембран обладают латеральной подвижностью. Благодаря этому свойству мембранные белки могут перемещаться в плоскости мембран, как бы «плавающие» в толще липидного бислоя.

Таким образом, липидный бислой обеспечивает барьерные и структурные функции плазмалеммы.

Мембранные белки по своим биологическим функциям делятся на три категории: ферменты, структурные белки и рецепторные. Мембраны различаются по составу белков гораздо в большей степени, чем по своему липидному составу. Количественное соотношение мембранных белков и липидов в разных клетках также различно. Например, в плазматических мембранах шванновских клеток и олигодендроцитов, образующих миелиновые оболочки нервных волокон (см. главу 6), на долю белков приходится около 25 % общей массы мембраны. Внутренние мембраны митохондрий, наоборот, содержат огромное количество белков (около 75 % их общей массы). Плазмалемма многих клеток содержит около 60—65 % белков.

По способу ассоциации с липидным бислоем мембранные белки делятся на две основные группы:

1. **Интегральные белки** прочно связаны с липидным бислоем, и только после его разрушения при помощи органических растворителей удастся выделить интегральные белки из мембраны. К этой группе относятся белки ионных каналов, рецепторные белки. Интегральные белки погружены в липидный бислой либо полностью (собственно интегральные белки), либо частично (полуинтегральные белки). Часть интегральных белков — *трансмембранные белки* пронизывают мембрану насквозь. Эти белки подобно липидам имеют гидрофобную часть, погруженную в мембрану, и гидрофильные участки, контактирующие с водной средой по обе стороны мембраны (внешней и внутренней).

2. **Периферические белки** располагаются на одной из поверхностей мембраны и взаимодействуют с ней одним из трех способов: либо образуя связи с липидной молекулой; либо образуя связи с гликолипидом через олигосахаридный участок; либо присоединяясь к молекулам интегральных мембранных белков.

Мембранные белки отвечают за выполнение следующих специфических функций плазматической мембраны.

1. **Избирательная проницаемость** плазматической мембраны осуществляется при помощи трех транспортных механизмов (рис. 4).

А. *Пассивный транспорт* — простая диффузия малых незаряженных молекул через мембрану в двух направлениях, по градиенту концентрации, например газов при дыхании, и т. д.

В. *Облегченная диффузия* малых заряженных молекул или ионов по градиенту концентрации осуществляется через *мембранные каналы*, или с помощью *белков-переносчиков*. Например, при помощи белков-переносчиков (интегральных гликопротеинов) осуществляется транспорт глюкозы через плазматическую мембрану. Активность этого процесса контролируется гуморально: гормон инсулин увеличивает захват клетками глюкозы. Существуют белки — переносчики аминокислот, ионов. Мембранные каналы образуются из нескольких связанных между собой белковых субъединиц, например, ионные каналы для транспорта Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- или водные каналы (*аквапорины*).

С. *Активный транспорт* — это энергозависимый (т. е. осуществляемый с участием АТФ) трансмембранный перенос ионов против электрохимического градиента концентрации. Например, Na^+ , K^+ -насос, или Na^+ , K^+ -АТФ-аза, транспортирует Na^+ из клетки и одновременно закачивает K^+ в клетку (рис. 5). Этот насос присутствует во всех клеточных мембранах и выполняет ряд важных функций: обеспечивает поддержание постоянства объема клетки, регулируя осмотическое давление, осуществляет Na^+ -связанный транспорт многих органических и неорганических молекул через плазмалемму, обеспечивает создание мембранного потенциала. Огромное количество этих белковых комплексов содержат мембраны нервных и мышечных клеток.

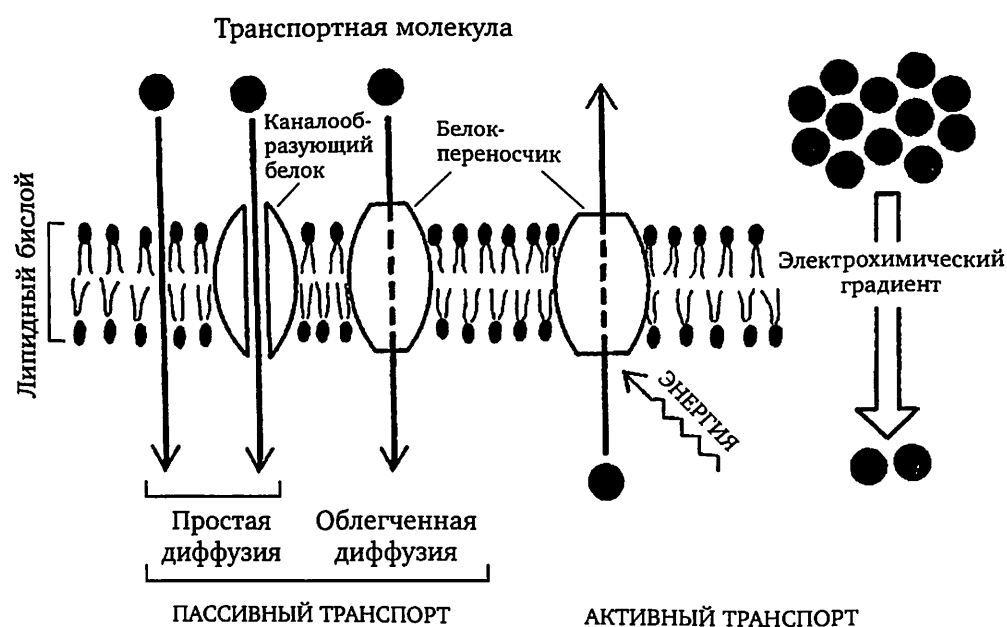


Рис. 4. Основные транспортные механизмы, обеспечивающие избирательную проницаемость клеточной мембраны (по Б. Альбертс и др., 1994)

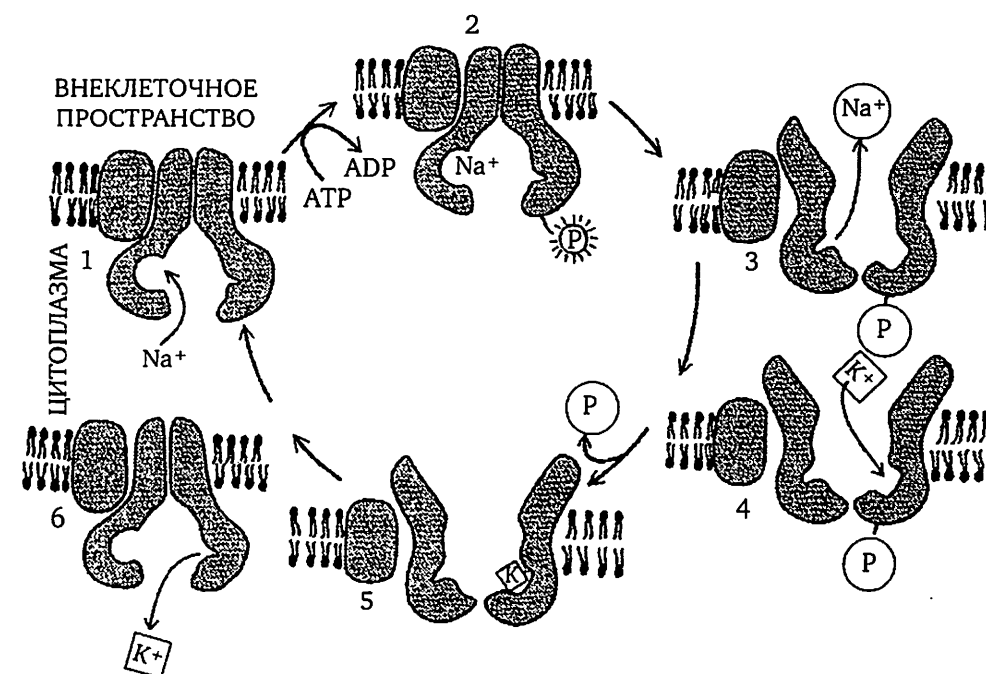


Рис. 5. Модель функционирования Na^+ , K^+ -насоса (Na^+ , K^+ -АТФ-азы) (по Б. Альбертс и др., 1994):

Na^+ , K^+ -АТФ-аза представляет собой сложный белковый комплекс, состоящий из двух субъединиц. Связывание Na^+ (1) и последующее фосфорилирование АТФ-азы (2) индуцирует в белке конформационные изменения, в результате которых Na^+ переносится через мембрану и высвобождается в межклеточное пространство (3). Затем связывание K^+ на внешней поверхности (4) и последующее дефосфорилирование (5) возвращает белок в первоначальную конформацию. При этом K^+ проходит через мембрану и высвобождается в цитоплазму (6).

2. *Межклеточные взаимодействия* включают совокупность процессов восприятия различных сигналов из внешней среды (физические, химические и механические раздражители), сигналов информационного характера внутренней среды организма (например, гормоны, нейромедиаторы, факторы роста и т. д.), узнавание и агрегацию с другими клетками или компонентами межклеточного матрикса¹ (межклеточные контакты, адресная миграция клеток, направленный рост отростков клеток).

Анализ межклеточных информационных взаимодействий важен для понимания механизмов функционирования эндокринной и нервной систем, поэтому этот вопрос рассматривается в главах 3, 6.

¹ Матрикс (от лат. *matrix* — основа, букв. мать) — здесь означает гомогенное вещество, в которое погружены компоненты клеточных и тканевых структур. Например, органоиды клетки располагаются в матриксе цитоплазмы, коллагеновые волокна — в межклеточном матриксе. Матрикс заполняет промежутки между структурными компонентами и обеспечивает взаимодействие между ними.

Узнавание — это специфическое взаимодействие *рецепторов* на внешних поверхностях мембран двух соприкасающихся клеток, или рецепторов плазмалеммы одной клетки и белков внеклеточного матрикса. Роль рецепторов выполняют специальные трансмембранные гликопротеиды. Клетки-партнеры узнают друг друга, если между рецепторными молекулами их плазматических мембран образуются связи.

Способность клеток избирательно прикрепляться друг к другу или к компонентам межклеточного матрикса называется *адгезией* (от лат. *adhaesio* — прилипание). Межклеточные адгезивные взаимодействия являются необходимым условием образования тканей и поддержания их целостности. При формировании тканей клетки прочно соединяются друг с другом с помощью специализированных структур — *межклеточных контактов*, в формировании которых принимают участие элементы *цитоскелета*. Строение и типы контактов мы рассмотрим несколько позже, после знакомства с основными элементами цитоскелета.

3. Эндоцитоз (от греч. *endo* — внутрь и *kytos* — клетка) — это поглощение клеткой макромолекул, их комплексов, микроорганизмов, частиц погибших клеток, которые не могут попасть в клетку другим способом. Определенный участок плазмалеммы, окружая внеклеточный материал, образует впячивание, ямку, края которой постепенно смыкаются. Образовавшийся таким образом *эндоцитозный пузырек* (*эндосома*) погружается в цитоплазму (рис. 6).

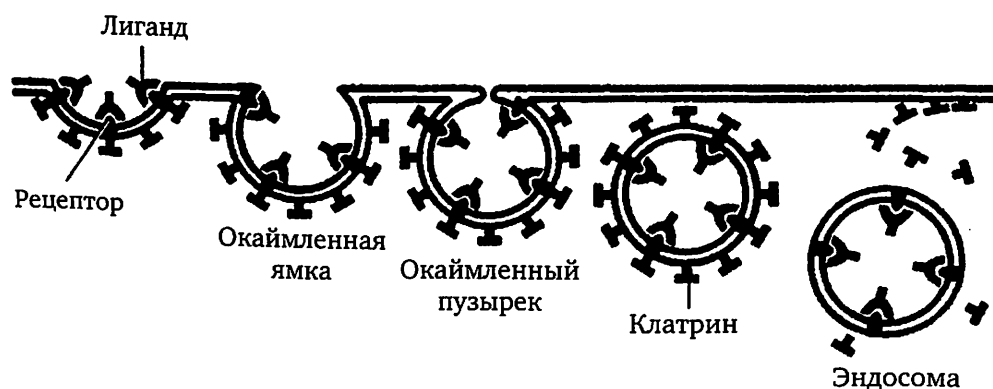


Рис. 6. Рецепторный эндоцитоз (по Stevens A., Loewe J., 1992)

Способностью к эндоцитозу обладает не вся поверхность плазмалеммы, а только ее специализированные участки, называемые *окаймленными ямками*. Они занимают около 2 % площади плазмалеммы. Свое название эти структуры получили благодаря волокнистому слою белков, окружающих их со стороны цитоплазмы. Основным белком окаймляющего слоя является *клатрин*. Три субъединицы клатрина и три молекулы других низкомолекулярных белков формируют трехвалентный белковый комплекс — *трискелион*. Трискелионы образуют на цитоплазматической поверхности окаймленных ямок характерную

волокнистую сеть, ячейки которой имеют вид пяти- и шестиугольников. Впячивание (*инвагинация*) окаймленной ямки осуществляется в результате взаимодействия клатрина с другими белками окаймляющего слоя. Время жизни окаймленной ямки невелико — около минуты. Она достаточно быстро втягивается внутрь клетки, затем отшнуровывается от плазматической мембраны и превращается в *окаймленный пузырек*. Окаймленный пузырек теряет клатриновую оболочку. Сеть трискелионов диссоциирует и распадается на субъединицы. До тех пор, пока окаймленный пузырек сохраняет клатриновую оболочку, он не способен сливаться с другими внутриклеточными структурами, и его содержимое остается неизменным.

Эндосомы представляют собой освободившиеся от клатринового слоя окаймленные пузырьки. Далее их содержимое подвергается внутриклеточной переработке (*процессингу*). Многие эндосомы сливаются с первичными *лизосомами*, содержащими гидролитические ферменты. Таким образом осуществляется *внутриклеточное пищеварение* — расщепление полимеров до мономеров, которые затем используются клеткой.

Разновидностями эндоцитоза являются пиноцитоз и фагоцитоз. **Пиноцитоз** (от греч. *pinō* — пью, впитываю и *kytos* — клетка) — процесс поглощения клеткой жидкости и растворенных веществ с образованием небольших пиноцитозных пузырьков. Пиноцитоз осуществляется непрерывно в большинстве эукариотических клеток. **Фагоцитоз** (от греч. *phagos* — пожирающий и *kytos*) — это процесс поглощения клеткой плотных крупных частиц (обломков погибших клеток, микроорганизмов). Обычно фагоцитирующие клетки образуют псевдоподии (выпячивания цитоплазмы), которые окружают, захватывают плотную частицу и смыкаются над ней. При фагоцитозе образуются крупные эндосомы, имеющие специальное название — *фагосомы*. Клетки, осуществляющие фагоцитоз, называются *фагоцитами*. В организме человека наиболее активными фагоцитами являются макрофаги.

Эндоцитоз может быть неспецифическим (конститутивным) и специфическим, опосредованным рецепторами (рецепторным). *Рецепторный эндоцитоз* отличается от неспецифического тем, что из внеклеточной жидкости поглощаются определенные макромолекулы, для которых на поверхности плазматической мембраны имеются специфические рецепторы (рис. 6). Молекулы, связывающиеся с этими рецепторами, называются *лигандами* (от лат. *ligare* — связывать). Комплексы *лиганд-рецептор* перемещаются по поверхности мембраны и накапливаются в зоне окаймленных ямок. Далее обычным способом запускается процесс эндоцитоза. Так клетки поглощают холестерин, трансферрин и многие другие молекулы.

4. Экзоцитоз (от греч. *exo* — вне и *kytos* — клетка) — процесс выведения из клетки синтезированных макромолекул. Многие клетки синтезируют белки «на экспорт», упаковывают их в мембранные пузырьки и выводят во внеклеточную среду. *Экзоцитозные пузырьки* от места их

образования (аппарата Гольджи) транспортируются к плазматической мембране и контактируют с ее внутренней поверхностью. В области контакта мембрана пузырька сливается с плазматической мембраной и встраивается в нее. Содержимое транспортного пузырька попадает во внеклеточную среду.

Описанный процесс называется *секрецией*, а участвующие в нем транспортные пузырьки — *секреторными гранулами*. Секреция может быть конститутивной и регулируемой (см. главу 3).

Помимо выведения из специализированных *железистых* клеток их продуктов (*секретов*), процесс экзоцитоза обеспечивает встраивание в плазматическую мембрану вновь синтезированных белков (например, рецепторов или антигенов), восстановление участков плазмалеммы, утраченных при эндоцитозе, увеличение ее площади в растущих клетках и их отростках. Путем экзоцитоза клетки также выделяют во внеклеточную среду синтезированные ими белки внеклеточного матрикса, сигнальные молекулы (гормоны, цитокины) и т. д.

5. Трансцитоз (от лат. *trans* — сквозь и греч. *kytos*) — это характерный для некоторых клеток процесс, объединяющий признаки эндоцитоза и экзоцитоза. Клетки путем рецепторного эндоцитоза захватывают определенные вещества, переносят их без изменения в окаймленных пузырьках сквозь цитоплазму к другой поверхности клетки, где посредством экзоцитоза выделяют их во внеклеточную среду. Примером трансцитоза может служить перенос некоторых растворенных веществ плазмы крови через клетки эндотелия кровеносных капилляров в тканевую жидкость.

Молекулы олигосахаридов образуют комплексы с интегральными белками (*гликопротеины*) и липидами (*гликолипиды*). В целом содержание углеводов в плазмалемме разных типов клеток варьирует от 2 до 10 % ее общей массы. Разветвленные олигосахаридные цепи выступают за пределы наружной поверхности плазмалеммы, образуют основу *гликокаликса* (от греч. *glikos* — сладкий и *calyx* — оболочка), рыхлого слоя умеренной электронной плотности, покрывающего наружную поверхность клетки. Гликокаликс обнаружен практически во всех животных клетках. Его толщина варьирует и может достигать нескольких десятков нанометров.

В гликокаликсе расположены рецепторы, обеспечивающие межклеточное узнавание и адгезивные взаимодействия с соседними клетками и межклеточным веществом. Кроме того, в гликокаликсе располагаются *иммуноглобулины*, *рецепторы гистосовместимости* (см. главу 4), *рецепторы гормонов*.

Слой гликокаликса удерживает большое количество воды и молекулы различных веществ. В этой зоне скорость диффузии различных веществ значительно снижается. Благодаря этому свойству, например, в гликокаликсе эпителиальных клеток тонкого кишечника накапливаются гидролитические ферменты и осуществляется процесс внеклеточного, *пристеночного пищеварения*.

Клеточное ядро

Ядро является важнейшим компонентом клетки, поскольку содержит ее генетический аппарат. Все функции, которые выполняет клеточное ядро, можно объединить в две группы: 1) хранение, поддержание, воспроизведение генетической информации и ее передача дочерним клеткам при делении (в ходе этих процессов структура ДНК сохраняется неизменной); 2) реализация генетической информации, которая заключается в создании собственного аппарата белкового синтеза: в ядре синтезируются все типы РНК (информационные, транспортные и рибосомные) и формируются субъединицы рибосом.

Термин «ядро» в 1833 году ввел английский ботаник Роберт Броун. Большинство эукариотических клеток содержат одно ядро, хотя есть примеры многоядерных¹ и безъядерных клеток (эритроциты млекопитающих).

Ядро эукариотической клетки (рис. 7) состоит из следующих отделов:

- ядерная оболочка,
- ядерный сок (кариоплазма, нуклеоплазма),
- хроматин,
- ядрышко (одно или несколько).

Ядерная оболочка

Ядерная оболочка (*кариолема*, *нуклеолема*) состоит из двух мембран — *наружной* и *внутренней*, разделенных *перинуклеарным пространством*, смыкающихся в области *ядерных пор*. Ядерная оболочка играет роль барьера, обеспечивающего пространственное разделение процессов синтеза *нуклеиновых кислот* (внутри ядра) и синтеза белков (в цитоплазме), и выполняет *опорно-каркасные* и *рецепторно-транспортные функции*.

Наружная ядерная мембрана, контактирующая с цитоплазмой, содержит на своей поверхности *рибосомы*. Она переходит в мембраны эндоплазматического ретикулума и является частью его мембранной системы.

Внутренняя ядерная мембрана сливается с наружной мембраной ядра в зоне *ядерных пор*, и также является частью единой внутриклеточной

¹ Многоядерными клеточными элементами у животных являются симпласт и синцитий. *Симпласт* (от греч. *syn* — вместе и *plastos* — образованный) — это тканевая структура, образованная в результате слияния клеток одного типа, имеющая общую цитоплазму, в которой располагаются многочисленные ядра. К симпластам относятся остеокласты, волокна поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани, гигантские клетки инородных тел. *Синцитий* (от греч. *syn* — вместе и *kytos* — клетка) представляет собой многоядерную структуру, при образовании которой делящиеся клетки не полностью теряют связь друг с другом (*неполная цитотомия*) и соединяются при помощи обособленных участков цитоплазмы, так называемых цитоплазматических мостиков. В организме человека синцитий — характерная структура сперматогенного эпителия семенных канальцев (см. главу 2).

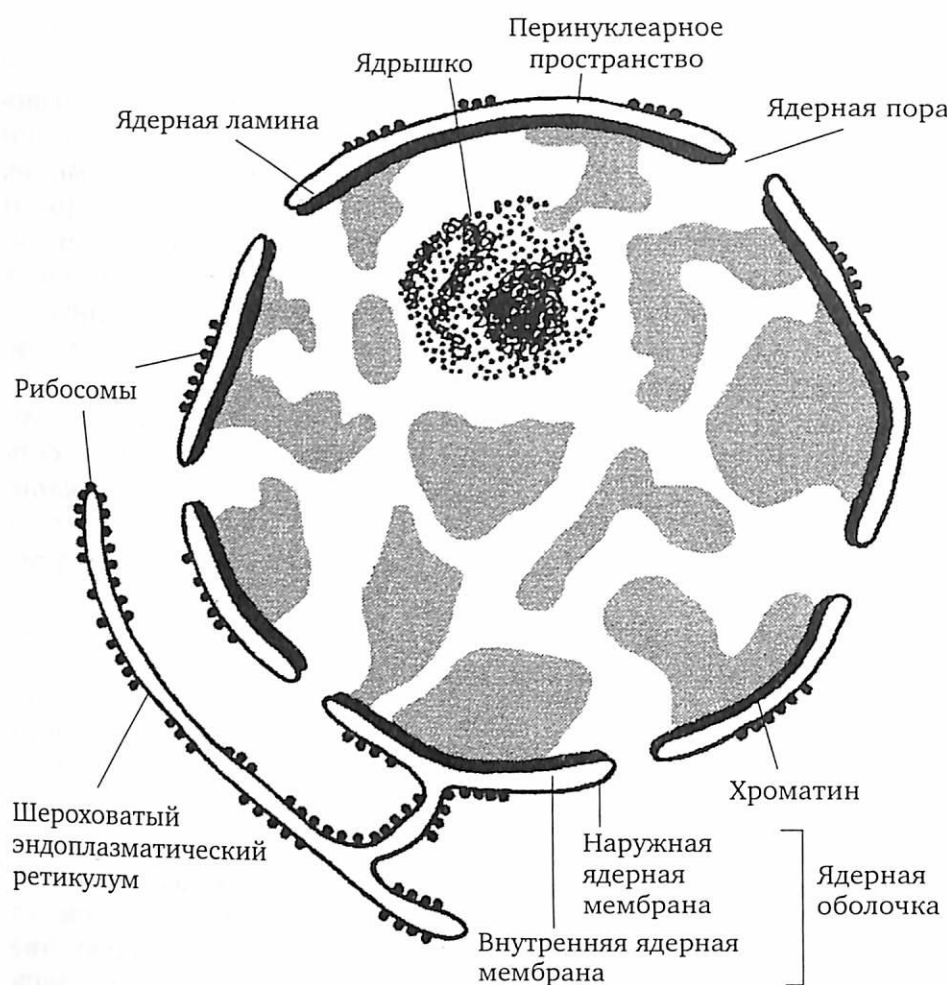


Рис. 7. Строение клеточного ядра (по Б. Альбертс и др., 1994)

мембранной системы. Рост обеих мембран осуществляется за счет мембран эндоплазматического ретикулума. Внутренняя ядерная мембрана, в отличие от наружной мембраны ядра, никогда не несет на своей поверхности рибосом. Встроенные в нее интегральные белки обеспечивают связь с белками ядерной пластинки (ламина). Ядерная ламина — это подмембранный слой фибриллярных белков толщиной 80—300 нм, к которым прикрепляются молекулы ДНК. Причем зоны прикрепления отдельных молекул ДНК к внутренней поверхности ядерной ламина строго специфичны. Они и определяют пространственное расположение хромосом в ядре. Таким образом, ядерная ламина выполняет функцию структурного организатора хромосом. Помимо этого она обеспечивает поддержание формы ядра, участвует в образовании комплексов пор и играет важную роль в формировании ядерной оболочки при делении клетки.

Ядерные поры образуются в зонах слияния внутренней и наружной ядерных мембран и представляют собой каналы, соединяющие цито-

плазму и ядро. Канал ядерной поры, диаметр которого около 80 нм, выстлан тремя циклическими рядами белковых гранул: два наружных кольца (цитоплазматическое и ядерное) и одно внутреннее (центральное), каждое состоит из восьми субъединиц. Внутри ядерной поры часто выявляется центральная гранула¹. Совокупность этих структур называется комплексом ядерной поры, или поровым комплексом. В состав порового комплекса входят белки-рецепторы, обеспечивающие регуляцию обмена продуктами (различными молекулами и частицами) между ядром и цитоплазмой. Через ядерные поры в ядро поступают синтезированные в цитоплазме белки, имеющие в своей структуре сигнальные участки — нуклеофильные хвосты. Эти фрагменты белковых молекул имеют специфическую последовательность аминокислот, так называемую последовательность ядерной локализации, которую и распознают рецепторы ядерных поровых комплексов. Из ядра в цитоплазму транспортируются зрелые продукты транскрипционной² активности ядра: молекулы РНК и субъединицы рибосом.

Ядерные поры — это консервативные структуры, их размер и строение стандартны для всех эукариотических клеток. Разрушая ядерную оболочку, можно выделить изолированные ядерные поры, которые при этом сохраняют свою структуру. Количество ядерных пор зависит от метаболической активности клетки и может изменяться в разные периоды ее жизненного цикла. Они могут занимать от 3 до 35 % поверхности ядерной оболочки.

Перинуклеарное пространство — это полость шириной около 15—40 нм, разделяющая наружную и внутреннюю ядерные мембраны и соединенная каналами с внутренней полостью эндоплазматического ретикулума.

Ядерный сок

Ядерный сок (кариоплазма, нуклеоплазма) — это поддерживающая основа и обменная среда для всех компонентов ядра, которая состоит из воды и взвешенных в ней веществ: различных белков, РНК, ионов, метаболитов, ферментов. Исследования последних лет подтвердили наличие внутриядерной каркасной системы, которая обеспечивает строго упорядоченное расположение и взаимодействие ядерных компонентов. Такая структура получила название ядерный белковый матрикс. Ядерный матрикс, его называют иногда ядерным скелетом (кариоскелетом), выявляется в ядре после ряда биохимических экстракций (удаления хроматина, ядрышка, ядерной оболочки, основной массы РНК). При этом ядро не теряет общей морфологии: сохраняется ядерная ламина, поддерживающая округлую форму ядра, и связанная

¹ По некоторым представлениям, это — транспортируемая из ядра через поровый комплекс субъединица рибосомы.

² Транскрипция (от лат. *transcriptio*, букв. — переписывание) — это биосинтез молекул РНК на соответствующих участках ДНК.

с ней внутриядерная белковая сеть, в которой четко выделяются зоны белкового каркаса ядрышек.

Основными морфологическими компонентами ядерного матрикса считаются:

ядерная ламина — периферический сетчатый слой, состоящий из переплетенных промежуточных филаментов, образованных в основном белками трех типов — ламины А, В и С;

интерхроматиновый, внутренний, матрикс — рыхлая волокнистая сеть, поддерживающая хроматин и заполняющая промежутки между его плотными участками;

«остаточное» ядрышко — плотная структура, повторяющая по форме удаленное из ядра ядрышко.

Все, что на сегодняшний день известно о внутриядерном матриксе, получено в ходе экспериментов. Вопрос о том, насколько такая структура соответствует живым *интактным*¹ клеткам, остается неясным.

Хроматин

Хроматин (от греч. *chroma* — цвет, краска, род. падеж *chromates*) — это окрашенное вещество ядра. По своему химическому составу хроматин — это нуклеиновые кислоты, ассоциированные с белками, или *нуклеопротеиды*.

Нуклеиновые кислоты получили свое название от лат. *nucleus* — ядро. Они были впервые экстрагированы из ядер лейкоцитов крови и спермиев лосося в 1868 г. швейцарским биохимиком Иоганном Фридрихом Мишером. Как известно, нуклеиновые кислоты включают два класса макромолекул: ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) — двуцепочечный полимер, мономерами которого являются *дезоксирибонуклеотиды*, и РНК (рибонуклеиновая кислота) — одноцепочечный полимер, мономерами которого являются *рибонуклеотиды*. В клетке функционируют три вида РНК — информационные, рибосомальные и транспортные. ДНК синтезируется и хранится в ядре². Все типы РНК синтезируются в ядре, затем транспортируются в цитоплазму, где участвуют в синтезе белков.

Термин «хроматин» ввел в 1880 году немецкий гистолог Вальтер Флемминг. Он сделал и другое важное открытие. Наблюдая множество ядер одноклеточных животных, он обнаружил циклические изменения их состояния: от глыбок хроматина до нитевидных телец. В 1882 году В. Флемминг опубликовал описание процесса деления ядра и клетки и назвал его *митозом* (от греч. *mitos* — нить). Нитевидные тельца, в которые преобразуется хроматин во время митоза, Вильгельм фон Вальдейер (1888) назвал *хромосомами* (от греч. *chroma* — цвет

и *soma* — тело). Эти открытия послужили началом развития теории клеточного цикла.

Клеточный цикл — период жизни клетки от момента ее образования (окончания предшествующего митоза) до окончания ее митотического деления. Клеточный цикл включает интерфазу и митоз (рис. 8).

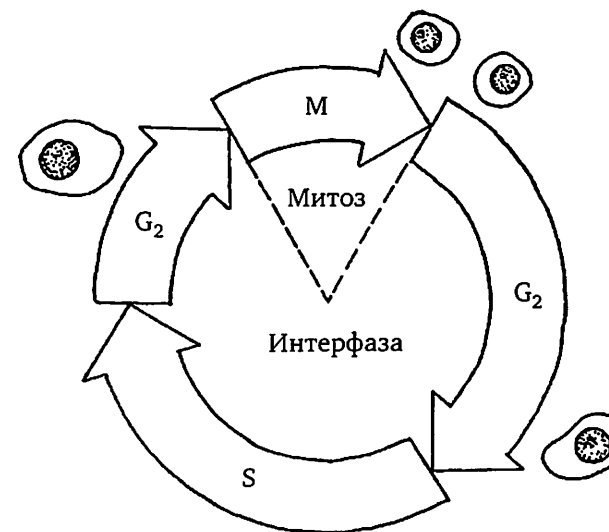


Рис. 8. Клеточный цикл

Интерфаза — промежуток времени между двумя клеточными делениями. Она значительно продолжительнее митоза (обычно занимает не менее 90 % всего времени клеточного цикла) и состоит из трех следующих один за другим периодов.

- **G₁-период** (от англ. *gap* — промежуток), *постмитотический* или *пресинтетический* период начинается сразу же после окончания митоза. В это время клетка активно растет, синтезирует РНК и белки, восстанавливает необходимый набор органелл и достигает обычных размеров. На определенном этапе этого периода (*точка R*, или *точка рестрикции*¹) клетка синтезирует «запускающие» белки — активаторы S-периода. Точка R контролирует клеточное деление. Пройдя эту точку, клетка переключается на подготовку к следующему этапу клеточного цикла и в дальнейшем закономерно завершает свое деление.

В естественных условиях часть клеток прекращают деление. Они не достигают точки R, выходят из цикла и вступают в фазу G₀ (*период репродуктивного покоя*). Эти клетки дифференцируются, достигая состояния терминальной (т. е. окончательной) дифференцировки, например, нервные клетки, гранулоциты, кардиомиоциты и др. Они полностью утрачивают способность делиться и не возвращаются в клеточный цикл. Некоторые дифференцированные клетки, например клетки печени или гладкомышечные клетки, могут возвращаться в кле-

¹ Т. е. не подвергшимся экспериментальным воздействиям.

² Митохондрии и пластыды эукариотических клеток (см. далее) также имеют собственные ДНК и РНК, которые отличаются от ядерных и не влияют на внутриклеточные синтетические процессы.

¹ От англ. *restriction* — ограничение.

точный цикл из G_0 -состояния для участия в регенерации поврежденной ткани.

У других клеток причиной выхода из клеточного цикла может быть недостаточность питательных веществ или факторов роста. Клетки, переживая такие условия, могут находиться в G_0 -периоде достаточно долго, сохраняя при этом способность к *пролиферации*¹, например, стволовые клетки (см. гл. 3). При соответствующей стимуляции они возвращаются из G_0 -периода в клеточный цикл.

- *S-период*, или *синтетический* (от англ. *synthetic*), у большинства клеток занимает 8—12 часов. В течение этого периода происходит удвоение ДНК (*репликация*), удваивается число центриолей и синтезируются различные белки, в частности белки хроматина.

- *G₂-период*, *постсинтетический* или *премитотический*, длится в среднем 2—4 часа. В это время клетка готовится к делению, синтезирует РНК и белки, в основном митотического веретена и накапливает АТФ.

Затем наступает *митоз* (см. стр. 85 рис. 28), в результате которого делящаяся клетка образует две дочерние. Каждая из них вступает в новый клеточный цикл, и вся последовательность событий возобновляется.

В неделящихся, интерфазных ядрах хроматин интенсивно окрашивается основными красителями, благодаря высокой концентрации нуклеиновых кислот. Аналогично окрашиваются и хромосомы во время митоза. Хроматин интерфазных ядер — это хромосомы, которые теряют свою компактную форму, разрыхляются, деконденсируются².

В начале прошлого века (1902—1903 гг.) Теодор Бовери и Уильям Сеттон сформулировали хромосомную теорию наследственности — учение о локализации наследственных факторов в хромосомах. Было установлено, что единицами наследственной информации являются гены.

Ген (от греч. *génos* — род, происхождение) — это участок молекулы ДНК³, на котором записана информация о первичной структуре полипептида, молекулы транспортной или рибосомной РНК. На генах, кодирующих белки, как на матрицах, синтезируются молекулы-посредники: информационные РНК (синоним «матричные»),

ДНК содержит запись информации о структуре всех клеточных белков, которая должна сохраняться и воспроизводиться от клетки к клетке, из поколения в поколение. Место локализации ДНК в клетке строго определено: у эукариотов — это ядро, у прокариотов — это одна или несколько нуклеоидных зон.

Доказательство генетической роли ДНК было впервые получено в 1944 г. американским микробиологом Освальдом Эйвери в опытах, проводимых на бактериях. В 1953 году американский молекулярный биолог Джеймс Уотсон и английский физик Фрэнсис Крик предложили трехмерную модель молекулы ДНК: гигантская двойная правозакрученная спираль, состоящая из двух антипараллельных полинуклеотидных цепей (рис. 9).

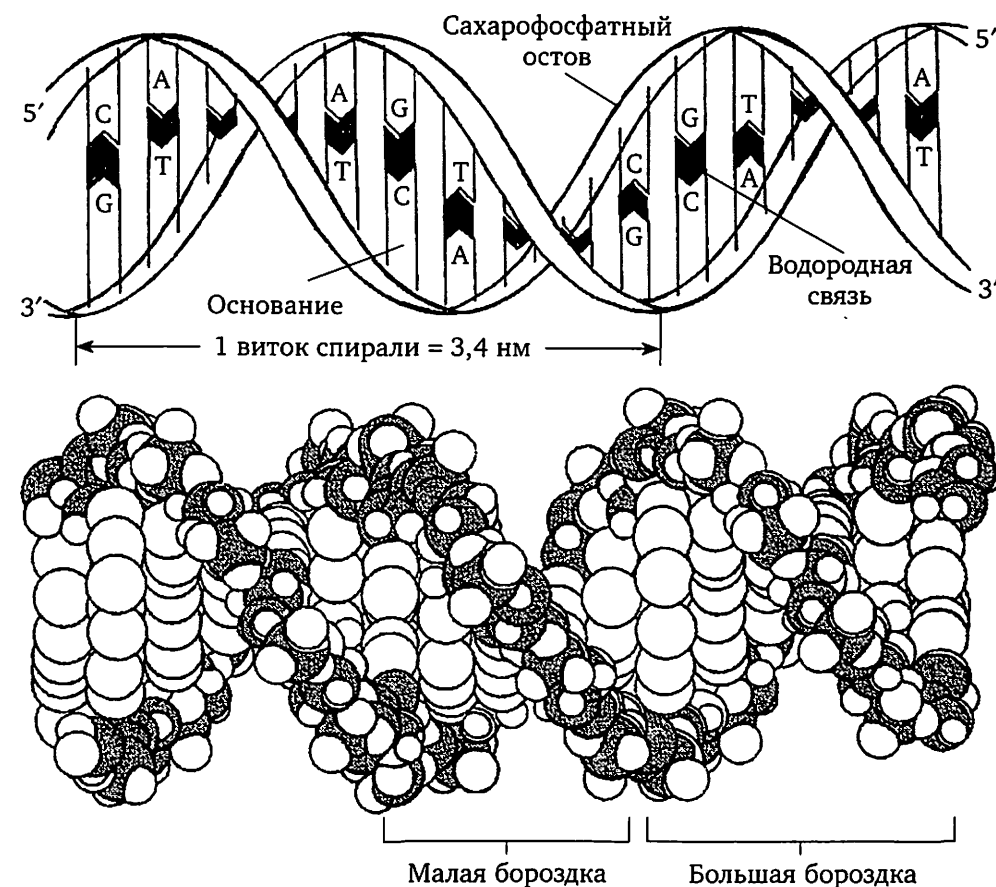


Рис. 9. Двойная спираль ДНК (по Б. Альбертс и др., 1994)

Один виток двойной спирали ДНК содержит 10 пар нуклеотидов. Нуклеотиды включают в свою структуру азотистое основание одного из четырех видов (аденин, гуанин, цитозин и тимин, последний в молекуле РНК заменен на урацил); *пентозу* (дезоксирибозу в дезоксирибонуклеотидах или *рибозу* в рибонуклеотидах) и *остаток фосфорной кислоты*.

Фосфатные группы и связанные с ними молекулы дезоксирибозы образуют так называемый сахарофосфатный остов, который располагается на внешней стороне двойной спирали ДНК, а азотистые основания — внутри нее. Противоположные основания образуют за счет водородных связей *комплементарные пары*: пуриновое основание аденин

¹ Пролиферация (от лат. *proles* — отпрыск, потомство и *fero* — несу) — здесь увеличение числа клеток, рост за счет митотических делений.

² Деконденсация (от лат. *de* — предлог, здесь означающий обратное действие и *condensatus* — сгущение, уплотнение) — процесс обратный конденсации, означает разрыхление и увеличение объема.

³ У некоторых вирусов РНК.

образует связь только с пиримидиновым основанием тимином, а пуриновое основание гуанин — с пиримидиновым основанием цитозином.

Две цепи макромолекулы ДНК комплементарны друг другу, то есть последовательность азотистых оснований в одной цепи однозначно определяет последовательность оснований в другой. Принцип комплементарности реализуется при репликации ДНК, в результате которой образуются два абсолютно одинаковых, и качественно, и количественно, набора генетической информации.

Потенциальная способность к точному воспроизведению заложена в двуцепочечной комплементарной структуре ДНК. Однако сама молекула ДНК не является самовоспроизводящейся структурой. Для ее репликации необходима деятельность специального ферментативного комплекса, называемого *ДНК полимеразой*. В присутствии ДНК-полимеразы на каждой из двух *матричных* полинуклеотидных цепей синтезируются новые комплементарные им цепи. В результате образуются две одинаковые двуцепочечные спирали. В каждой из них одна цепь — матричная, вторая — вновь синтезированная (рис. 10). Такой принцип удвоения ДНК называется *полуконсервативным* и осуществляется в каждом цикле репликации, обеспечивая ее высочайшую точность. Возможна одна ошибка на 10^9 присоединенных нуклеотидов. Благодаря этому свойству на протяжении многих поколений исходные цепи сохраняют свою информационную структуру. Возникающие иногда ошибки репликации — *мутации* — воспроизводятся в последующих клеточных циклах.

Принцип комплементарности реализуется также в процессе *транскрипции* — считывания генов, или синтезе их комплементарных копий — молекул информационных РНК. Рибонуклеиновые кислоты, в отличие от молекул ДНК, состоят из одной полинуклеотидной цепи. Последовательность расположения рибонуклеотидов в образующейся в ходе транскрипции молекуле иРНК точно повторяет последовательность дезоксирибонуклеотидов соответствующего участка одной цепи ДНК, с той лишь разницей, что урацилу в молекуле РНК соответствует его производное тимин в молекуле ДНК. Молекулы информационных РНК, переписанные во многих экземплярах как копии генов и несущие ту же информацию, что и гены, покидают ядро. Они переносят генетическую информацию от места ее хранения (ядра) к месту реализации (цитоплазме). На каждом гене может синтезироваться неограниченно большое количество информационных РНК. Синтез матричной РНК в ядре осуществляет ферментативный комплекс *РНК-полимераза*.

В начале 60-х годов был расшифрован *генетический код*. Был установлен механизм, при помощи которого нуклеотиды в молекулах нуклеиновых кислот кодируют аминокислоты в белковых молекулах. В 1961 г. Фрэнсис Крик и американский биохимик Сидни Бреннер установили, что три последовательно расположенных нуклеотида в полинуклеотидной цепи образуют *триплет*, который служит *кодоном* одной

аминокислоты (табл. 2). Информация о последовательности аминокислот в молекуле белка записана на информационной РНК и, соответственно, на участке ДНК, кодирующем данный белок, с помощью определенной последовательности триплетов нуклеотидов. Ф. Крик и С. Бреннер выявили еще одно важное свойство генетического кода — *вырожденность*, которое заключается в том, что несколько триплетов кодируют одну и ту же аминокислоту.

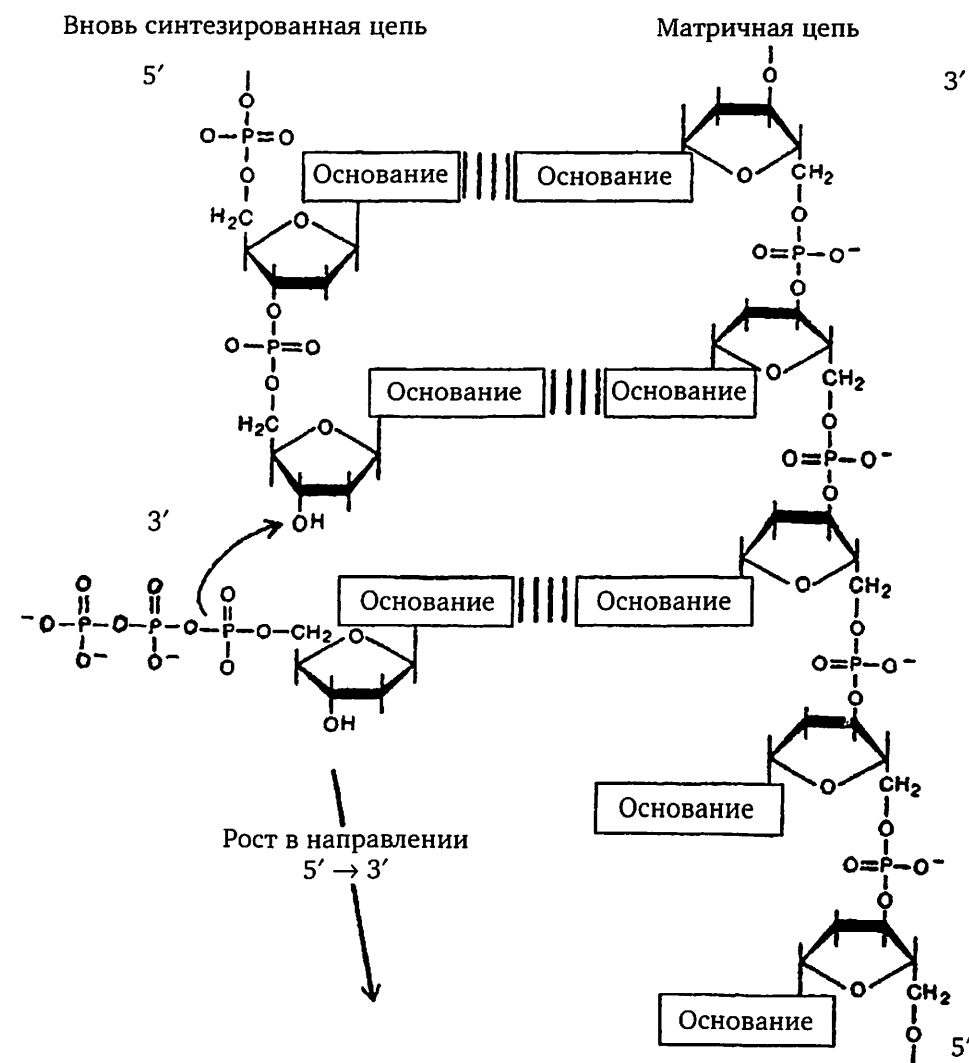


Рис. 10. Реакция синтеза молекулы ДНК (по Б. Альбертс и др., 1994)

Таким образом, экспрессия (от англ. *expression* — выражение) генов — это биосинтез белка, процесс, в ходе которого четырехбуквенный язык последовательности нуклеотидов матричных РНК «переводится» на 20-буквенный язык последовательности аминокислот в белковых молекулах.

Таблица 2

Генетический код (словарь кодонов информационных РНК)

Первое положение	Второе положение нуклеотида в кодоне				Третье положение
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Thr	Cys	U
	Phe	Ser	Thr	Cys	C
	Leu	Ser	Cmon	Cmon	A
	Leu	Ser	Cmon	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Glu	Arg	A
	Leu	Pro	Glu	Arg	G
A	Ileu	Thr	Asn	Ser	U
	Ileu	Thr	Asn	Ser	C
	Ileu	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

Нуклеотиды: U — урацил, C — цитозин, A — аденин, G — гуанин. Аминокислоты: Lys — лизин, Arg — аргинин, His — гистидин, Asp — аспарагиновая кислота, Glu — глутаминовая кислота, Asn — аспарагин, Gln — глутамин, Gly — глицин, Cys — цистеин, Ser — серин, Thr — треонин, Tyr — тирозин, Ala — аланин, Val — валин, Leu — лейцин, Ileu — изолейцин, Pro — пролин, Phe — фенилаланин, Met — метионин, Trp — триптофан.

Центральная догма молекулярной биологии утверждает одно направление передачи генетической информации от ДНК с помощью посредника мРНК к месту синтеза белка — рибосоме, где по заданной программе транслируется полипептидная цепь (рис. 11). Этот общий закон можно записать в виде схемы:



Для РНК-содержащих вирусов передача информации идет по другой схеме: РНК $\Rightarrow$ иРНК $\Rightarrow$ белок. Но и в этом случае программирующим звеном служит нуклеиновая кислота. Обратные пути передачи информации от белка к нуклеиновой кислоте неизвестны.

В результате транскрипции ДНК (рис. 11) первоначально образуется первичный транскрипт — крупная молекула РНК, с которой связываются ядерные белки. Таким образом формируется рибонуклеопротеид (РНП). Первичный транскрипт содержит экзоны — участки, кодирующие фрагменты белковой молекулы, и интроны — некодирующие, вставочные участки. После завершения транскрипции специальные

ферменты осуществляют процессинг (от англ. *processing* — обработка) первичного транскрипта, который заключается в удалении интронов. Далее под контролем ферментов экзоны стыкуются и сшиваются. Этот процесс называется *сплайсинг* (от англ. *splicing* — сращивание). Таким образом, формируется молекула мРНК, которая освобождается от связанных с ней ядерных белков, покидает ядро и переносится в цитоплазму к месту синтеза белка.

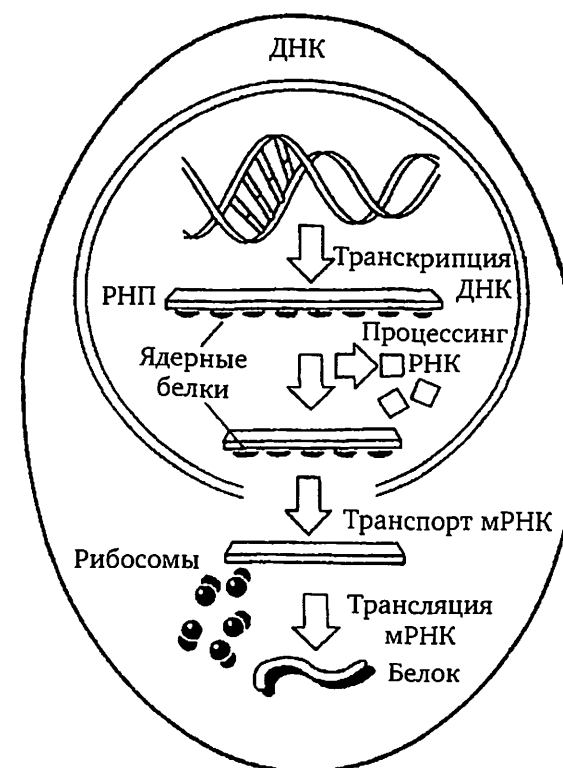


Рис. 11. Этапы реализации генетической информации в клетке (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997)

Эухроматин и гетерохроматин. Степень деконденсации хромосом в разных клетках и в разные периоды их жизни различна. Она отражает функциональную активность ядра. Чем менее спирализован хроматин, тем активнее синтетические процессы в клетке, и наоборот. Различают два структурно-функциональных состояния хроматина: активное, когда хроматин частично или полностью деконденсирован (эухроматин), в это время происходят процессы репликации и транскрипции; и функционально неактивное состояние, или состояние метаболического покоя, при этом хроматин полностью конденсирован (гетерохроматин).

По морфологическим признакам ядра (соотношение в нем эухроматина и гетерохроматина) можно оценить активность процессов транскрипции. При ее повышении увеличивается доля эухроматина. Напри-

мер, при активации лимфоцитов хроматин разрыхляется и их ядра увеличиваются в размерах. При подавлении функций ядра, наоборот, увеличивается содержание гетерохроматина, а сами ядра уменьшаются в размерах. Например, в процессе дифференцировки клеток эпителия кожи, клеток крови, а также в поврежденных и гибнущих клетках ядро уплотняется, сжимается, оно содержит только гетерохроматин. Этот процесс называется *кариопикнозом* (от греч. *karion* — ядро и *pyknosis* — уплотнение).

Гетерохроматин может быть *конститутивным* (постоянным) или *факультативным* (временным). Конститутивный гетерохроматин никогда не теряет конденсированного состояния. Это центромерные и теломерные участки митотических хромосом (см. далее), скопления гетерохроматина под ядерной оболочкой. Конститутивный гетерохроматин генетически не активен, он не транскрибируется. Его роль в ядре не до конца понятна. Предположительно она связана со структуризацией интерфазного ядра, регуляцией ядерных генетических процессов, таких, например, как конъюгация гомологичных хромосом при мейозе и др.

Факультативный гетерохроматин — временно неактивный хроматин. При определенных условиях факультативный гетерохроматин и функционально активный эухроматин способны к регулируемым взаимным переходам:

Факультативный гетерохроматин $\leftrightarrow$ Эухроматин

В интерфазных ядрах клеток женского организма выявляются так называемые *тельца Барра*. Они обычно имеют вид небольшого плотного сгустка гетерохроматина, расположенного на периферии ядра, а в гранулоцитах крови образуют маленькую добавочную дольку «*барабанную палочку*». Этот участок гетерохроматина соответствует одной неактивной X-хромосоме. Как известно, в женском кариотипе две X-хромосомы. Одна из них активна, транскрибируется и морфологически не отличается от всего остального эухроматина. Вторая — гетерохроматизирована, и в таком состоянии существует в течение всей жизни организма. Ее потомки, попадая в гаметы, а затем при оплодотворении — в клетки мужского организма, активируются и переходят в состояние эухроматина. Тельца Барра служат половым маркером. Тест на их наличие в клетках организма в некоторых случаях используется для определения генетического пола, например для женщин, участвующих в Олимпийских играх, в судебно-медицинской экспертизе.

Максимальная степень конденсации хроматина — это митотические хромосомы, которые в период митоза не несут никаких синтетических нагрузок.

Биохимический анализ показал, что хроматин представляет собой сложный комплекс ДНК и белков — дезоксирибонуклеопротеид (ДНП), в котором на долю ДНК приходится около 40 % сухого веса, а на долю белков — около 60 %. Белки хроматина подразделяют на две группы:

специфические ядерные белки — *гистоны* (от 40 до 80 % общего количества белков хроматина) и *негистоновые белки*. Гистоны — консервативные белки, в эукариотических клетках их пять типов. Негистоновые белки, наоборот, разнообразны по составу и выполняемым функциям.

Кроме того, при химическом анализе в составе хроматина выявляется некоторое количество РНК. Это информационные РНК, а также два других типа РНК, синтезируемых в интерфазном ядре: *транспортные*, или *адапторные*, они транспортируют аминокислоты¹ к месту синтеза белков, и *рибосомные РНК*, входящие в состав рибосом (см. ниже).

Геном (совокупный набор генов) человека распределен в 23 парах хромосом и составляет около $6 \cdot 10^9$ нуклеотидных пар. Каждая хромосома содержит одну молекулу ДНК и ассоциированные с ней белки. Рассчитано, что в деспирализованном состоянии молекулы ДНК имели бы длину 1,7—8,5 см, а общая длина молекул ДНК одного ядра составила бы около 2 м. Размеры же ядер клеток обычно не превышают 5 мкм. Огромное количество ДНК в ядре уложено в компактную, строго упорядоченную и функционально регулируемую структуру. Коэффициент упаковки ядерной ДНК составляет $1 \cdot 10^4$ — $1 \cdot 10^5$. Кроме того, в ядре сохраняется стационарное расположение частично или полностью деконденсированных хромосом. Такую сложную укладку молекул ДНК в эукариотических клетках обеспечивают гистоны и негистоновые белки. Расшифровано несколько уровней компактизации ДНК (рис. 12).

I. *Нуклеосомный уровень* организации молекулы ДНК (рис. 12, Б) обеспечивают четыре типа белков — гистонов: H2A, H2B, H3 и H4. По две молекулы каждого из них образуют октамер, компактную частицу дисковидной формы, которую в литературе называют *коровой частицей* (от англ. *core* — сердцевина, ядро) или гистоновой «шайбой». На поверхности такого диска располагается 146 нуклеотидных пар молекулы ДНК, образующей вокруг него 1,75 оборота. Следующие 54 нуклеотидные пары, не связанные с коровой частицей, образуют так называемый *линкерный участок*, или *линкер* (от англ. *link* — связующее звено). Линкеры связывают соседние нуклеосомные коры. Каждая нуклеосома содержит 200 нуклеотидных пар, ее диаметр равен 11 нм. Таким образом, на первом уровне организации нить ДНП представляет собой непрерывную цепь нуклеосомных частиц. Каждая клетка человека содержит $3 \cdot 10^7$ нуклеосом. Во время репликации новые участки ДНК взаимодействуют с гистонами и формируют новые нуклеосомные частицы. Гистоны в большом количестве синтезируются в цитоплазме и транспортируются в ядро. Во время транскрипции нуклеосомная структура также сохраняется.

II. *Хроматиновая фибрилла* диаметром 30 нм. Нуклеосомная нить скручивается, нуклеосомы связываются друг с другом с помощью молекул гистона H1 и образуют фибриллу толщиной 30 нм. Установлено,

¹ Для каждой аминокислоты есть свои тРНК.

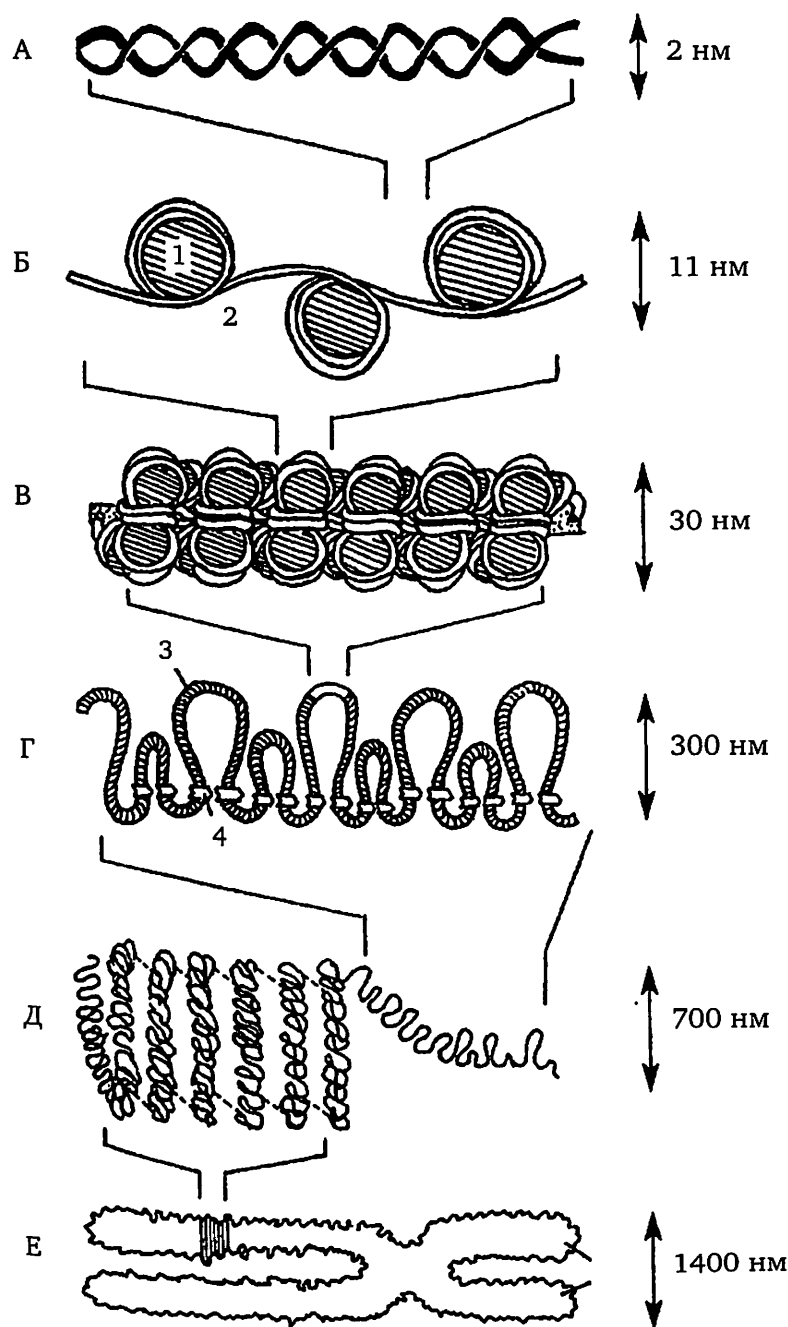


Рис. 12. Уровни компактизации ДНК:

А — участок двойной спирали ДНК; Б — нуклеомный уровень: 1 — нуклеосома (нить ДНК, образующая 1,75 оборота вокруг октамера гистонов), 2 — линкерный участок ДНК; В — хроматиновая фибрилла 30 нм, состоящая из упакованных нуклеосом; Г — петельные домены: 3 — хроматиновая фибрилла 30 нм, 4 — негистоновые белки; Д — конденсированный участок хромосомы; Е — метафазная хромосома: 5 — сестринские хроматиды, 6 — центромерный участок хромосомы (объединившиеся центромеры двух хроматид)

что с каждой нуклеосомой связывается одна молекула H1, однако место ее прикрепления неизвестно. Каким образом нуклеосомы располагаются внутри 30 нм фибриллы ДНП, также пока не выяснено. Существует несколько моделей организации 30 нм фибриллы ДНП, одна из которых показана на рис. 12, В. Предполагается, что во время транскрипции 30 нм хроматиновая фибрилла раскручивается.

III. Третий уровень структурной организации хроматина — *петельные домены* (рис. 12, Г). Существующие в настоящее время сведения дают веские основания считать, что в основе структурной организации хромосом лежит серия поперечных петель, образованных 30 нм фибриллой ДНП, которые отходят от основной оси хромосомы. Петли формируются и поддерживаются с помощью негистоновых белков. Каждая из таких петель содержит от 20 000 до 100 000 нуклеотидных пар. Предположительно одна петля соответствует одному или нескольким генам. В состав одной хромосомы человека может войти более 2000 таких петельных доменов.

IV. Четвертый уровень компактизации хроматина — *конденсированные митотические хромосомы*. Чрезвычайно растянутые и невидимые в период интерфазы, во время митоза они спирализуются и приобретают четкие формы. Такая суперспирализация резко уменьшает их линейные размеры.

На рис. 12, Д представлен участок конденсированной митотической хромосомы. При подготовке к митозу в S-периоде интерфазы происходит удвоение молекул ДНК. Поэтому во время митоза каждая из 46 хромосом человека представлена двумя копиями. Обе дочерние молекулы ДНК спирализуются в хроматиновые фибриллы, проходя все вышеописанные уровни компактизации независимо друг от друга, и образуют *сестринские хроматиды*. Они пространственно удерживаются вместе при помощи специальной структуры, называемой первичной перетяжкой, или *центромерой*. На рис. 12, Е изображена типичная метафазная хромосома, состоящая из двух хроматид.

Митотические хромосомы — это палочковидные тельца, имеющие постоянный диаметр и различную длину. Центромеры делят каждую хромосому на два *плеча*. Хромосомы с равными или почти равными плечами называются *метацентрическими*, разноплечие хромосомы — *субметацентрическими*, а хромосомы с очень коротким, почти незаметным плечом — *ацентрические*. Плечи хромосом оканчиваются *теломерами* — конечными участками.

В области первичной перетяжки расположен *кинетохор* — диск, связанный тонкими фибриллами с телом хроматиды в области перетяжки. Он является одним из центров полимеризации микротрубочек веретена деления, обеспечивающих расхождение хромосом во время митоза.

Некоторые хромосомы имеют вторичную перетяжку, или *ядрышковый организатор* (см. далее), который располагается на дистальном конце некоторых хромосом и отделяет ее маленький участок — *спутник*.

Специальные методы дифференциального окрашивания выделяют на митотических хромосомах полосы — локусы. Оказалось, что каждая хромосома имеет характерную индивидуальную исчерченность, которая дает возможность их четко дифференцировать. Этот метод, впервые предложенный в 1970 году шведским цитологом Касперсоном, позволил детально изучить строение хромосом человека. В настоящее время удалось в значительной степени расшифровать наборы генов большинства хромосомных локусов.

Кариотип человека — это комплект из 46 хромосом, которые подразделяются на 7 групп: А — 1, 2, 3 пары хромосом; В — 4, 5 пары, С — 6—12 пары, D — 13—15 пары, Е — 16—18 пары, F — 19, 20 пары; G — 21, 22 пары и половые хромосомы (XX — в женском кариотипе или XY — в мужском). 1—22 пары хромосом человека называются *аутосомами*. В каждой паре обе хромосомы кодируют одинаковый набор признаков, и называются *гомологичными хромосомами*, или *гомологами*. В 23 паре гомологичными можно считать только хромосомы женского кариотипа.

Ядрышко

Ядрышко, или нуклеола, является неотъемлемым компонентом большинства интерфазных клеточных ядер и представляет собой округлое интенсивно окрашенное тельце диаметром 1—3 мкм, расположенное в центре или на периферии ядра (рис. 7).

Впервые ядрышки были описаны в 1774 году Фонтана. Однако их строение и функции выяснены относительно недавно, в 50-х годах прошлого столетия. Ядрышки являются функционально активными участками ядра, там осуществляется синтез рибосомных РНК, связывание последних с рибосомными белками и сборка субъединиц рибосом.

Рибосомы — это цитоплазматические органеллы, осуществляющие биосинтез белка. Функционирующие рибосомы собираются из образованных в ядрышках и перенесенных в цитоплазму двух субъединиц: большой и малой. Строение и химический состав эукариотической рибосомы представлены на рисунке 14.

В интерфазных ядрах рибосомные гены транскрибируются с высокой скоростью. В среднем за один клеточный цикл синтезируется около $1 \cdot 10^7$ рибосом. Размер ядрышка зависит от его функциональной активности, которая варьирует в клетках разных типов и изменяется в зависимости от фазы клеточного цикла. В начале митоза, когда синтетические процессы в клетке останавливаются и начинается спирализация хромосом, ядрышки исчезают. В конце митоза, при образовании дочерних ядер и деспирализации их хромосом, ядрышки появляются вновь.

В структуре ядрышка выделяются три зоны:

1) *фибриллярный компонент* содержит множество нитчатых структур, которые представляют собой первичные транскрипты рРНК;

2) *гранулярный компонент* — это обычно плотные частицы диаметром 10—20 нм, содержащие предшественников рибосомных субъединиц;

3) *аморфный компонент* обычно окрашивается бледно, он содержит петли ДНК ядрышковых организаторов хромосом.

Ядрышковые организаторы содержат рибосомные гены, которые у человека локализованы в 13, 14, 15, 21 и 22 парах хромосом. Гены 5S-рРНК расположены в небольшом локусе хромосомы 1 (рис. 13).

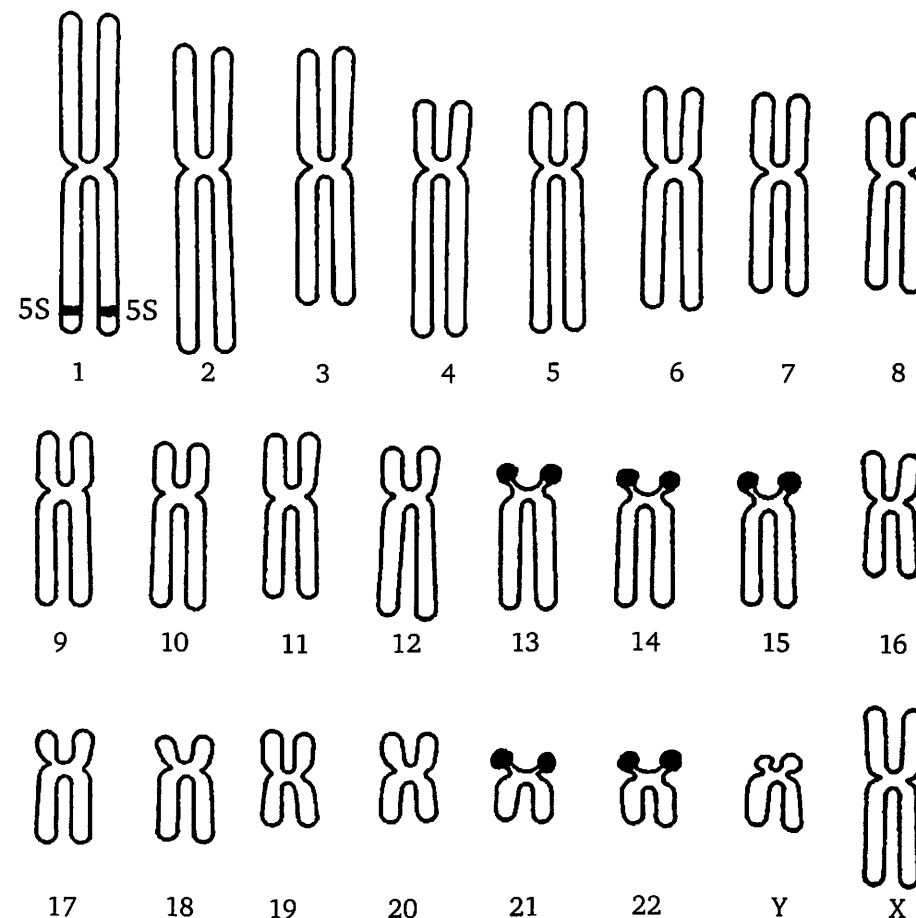


Рис. 13. Кариотип человека. Цветом обозначены ядрышковые организаторы хромосом

Ядрышко является обязательной внутриядерной структурой. Однако некоторые клетки на определенном этапе своего жизненного цикла не имеют ядрышек, например, бластомеры ранних стадий развития бластулы, в которых процессы синтеза специфических белков еще не начались (см. главу 2), или специализированные клетки, закончившие свое развитие, например, клетки крови.

Строение нуклеоида у прокариотов

У прокариотов есть аналог ядра — *нуклеоид* — зона локализации ДНК. В отличие от гигантских линейных молекул эукариотических

ДНК молекулы прокариотических ДНК имеют значительно меньшие размеры и образуют замкнутые циклические структуры. Например, молекула ДНК бактерии *Escherichia coli* состоит из $4,7 \cdot 10^6$ пар нуклеотидных оснований, составляющих около 2000 генов. Нуклеоиды бактерий изучены достаточно подробно. Они на 90 % состоят из ДНК, и только 10 % их общей массы составляют белки и РНК. У ряда бактерий, например у *Bac. Subtilis*, имеется от 2 до 9 одинаковых молекул ДНК и, соответственно, несколько нуклеоидов. У *Azotobacter vinelandii* около 40 молекул ДНК организованы в один нуклеоид. Гигантские кольцевые молекулы ДНК (хромосомы) многократно складываются, образуя многочисленные петли. Большая часть прокариотической ДНК не связана со специальными белками типа гистонов эукариотов, хотя небольшое число гистонподобных белков в прокариотических клетках обнаружено. В процессе деления бактериальных клеток не наблюдается изменения структуры их нуклеоидов. Скорость репликации ДНК у бактерий составляет около 30 мкм в минуту, а время клеточного деления — около 40 минут.

Центральная часть нуклеоида содержит неактивную и компактную ДНК. По периферии ядерной зоны расположены деспирализованные петли, на которых синтезируются многочисленные матричные РНК. С еще не завершившими синтез молекулами иРНК связываются рибосомы и начинают синтезировать белки. Таким образом, возникает тройственный синтетический комплекс: ДНК → синтезируемые иРНК → рибосомы с нарастающей полипептидной цепью.

Принципиальным отличием ядерных структур прокариотов является отсутствие территориального разделения процессов репликации, транскрипции и трансляции. В прокариотических клетках РНК и белки синтезируются одновременно и в одном пространстве.

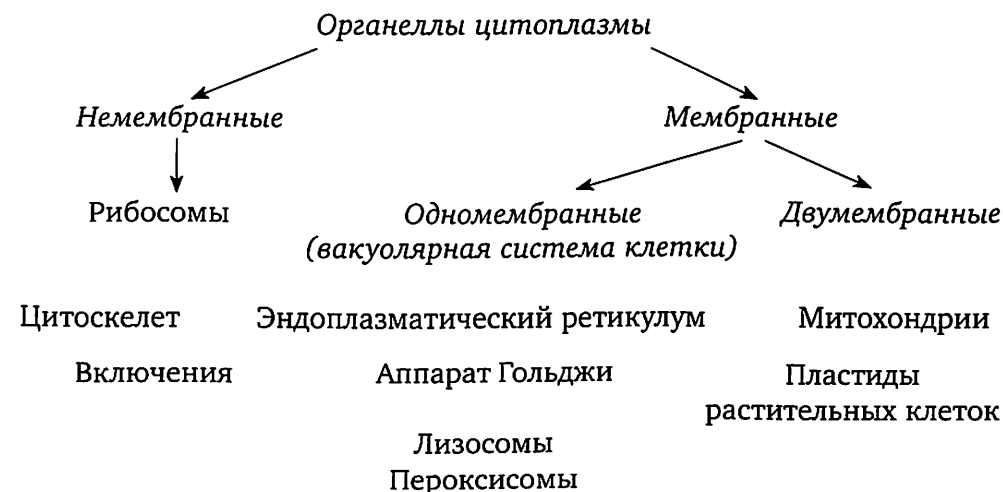
Цитоплазма

Цитоплазма состоит из цитозоля и расположенных в нем органелл.

Цитозоль, или **гиалоплазма** (от греч. *hyalos* — стекло) представляет собой коллоидную систему, способную к обратимым переходам из золя в гель. Цитозоль заполняет все пространство между компонентами клетки и является обменной средой между ними. На его долю приходится до 55 % общего объема клетки. В цитозоле протекают реакции промежуточного обмена и синтез белков, предназначенных для цитозоля, ядра, митохондрий и пероксисом. В гиалоплазме локализованы ферменты, участвующие в синтезе аминокислот, жирных кислот, сахаров, а также ферменты, активирующие аминокислоты и обеспечивающие их связывание с транспортными РНК. В цитозоле в форме *включений* могут накапливаться запасные питательные вещества: гранулы гликогена, жировые капли и окруженные мембраной пигментные гранулы.

Органеллы цитоплазмы

Все органеллы (синоним «органойды») цитоплазмы делятся на мембранные и немембранные.



Строение и функции рибосом

Рибосома — это плотная немембранная органелла (диаметр 15—30 нм), осуществляющая реакции белкового синтеза. Функционирующая рибосома состоит из двух асимметричных субъединиц: большой и малой. Строение эукариотической рибосомы показано на рисунке 14. Большая субъединица рибосомы катализирует образование пептидной связи между аминокислотами в синтезируемой молекуле белка, а малая субъединица связывает РНК. По своему химическому составу субъединицы рибосом — это комплексы специальных белков-ферментов и рибосомных РНК. Рибосомные белки синтезируются в цитоплазме и транспортируются в ядрышко. рРНК образуются в ядрышке, и здесь же осуществляется сборка субъединиц. Завершенные рибосомные субъединицы через ядерные поры транспортируются в цитоплазму.

Рибосомы осуществляют *трансляцию* (от лат. *translatio* — передача) генетической информации, записанной на иРНК, в последовательность аминокислот конкретной белковой молекулы. Сборка субъединиц в транслирующую рибосому происходит в начале синтеза белка. После его завершения рибосома вновь разбирается на две субъединицы. Таким образом, рибосомы постоянно обмениваются своими субъединицами.

Прокариотические рибосомы по своей структуре и функциям идентичны эукариотическим, но отличаются меньшими размерами частиц. Большая субъединица имеет коэффициент седиментации 50S, малая — 30S. Рибосома в собранном состоянии — 70S.

Функционирующая рибосома
(коэффициент седиментации 80 S¹)

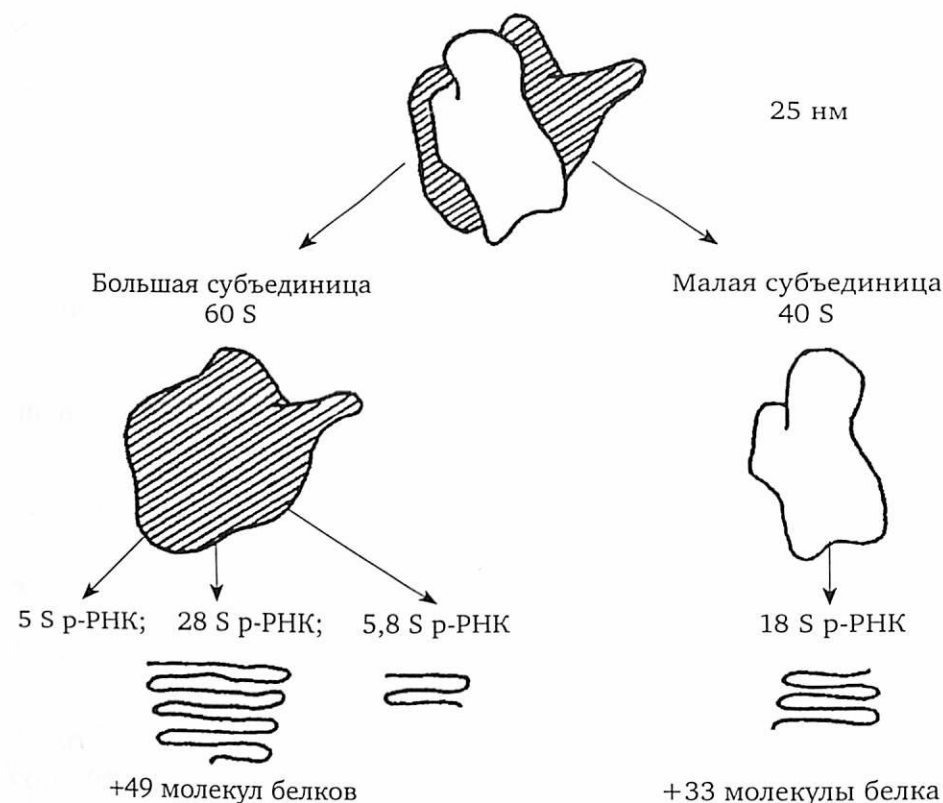


Рис. 14. Строение рибосомы эукариотической клетки

Кроме рибосом, в процессе матричного синтеза белков принимают участие информационные РНК (в качестве матрицы, несущей генетическую программу белка) и транспортные РНК (в качестве адапторов, или переводчиков генетического кода).

Транспортные (адапторные) РНК доставляют аминокислоты к месту синтеза белковой молекулы. По своему строению (рис. 15) — это небольшие молекулы, содержащие от 70 до 90 нуклеотидов. Один их участок, *акцепторный*, предназначен для присоединения определенной аминокислоты (одной из 20), а другой, называемый *антикодоном*, содержит триплет нуклеотидов, комплементарный кодону иРНК, кодирующему эту аминокислоту. Для каждой аминокислоты имеется по меньшей мере одна тРНК, для большей части аминокислот — их несколько.

Транспортные РНК, одним концом связываясь с аминокислотой, а другим — с кодоном мРНК, переводят язык последовательности нуклеотидов матричной РНК на язык последовательности аминокислот в молекуле белка. Таким образом, транспортные РНК обеспечивают

генетически определенный порядок аминокислот в растущей белковой цепи.

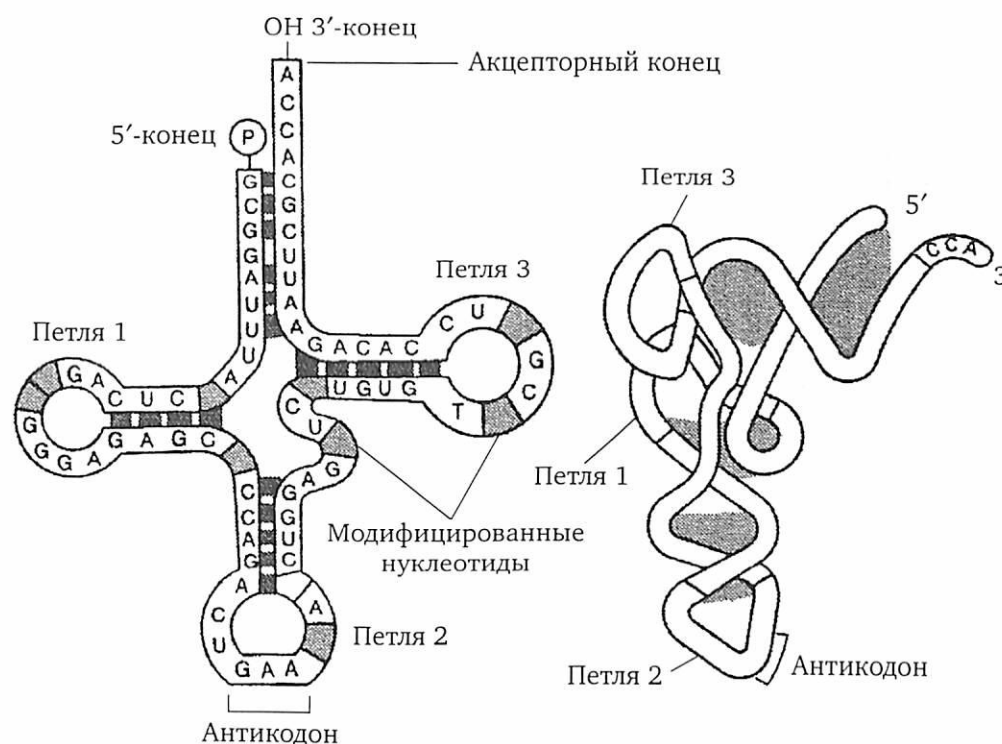


Рис. 15. Схема строения фенилаланиновой тРНК
(по Б. Альбертс и др., 1994):

на рисунке слева изображена последовательность нуклеотидов, справа — реальная форма молекулы тРНК по данным рентгеноструктурного анализа

В момент присоединения к тРНК аминокислоты происходит «энергетическая активация» последней. Только «активированные» аминокислоты способны образовать пептидную связь. Свободные аминокислоты, не связанные с молекулами тРНК (их концентрация в цитозоле достаточно велика), не могут спонтанно присоединиться к растущей полипептидной цепи.

Рибосомы имеют три активных участка (рис. 16), с которыми связываются молекулы РНК: один участок предназначен для связывания с матричной РНК, два — для транспортных РНК (Р-участок удерживает тРНК, присоединенную к растущему концу полипептидной цепи, и А-участок удерживает вновь прибывшую тРНК с активированной аминокислотой).

Процесс образования полипептидной цепи начинается в тот момент, когда происходит сборка рибосомы из двух субъединиц на молекуле иРНК. Эта *фаза инициации* протекает в два этапа.

1. Вначале малая субъединица связывается с белковым комплексом, называемым *эукариотический фактор инициации 2* (eIF2), и т. н. *ини-*

¹ S (единица Сведберга) характеризует скорость оседания микрочастиц при ультрацентрифугировании.

циаторной тРНК, которая узнает стартовый кодон мРНК (AUG)¹ и присоединяется к нему.

2. Затем присоединение большой субъединицы завершает сборку рибосомы на мРНК.

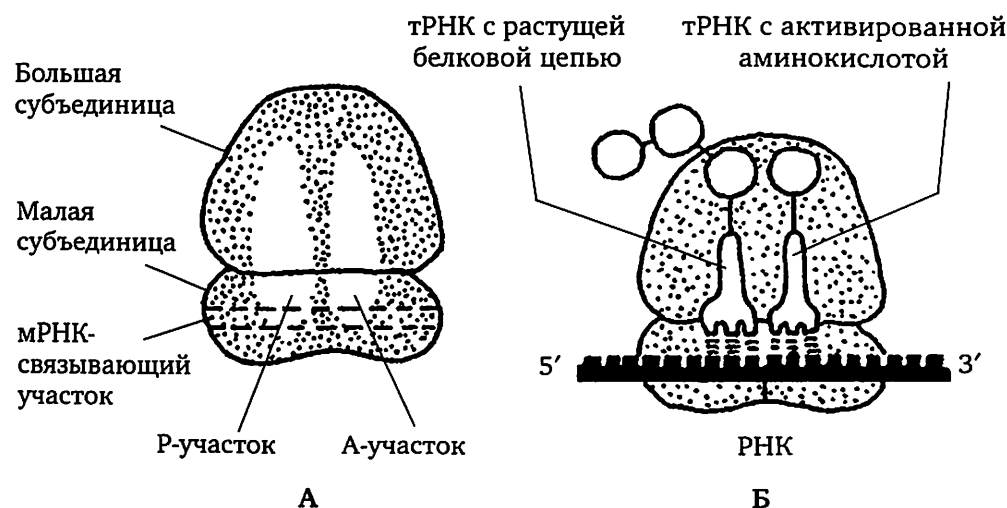


Рис. 16. Участки связывания молекул РНК в ненагруженной (А) и нагруженной (Б) рибосомах

Далее начинается наращивание полипептидной цепи (*фаза элонгации*), которая протекает циклически. Каждый цикл включает три этапа.

I. Р-участок рибосомы занят тРНК (в начале трансляции это инициаторная тРНК, на акцепторном конце которой располагается аминокислота метионин). С соседним кодоном иРНК, который находится в свободном А-участке рибосомы, комплементарно связывается своим антикодоном тРНК с соответствующей аминокислотой на акцепторном конце.

II. Активированная аминокислота отделяется от т-РНК Р-участка и образует пептидную связь с H_2N -концом аминокислоты, связанной с тРНК в А-участке. Эта реакция катализируется ферментативным комплексом, связанным с большой субъединицей рибосомы.

III. Отделившаяся от Р-участка свободная молекула тРНК возвращается в цитоплазму, где она затем может связаться с новой аминокислотой. Рибосома продвигается на три нуклеотида вдоль молекулы иРНК. Транспортная РНК, нагруженная дипептидом в первом цикле или растущей полипептидной цепью в последующих, оказывается в Р-участке рибосомы. А-участок свободен и может принять новую тРНК, нагруженную очередной аминокислотой.

¹ В молекулах иРНК обычно много триплетов AUG, кодирующих аминокислоту метионин. Однако инициаторная тРНК связывается только с одним из них, тем, который располагается ближе к 5'-концу иРНК.

Такие циклы повторяются друг за другом. Рибосома шаг за шагом продвигается вдоль молекулы иРНК в направлении $5' \rightarrow 3'$ до тех пор, пока в А-участке не окажется стоп-кодон (см. табл. 2), с которым связываются специальные цитоплазматические белки, называемые факторами освобождения. При этом к концу полипептидной цепи присоединяется не аминокислота, а молекула воды. Завершенный полипептид освобождается, а рибосома распадается на две субъединицы. Эти субъединицы могут в дальнейшем присоединиться к другой молекуле иРНК и начать синтез нового белка.

На одной молекуле иРНК могут одновременно работать несколько рибосом, образуя полирибосому (или полисому) — структуру, в которой на одну матричную РНК нанизано несколько рибосом, отстоящих друг от друга примерно на 80 нуклеотидов (рис. 17).

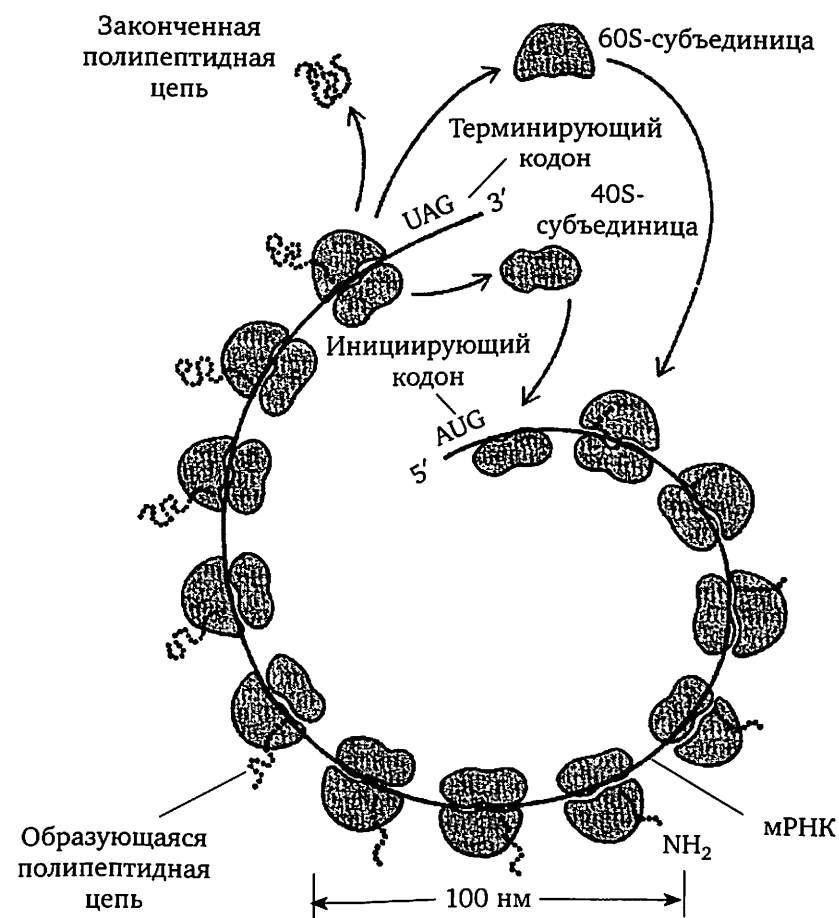


Рис. 17. Полирибосома (по Б. Альбертс и др., 1994)

¹ Продвижение рибосомы вдоль иРНК во время трансляции, как и рост цепи РНК во время транскрипции, идут в одном направлении: $5' \rightarrow 3'$. При образовании полинуклеотидной цепи нуклеотиды соединяются между собой ковалентной связью, к 3'-гидроксильной группе рибозы одного нуклеотида (растущий конец) присоединяется 5'-фосфатная группа молекулы рибозы другого.

Цитоплазматические рибосомы, синтезирующие клеточные белки различного назначения, могут либо свободно располагаться в цитозоле, либо связываться с мембранами эндоплазматического ретикулума.

Необходимо отметить, что в эукариотических клетках есть еще одна популяция рибосом — это *митохондриальные рибосомы* (у растительных клеток рибосомы также содержатся в пластидах). Эти рибосомы отличаются меньшими размерами, они образуются и функционируют только внутри митохондрий.

Эндоплазматический ретикулум

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) впервые был открыт американским биологом Кейтом Портером в 1945 году в цитоплазме фибробластов цыпленка. Эндоплазматический ретикулум представляет собой систему плоских цистерн и каналов, пронизывающих цитоплазму и имеющих единое внутреннее пространство (рис. 18). Полость ЭР отделена от цитозоля мембраной. Различают два типа эндоплазматического ретикулума: *шероховатый*, или *гранулярный*, содержащий на наружной поверхности мембраны рибосомы, и *гладкий*, или *агранулярный*, лишенный рибосом.

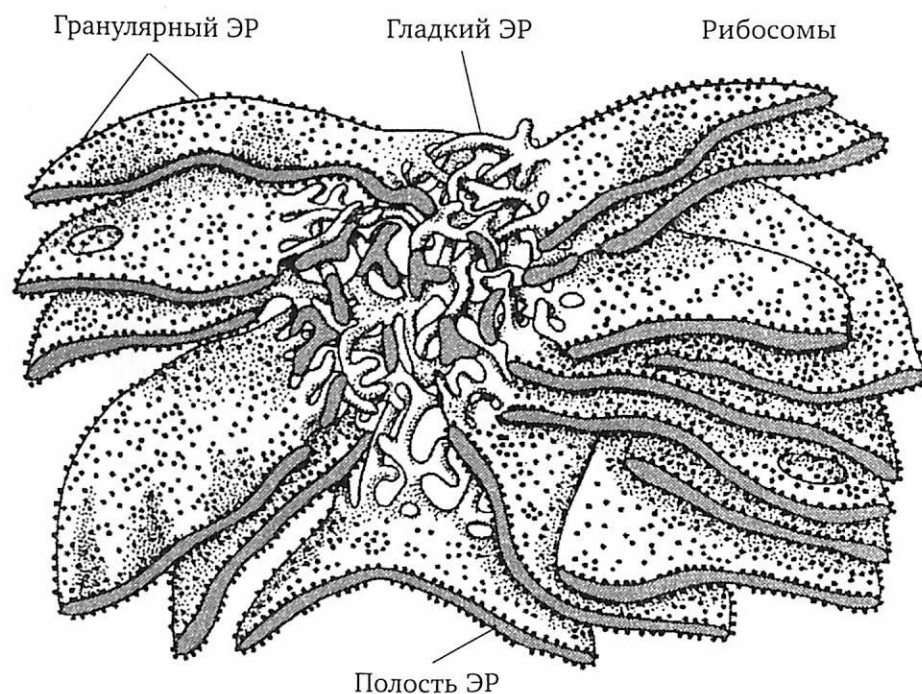


Рис. 18. Схема строения эндоплазматического ретикулума

На рибосомах *гранулярного ЭР* синтезируются белки двух типов:

1) трансмембранные белки, которые в дальнейшем остаются связанными с мембранами;

2) белки, которые полностью переносятся через мембрану и попадают в полость эндоплазматического ретикулума, они либо предназначены для *секреции* (выведения из клетки), либо модифицируются в гидролитические ферменты *лизосом*.

Напомним, что белки, синтезированные на рибосомах в цитозоле, транспортируются в ядро, митохондрии или пероксисомы только после полного завершения их биосинтеза, т. е. *посттрансляционно*. Белки, синтезируемые на мембранах гранулярного эндоплазматического ретикулума, начинают погружаться в толщу мембраны, а затем проникают в полость ЭР в ходе их синтеза, то есть *котрансляционно*. В полость эндоплазматического ретикулума попадают только те белки, которые имеют специфические гидрофобные сигнальные участки — *сигнальные пептиды*.

На рисунке 19 показан процесс синтеза белка на мембране гранулярного эндоплазматического ретикулума. Сборка рибосомы и ее связывание с иРНК происходит описанным выше способом в цитозоле. После того как на рибосоме осуществлена трансляция начальной последовательности (сигнального пептида), ее большая субъединица прикрепляется к интегральному рецепторному белку *рибофору*ну, который формирует в мембране эндоплазматического ретикулума специальный канал. Через этот канал сигнальный пептид проникает в полость ЭР и постепенно протягивает за собой остальную часть растущей цепи. В конце трансляции сигнальный пептид удаляется специальными ферментами. Завершенная полипептидная молекула оказывается в полости ЭР. На мембранах эндоплазматического ретикулума также могут формироваться полисомы, связанные с ЭР многочисленными растущими белковыми цепями.

Внутри цистерн эндоплазматического ретикулума находятся специальные белки — *шапироны*, которые обеспечивают правильную пространственную укладку новосинтезированных белковых молекул.

В цистернах ЭР белки претерпевают начальные посттрансляционные изменения: гидроксилирование, сульфатирование и гликозилирование. Наиболее важным из этих изменений является *гликозилирование* белковой цепи, т. е. присоединение к ней олигосахаридов. Большинство белков, образованных в гранулярном ЭР, являются гликопротеидами, и это отличает их от растворимых белков цитозоля, которые не гликозилированы. Синтезированные в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме белки полностью изолированы от функционирующих белков цитозоля.

По цистернам и каналам эндоплазматического ретикулума белки транспортируются к специальным краевым участкам, обычно лишенным рибосом. Этот отдел называют *переходным*, или *транзиторным* ЭР. Он обычно расположен вблизи формирующейся поверхности *аппарата Гольджи*. Здесь трубочки транзиторного ЭР распадаются на отдельные фрагменты и образуют транспортные пузырьки, наполненные синтезированными продуктами. Транспортные пузырьки переносят эти

продукты к цистернам аппарата Гольджи, где белки претерпевают ряд химических преобразований, а затем либо выводятся из клетки путем экзоцитоза, либо участвуют в формировании лизосом.

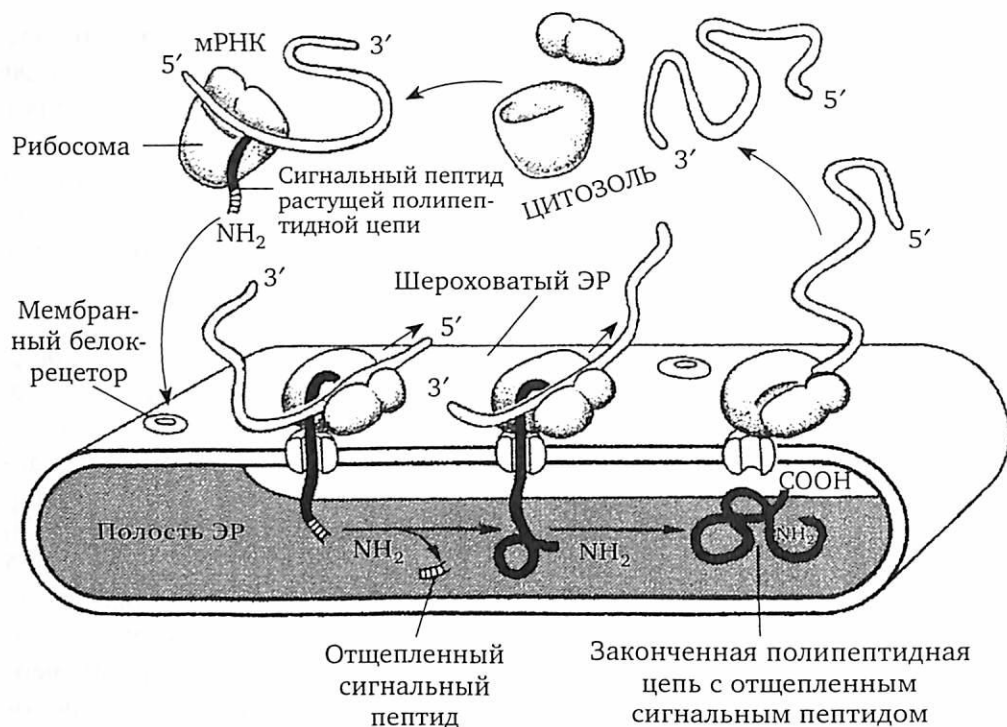


Рис. 19. Синтез белка на гранулярном эндоплазматическом ретикулеуме (по Б. Альбертс и др., 1994)

Важнейшей функцией гранулярного эндоплазматического ретикулума является образование всех клеточных мембран. В мембраны ЭР встроены ферменты, катализирующие реакции синтеза различных типов мембранных липидов. Здесь же осуществляется сборка липопротеидного бислоя, а затем встраивание в него мембранных белков. Таким образом, эндоплазматический ретикулум является поставщиком мембран для всех одномембранных клеточных компонентов, включая плазматическую мембрану. Мембраны ретикулума также связаны с наружной мембраной ядерной оболочки и обеспечивают ее рост.

Все клетки содержат гранулярный ЭР (кроме сперматозоидов и зрелых эритроцитов). Однако степень его развития в них значительно варьирует: от небольших фрагментов, примыкающих к наружной ядерной мембране (например, у неактивного малого лимфоцита), до обширных массивов, заполняющих практически всю цитоплазму клеток, специализированных для белкового синтеза (например, железистых клеток пищеварительных желез, вырабатывающих гидролитические ферменты; плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины; фибробластов, продуцирующих коллаген, и т. д.). В нейронах гранулярный эндоплазматический ретикулум образует многочислен-

ные скопления, которые также заполняют цитоплазму. Благодаря своему характерному пятнистому окрашиванию они получили название *тигроида*, или *субстанция Ниссля*. Упорядоченно расположенные элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума имеют общее название — *эргастоплазма* (от греч. *ergasticos* — деятельный, рабочий и *plasma*).

Агранулярный (гладкий) эндоплазматический ретикулум образуется из гранулярного и объединен с ним общей внутренней полостью. Можно наблюдать, как участок гранулярного ЭР теряет рибосомы и становится гладким. Мембраны гладкого ЭР утрачивают рецепторы, связывающие рибосомы.

Функции гладкого ЭР связаны с метаболизмом липидов, в том числе мембранных, и некоторых внутриклеточных полисахаридов. Так, гладкий эндоплазматический ретикулум интенсивно развит в клетках, секретирующих стероидные гормоны, например, в клетках коркового вещества надпочечников и интерстициальных клетках семенников, а также в клетках сальных желез в начале накопления жира.

Гладкий эндоплазматический ретикулум хорошо развит в клетках печени. При некоторых патологических процессах его объем в гепатоцитах увеличивается. Это связано с тем, что в гладком ЭР происходит метаболическая дезактивация эндогенных и экзогенных токсических веществ и гормонов. В мышечных клетках гладкий ЭР имеет специальное название — *саркоплазматический ретикулум*, он специализирован для депонирования ионов Ca^{2+} (см. главу 5). Для выполнения этой функции мембраны саркоплазматического ретикулума содержат специализированные белковые комплексы, такие как: 1) *Ca^{2+} -насосы*, которые при участии АТФ закачивают ионы Ca^{2+} внутрь цистерн, 2) *Ca^{2+} -каналы*, которые управляются специальными рецепторами, регистрирующими изменения мембранного потенциала, и, открываясь, позволяют ионам Ca^{2+} выйти в цитозоль. Внутри цистерн саркоплазматического ретикулума находятся *Ca^{2+} -связывающие белки* (кальсеквестрин и др.).

Помимо основных, гладкий ЭР может выполнять некоторые дополнительные функции в специализированных клетках. Например, в мегакариocyтах красного костного мозга его элементы образуют *демаркационные каналы* (см. главу 4), которые разделяют цитоплазму на фрагменты — формирующиеся тромбоциты.

Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи, или **аппарат Гольджи**, был открыт в 1898 году итальянским гистологом Камилло Гольджи в нервных клетках. Позже аппарат Гольджи (АГ) был найден во всех эукариотических клетках.

Аппарат Гольджи (рис. 20) — это сложно организованная органелла, состоящая из стопок плоских изолированных цистерн, ассоциированных с ними пузырьков и секреторных вакуолей. Каждая отдельная

стопка обычно содержит 5—10, а иногда до 20 уплощенных мембранных мешочков и в комплексе с пузырьками называется *диктиосомой* (от греч. *diktion* — сеть и *soma* — тело). Число диктиосом в различных клетках варьирует. Некоторые клетки содержат одну диктиосому, а другие, например, нейроны или клетки экзокринных желез, содержат их в большом количестве. При наличии в клетке множества диктиосом их цистерны связаны между собой системой анастомозирующих трубочек.

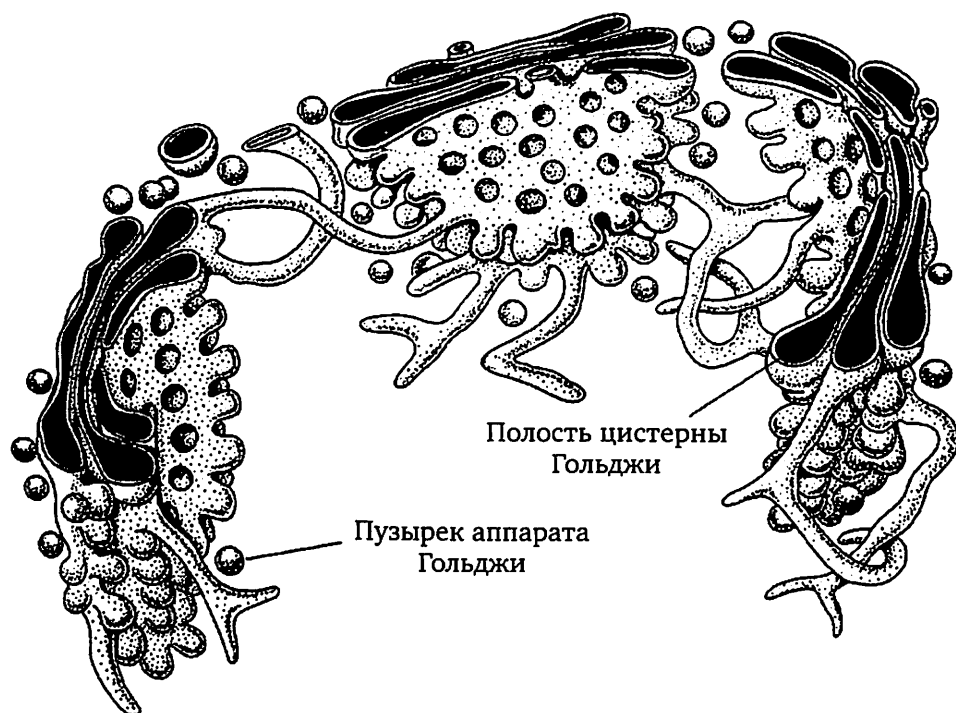


Рис. 20. Строение аппарата Гольджи (по Б. Альбертс и др., 1994)

От краевых цистерн эндоплазматического ретикулума синтезированные в нем продукты (белки и липиды) с помощью мембранных пузырьков попадают в аппарат Гольджи. Цистерны АГ на периферии имеют ампульные расширения, от которых отпочковываются многочисленные мелкие пузырьки, обеспечивающие перенос продуктов от одной цистерны АГ к другой. От краевых цистерн Гольджи отшнуровываются окаймленные пузырьки.

Аппарат Гольджи поляризован и имеет две функционально разные стороны:

- *цис-сторону*, проксимальную, или формирующуюся, обращенную к ядру, с которой сливаются пузырьки, отделившиеся от ЭР;
- *транс-сторону*, дистальную, или зрелую, которая обращена к поверхности клетки, краевая цистерна этого отдела аппарата Гольджи представляет собой трубчатую сеть (*транс-сеть*), от которой постоянно отделяются окаймленные пузырьки.

Между цис- и транссторонами АГ располагается промежуточный компартмент. Каждая его цистерна имеет свой особый набор ферментов, определяющий характер процессинга белков. Перемещаясь поэтапно из одной цистерны в другую, белки модифицируются (см. далее).

Функции аппарата Гольджи сложны и многообразны:

1) накопление продуктов, синтезированных в ЭР, их химические перестройки и созревание, которые в основном заключаются в перестройке олигосахаридных участков гликопротеидов;

2) синтез полисахаридов и их связывание с белками и липидами, образование мукопротеинов слизи и компонентов гликокаликса;

3) разделение и сортировка секретируемых продуктов; через аппарат Гольджи клеткой выделяется три потока продуктов:

а) гидролитические ферменты лизосом;

б) белки, которые накапливаются клеткой в секреторных вакуолях и выводятся только по получении специфических сигналов из внеклеточной среды (регулируемая секреция описана в главе 3),

в) постоянно выделяемые секреторные белки;

4) концентрация секреторных продуктов в конденсирующих вакуолях транс-стороны;

5) дифференцированная упаковка секреторных продуктов либо в клатриновые пузырьки, либо в пузырьки, окаймленные другими белками;

6) образование первичных лизосом.

В цистернах цис-стороны и промежуточного компартмента аппарата Гольджи все типы белковых молекул находятся вместе. Их сортировка и раздельная модификация происходят в транс-компартменте. Маркером при этом служат олигосахаридные участки их молекул.

Во многих железистых клетках между транс-сетью Гольджи и плазмалеммой располагаются крупные секреторные вакуоли, образующиеся в результате слияния мелких пузырьков. В них накапливаются продукты, предназначенные для регулируемой секреции.

Лизосомы

Лизосомы (от греч. *lysis* — разложение, распад, растворение и *soma* — тело) были открыты в 1955 году бельгийским биохимиком де Дювом. Позже они были обнаружены во всех эукариотических клетках. Лизосомы представляют собой семейство внутриклеточных органелл, содержащих гидролитические ферменты, и предназначены для контролируемого внутриклеточного расщепления макромолекул.

В настоящее время известно около 60 лизосомных ферментов, все они являются кислыми гидролазами: рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, сульфатазы, фосфолипазы, гликозидазы, протеазы, β -глюкуронидазы, гликозидазы, фосфатазы и другие. Лизосомные ферменты активны в кислой среде. Встроенные в мембрану протон-

ные насосы (H^+ , K^+ -АТФазы) закачивают ионы H^+ внутрь лизосомы и поддерживают $pH \approx 5,0$. Гидролитические ферменты синтезируются и накапливаются в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, затем переносятся в аппарат Гольджи, где модифицируются и упаковываются в мембранные пузырьки.

Основные функции лизосом.

- **Гетерофагия** — процесс внутриклеточного расщепления материала, поглощенного клеткой извне путем эндоцитоза (фагоцитоза и пиноцитоза). Особую роль в этом процессе играют специализированные клетки — **фагоциты** (макрофаги и нейтрофилы), осуществляющие защитную функцию.

- **Аутофагия** — регулируемый процесс разрушения внутриклеточных дефектных структур обеспечивает постоянное обновление цитоплазматических органелл, каждая из которых имеет ограниченную продолжительность функционирования¹.

- **Внеклеточное переваривание материала** путем секреции лизосомных ферментов за пределы клетки осуществляют специализированные клетки — **остеокласты**, разрушающие костную ткань в процессе ее перестройки и обновления (см. главу 4). Нейтрофилы и макрофаги также участвуют во внеклеточном переваривании микроорганизмов в очаге воспаления (см. главу 4). Секреция лизосомных ферментов обеспечивает резорбцию хвоста у головастика.

- **Изоляция непереваренного материала** от активной цитоплазмы обеспечивается специальным типом лизосом — **остаточными тельцами**.

В настоящее время большинство авторов рассматривают лизосомы не как отдельный тип цитоплазматических органелл, а как основной действующий компонент **аппарата внутриклеточного переваривания**, основной функцией которого является обеспечение процессов катаболизма² в клетке. Аппарат внутриклеточного переваривания — это единая система цитоплазматических органелл, объединяющая все типы лизосом и эндосомы. Эндосомы, строение и образование которых мы рассмотрели выше, обеспечивают перенос материала от поверхности клетки к лизосомам.

Лизосомы представляют собой морфологически гетерогенную группу цитоплазматических органелл, которая в настоящее время активно изучается. Многочисленные экспериментальные данные, полученные в этой области, стали причиной путаницы в названиях различных типов лизосом и эндосом. Их терминология на сегодняшний день окончательно не сложилась.

¹ Например, в нервных клетках, продолжительность жизни которых равна продолжительности жизни человека, цитоплазматические органеллы почти полностью обновляются в течение одного месяца.

² Катаболизм (от греч. *katabole* — разрушение), или диссимиляция, — совокупность процессов регулируемого расщепления макромолекул внеклеточного и внутриклеточного происхождения.

По-прежнему остается традиционным разделение органелл семейства лизосом на три основных типа.

1. **Первичные (неактивные) лизосомы**, в современной научной литературе их называют **гидролизными пузырьками**, представляют собой мелкие мембранные органеллы диаметром около 100—200 нм, содержащие гидролитические ферменты в неактивной форме. В фагоцитах они достигают достаточно крупных размеров — до 500 нм. Они еще не контактировали с субстратом. Первичные лизосомы отделяются от транс-сети аппарата в виде окаймленных клатрином пузырьков.

2. **Лизосомы**, раньше их называли **вторичными (активными) лизосомами**, или внутриклеточными пищеварительными вакуолями, образуются в результате слияния первичной лизосомы, утратившей клатриновую оболочку, с эндосомой. После их слияния гидролитические ферменты получают доступ к субстрату и начинают его расщеплять. Участок мембраны, принадлежащий до слияния первичной лизосоме и содержащий рецепторы ферментов, отщепляется в виде пузырька от вторичной лизосомы и возвращается в транс-сеть Гольджи. Так осуществляется **рециклизация** мембранных пузырьков, содержащих рецепторы гидролаз.

Лизосомы разнообразны по величине (средний диаметр 0,5—2 мкм) и внутренней структуре. С ними могут сливаться первичные лизосомы, доставляя новые порции гидролиз до полного переваривания субстрата. Внутри лизосом макромолекулы расщепляются до мономеров. Последние транспортируются через мембрану лизосом в цитозоль, где включаются в различные синтетические и обменные процессы.

Выделяют несколько подтипов вторичных лизосом:

а) **Фагосомы**, их также называют **гетерофагосомами**, образуются в результате слияния лизосомы с фагосомой и осуществляют внутриклеточное переваривание материала, захваченного клеткой извне (гетерофагия).

б) **Аутофаголизосомы**, или **аутолизосомы**, выполняют роль внутриклеточных **чистильщиков** (аутофагия). Они утилизируют отработанные части самой клетки (фрагменты эндоплазматического ретикулума, старые митохондрии, рибосомы, гранулы гликогена и др.). Механизм образования аутофагосом изучен. Подлежащую удалению частицу окружают мембраны эндоплазматического ретикулума, изолируя ее от окружающей цитоплазмы. Сливаясь с такой частицей, гидролазные пузырьки доставляют к ней гидролитические ферменты.

в) **Мультивезикулярные тельца** (от греч. *multi* — много и *vesicula* — пузырек) — это крупное комплексное образование, окруженное мембраной, является результатом слияния нескольких эндосом и лизосом разных этапов их развития. Морфологически — это крупная (200—800 нм) вакуоль, содержащая мелкие пузырьки со светлым или умеренно плотным матриксом.

3. **Телолизосомы**, или **остаточные тельца**, являются результатом накопления в лизосомах непереваренных продуктов. Процесс расще-

пления макромолекул в лизосомах может идти не до конца. Это нередко связано с дефектом лизосомных ферментов. Непереваренный материал уплотняется, а лизосомы превращаются в остаточные тельца. Наблюдается структуризация содержимого остаточных телец с образованием слоистых структур. Телолизосомы могут быть удалены из клетки путем экзоцитоза или длительное время сохраняться в цитоплазме. Например, при старении клеток мозга, сердечной мышцы, печени человека в них накапливаются телолизосомы, содержащие «пигмент старения» *липофусцин*.

Различные патологические изменения в тканях сопровождаются возрастанием числа клеточных лизосом. Существует ряд наследственных заболеваний, называемых *лизосомными болезнями накопления*, при которых дефектные лизосомные ферменты не способны расщеплять субстрат. В результате в клетках накапливаются остаточные тельца. Примерами таких патологий являются болезнь Помпе, гликогенозы, болезнь Тэя Сакса и другие. Всего известно более 25 генетических заболеваний этой группы.

Пероксисомы

Пероксисомы, или микротельца, не являются обязательными компонентами клеток. У высших позвоночных животных они характерны для клеток печени, почечных канальцев, макрофагов. По своей морфологии пероксисомы — это небольшие одномембранные вакуоли, заполненные мелкозернистым веществом, которое в центре органеллы образует плотную сердцевину.

Пероксисомы содержат около 15 ферментов, связанных с метаболизмом перекиси водорода. В результате окисления различных соединений в клетке образуется перекись водорода, являющаяся сильным окислителем, оказывающим на клетку повреждающий эффект. Пероксисомы защищают клетку от воздействия перекиси водорода. В пероксисомах печени и почек происходит обезвреживание токсических веществ. Например, в них окисляется этанол, расщепляются жирные кислоты. Все компоненты пероксисом синтезируются в цитозоле и затем транспортируются внутрь этих органелл через мембраны.

Продолжительность жизни пероксисом 5—6 дней. Новые пероксисомы образуются путем деления исходных. Поэтому их относят к самореплицирующимся органеллам, несмотря на то, что нуклеиновых кислот и рибосом пероксисомы не содержат.

Митохондрии

Митохондрии (от греч. *mitos* — нить и *chondrion* — зернышко, крупинка) были открыты в 1894 г. немецким гистологом Рихардом Альтманом и названы им «биобластами». Термин «митохондрия» ввел в 1897 г. немецкий анатом Карл Бенда.

Митохондрии (синоним «хондриосомы») — это двумембранные органеллы, главная функция которых — обеспечение клетки энергией. Образно митохондрии называют энергетическими станциями клетки. Они осуществляют реакции окисления и производят почти весь клеточный пул молекул *аденозинтрифосфорной кислоты* (АТФ).

Молекула АТФ — трифосфатный эфир аденина (рис. 21), участвуя в переносе энергии между внутриклеточными реакциями, служит основной «энергетической валютой» клетки. Энергия, выделившаяся в результате окисления питательных веществ, аккумулируется в высокоэнергетических фосфатных связях молекулы АТФ, а затем расходуется клеткой на ее собственные синтетические процессы, активный перенос веществ, механическую работу и т. д.

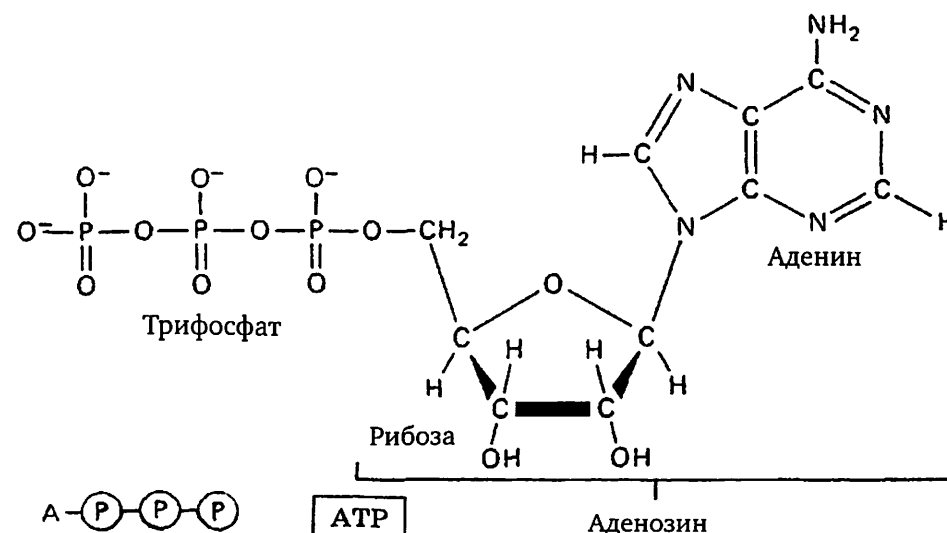


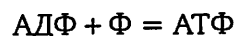
Рис. 21. Аденозинтрифосфорная кислота

Митохондрии занимают значительную часть цитоплазмы и обычно накапливаются в местах высокого потребления АТФ, например в синаптических окончаниях аксонов, в складках базальной части клеток почечных канальцев непосредственно под плазматической мембраной, содержащей в этой зоне многочисленные ионные каналы, вокруг основания жгутика сперматозоида, вблизи сократимых элементов мышечных клеток и т. д. Их количество в различных клетках варьирует в широких пределах и может достигать 500—1000.

По своим размерам и форме митохондрии чрезвычайно разнообразны. Их длина колеблется от 2 до 10 мкм и более, а диаметр составляет от 0,2 до 1,0 мкм. В клетках разных типов митохондрии имеют различную форму: сферическую, эллиптическую, палочковидную, разветвленную и др. Иногда они образуют сложные структуры, такие, как митохондриальный ретикулум мышечных клеток (см. главу 5), или митохондриальную спираль спермиев (см. главу 2). Совокупность всех митохондрий одной клетки называется *хондриом*.

Митохондрии необыкновенно лабильны. Как показывают наблюдения за живыми клетками, они могут перемещаться, изменять форму, расти, сливаться друг с другом и делиться.

Как указано выше, *основная функция митохондрий* — это окисление органических субстратов и фосфорилирование АДФ с образованием АТФ.



В качестве органических субстратов при этом используются углеводы (преимущественно глюкоза), а также жирные кислоты и аминокислоты. Основные стадии процесса окислительного фосфорилирования показаны на рис. 22.

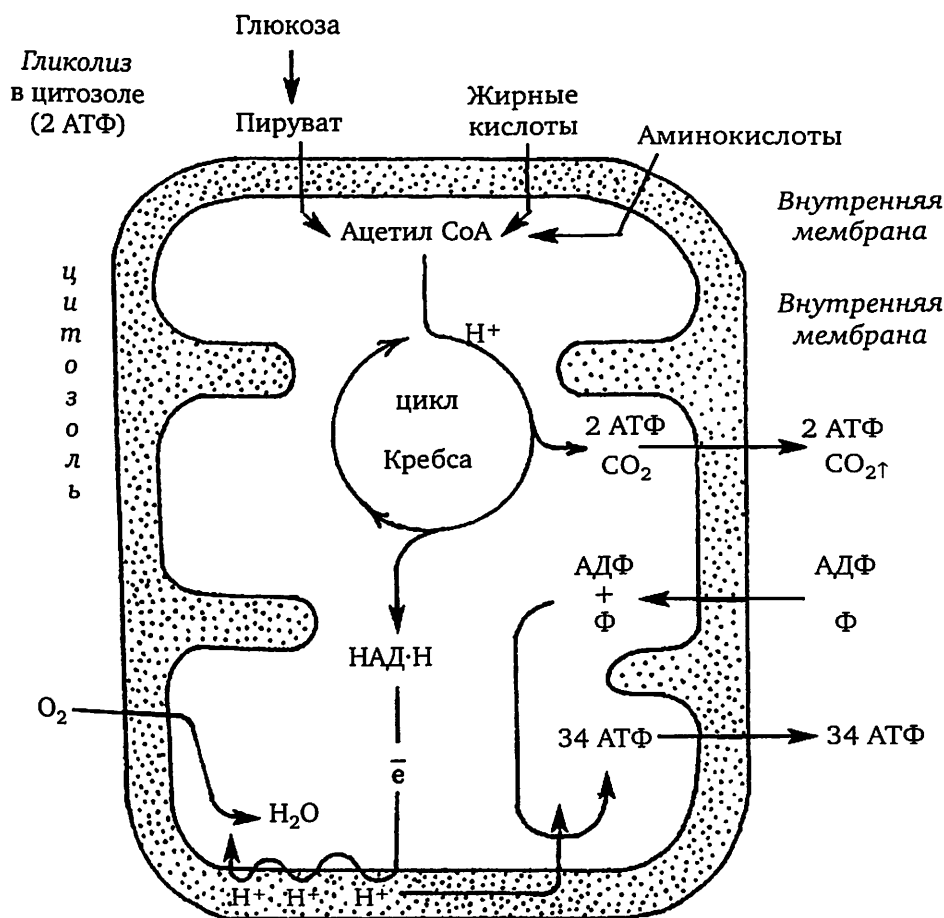
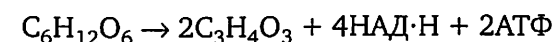


Рис. 22. Схема основных биохимических процессов, происходящих в митохондриях. Указанное количество молекул АТФ образуется при полном окислении одной молекулы глюкозы

Начальный этап расщепления углеводов протекает в цитозоле, не требует присутствия кислорода и называется *гликолизом*. Он состоит из серии химических реакций, в результате которых из каждой моле-

кулы глюкозы образуются две молекулы пировиноградной кислоты. В начале гликолиза расходуются 2 молекулы АТФ, а затем образуются 2—4 молекулы АТФ. Максимальный энергетический результат гликолиза в расчете на одну молекулу глюкозы равен двум молекулам АТФ.

Гликолиз — филогенетически самый древний способ расщепления глюкозы — широко распространен в живой природе. У анаэробных организмов это единственный способ получения энергии. В клетках высших позвоночных животных интенсивный гликолиз используется для получения энергии в эритроцитах, клетках скелетных и сердечной мышц, печени, эмбриональных клетках, опухолевых клетках. Однако у большинства клеток высших животных гликолиз является стадией, предшествующей кислородному дыханию. Его продукт, пировиноградная кислота (пируват) — $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3$, поступает в митохондрии.



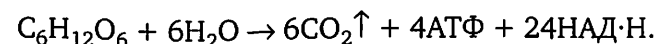
В результате гликолиза образуются 4 атома водорода. Их акцептируют молекулы кофермента НАД (никотинамидадениндинуклеотид). В цитоплазме формируются комплексы НАД·Н. Цитоплазматические НАД и НАД·Н не способны проникать сквозь мембраны митохондрий, поэтому для транспорта водорода в митохондрии существуют специальные челночные системы.

Если кислород в клетке отсутствует или его недостаточно, то молекула пировиноградной кислоты за счет двух атомов водорода восстанавливается до молочной кислоты.

В митохондриях пируват соединяется с коферментом А (CoA). В результате образуются сложное производное уксусной кислоты — ацетилкофермент А (ацетил-CoA), CO_2 и НАД·Н. Ацетил-CoA ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}\cdot\text{SCoA}$) включается в *цикл лимонной кислоты*, CO_2 выделяется из клетки, а НАД·Н направляется к *дыхательной цепи*.

Следующий этап аэробного дыхания называется *циклом лимонной кислоты*, или *циклом трикарбоновых кислот*, или *циклом Кребса*¹. Цикл Кребса представляет собой монотонно повторяющуюся последовательность ферментативных окислительных превращений ди- и трикарбоновых кислот, в результате которых в каждом цикле образуется две молекулы CO_2 , которые удаляются из клетки, и три атома водорода, образующих комплексы НАД·Н², которые направляются в дыхательную цепь митохондрии.

Совокупность описанных выше процессов гликолиза, образования ацетил-CoA и цикла Кребса можно записать следующим суммарным уравнением:



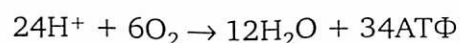
¹ В честь английского биохимика Ханса Кребса, открывшего этот процесс в 1937 году.

² В цикле Кребса в качестве акцептора водорода наряду с НАД участвует и другое производное никотиновой кислоты — кофермент ФАД (флавинадениндинуклеотид).

Атомы водорода транспортируются акцепторными молекулами в дыхательную цепь, где освобождаются от НАД·Н, передаются по цепи переноса электронов и поэтапно окисляются молекулярным кислородом до воды. Одновременно осуществляется фосфорилирование АДФ в АТФ.

Компоненты *дыхательной цепи*, включающие флавопротеин, кофермент Q и цитохромы типов *a*, *b* и *c*, локализованы на внутренней мембране митохондрии. Дыхательная цепь организована таким образом, что в трех ее специальных пунктах при переходе H^+ от одного переносчика водорода к другому высвобождается небольшая порция энергии используется для синтеза молекул АТФ. В конце окислительной цепи водород соединяется с молекулярным кислородом и образует воду.

Суммарное уравнение реакций дыхательной цепи можно записать следующим образом:



Всю совокупность реакций полного окисления глюкозы можно записать суммарным уравнением:



При полном окислении одной молекулы глюкозы максимальный выход АТФ равен 38 молекулам. При полном окислении молекулы пальмитата (жирной кислоты) образуется примерно 129 молекул АТФ.

В структуре митохондрий выделяют четыре основных отдела: наружная мембрана, межмембранное пространство, внутренняя мембрана и митохондриальный матрикс (рис. 23).

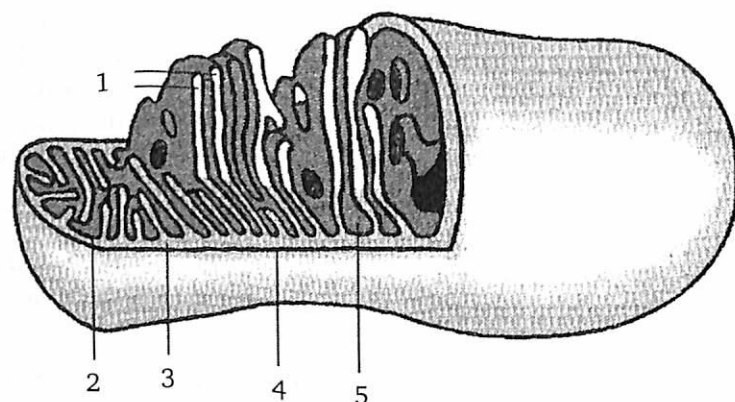


Рис. 23. Строение митохондрии:

1 — кристы; 2 — внутренняя митохондриальная мембрана; 3 — межмембранное пространство; 4 — наружная мембрана; 5 — митохондриальный матрикс

Наружная митохондриальная мембрана содержит многочисленные широкие гидрофильные каналы, образованные белком *порином*. Эти каналы пропускают молекулы массой до 10 кДа, включая неболь-

шие белки. Эти молекулы могут проникать в межмембранное пространство, но большая их часть не способна проходить сквозь внутреннюю мембрану. Помимо этого, в состав наружной мембраны входят ферменты, катализирующие синтез митохондриальных липидов.

Межмембранное пространство достаточно узкое, его ширина составляет около 10—20 нм, химический состав эквивалентен составу цитозоля, но в нем отсутствуют белки, молекулярная масса которых превышает 10 кДа.

Основная функциональная часть митохондрий — это матрикс и внутренняя мембрана.

Внутренняя митохондриальная мембрана высоко специфична и непроницаема для большинства молекул и ионов. Ее липидный бислой содержит значительное количество кардиолипина и фосфолипидов. Локализованные в ней белки подразделяются на четыре группы:

- ферменты дыхательной цепи;
- ферментный комплекс, называемый АТФ-синтетазой; специфические транспортные белки, обеспечивающие перенос метаболитов в матрикс митохондрий и из него;
- сукцинатдегидрогеназная система (одно из звеньев цикла Кребса).

Внутренняя мембрана митохондрий образует многочисленные складки, *кристы*, значительно увеличивающие ее рабочую поверхность. Количество крист и их рисунок в разных клетках значительно варьируют. Тем не менее, кристы не нарушают непрерывность матрикса, заполняющего внутреннюю полость митохондрии.

Митохондриальный матрикс содержит огромное количество различных ферментов: ферменты, превращающие пируват и жирные кислоты в ацетил-СоА, ферменты цикла Кребса, коферменты НАД, НАД·Н, ФАД, ФАД·Н и др., большое количество АТФ, АДФ и многие другие вещества.

В матриксе митохондрий располагаются кольцевые молекулы ДНК, число которых варьирует в значительных пределах, РНК и рибосомы. Митохондрии (как и другие двумембранные органеллы — *хлоропласты* растительных клеток) обладают собственной системой авторепродукции, то есть имеют собственный геном. У человека митохондриальная ДНК содержит 16500 нуклеотидных пар. Геном митохондрий расшифрован полностью. Он содержит 37 генов: 22 из них кодируют транспортные РНК, 2 — рибосомные РНК и 13 — белки (НАД·Н-дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы и др.). Однако кодируемые митохондриальным геномом белки — это лишь небольшая часть (не более 5—6 %) всех белков митохондрий. Только в цикле Кребса участвуют около 70 белков. Большую часть митохондриальных белков кодирует центральный, ядерный геном.

Генетический код нуклеиновых кислот митохондрий не совпадает с кодом ядерного генома. Экспериментальные данные показали, что генетические коды митохондрий животных и растительных клеток также имеют отличия.

Внутри митохондрий синтезируются 22 транспортные РНК. Митохондриальные рибосомы отличаются от цитоплазматических меньшими размерами: в животных клетках — 50S, в растительных — 70S.

Большинство митохондриальных белков синтезируется в цитозоле в форме предшественников, содержащих сигнальный пептид. Посттрансляционно они переносятся через специальные контактные зоны митохондрий. Наружная мембрана содержит рецепторы, распознающие сигнальную последовательность. Механизм переноса белков достаточно сложен. Две мембраны митохондрий локально объединяются, формируя специальные каналы, через которые протягиваются белки-предшественники. При этом полипептидная цепь разворачивается. В полости митохондрий сигнальный пептид удаляют специфические протеазы, затем белки-шапироны обеспечивают пространственную укладку белковой молекулы.

Таким образом, в биосинтезе белков митохондрий принимают участие две генетические системы (митохондриальная и ядерная).

Обычно срок жизни митохондрий составляет около 10 дней. Их утилизация происходит путем аутофагии. Обновление митохондрий происходит за счет деления существующих органелл путем их перешнуровки. Деление митохондрий и репликация митохондриальной ДНК не зависят от фаз клеточного цикла. Эти процессы регулируются исключительно энергетическими потребностями клетки.

Наследование митохондриальных ДНК у человека происходит по материнской линии. Повреждения митохондриальной ДНК в клетках различных органов вызывают так называемые «митохондриальные болезни». Эти заболевания имеют широкий спектр клинических проявлений и связаны с поражением органов, в клетках которых протекает интенсивный энергетический обмен: сердце, центральная нервная система, почки, печень, инсулиновые островки поджелудочной железы, сетчатка глаза, скелетные мышцы и т. д. Симптомы большинства митохондриальных болезней (сердечная недостаточность, диабет, патологии почек, печени, зрения и др.) чаще проявляются у пожилых людей и связаны с накоплением мутаций митохондриальной ДНК. Известно, что частота ее мутаций в десять раз превышает частоту мутаций ядерной ДНК. Это объясняется тем, что митохондриальная ДНК располагается в реакционном пространстве — матриксе митохондрий — и постоянно подвергается окислительному стрессу, а также отсутствием защитных белков, отсутствием ферментных систем, контролирующих точность репликации и т. д.

Цитоскелет

Цитоскелет, или *опорно-двигательная система* эукариотической клетки, представляет собой динамичную внутриклеточную сетчатую структуру, состоящую из белковых нитей (филаментов) и трубчатых

элементов. Компоненты цитоскелета являются немембранными органеллами цитоплазмы и представлены *микрофиламентами*, *промежуточными филаментами* и *микротрубочками*. Они имеют характерное распределения в клетке.

Каждый тип цитоскелетных структур образует трехмерную сеть, взаимодействующую с сетями других компонентов цитоскелета. Кроме того, элементы цитоскелета создают основу других, более сложно организованных клеточных органелл: клеточного центра, ресничек, жгутиков, микроворсинок.

Функции цитоскелета сложны, многообразны и контролируются ядерным геномом. Цитоскелет выполняет роль структурного организатора цитоплазмы, обеспечивает поддержание и необходимые изменения формы клетки, все виды движений, обеспечивает транспорт веществ в клетку и из нее. Цитоскелет принимает участие в межклеточных взаимодействиях, формировании межклеточных контактов, а значит, в организации клеточных пластов и тканей.

Впервые понятие о цитоскелете было сформулировано в начале прошлого века русским цитологом Н. К. Кольцовым. Затем его идеи были забыты до конца 50-х годов (начала эры электронной микроскопии). Электронная микроскопия, а также метод иммунофлуоресценции стали основными методами для изучения компонентов цитоскелета.

Основные элементы цитоскелета — это сложно организованные гигантские линейные надполимеры. Существуют тонкие механизмы, контролирующие в цитоплазме их сборку и разборку из белковых субъединиц.

В построении цитоскелета участвуют три главных типа белковых фибрилл разного калибра:

- 1) *микрофиламенты* представляют собой нитчатые структуры, диаметр которых составляет 5—6 нм;
- 2) *промежуточные филаменты*, их диаметр примерно равен 10 нм;
- 3) *микротрубочки*, их диаметр — около 25 нм.

Помимо трех основных типов белковых нитей в построении цитоскелета участвует множество вспомогательных белков.

Микрофиламенты встречаются во всех эукариотических клетках. Они образуют тонкую сеть в цитоплазме, упорядоченные пучки и слой под плазматической мембраной, называемый кортикальным, входят в состав микроворсинок и межклеточных контактов. Особенно велико содержание микрофиламентов в специализированных мышечных клетках.

Основной белок микрофиламентов — *актин*. У позвоночных животных в немышечных клетках актин составляет около 5—10 % всех клеточных белков. Существует шесть типов (изоформ) актина, имеющих общий принцип строения (см. главу 5, рис. 83). Каждый актиновый микрофиламент представляет собой плотную спираль, образованную фибриллярным актином (F-актин). Фибрилла F-актина собрана из мономеров — глобулярных белковых молекул G-актина, имеющих

молекулярную массу 41,8 кДа. Каждая молекула G-актина имеет участок связывания с АТФ.

Актиновые микрофиламенты полярны, т. е. имеют два функционально различных конца, которые называются *плюс-конец* и *минус-конец*. Плюс-конец является зоной полимеризации и роста актиновой фибриллы. На минус-конце осуществляется обратный процесс — разборка, отсоединение молекул G-актина от фибриллы. При оптимальной концентрации G-актина в цитоплазме процессы полимеризации на плюс-конце и деполимеризации на минус-конце динамически уравновешены, и длина фибриллы остается постоянной. При увеличении концентрации G-актина в цитоплазме происходит быстрая сборка фибриллы F-актина на плюс-конце и медленная полимеризация на противоположном минус-конце. При этом актиновая фибрилла растет в длину. При недостаточной концентрации G-актина преобладает деполимеризация фибриллы на минус-конце, и фибрилла укорачивается.

Таким образом, актиновые микрофиламенты представляют собой динамичные структуры, которые могут появляться, расти, разбираться и исчезать в зависимости от концентрации G-актина в среде. Необходимо отметить, что процессы сборки и разборки актиновых микрофиламентов зависят не только от концентрации G-актина. Для его полимеризации необходимо также наличие АТФ и ионов Ca^{2+} . При присоединении каждой следующей глобулы G-актина от связанной с ней молекулы АТФ отщепляется концевой фосфат и образуется молекула АДФ, которая остается встроенной в фибриллу F-актина.

В живых клетках неустойчивая структура фибриллы F-актина стабилизируется специальными белками (тропомиозин, фимбриин, филамин, α -актинин и др.). Белок фимбрин, например, связывает актиновые микрофиламенты в пучки, белок филамин связывает отдельные актиновые фибриллы в сетевидных структурах цитоплазмы. Белки спектрины, анкирин и α -актинин отвечают за связывание микрофиламентов с плазматической мембраной клетки.

Функции микрофиламентов.

- Актиновые микрофиламенты, ассоциированные с другими белками, большую часть которых составляет филамин, формируют *клеточный кортекс*, или *кортикальную сеть* — жесткий каркас из перекрестно связанных нитей актина и специальных актин-связывающих белков. Кортикальная сеть поддерживает плазмалемму с внутренней стороны и препятствует внешним деформирующим силам. Существуют белки противоположного действия — актин-разъединяющие белки. Например, белок гельзолин при достаточной концентрации свободных ионов Ca^{2+} разрушает сеть актина, которая затем перестраивается. Это приводит к плавному изменению формы клетки.

- Актиновые микрофиламенты цитоплазмы, связываясь в специальных зонах с трансмембранными белками плазмалеммы, участвуют

в организации контактов с другими клетками или внеклеточными структурами, например, базальной мембраной эпителия.

- Актиновые микрофиламенты формируют поддерживающие пучки внутри *микроворсинок*. Микроворсинки представляют собой многочисленные локальные выступы плазматической мембраны, резко увеличивающие ее всасывающую поверхность, например, в эпителии тонкого кишечника или почечных канальцев.

- Амебоидное движение клеток осуществляется за счет образования локальных выступов цитоплазмы, которые образуются в результате динамичной перестройки кортикальной сети микрофиламентов. В живом организме таким образом перемещаются клетки во время эмбриональных миграций, а также свободноживущие, подвижные клетки, например, нейтрофилы или макрофаги. Этот способ движения изучен экспериментально на модели «ползущего фибробласта» по поверхности субстрата в культуре ткани¹.

- Микрофиламенты участвуют в процессах экзо- и эндоцитоза.

- Для осуществления любых видов движения в клетках актиновые микрофиламенты взаимодействуют с белками, называемыми *миозинами*. В основе любого сокращения лежит скольжение актиновых и миозиновых нитей друг относительно друга. Принцип строения и работы актино-миозинового комплекса рассмотрен на примере мышечного сокращения в главе 5.

- Актиновые микрофиламенты совместно с миозиновыми фибриллами участвуют в образовании сократимой перетяжки на экваторе, завершающей деление клетки.

- Микрофиламенты, взаимодействуя со специальными белками на поверхности органелл, обеспечивают перемещение последних внутри цитоплазмы.

Таким образом, микрофиламенты являются наиболее динамичным, способным к быстрым перестройкам, элементом цитоскелета. Цитоскелет по праву можно назвать «цитомускулатурой», поскольку он осуществляет все виды движений и сокращений.

Промежуточные филаменты — это группа стабильных фибриллярных белковых цитоскелетных структур, наиболее прочных и долговечных. Промежуточные филаменты описаны практически во всех клетках животных, но наиболее многочисленны они в клетках, подверженных механическим воздействиям. Термин «цитоскелет» первоначально был введен для обозначения именно этой группы волокон.

Промежуточные филаменты играют важную роль в поддержании внутреннего каркаса клеток. Они окружают ядро и образуют трехмерную сеть в разных участках цитоплазмы.

Промежуточные филаменты имеют молекулярное строение, отличное от других компонентов цитоскелета. Структурными единицами

¹ Это один из важнейших цитологических методов, который заключается в выращивании живых клеток, изолированных из организма, в искусственных средах.

промежуточных филаментов являются линейные белковые молекулы, которые имеют одинаковую для всех типов промежуточных филаментов центральную часть: участок α -спирали, состоящий из 130 аминокислотных остатков. Концевые участки молекул имеют разное строение. Общий принцип укладки белковых мономеров в фибриллы промежуточных филаментов следующий: вначале по две белковые молекулы образуют двойную спираль (димеры), затем каждые две такие спирали объединяются в тетрамеры и в дальнейшем формируют длинные фибриллы, которые в поперечнике содержат обычно 8 одинаковых тетрамеров. По своей конструкции такая структура напоминает канат.

Для образования промежуточных филаментов не требуется АТФ. В отличие от микрофиламентов и микротрубочек для промежуточных филаментов не характерна постоянная сборка и разборка.

В различных клетках организма локализованы шесть основных типов промежуточных филаментов.

- **Цитокератины** — характерный компонент цитоскелета эпителиальных клеток. В большом количестве они синтезируются и накапливаются в клетках эпидермиса кожи (см. главу 3) и участвуют в образовании рогового вещества. Выделяют два подтипа: кислые и нейтральные цитокератины. Их молекулярный вес колеблется от 40 до 70 кДа. Объединяясь, молекулы обоих типов образуют гетерополимеры. В различных эпителиях встречается около 20 разновидностей кератинов, 8 из них входят в состав ногтей и волос.

- **Десмин**, молекулярный вес около 51 кДа, характерный компонент цитоскелета клеток гладкой (кроме миоцитов сосудов) и поперечно-полосатой мышечной ткани. Десминовые филаменты входят в состав -полосок саркомеров (см. главу 5), связывают Z-полоски соседних миофибрилл между собой и с сарколеммой.

- **Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP — glial fibrillary acidic protein)**, молекулярный вес около 50 кДа, обнаружен в астроцитах (клетках нейроглии) и служит маркером опухолей глиального происхождения — астроцитом. GFAP обнаружен также в шванновских клетках (см. главу 6).

- **Нейрофиламенты** имеют молекулярный вес от 60 до 130 кДа и локализованы в нейронах, входят в состав их цитоскелета, образуют жесткую основу отростков нервных клеток.

- **Ламины А, В и С** поддерживают внутреннюю мембрану ядерной оболочки всех эукариотических клеток, взаимодействует с пристеночным хроматином и участвуют в образовании ядерного скелета.

- **Виментин** имеет молекулярный вес около 55 кДа, обнаружен в фибробластах, макрофагах, остеобластах, эндотелии, гладких миоцитах сосудов и других клетках мезенхимного происхождения (см. главы 2 и 4), образует сополимеры с другими промежуточными филаментами.

Цитокератины, десмин и GFAP имеют строгую тканевую и органную локализацию. В то время как виментин обнаружен во многих клеточ-

ных типах. Он может сосуществовать вместе с другими специализированными промежуточными филаментами, образуя, например, сополимеры виментина с десмином или виментина с глиальным белком.

Строгая тканевая принадлежность является важным свойством промежуточных филаментов и используется в медицинской диагностике. Только по морфологическим критериям невозможно однозначно определить тип опухоли. Иммунофлуоресцентный анализ позволяет точно установить тип промежуточных филаментов в опухолевых клетках, а значит, и их тканевую принадлежность. Это важно для правильного выбора стратегии лечения.

Когда клетка повреждена, сеть промежуточных филаментов спадается, формируя сферический клубок вокруг ядра, связывая таким образом поврежденные органеллы. Это состояние называют коллапсом промежуточных филаментов. Предполагают, что в такой ситуации промежуточные филаменты действуют как кокон, собирающий поврежденные клеточные компоненты для их последующего удаления путем аутофагии. Затем, в ходе репарации клетка восстанавливает первоначальную архитектуру сети промежуточных филаментов. Этот феномен был обнаружен в гепатоцитах печени. В результате постоянного чрезмерного введения алкоголя пучки кератиновых промежуточных филаментов спадались. Позже причины и механизм коллапса промежуточных филаментов были изучены на модельных системах культуры ткани. Можно искусственно вызвать этот процесс в клетке, например, разрушив колхицином микротрубочки.

Промежуточные филаменты, присоединяясь к трансмембранным белкам в специфических участках клеточных мембран, принимают участие в образовании десмосом и полудесмосом (см. далее).

Микротрубочки — обязательные клеточные структуры, наиболее крупные компоненты цитоскелета. Они представляют собой длинные полые цилиндры, внешний диаметр которых примерно равен 25 нм. Стенка микротрубочек образована 13 параллельными длинными нитями (протофиламентами). Каждый протофиламент — это линейный гетерополимер, который образован двумя видами глобулярных белковых субъединиц: α - и β -тубулинов. Молекула α -тубулина и молекула β -тубулина, объединяясь друг с другом, образуют димер. Димеры последовательно полимеризуются в длинные протофиламенты, которые укладываются в микротрубочку параллельно. При этом глобулы α - и β -тубулинов соседних протофиламентов образуют витки спирали (рис. 24).

В эукариотических клетках обнаружен также γ -тубулин. Его роль в процессе формирования микротрубочек изучается. Возможно, он образует «затравки» для образования новых микротрубочек, но в их состав не входит.

Полярность протофиламентов определяет полярность микротрубочек. На их плюс-концах осуществляется быстрая спонтанная полимеризация за счет присоединения димеров (при высокой их концентрации

в цитоплазме), а на *минус-концах* при этих условиях происходит медленная полимеризация. При сниженной концентрации димеров тубулинов преобладает разборка микротрубочки на минус-конце. При оптимальной концентрации α - и β -тубулинов процессы сборки и разборки динамически уравновешены:

Димеры $\alpha + \beta$ -тубулина $\leftrightarrow$ Микротрубочки

Микротрубочки растут достаточно быстро и достаточно быстро разбираются. Полимеризация микротрубочек — это энергозависимый процесс, в котором вместо АТФ используется энергия, высвобождаемая при гидролизе ГТФ (гуанозинтрифосфорной кислоты).

Сборка и разборка микротрубочек в цитоплазме осуществляются чрезвычайно быстро. Среднее время жизни цитоплазматических микротрубочек составляет в среднем всего около 10 минут. В течение 15 минут около 80 % всех микротрубочек цитоплазмы обновляется. Тем не менее, часть микротрубочек (10—20 % их общего количества в клетке) остаются относительно стабильными достаточно долго. Их стабилизацию обеспечивают так называемые *МАР-белки* (от англ. *Microtubule Accessory Proteins* — белки, ассоциированные с микротрубочками). МАР-белки имеют участки связывания с тубулинами и другими элементами цитоскелета.

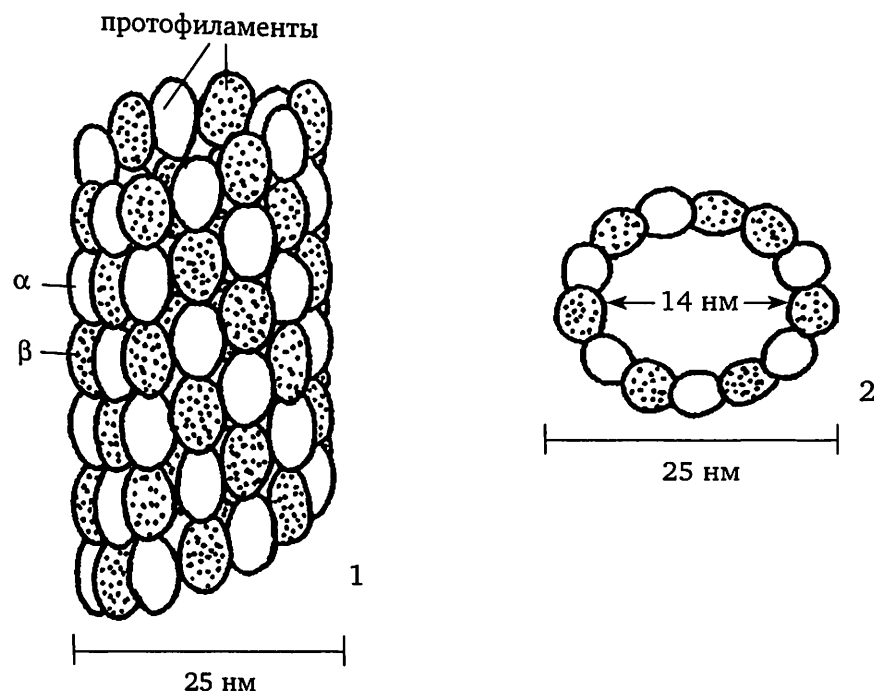


Рис. 24. Строение микротрубочки:

1 — 13 параллельно расположенных протофиламентов, состоящих из глобулярных белковых субъединиц α - и β -тубулинов;
2 — поперечное сечение микротрубочки

В живых клетках образование микротрубочек происходит постоянно. Причем полимеризация тубулинов начинается в локальных зонах клетки — так называемых *центрах организации микротрубочек* (ЦОМТ). Вначале образуются короткие затравки микротрубочек, обращенные своими минус-концами к ЦОМТ. Считается, что минус-концы заблокированы белками, не позволяющими им разбираться. Поэтому при достаточной концентрации димеров α - и β -тубулинов в цитоплазме отходящие от ЦОМТ микротрубочки будут расти. Далее микротрубочки теряют связь с ЦОМТ, разбираются или стабилизируются МАР-белками. Роль ЦОМТ в животных клетках выполняют центриоли, а во время митоза также кинетохоры хромосом. Микротрубочки, из которых построены центриоли, аксоны, базальные тельца ресничек и жгутиков (см. далее), достаточно стабильны.

Микротрубочки имеют несколько вариантов расположения в цитоплазме:

- 1) в виде отдельных элементов, образующих в цитоплазме рыхлую сеть, взаимодействующую с сетями других цитоскелетных фибрилл;
- 2) объединяются в пары — *дуплеты* аксоном жгутиков и ресничек, или тройки — *триплеты* центриолей (рис. 25);
- 3) образуют пучки, например, в отростках нейронов или примембранном слое цитоплазмы тромбоцитов.

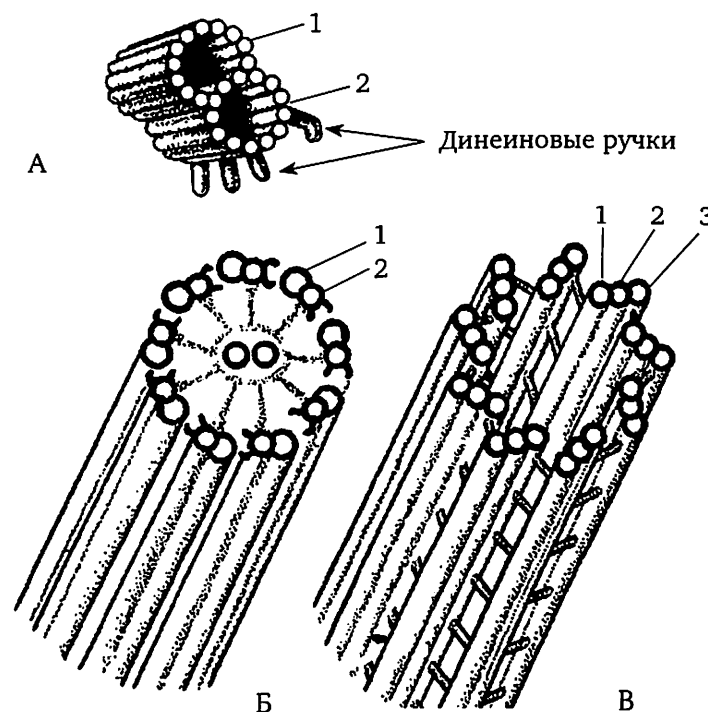


Рис. 25. Пары микротрубочек с динеиновыми ручками (А) образуют двигательные элементы аксоны (Б) реснички (жгутика). Триплеты микротрубочек формируют стенку центриолей (В). 1 — микротрубочка А; 2 — микротрубочка В; 3 — микротрубочка С

Функции микротрубочек в жизнедеятельности клетки могут быть сведены к двум основным: *скелетной* и *двигательной*. Остановимся на этом более подробно.

- Микротрубочки необходимы для ориентированного движения внутриклеточных мембранных органоидов (митохондрий, экзо- и эндоцитозных пузырьков, вакуолей, различного рода транспортных пузырьков и т. д.). Сами по себе микротрубочки не способны ни к каким видам движения. Они служат направлятельными векторами, или, образно говоря, «рельсами», по которым перемещаются специальные двигательные (моторные) белки — *транслокаторы* (миозин, кинезины и динеины). Белки-транслокаторы имеют сходную пространственную конструкцию, которая позволяет им закрепить «груз» (например, мембранный пузырек с секретом) и доставить его в любую часть клетки. Они имеют по две тяжелые глобулярные головки и легкие фибриллярные хвосты. Головками они прикрепляются к микротрубочкам, а их хвосты присоединяются к мембране транспортного пузырька или другой транспортируемой органеллы. Вдоль поверхности микротрубочки белки-транслокаторы перемещаются «шажками» длиной в 8 нм. *Кинезины* движутся к *плюс-концам* микротрубочек, то есть в направлении от ядра к периферии клетки (рис. 26). *Динеины*, наоборот, транспортируют свой груз к *минус-концам* микротрубочек, т. е. по направлению к ядру. В процессах эндоцитоза участвуют динеины, а за экзоцитоз и секрецию отвечают кинезины. Необходимо добавить, что описанный выше процесс — энергозависимый и протекает с использованием энергии АТФ.

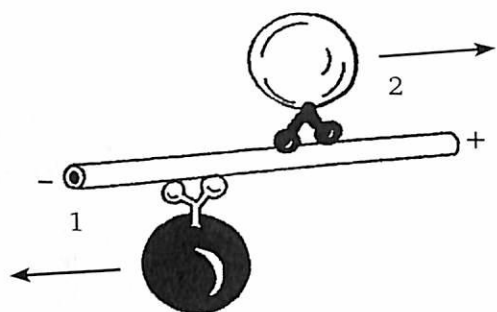


Рис. 26. Динеин (1) с прикрепленным к нему транспортным пузырьком движется вдоль микротрубочки к минус-концу, а кинезин (2) — к плюс-концу (по Ченцов, 1995)

- Каркасная роль микротрубочек заключается в поддержании формы и полярности клетки. При разборке микротрубочек клетка приобретает форму шара. В длинных аксонах нейронов, которые уходят от тела клетки на огромные расстояния (аксоны мотонейронов человека достигают 1 метра в длину), микротрубочки одновременно выполняют и опорную, и транспортную функции. По ним к синаптическим окончаниям транспортируются пузырьки с нейромедиаторами (см. главу 6).

- В интерфазных клетках микротрубочки цитоплазмы, наряду с другими элементами цитоскелета, формируют внутриклеточную сеть, поддерживающую мембранные органеллы, например, структуру цистерн и полостей эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи и т. д.

- В делящихся клетках микротрубочки формируют митотическое веретено и обеспечивают расхождение хромосом к полюсам.

- Микротрубочки образуют основу centrioles и специальных двигательных структур многих клеток — ресничек и жгутиков.

Для роста микротрубочек в клетке, помимо достаточной концентрации тубулинов и ГТФ, необходимым условием является температура 37 °C и наличие ионов Mg^{2+} . В эксперименте процесс самосборки микротрубочек легко остановить, убрав хотя бы один из этих факторов.

К факторам, препятствующим полимеризации микротрубочек, относятся: недостаточная концентрация тубулинов, понижение температуры среды ниже 37 °C, наличие ионов Ca^{2+} , а также присутствие специальных веществ, относящихся к группе *цитостатиков*. Цитостатики, связываясь с отдельными молекулами тубулинов, предотвращают их полимеризацию, ингибируют митоз и вызывают избирательную гибель быстро делящихся клеток. Это свойство цитостатиков используется в онкологической практике для прекращения пролиферации опухолевых клеток. К цитостатикам относятся алкалоид колхицин, содержащийся в безвременнике осеннем, *Colchicum autumnale*; винбластин, содержащийся в *Vinca rosea*, и их аналоги. Следствием разрушения микротрубочек в клетке также является изменение ее формы, дезорганизация цитоплазмы (нарушается распределение органелл), искажение внутриклеточных транспортных процессов, например таких важных, как секреция или аксонный транспорт.

Центриоли

Центриоли (рис. 25, В) являются обязательными компонентами животных клеток. Это — полые цилиндры шириной 0,15 мкм и длиной от 0,3 до 1,0 мкм. Стенка такого цилиндра построена из 9 триплетов микротрубочек, расположенных под углом 40° к окружности цилиндра. В каждом триплете различают А, В и С микротрубочки, из которых микротрубочка А имеет обычную структуру и сложена из 13 тубулиновых протофиламентов, а трубочки В и С — неполные, их стенки состоят из 11—12 протофиламентов. Систему центриолярных микротрубочек обычно записывают формулой $(9 \cdot 3) + 0$, обозначая таким способом отсутствие микротрубочек внутри цилиндра.

В состав centrioles входят α , β и γ -тубулины, а также ассоциированные с ними минорные белки.

Центриоли характерны для структуры клеток животных, но их не обнаружили в клетках высших растений, низших грибов и некоторых простейших.

Пара центриолей, расположенных перпендикулярно друг другу, образует *диплосому*, которая по своим функциям является центром организации микротрубочек (ЦОМТ). Вокруг диплосомы радиально расходятся отрастающие от нее микротрубочки и образуют *центросферу*. Центриоли и центросфера в совокупности составляют *клеточный центр*, или *центросому*.

В диплосоме одна парная центриоль является материнской, а другая — дочерней. Вокруг материнской центриоли располагаются дополнительные структуры — *прицентриольные сателлиты*. Они состоят из конусовидной ножки, присоединенной к стенке центриоли, и головки, с которой связаны микротрубочки. Экспериментально показано, что именно головки сателлитов являются зонами образования микротрубочек.

В течение клеточного цикла центросома претерпевает последовательные изменения. Рассмотренное выше строение центриолей характерно для G_1 -периода интерфазы. Микротрубочки растут от головок сателлитов, заполняя собой цитоплазму, при этом активна только материнская центриоль. По мере роста микротрубочки теряют связь с клеточным центром, стабилизируются МАР-белками и могут находиться в цитоплазме некоторое время. Клеточный центр, выполняя роль ЦОМТ цитоскелета, постоянно индуцирует полимеризацию новых микротрубочек взамен постепенно разбирающихся старых.

В S-периоде интерфазы число центриолей удваивается: около каждой центриоли диплосомы перпендикулярно ее поверхности формируется новая, дочерняя. После завершения S-периода в клетке находятся уже две диплосомы. В каждой из них родоначальная, материнская центриоль служит центром организации микротрубочек, а вторая — неактивна. Способность центриолей к самоудвоению послужила причиной целенаправленного поиска в них ДНК. По аналогии с митохондриями и пластидами предполагали наличие ДНК и в этих самореплицирующихся органеллах. Однако ДНК в центриолях не была обнаружена.

В G_2 -периоде, когда клетка начинает подготовку к очередному делению, сателлиты на материнской центриоли старой диплосомы исчезают. Материнские центриоли обеих новых диплосом покрываются широким (толщиной до 0,3 мкм) слоем белковых фибрилл, который имеет специальное название *фибрилярное гало*. Гало сохраняется на всех стадиях митоза. От него в начале профазы митоза начинают расти микротрубочки веретена деления. Одновременно исчезают цитоплазматические микротрубочки, и клетка приобретает овальную форму.

В клетках животных центриоли, помимо своей основной функции — центров образования микротрубочек, могут служить базальным тельцем для образования аксонемы ресничек (см. далее).

Реснички и жгутики

Реснички и жгутики — это специальные структуры, характерные для клеток животных и некоторых низших растений. Они представ-

ляют собой тонкие выросты цитоплазмы, внутри которых располагаются пучки микротрубочек.

В организме человека многочисленные реснички содержат клетки *реснитчатого эпителия* дыхательных и половых путей. Роль ресничек заключается в продвижении жидкости вдоль поверхности клеток. Координированные колебательные движения ресничек образуют на свободной поверхности клеток однонаправленные бегущие волны, которые обеспечивают, например, продвижение яйцеклетки по яйцеводу или постоянное продвижение по дыхательным путям слизи с осевшими на ней частицами пыли и остатками слущивающихся эпителиальных клеток.

Подвижность спермиев обеспечена движениями жгутика. Жгутики характерны только для этого единственного типа клеток человека. Общий принцип строения, функционирования и образования ресничек и жгутиков мы рассмотрим на примере реснички (рис. 27).

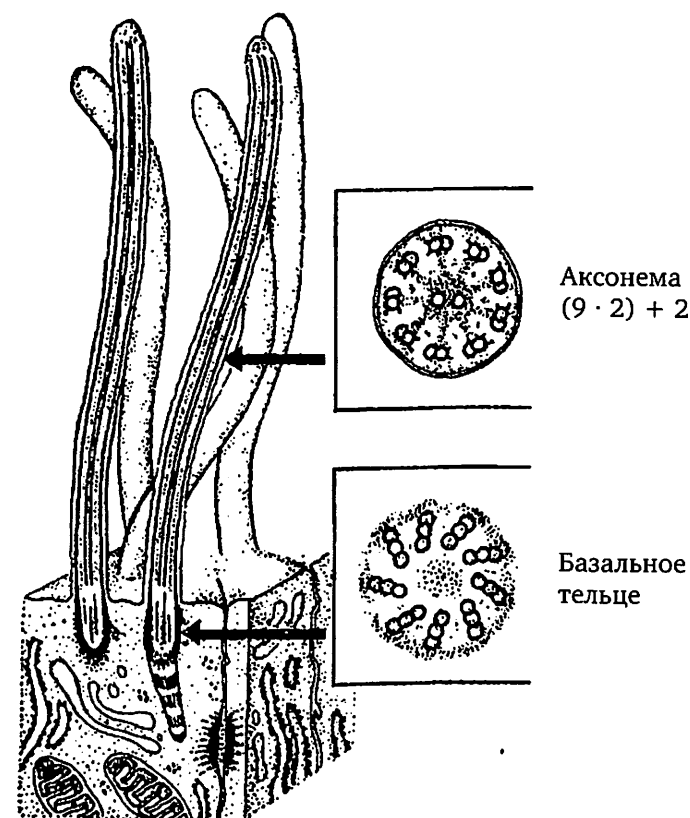


Рис. 27. Строение реснички

Снаружи ресничка одета плазматической мембраной, внутри нее располагается сложный комплекс микротрубочек и ассоциированных с ними белков, называемый *осевой нитью*, или *аксонемой* (от греч. *axis* — ось и *нота* — нить). Аксонема представляет собой цилиндр, стенка которого сложена из девяти дуплетов микротрубочек (полная

микротрубочка А, состоящая из 13 субъединиц, и неполная микротрубочка В, состоящая из 10 протофиламентов). Дуплеты микротрубочек соединяются друг с другом при помощи белка *нексина*. Внутри цилиндра расположена центральная пара микротрубочек, в которой каждая микротрубочка имеет 13 субъединиц на поперечном срезе. Формулу аксономы записывают следующим образом: $(2 \cdot 9) + 2$. Плюс-концы микротрубочек аксономы расположены на вершине реснички.

От микротрубочки А к микротрубочке В соседнего дуплета протягиваются тяжи из белка динеина, которые называются *динеиновыми ручками*. АТФ-зависимые движения динеиновых ручек обеспечивают скольжения соседних дуплетов в аксонеме (микротрубочка А одного дуплета скользит вдоль микротрубочки В соседнего). Строение и механизм работы белка-транслокатора динеина мы рассмотрели выше. Поскольку аксонема снаружи одета выростом плазмалеммы, а все ее дуплеты связаны друг с другом и с центральной парой микротрубочек специальными белками, происходит не удлинение реснички, а изгиб.

Несмотря на то, что молекулярная основа подвижности у жгутиков и ресничек одинакова, характер их движения различен. Для жгутиков, которые обычно длиннее ресничек¹, характерно синусоидальное движение, в то время как реснички постоянно совершают циклические волнообразные изгибы.

В основании реснички расположено базальное тельце. По своему строению и происхождению это — центриоль. Базальное тельце погружено в цитоплазму и ассоциировано с плазматической мембраной при помощи специальных белков. Базальное тельце и аксонема связаны друг с другом структурно: А и В микротрубочки триплетов базального тельца продолжают в одноименные микротрубочки аксономы. Микротрубочки С триплетов базального тельца в образовании аксономы не участвуют.

Образование ресничек происходит следующим образом. Центриоль мигрирует к поверхности клетки, превращаясь в базальное тельце. Плюс-концы А и В микротрубочек центриолей растут, образуя аксонему. Удлиняющаяся аксонема как бы вытягивает плазматическую мембрану и образует ресничку. В клетках с большим количеством ресничек происходят множественные репликации центриолей.

Известны наследственные патологии, обусловленные неподвижностью ресничек и жгутиков. Например, причиной *синдрома Картагенера* (синдрома неподвижных ресничек), который сопровождается хроническими заболеваниями дыхательной системы, является отсутствие динеиновых ручек в ресничках респираторного эпителия. Мужчины, больные синдромом Картагенера, страдают бесплодием, обусловленным неподвижностью сперматозоидов, что также является следствием мутаций динеиновых генов.

¹ Длина ресничек различных клеток колеблется от 2 до 10 мкм, а длина жгутика сперматозоида человека достигает 50—70 мкм.

Завершая изучение цитоскелета, следует еще раз подчеркнуть, что все сложные и разнообразные его компоненты и ассоциированные с ними белки взаимосвязаны и действуют как единое целое.

Межклеточные контакты

Межклеточные контакты — это специализированные структуры, которые обеспечивают прикрепление клеток друг к другу и элементам внеклеточного матрикса, образование клеточных пластов (тканей) и служат для межклеточной коммуникации. В их образовании принимают участие плазматические мембраны соседних клеток, их цитоскелет и межклеточный матрикс.

Межклеточные контакты характерны для всех типов тканей, но они наиболее многочисленны и разнообразны в эпителиях.

Функциональная классификация межклеточных контактов.

- I. Замыкающие (плотные) контакты.
- II. Адгезивные (прикрепительные) или заякоривающие контакты.
 1. Зоны прикрепления актиновых микрофиламентов:
 - а) между клетками (*адгезивный контакт промежуточного типа*, или опоясывающая десмосома),
 - б) между клетками и матриксом (*фокальные контакты*).
 2. Зоны прикрепления промежуточных филаментов:
 - а) между клетками (*десмосомы*),
 - б) между клетками и базальной мембраной (*полудесмосомы*).
- III. Коммуникационные соединения.
 1. Щелевые контакты.
 2. Химические синапсы.
 3. Плазмодесмы (только у растений).

Плотный контакт, или *поясок замыкания* (*zonula occludens*), построен из непрерывных цепочек молекул трансмембранных белков (в основном белка *окклюдина*), которые через межклеточное пространство герметично соединяют плазматические мембраны двух соседних клеток. Каждая клетка по периметру окружена пояском шириной 0,1—0,5 мкм, образованным сетью переплетающихся цепочек белковых глобул (рис. 40, А). В зоне плотных контактов плазматические мембраны максимально сближены. Расстояние между ними составляет 2—3 нм.

Плотные контакты обеспечивают прочное механическое соединение клеток и одновременно выполняют барьерную функцию, блокируя диффузию веществ через межклеточное пространство. Благодаря этому область плотного контакта непроницаема для молекул и ионов межклеточного вещества. Плотные контакты запирают межклеточные пространства в эпителиальных пластах и тем самым участвуют в разграничении отличающихся по своему химическому составу сред, например, внутренней среды организма от внешней. Они характерны

для эпителиев разных типов, например, эпителия кишечника, эпителиа почечных канальцев, эндотелия кровеносных сосудов и др.

В поддержании функциональной целостности плотных контактов принимают участие катионы Ca^{2+} и Mg^{2+} . При необходимости плотные соединения могут динамично перестраиваться и временно размыкаться, например, в эндотелии кровеносных капилляров во время миграции через их стенку лейкоцитов.

Адгезивные контакты промежуточного типа, или **опоясывающие десмосомы** (*zonula adherens* — **поясок сцепления**), представляют собой структуры, образующие непрерывный поясок вокруг каждой из контактирующих клеток. В зоне промежуточных контактов мембраны соседних клеток утолщены и отделены друг от друга межклеточным пространством шириной 10—20 нм, заполненным тонковолокнистым матриксом. Плазматические мембраны двух соседних клеток в контактной зоне содержат трансмембранные линкерные гликопротеиды (кадгерины и интегрины), которые в присутствии ионов Ca^{2+} прочно связываются друг с другом и обеспечивают межклеточное соединение. На цитоплазматической стороне мембраны в зоне контакта расположена электронноплотная пластинка, состоящая из группы актин-связывающих белков (винкулин, плакоглобин, α -актинин и др.), которые, с одной стороны, соединяются с трансмембранными кадгеридами и интегринами, а с другой стороны — с параллельными пучками актиновых микрофиламентов кортикального слоя цитоплазмы. Промежуточные адгезивные контакты не только скрепляют мембраны соседних клеток, объединяя клетки в единую структуру, но и стабилизируют их цитоскелет.

Адгезивные контакты промежуточного типа характерны не только для эпителиев, но и для других тканей. Они входят в состав *вставочных дисков* сердечной мышцы (см. главу 5) и объединяют клетки *эпендимы* (см. главу 6).

Адгезивные соединения между клетками и внеклеточным матриксом называются **фокальными контактами**. В таких структурах трансмембранный линкерный гликопротеид интегрин связывается с молекулами внеклеточного матрикса, например с фибронектином. Внутриклеточная цепочка связывающих белков построена из следующих звеньев: трансмембранный интегрин $\leftrightarrow$ талин $\leftrightarrow$ винкулин $\leftrightarrow$ актин-связывающие белки. Актин-связывающие белки (α -актинин и другие) соединяются с актиновыми микрофиламентами кортикального слоя цитоплазмы.

Десмосомы (*macula adherens* — **пятно сцепления**) (рис. 40, В) — распространенный тип межклеточных контактов. Они «сшивают» чаще всего эпителиальные клетки и служат зонами прикрепления промежуточных филаментов. С помощью десмосом промежуточные филаменты соседних клеток объединяются в общую для всего пласта сеть. Десмосома имеет сложную структуру. Она состоит из двух плотных дисквидных участков плазматических мембран контактирующих клеток

(пластинок прикрепления), разделенных щелью толщиной 25 нм. Пластинки прикрепления имеют значительное утолщение на своей цитоплазматической поверхности, состоящее из комплекса белков — *десмоплакинов*, *плакоглобина*, *десмокальмина*. На противоположной стороне пластинок прикрепления в межклеточной щели десмосомы трансмембранные Ca^{2+} -связывающие белки (*десмоглеины* и *десмоколлины*) взаимодействуют между собой и в присутствии ионов Ca^{2+} прочно скрепляют мембраны контактирующих клеток.

Полудесмосомы (рис. 40, Б) прикрепляют плазмалемму базальной части эпителиальных клеток к специализированной прослойке внеклеточного матрикса — *базальной мембране* (см. главу 3). Трансмембранные линкерные гликопротеиды плазмалеммы в этом случае взаимодействуют с молекулами белков базальной мембраны.

Щелевые контакты (рис. 40, Г) — это коммуникационные межклеточные соединения, основными функциями которых являются передача химических и электрических сигналов между контактирующими клетками, метаболическая кооперация клеток зародыша на ранних этапах онтогенеза. Плазматические мембраны соседних клеток в области щелевого контакта сближены на расстояние 2—4 нм.

Щелевой контакт состоит из многочисленных структурных единиц — *коннексонов*, расположенных таким образом, что все вместе они образуют гексагональную решетку. В каждом коннексоне 6 субъединиц белка-*коннектина* окружают канал диаметром 1,5 нм. Два коннексона контактирующих мембран образуют общий канал, объединяющий соседние клетки. Через эти каналы из клетки в клетку проникают ионы и низкомолекулярные вещества (с молекулярным весом до 1,5 кДа), такие как аминокислоты, сахара, витамины, стероиды, гормоны, нуклеотиды. Для крупных молекул, белков и нуклеиновых кислот щелевые контакты непроницаемы.

Щелевые контакты участвуют в передаче нервного импульса от клетки к клетке без участия нейромедиатора (т. н. *электрические синапсы*, см. главу 6). Через эти структуры осуществляется передача волны возбуждения по цепочке кардиомиоцитов (клеток сердечной мышцы) или между гладкомышечными клетками, обеспечивая их синхронные сокращения. Через многочисленные щелевые контакты фолликулярные клетки яичников снабжают питательными веществами развивающиеся ооциты (см. главу 2). У раннего эмбриона человека, начиная с 8-клеточной стадии, клетки связаны между собой щелевыми контактами. Позже на стадии морулы между наружными клетками зародыша щелевые контакты исчезают и формируются плотные контакты, а между внутренними клетками зародыша щелевые контакты определенное время сохраняются.

Химические синапсы (рис. 90) — это высокоспециализированные контактные зоны, обеспечивающие передачу сигналов от одной клетки к другой при помощи специальных сигнальных молекул — *нейромедиаторов*. Этот тип межклеточных контактов характерен для возбудимых

тканей. Синапсы возникают, во-первых, между нервными клетками и, во-вторых, между нервной и мышечной клетками. Строение, функции и виды химических синапсов рассмотрены в главе 6 «Нервная ткань».

Деление клеток

Во всех многоклеточных организмах процессы роста, восстановления и обновления обеспечиваются образованием новых клеток путем деления уже существующих. Есть два типа клеточного деления: *митоз*, происходящий в соматических клетках тела, и *мейоз*, протекающий только в зародышевых клетках и приводящий к образованию гамет (яйцеклеток и сперматозоидов).

Митоз

Митоз (от греч. *mitos* — нить), или **кариокинез**, завершает клеточный цикл и является его ключевым звеном, обеспечивая рождение новых клеток. Это универсальный механизм клеточного деления, который вместе с S-периодом интерфазы обеспечивает генетическую индивидуальность многоклеточного организма и генетическое постоянство всех его клеток. В ходе митоза материнские клетки передают дочерним точную копию генома родоначальной клетки организма — *зиготы*.

Митоз представляет собой генетически запрограммированный ряд событий, состоящий из пяти фаз, следующих друг за другом в строго определенном порядке (рис. 28).

Профаза — начальная стадия митоза. Переход от G₂-периода интерфазы к митозу происходит постепенно. Исчезает ядрышко и начинается структурная перестройка хроматина. Появляются отчетливо видимые под микроскопом хромосомы. Каждая хромосома состоит из двух параллельно лежащих сестринских хроматид, соединенных друг с другом с области центромеры. В поздней профазе в зоне центромер у каждой сестринской хроматиды образуется *кинетохор* — пластинчатый белковый комплекс, с помощью которого хромосомы прикрепляются к митотическому веретену. Таким образом, каждая удвоенная хромосома имеет два кинетохора, ориентированных в противоположных направлениях.

В конце профазы цитоплазматические микротрубочки, составляющие часть интерфазного цитоскелета, распадаются. Начинает формироваться *митотическое веретено*. Веретено деления — это важный компонент митотического аппарата, состоящий из двух полюсов и расположенных между ними микротрубочек. *Полюсами митотического веретена* становятся centrosомы, удвоившиеся в S-периоде интерфазы. Веретено деления начинает формироваться вне ядра. Centrosомы расходятся на некоторое расстояние друг от друга, вокруг них быстро растут микротрубочки. При этом минус-концы микротрубочек все время остаются связанными с centrosомой, а плюс-концы — ориен-

тированы случайным образом. Микротрубочки, растущие от противоположных полюсов навстречу друг другу, формируют нити веретена и называются *полюсными*. Микротрубочки centrosферы, оказавшиеся вне веретена, называются *астральными*. В поздней профазе пучки полюсных микротрубочек, принадлежащие двум расходящимся centrosферам, взаимодействуют между собой. В зоне их перекрывания специальные белки, ассоциированные с микротрубочками, обеспечивают их стабилизацию.

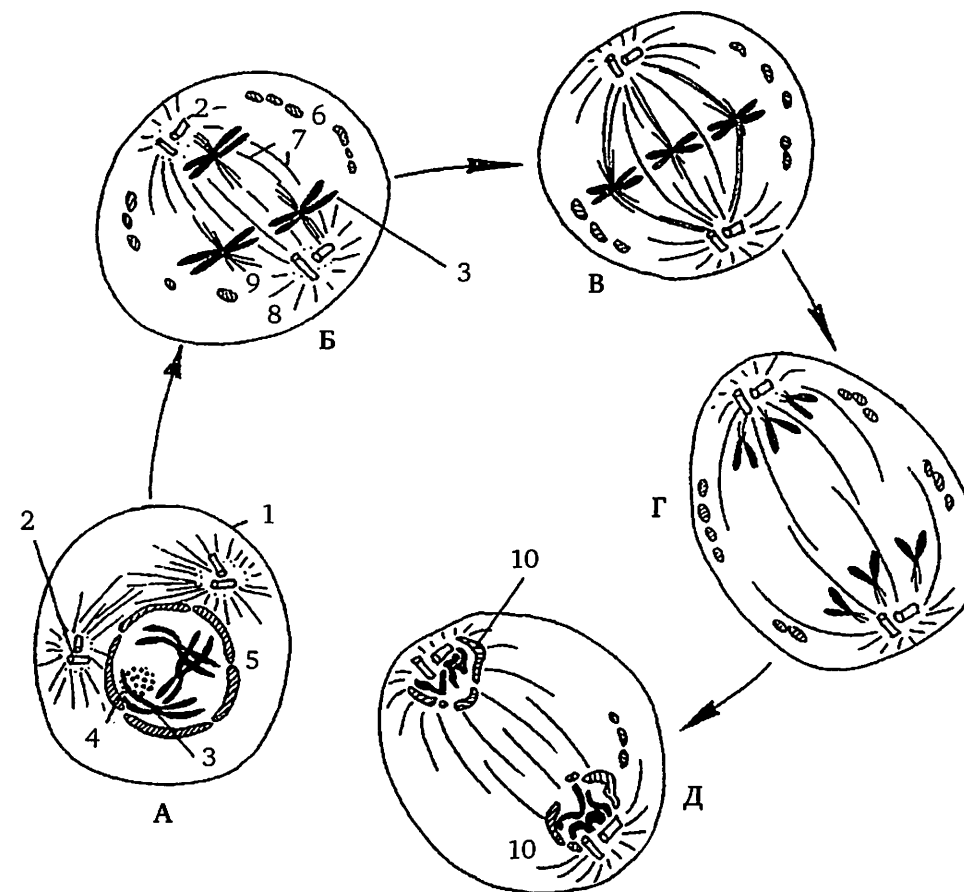


Рис. 28. Митоз:

А — профаза; Б — прометафаза; В — метафаза; Г — анафаза; Д — телофаза.
 1 — плазмалемма; 2 — полюс веретена; 3 — хромосомы, состоящие из двух хроматид; 4 — распадающееся ядрышко; 5 — ядерная оболочка; 6 — фрагменты ядерной оболочки; микротрубочки: 7 — полюсные; 8 — астральные; 9 — кинетохорные; 10 — вновь формирующаяся ядерная оболочка

Параллельно с конденсацией хромосом и формированием митотического веретена в профазе происходит дезорганизация эндоплазматического ретикулула и аппарата Гольджи, которые распадаются на мелкие цистерны и вакуоли.

Прометафаза начинается с быстрого распада ядерной оболочки на мелкие мембранные пузырьки, не отличимые от фрагментов эндо-

плазматического ретикулума. Поровые комплексы и ламина диссоциируют на субъединицы. Микротрубочки веретена проникают в ядерную зону и часть из них связывается с кинетохорами хроматид. Кинетохоры, связываясь с плюс-концами микротрубочек, стабилизируют их и препятствуют деполимеризации. Противоположные минус-концы микротрубочек стабилизирует центросома. В делящихся клетках человека с каждым кинетохором связывается 20—40 микротрубочек, они называются *кинетохорными*. Кинетохоры индуцируют образование микротрубочек и служат центрами их организации (ЦОМТ). В этом периоде идет быстрая сборка кинетохорных микротрубочек на их плюс-концах. Возникающие при этом силы продвигают хромосомы в экваториальную плоскость клетки, к центру митотического веретена. Хромосомы ориентируются таким образом, что два кинетохора каждой из них обращены к двум противоположным полюсам веретена. В клетках млекопитающих весь этот процесс занимает 10—20 минут и завершается к концу прометафазы.

Метафаза (рис. 28, В) — это период, занимающий значительную часть митоза. При обычных условиях многие клетки находятся в метафазе в течение часа и более. Все хромосомы выстраиваются на равном расстоянии от полюсов митотического веретена, в экваториальной плоскости клетки, образуя при этом так называемую *метафазную пластинку* (латеральная проекция). В другой проекции (со стороны полюсов) эта фигура имеет вид *материнской звезды*. В таком положении хромосомы удерживаются натяжением кинетохорных микротрубочек. Некоторое время они совершают колебательные движения в плоскости метафазной пластинки, потом останавливаются. Этот момент определяет границу между метафазой и следующей за ней анафазой. Пучки микротрубочек в метафазе, как и в другие периоды митоза, постоянно обновляются за счет сбалансированных процессов полимеризации и деполимеризации тубулинов.

Анафаза (рис. 28, Г) начинается синхронным расщеплением всех хромосом в области их центромер на сестринские хроматиды. Сигналом для запуска этого процесса является кратковременное десятикратное повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле, который удерживался в специальных мембранных пузырьках, сосредоточенных у полюсов веретена. Хроматиды (теперь это — дочерние, или анафазные хромосомы) начинают синхронное расхождение к противоположным полюсам клетки. Все хроматиды движутся с одинаковой скоростью — около 1 мкм/мин. При этом параллельно идут два процесса. Во-первых, укорачиваются кинетохорные микротрубочки за счет их деполимеризации на плюс-концах, прикрепленных к кинетохорам. Связь кинетохора с разбирающимися концами микротрубочек сохраняется. Во-вторых, раздвигаются сами полюса митотического веретена за счет удлинения полюсных микротрубочек на их плюс-концах.

Анафаза длится несколько минут и завершается образованием двух одинаковых групп хромосом у полюсов митотического веретена.

Телофаза (рис. 28, Д) — завершающая фаза митоза, в течение которой осуществляется реконструкция ядер и завершается разделение дочерних клеток. Кинетохорные микротрубочки исчезают. Полюсные микротрубочки продолжают удлиняться. Вокруг каждой группы конденсированных дочерних хромосом собирается новая ядерная оболочка из пузырьков, на которые в прометафазе распалась ядерная оболочка материнской клетки. Одновременно с этим восстанавливаются ядерные поры. Ламины агрегируют и образуют на внутренней стороне кариолеммы ядерную пластинку, с которой связываются отдельные хромосомы. Фрагменты формирующейся ядерной оболочки сливаются, полностью восстанавливая ее целостность. Внутри ядра хромосомы деконденсируются и перестраиваются с образованием хроматина. Ядра постепенно увеличиваются в размерах. После полного восстановления ядерной оболочки возобновляется синтез РНК и появляются ядрышки.

Цитокинез, или цитотомия, — процесс разделения цитоплазмы — обычно начинается в поздней анафазе и продолжается до конца митотического цикла. Мембрана делящейся животной клетки в экваториальной плоскости начинает втягиваться внутрь. Образуется *борозда деления*, которая постепенно углубляется. Это происходит в результате сужения *сократимого кольца*, состоящего из циркулярного пучка микрофиламентов. Уменьшение диаметра сократимого кольца происходит за счет взаимного скольжения актиновых и миозиновых нитей. Борозда деления углубляется до тех пор, пока не достигнет остатков митотического веретена. В этой зоне между двумя дочерними клетками еще некоторое время сохраняется узкий цитоплазматический мостик, содержащий остатки полюсных микротрубочек, — *остаточное (срединное) тельце*. После его разрушения завершается разделение дочерних клеток.

В результате цитокинеза происходит распределение цитоплазматических органелл между дочерними клетками. В этом процессе важную роль играет цитоскелет. Количество митохондрий увеличивается в интерфазе, а в ходе цитокинеза они распределяются между образовавшимися клетками. Крупные органеллы, ограниченные мембранами, такие как аппарат Гольджи и эндоплазматический ретикулум, в начале митоза распадаются на мелкие фрагменты и пузырьки, которые равномерно распределяются между дочерними клетками. В особых случаях может быть асимметричный цитокинез, когда большая часть цитоплазматических компонентов передается одной из дочерних клеток.

Митоз не всегда заканчивается разделением материнской клетки на две дочерние. В таких случаях образуются многоядерные клетки. Например, в печени иногда образуются двуядерные гепатоциты.

Мейоз

Мейоз (от греч. *meiosis* — уменьшение) был открыт у животных немецким гистологом Вальтером Флеммингом в 1882 г. Это особый

способ клеточного деления, в результате которого осуществляется редукция¹ числа хромосом (переход клеток из диплоидного в гаплоидное состояние²) и генетическая рекомбинация (создание новых сочетаний генов в результате обмена участками между гомологичными³ хромосомами).

Мейозу предшествует интерфаза, в синтетическом периоде которой происходит репликация ДНК. Затем один за другим следуют два мейотических деления, между которыми удвоение ДНК уже не происходит. В итоге из каждой материнской клетки, вступившей в мейоз, образуется четыре гаплоидные клетки — гаметы. Схема основных стадий мейоза в сравнении с обычным митозом представлена на рисунке 29.

Каждая диплоидная клетка многоклеточного организма в своем геноме содержит набор хромосом в двойном экземпляре: одна половина — отцовская, другая — материнская. Гены, кодирующие одни и те же признаки (аллельные гены), располагаются в гомологичных хромосомах. В S-периоде интерфазы происходит удвоение каждого гомолога с образованием сестринских хроматид. Во время митоза гомологичные пары хроматид ведут себя абсолютно независимо, и в дочерние клетки попадает по одной хроматиде из каждой гомологичной пары. В результате мейоза, как описано далее, гаметы получают одну копию одного из гомологов.

В профазе первого деления мейоза происходит узнавание гомологами друг друга и соединение их в пары (конъюгация). Образуются комплексы, состоящие из четырех хроматид, так называемые биваленты: каждая гомологичная хромосома состоит из двух сестринских хроматид, объединенных вместе. Во время конъюгации осуществляется взаимный обмен участками между гомологичными несестринскими хроматидами. Этот процесс называется кроссинговер (от англ. *crossing-over* — перекрест). Важнейшим его результатом является генетическая рекомбинация, которая приводит к новым сочетаниям аллелей разных генов.

В метафазе первого деления мейоза на экваторе веретена располагаются биваленты. Один удвоенный гомолог обращен к одному полюсу клетки, другой — ко второму. В анафазе I деления мейоза к двум противоположным полюсам расходятся пары соединенных вместе хроматид.

¹ От англ. *reduction* — уменьшение, сокращение.

² Большинство соматических клеток человека содержат диплоидный (двойной) набор из 46 хромосом ($2n$). Гаплоидный (одиночный) набор содержат половые клетки, его составляют 23 хромосомы ($1n$). Отдельные типы клеток могут иметь более высокую пloidность (кратный гаплоидному набор хромосом). Примеры полиплоидных клеток: мегакариоциты красного костного мозга, некоторые нейроны коры больших полушарий и др.

³ Гомологичными называются хромосомы, которые содержат одинаковый набор генов, имеют одинаковое строение и конъюгируют в мейозе. Гомологичные хромосомы в диплоидном наборе образуют пары, в каждой из которых один гомолог является частью отцовского генома, а другой — материнского.

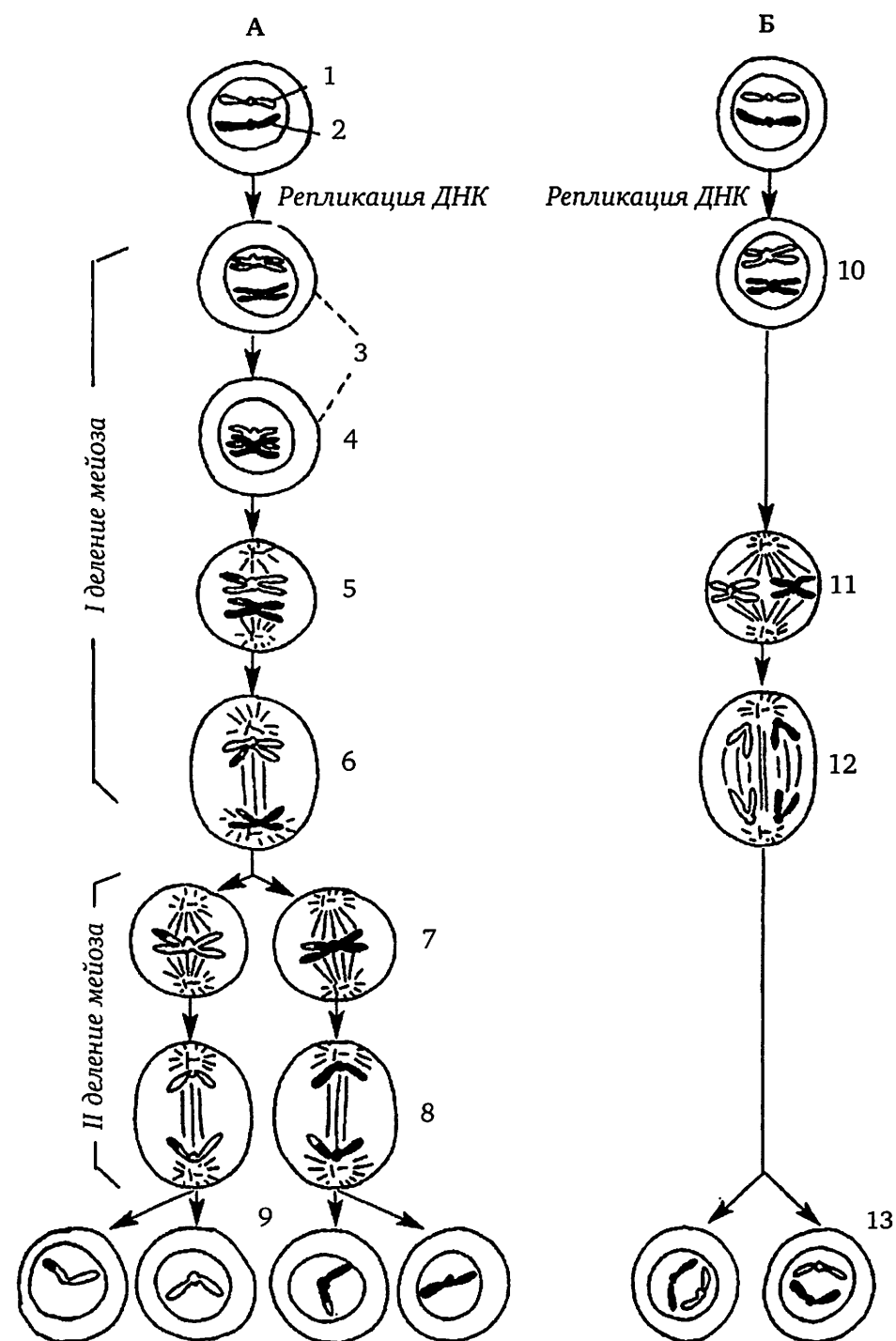


Рис. 29. Мейоз (А) и митоз (Б):

1 — отцовский гомолог, 2 — материнский гомолог; А — мейоз, I деление: 3 — профаза, 4 — конъюгация гомологичных хромосом, 5 — метафаза, 6 — анафаза; II деление: 7 — метафаза, 8 — анафаза, 9 — гаплоидные гаметы; Б — митоз: 10 — профаза, 11 — метафаза, 12 — анафаза, 13 — диплоидные дочерние клетки

Таким образом, в результате первого деления мейоза каждая из дочерних клеток получает обе копии одного из гомологов. Образовавшиеся клетки содержат диплоидный, но не идентичный набор хромосом. Из каждой пары гомологичных хромосом исходной клетки один гомолог (материнская хромосома) попадает в одну клетку, а второй (отцовская хромосома) — в другую. Кроме того, необходимо учитывать, что эти хромосомы в результате кроссинговера претерпели изменения: произошла генетическая рекомбинация — «перемешивание» отцовских и материнских ДНК.

В новых клетках две сестринские хроматиды остаются тесно связанными друг с другом и выглядят как одна хромосома.

Второе деление мейоза наступает сразу же следом за первым. Хромосомы выстраиваются на экваторе нового веретена. Сестринские хроматиды отделяются друг от друга и расходятся к полюсам клетки. В результате второго деления мейоза образуются гаплоидные гаметы.

Особенности мейотического деления при образовании яйцеклеток (оогенный мейоз) и сперматозоидов (сперматогенный мейоз) рассмотрены в главе 2.

При слиянии двух гамет: женской (яйцеклетки) и мужской (сперматозоида) образуется диплоидная зигота. Многоклеточный организм формируется в результате митотических делений зиготы и ее бесчисленных потомков.

Гибель клеток

В живом организме при помощи специальных механизмов поддерживается динамическое равновесие между процессами образования клеток путем митоза и гибелью клеток, завершивших свою жизненную программу, или дефектных клеток.

Продолжительность жизни клеток различных типов варьирует от нескольких дней до нескольких десятков лет (продолжительности жизни организма). Это означает, что клеточная гибель входит в жизненную программу клетки и является ее конечной точкой.

Физиологическая гибель клеток, завершивших выполнение своих функций, является запрограммированной и контролируется генетическими механизмами. Например, массовая гибель клеток в раннем онтогенезе, гибель отработавших эритроцитов, гранулоцитов после дегрануляции, аутореактивных лимфоцитов (см. главу 4) и т. д. Значительное количество инволюционных процессов (таких как разрушение овариального фолликула, инволюция волосяного фолликула и т. п.) также являются генетически запрограммированными. Механизм запрограммированной клеточной гибели получил название *апоптоз* (от греч. *apoptosis* — листопад).

Функциями апоптоза являются завершение жизненной программы конкретной клетки, регуляция нормального объема ткани, удаление из клеточной популяции отработавших или дефектных клеток.

При апоптозе клетки распадаются на небольшие части, называемые *апоптозными тельцами*, которые представляют собой окруженные мембраной фрагменты разных размеров (рис. 30). Они содержат участки цитоплазмы с хорошо сохранившимися органеллами и осколки компактного хроматина. Самыми ранними признаками апоптоза являются резко очерченные уплотнения ядерного хроматина и конденсация цитоплазмы. Дальнейшая конденсация хроматина сопровождается сморщиванием ядра, которое затем распадается на фрагменты. Плазматическая мембрана клетки увеличивается, образуя многочисленные впячивания, окружающие осколки ядра с фрагментами цитоплазмы. Клетка распадается на дискретные частицы.

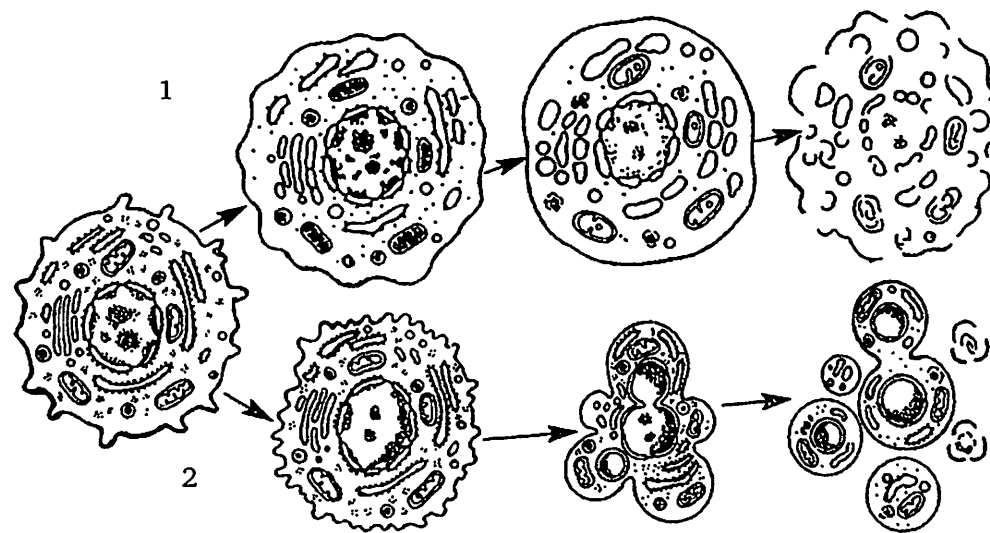


Рис. 30. Пути клеточной гибели (по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

1 — некроз, 2 — апоптоз. Пояснения в тексте

Апоптозные тельца быстро фагоцитируют соседние клетки и утилизируют их с помощью лизосом. Окружающие клетки затем сближаются, и каких-либо изменений архитектоники ткани не происходит. Процесс конденсации цитоплазмы и ее распада на апоптозные тельца осуществляется в течение нескольких минут. Фагоцитоз и утилизация телец также протекают достаточно быстро, в течение нескольких часов, из-за чего процесс апоптоза морфологически трудно регистрировать.

При апоптозе полностью отсутствуют признаки воспаления, фрагментированные клетки не выделяют в межклеточную среду токсических веществ и сохраняют структурную целостность мембран. В этом заключается принципиальное отличие апоптоза от другого типа клеточной смерти — некроза (от греч. *nekrosis* — умирание).

Главная отличительная особенность некротического процесса заключается в том, что он может развиваться на любых этапах жизненного цикла клетки при воздействии на нее разрушающих агентов

(механических, лучевых, температурных повреждений, аноксии¹ или токсических веществ) и не контролируется организмом. Морфологические признаки некроза также иные: набухание, конденсация хроматина, дезинтеграция цитоплазмы, разрушение органелл и клеточных мембран. На поздней стадии некроза хроматин исчезает, т. е. происходит кариолизис. Некроз в организме обычно сопровождается экссудативным воспалением, и в этот процесс вовлекается достаточно большое количество клеток (см. главу 4).

Апоптоз в большинстве случаев протекает в нормальных, структурно не поврежденных тканях. Механизмы его регуляции — генетические, эндокринные и нейроэндокринные. Однако в некоторых случаях апоптоз может быть вызван слабым повреждением. При этом его генетическую программу запускают внешние сигналы.

Триггерных² механизмов, запускающих апоптоз, много (собственные биологические часы; внеклеточные агенты: гормоны, цитокины³; клетки: киллеры, вирусы, повреждающие физические и химические агенты и т. п.).

В настоящее время найдены гены, программирующие апоптоз, и гены, блокирующие апоптоз. Гены TRPM-2 и SJP-2 рассматриваются как предположительные гены апоптоза, а ген bcl-2 — как ген, блокирующий апоптоз, независимо от характера триггерного механизма.

Глава 2

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМОВ

Индивидуальное развитие многоклеточного организма, *онтогенез*, при половом размножении начинается с образования *зиготы* (от греч. *zygotos* — соединенные вместе). Диплоидная зигота образуется в процессе *оплодотворения* как результат слияния двух специализированных гаплоидных клеток — *гамет*: женской *яйцеклетки* и мужского *сперматозоида*. Раннее развитие организма, или формирование зародыша, включает в себя следующие основные механизмы: *пролиферация* (митотические деления клеток), *дифференцировка* (клетки приобретают определенную структуру и способность выполнять конкретную функцию), *морфогенез* (формирование органов из клеток и тканей, пространственная организация тела) и *рост* (увеличение массы и линейных размеров тела).

Наука, изучающая ранние этапы онтогенеза, называется *эмбриологией* (от греч. *embryon* — зародыш и *logos* — учение). Процесс развития организма от момента оплодотворения до рождения или выхода из оболочек называется *эмбриогенез*, а сам развивающийся организм в этот период называется *эмбрионом*. Эмбриогенез включает в себя пять основных периодов: *оплодотворение*, *дробление*, *гастрюляция*, *нейруляция* и *органогенез*. Прежде чем перейти к списанию этих периодов, следует рассмотреть строение и образование гамет (*предзародышье* развитие).

Строение и развитие гамет

На раннем этапе эмбриогенеза клетки зародыша подразделяются на две группы, дающие начало двум линиям дифференцировки. Одна из них — это клетки *зародышевого пути*, предшественники гамет, которые обособляются на стадии дробления и называются *первичными половыми клетками*. Вторая линия дает начало всем остальным многочисленным и разнообразным клеткам организма — *соматическим* (от греч. *soma* — тело). Половые клетки обеспечивают возникновение нового организма, т. е. поддерживают сохранение вида из поколения в поколение, а соматические — формируют индивидуальный организм, который в конечном счете стареет и умирает.

Первичные половые клетки мигрируют в зачатки гонад, где они многократно делятся митотически и образуют миллионы потенциаль-

¹ Отсутствие кислорода в тканях.

² От англ. *trigger* — пусковой механизм.

³ Цитокины — белки, вырабатываемые активированными клетками, являются посредниками в иммунном ответе, регулируют пролиферацию и экспрессию генома клеток-мишеней.

ных гамет. Гонадами (от греч. *gonē* — порождающее) называют половые железы — органы, в которых развиваются гаметы. В женском организме это яичники, а в мужском — семенники. Далее, во время развития гонад и главным образом после завершения полового созревания, в яичниках развиваются яйцеклетки, этот процесс называется оогенезом, а в семенниках формируются сперматозоиды, этот процесс называется сперматогенезом. В ходе гаметогенеза (оогенеза и сперматогенеза) половые клетки претерпевают ряд структурных преобразований ядра и цитоплазмы, которые делают возможным процесс оплодотворения.

Оогенез

Оогенез — это процесс развития и созревания яйцеклетки, в ходе которого вдвое уменьшается количество ДНК в ядре (от диплоидного до гаплоидного набора), происходит синтез и накопление питательных веществ в цитоплазме и формирование специализированных оболочек яйцеклетки.

Яйцеклетка — одна из самых крупных клеток организма. Ее диаметр у человека равен 80 мкм, у рыб и амфибий от 1 до 2 мм, а у птиц и рептилий — до нескольких сантиметров. Размеры яйцеклетки обусловлены количеством накопленных в цитоплазме питательных веществ в период оогенеза. Запасные питательные вещества, необходимые для формирования зародыша, содержатся в цитоплазме в виде комплекса белков (желтка), жиров, липидов, минеральных веществ, витаминов. У человека яйцеклетка *алецитального типа*, т. е. практически не содержит резервных питательных веществ в цитоплазме. Это связано с внутриутробным развитием плода, к которому все необходимые вещества поступают из крови матери через плаценту. У различных животных в зависимости от количества и характера распределения питательных веществ в цитоплазме яйцеклетки могут быть:

- *изолецитальными*, содержащими обычно небольшое количество равномерно распределенных в цитоплазме запасных питательных веществ (например, у ланцетника, высших млекопитающих);
- *телолецитальными*, содержащими асимметричное скопление желтка у одного из полюсов яйца (называемого *вегетативным*), ядро располагается ближе к противоположному (*анимальному*) полюсу (например, у головоногих моллюсков, круглоротых, рыб, рептилий, амфибий, птиц и низших млекопитающих);
- *центролецитальными*, в которых желток равномерно распределен по всей цитоплазме, за исключением ее периферического слоя, свободного от желточных гранул, и цитоплазматического островка с ядром в центре яйцеклетки, связанного с периферическим слоем тяжами (например, у многих членистоногих).

Яйцеклетка млекопитающих имеет наружную расположенную поверх плазматической мембраны блестящую оболочку (*zona pellucida*),

состоящую, в основном, из молекул гликопротеинов, которые частично секретирует сама яйцеклетка, а частично — окружающие ее фолликулярные клетки. *Zona pellucida* защищает яйцеклетку от механических повреждений, а также может действовать как видоспецифический барьер, непроницаемый для спермиев другого вида.

В цитоплазме яйцеклетки непосредственно под плазматической мембраной располагается слой *кортикальных гранул* (от лат. *cortex* — кора, скорлупа) — мембранных пузырьков, содержащих различные ферменты, в том числе гидролитические. Кортикальные гранулы образуются в аппарате Гольджи во время оогенеза. Сразу же после проникновения в яйцеклетку сперматозоида кортикальные гранулы высвобождают свое содержимое путем экзоцитоза, вследствие чего запускаются процессы, обеспечивающие блокаду *полиспермии* (проникновения в яйцо других спермиев). В результате кортикальной реакции *zona pellucida* претерпевает существенные изменения, в итоге возникает *оболочка оплодотворения*, защищающая оплодотворенное яйцо во время его перемещения по маточной трубе. Деления дробления у зиготы, лишенной оболочки оплодотворения, не начинаются.

Последовательность основных стадий оогенеза показана на рис. 31. Первичные половые клетки мигрируют в формирующуюся гонаду и превращаются в *оогонии*. В гонадах плода человека в период со второго по седьмой месяц беременности проходят быстрые митотические деления оогониев, их количество увеличивается примерно до 7 млн. Этот этап оогенеза называется *периодом размножения*. Однако после седьмого месяца эмбриогенеза число половых клеток резко падает. Значительная часть оогониев погибает. Оставшиеся клетки вступают в профазу первого деления мейоза. Наступает второй период оогенеза, называемый *периодом роста*. Клетки, на этом этапе своего развития называемые *ооцитами I порядка*, осуществляют ряд преобразований ядра, подготавливающих его хромосомы к делению (лептотену, зиготену, пахитену) и на стадии диплотены профазы I деления мейоз останавливается на несколько лет. После наступления половой зрелости отдельные ооциты периодически (обычно несколько клеток ежемесячно) возобновляют мейоз.

В яичниках новорожденной девочки каждый ооцит I порядка (развитие которого было остановлено на стадии профазы I деления мейоза) окружен слоем фолликулярных клеток. Такая структура называется *первичным фолликулом*. За время, предшествующее половому созреванию, размеры многих фолликулов увеличиваются за счет увеличения объема цитоплазмы ооцитов, образования кортикальных гранул, образования *zona pellucida*, увеличения числа и размеров фолликулярных клеток.

Следующий этап развития фолликулов протекает при участии гормонов гипофиза, действующих на фолликулярные клетки, и половых гормонов, секретируемых самими фолликулярными клетками. *Вторичные фолликулы* обнаруживаются только после наступлением половой зрелости. Фолликулярные клетки митотически делятся, растут, в их цито-

плазме увеличивается количество и объем органелл, составляющих белоксинтезирующий аппарат (гранулярный ЭПР, комплекс Гольджи), увеличивается также число митохондрий. *Zona pellucida* утолщается, в нее проникают микроворсинки ооцита, контактирующие с отростками фолликулярных клеток.

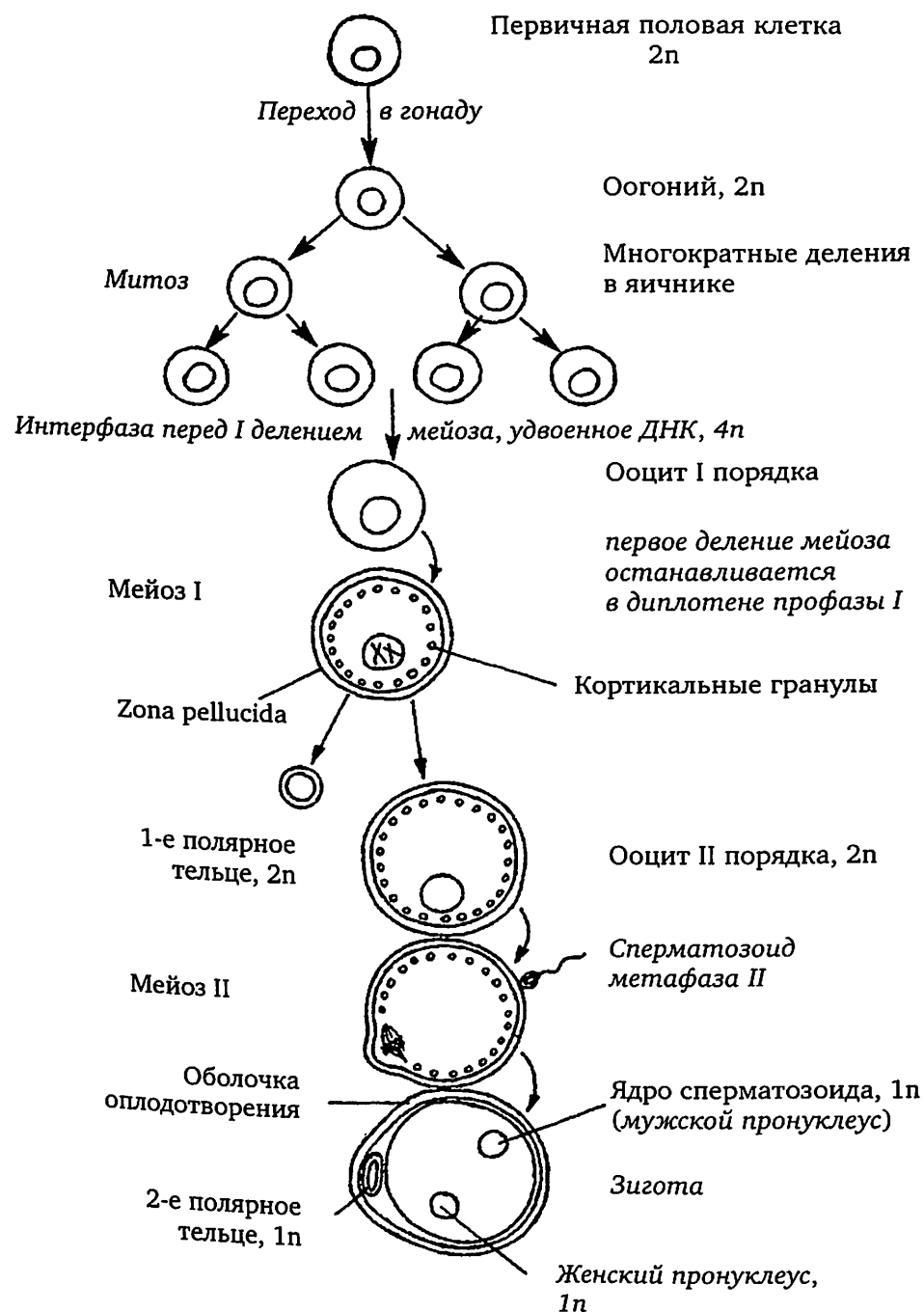


Рис. 31. Оогенез

Один раз в месяц волна фолликулстимулирующего гормона гипофиза (ФСГ) побуждает несколько вторичных фолликулов к ускоренному росту. Полностью завершает созревание, как правило, только один из них. Фолликулярные клетки секретируют прозрачную вязкую *фолликулярную жидкость*, которая вначале поступает в межклеточное пространство, а затем собирается в единую полость фолликула. Такой фолликул называется *третичным (антральным, пузырьчатым, полостным) фолликулом*. Он быстро увеличивается в размерах и разрастается настолько, что выступает над поверхностью яичника. Большую часть объема зрелого третичного фолликула, который называется *Граафовым пузырьком*, занимает фолликулярная жидкость, содержащая женские половые гормоны — *эстрогены* (преимущественно эстрадиол), а также гормон *ингибин*, угнетающий секрецию ФСГ.

Одновременно в развивающемся фолликуле претерпевает изменения и сам ооцит: завершается профазы первого (*редукционного*) деления мейоза и наступает третий период оогенеза — *период созревания*. Начинается метафаза I деления мейоза, по экватору клетки располагаются *биваленты* — пары удвоенных (во время предшествующей интерфазы) гомологичных хромосом. Две копии каждой хромосомы называются *сестринскими хроматидами*, они соединены в области центромеры, и в редукционном делении мейоза ведут себя как единое целое. Таким образом, бивалент состоит из четырех хроматид. Во время анафазы I соединенные вместе пары сестринских хроматид расходятся к полюсам веретена деления. В результате после завершения телофазы I в каждую образовавшуюся клетку попадают две одинаковые копии одной из двух гомологичных хромосом.

Биологический смысл редукционного деления мейоза и его отличие от митотического деления заключаются в том, что при его завершении образуются две генетически не идентичные диплоидные клетки. Обе копии ДНК каждой хромосомы происходят лишь от одного из гомологов, имеющих в исходной клетке. Хотя необходимо учитывать, что в результате кроссинговера совершается генетический обмен между материнскими и отцовскими ДНК.

Кроме того, первое деление оогенного мейоза имеет еще одну особенность: метафазное веретено располагается на периферии крупного ооцита, в анафазе I оно ориентировано таким образом, что полюса деления направлены один к поверхности ооцита, второй — к его центру.

Первое деление мейоза завершается неравным цитокинезом: одна из двух образовавшихся клеток практически не содержит цитоплазмы и называется *первым полярным тельцем*, а вторая получает все компоненты цитоплазмы, называется *ооцитом II порядка* и приступает ко второму делению мейоза. Между первым и вторым делениями мейоза не происходит удвоения ДНК.

Второе деление мейоза называется *эквационным*. Метафазную пластинку образуют пары сестринских хроматид. На стадии метафазы II

деления мейоза развитие ооцита вновь приостанавливается. Это второе блокирование мейоза.

В зрелом третичном предовуляторном фолликуле ослабевает связь ооцита II порядка, окруженного слоем фолликулярных клеток (*лучистым венцом*) со стенкой фолликула. Ооцит вместе с первым полярным тельцем и клетками лучистого венца отделяется от яйценосного бугорка, свободно плавает в фолликулярной жидкости. Происходит *овуляция* — разрыв фолликула с выбросом из него ооцита, который при этом попадает в студнеобразный матрикс ампулы яйцевода¹. У человека овуляция наступает через сутки после массивного выброса лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГ).

Инициация завершения мейоза у освобожденного ооцита произойдет лишь в случае оплодотворения его спермием в течение суток. После того как сперматозоид связывается с рецепторами *zona pellucida* и проникает сквозь нее, плазматические мембраны яйцеклетки и спермин сливаются. Далее запускается программа завершения развития яйцеклетки. Начинается анафаза второго деления оогенного мейоза. Митотическое веретено, расположенное на периферии яйца, ориентируется перпендикулярно поверхности клетки. Хроматиды отделяются друг от друга и расходятся к полюсам веретена деления. В телофазе II формируются ядерные оболочки и образуются два гаплоидных ядра. Одно из них, окруженное тонким слоем цитоплазмы отделяется от яйца в виде *второго полярного тельца*. Другое, оставшееся в яйцеклетке, теперь называется *женским пронуклеусом*. Гаплоидное ядро сперматозоида, погруженное в цитоплазму яйца, также претерпевает ряд преобразований, связанных с подготовкой к взаимодействию с женским пронуклеусом и синтезу ДНК, теперь оно называется *мужским пронуклеусом*.

Оба пронуклеуса перемещаются к центру яйца. При этом их размеры увеличиваются. В каждом из них начинается подготовка к митозу, происходит удвоение ДНК. После сближения их ядерные оболочки исчезают, а уже удвоенные хромосомы оказываются лежащими в цитоплазме. Формируется общее митотическое веретено и начинается первое деление дробления. Полярные тельца у млекопитающих, вместе с яйцеклеткой окруженные *zona pellucida*, спустя некоторое время дегенерируют.

Таким образом, оогенный мейоз человека характеризуется рядом отличительных черт.

- Он сильно растянут во времени. От старта в эмбриогенезе до полного завершения оогенного мейоза проходит от 12 лет (наступление половой зрелости) до 50 лет и более (окончание репродуктивного периода).

- Развитие и рост ооцита связаны с активным белковым метаболизмом. Дифференцировка ооцита приводит к сложной организации

цитоплазмы, в которой, помимо желточных гранул, накапливаются цитоплазматические ферменты, информационные РНК, органеллы. Оогенный мейоз направлен на сохранение всей этой цитоплазмы в единственном ооците, не допуская ее распределения между полярными тельцами.

- Процессы созревания и роста ооцита, накопление желтка и образование специализированных оболочек протекают во время длительной профазы первого деления мейоза.

- Не все клетки, вступившие в этот процесс, завершают его. Наблюдается массовая гибель ооцитов.

- Завершающие фазы оогенеза (анафаза и телофаза второго деления мейоза) протекают вне гонады и только после контакта со сперматозоидом.

После овуляции опустевший фолликул превращается в *желтое тело*, секретирующее гормоны, один из них — *прогестерон* — подготавливает матку к приему зародыша. Если оплодотворение не наступает, желтое тело дегенерирует, уровень выделяемых им гормонов в плазме крови снижается. Функциональный слой *эндометрия* (слизистой оболочки матки) отслаивается и выводится из организма во время менструации. При наступлении беременности *трофобласт* (клетки, образующиеся во время дробления зиготы и не участвующие в построении тела зародыша), а затем *плацента* (орган, который развивается из клеток трофобласта и осуществляет связь между организмом матери и зародышем) синтезируют *хориогонический гонадотропин*, который поддерживает желтое тело в состоянии активности. Теперь эта эндокринная структура называется *желтым телом беременности*.

Мы рассмотрели только общие закономерности оогенеза у человека и млекопитающих. Необходимо подчеркнуть, что механизмы оогенеза в животном царстве чрезвычайно разнообразны. У разных видов различно количество вырабатываемых яйцеклеток (от, обычно одной у человека до нескольких тысяч, например, у рыб), количество и характер распределения желтка в них, строение оболочек и т. д. У разных видов животных оогенный мейоз протекает по-разному и характеризуется рядом индивидуальных особенностей.

Сперматогенез

Сперматогенез — это процесс развития мужских половых клеток, сперматозоидов, который характеризуется преобразованием ядра, приводящим к редукции числа хромосом (до гаплоидного набора), а также изменением формы тела и состава цитоплазматических органелл.

Первое описание сперматозоидов принадлежит Антони ван Левенгуку, голландскому микроскописту. Он обнаружил эти клетки в 1677 г., но вначале решил, что они являются паразитическими животными, живущими в сперме (отсюда и название *сперматозоиды*, то есть «животные спермы»). Но позже, в 1685 году, он писал в своей работе,

¹ Отдел маточной трубы, ближе всего расположенный к яичнику.

что спермин — это семена (сперма означает «семя, зерно»), а самка только предоставляет питательную почву для посева семян. И только спустя почти двести лет, в 1876 году Оскар Гертвиг наглядно продемонстрировал проникновение спермин в яйцеклетку морского ежа и слияние их ядер. Таким образом, роль сперматозоида в оплодотворении была определена.

Строение сперматозоида строго соответствует его предназначению. Для того чтобы произошло оплодотворение, сперматозоид должен встретить яйцеклетку и слиться с ней. Поэтому в процессе дифференцировки спермий приобретает способность к движению и взаимодействию с яйцом. Если яйцеклетка — одна из самых крупных клеток организма, то сперматозоид — самая маленькая и компактная клетка, в высшей степени специализированная для внесения своей ДНК в яйцеклетку. Сперматозоид состоит из головки, шейки, средней части и хвоста (рис. 32).

- **Головка** содержит уплотненное гаплоидное ядро, объем которого минимален. ДНК в ядре не активна и плотно упакована. Хроматин лишен большинства белков, свойственных соматическим клеткам. В передней части головки располагается специализированный секреторный пузырек, называемый *акросомой*. Он содержит гидролитические ферменты, предназначенные для проникновения сквозь яйцевые оболочки. Когда головка сперматозоида входит в контакт с блестящей оболочкой яйцеклетки, спермий вначале прикрепляется к ней, а затем прочно связывается с соответствующими рецепторами. Это взаимодействие строго видоспецифично. Далее начинается *акросомная реакция*: экзоцитоз содержимого акросомы, локальное разрушение прозрачной оболочки яйца ее ферментами и проникновение ядра спермин через образовавшийся канал к плазматической мембране яйцеклетки.

- **Шейка** — это область перехода головки в среднюю часть. Здесь располагается центриоль, от которой отходят микротрубочки аксонемы жгутика. Жгутик сперматозоида млекопитающих отличается от других жгутиков тем, что вокруг его аксонемы лежат еще девять жестких *внешних плотных волокон*. Поэтому вместо обычной формулы жгутика и реснички $(9 \cdot 2) + 2$, *формула жгутика спермия* будет $(9 \cdot 2) + 9 + 2$. Плотные волокна начинаются от границы головки и шейки, проходят через всю шейку, расположенную ниже среднюю часть и заканчиваются на уровне середины хвоста.

- **Среднюю часть** сперматозоида занимает гигантская митохондриальная спираль, поставляющая АТФ для движения жгутика. Она собирается из отдельных митохондрий во время формирования сперматозоида.

- **Хвост** содержит свободную часть жгутика. Жгутик движется синусоидально (рис. 33), продвигая всю клетку по направлению к яйцу и способствуя прохождению головки через блестящую оболочку.

Незрелые мужские половые клетки, *сперматогонии*, располагаются непосредственно под базальной мембраной семенного канальца.

Первая фаза сперматогенеза — *фаза размножения* включает в себя серию митотических делений сперматогониев. После их завершения клетки переходят во вторую *фазу роста* и называются *сперматоцитами I порядка*. Эти клетки во время S-периода интерфазы удваивают количество ДНК в ядре (до $4n$) и увеличиваются в объеме. Начинается длительная профаза первого деления мейоза, которая у человека занимает около 22 дней и включает стадии лептотены, зиготены, пахитены (кроссинговер), диплотены и диакинеза, обеспечивающие генетическое разнообразие сперматозоидов.

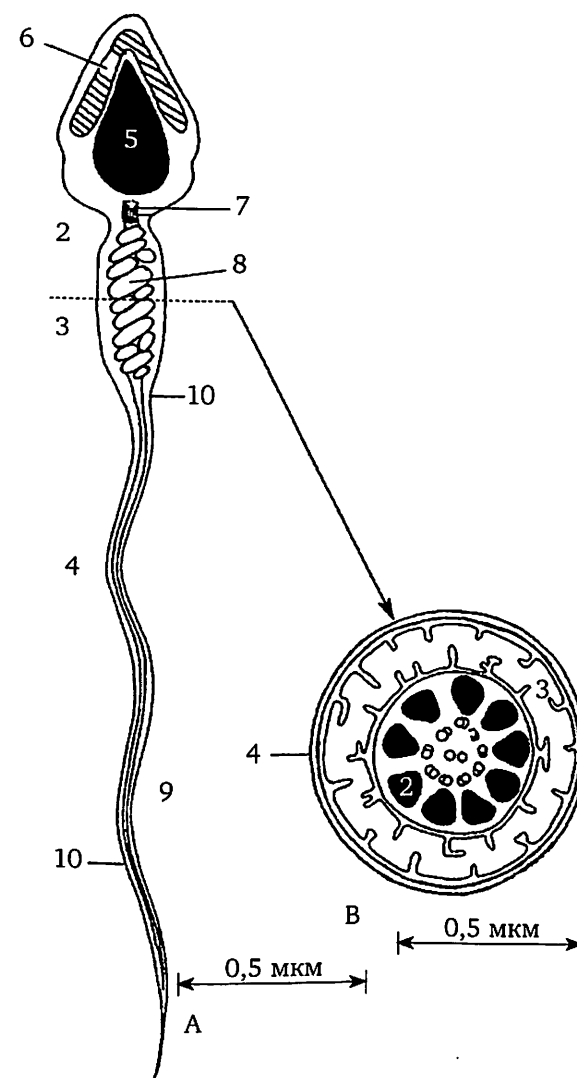


Рис. 32. Строение сперматозоида:

А — в продольном разрезе: 1 — головка, 2 — шейка, 3 — средняя часть, 4 — хвост, 5 — ядро, 6 — акросома, 7 — центриоль, 8 — митохондрия, 9 — жгутик, 10 — плазматическая мембрана; В — в поперечном разрезе: 1 — микротрубочки аксонемы, 2 — плотные волокна, 3 — митохондрия, 4 — плазматическая мембрана

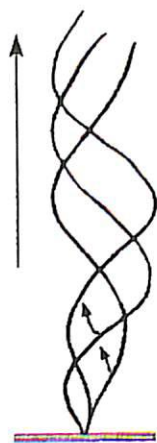


Рис. 33. Характер движения жгутика

Сперматогенез человека и млекопитающих представлен на рисунке 34.

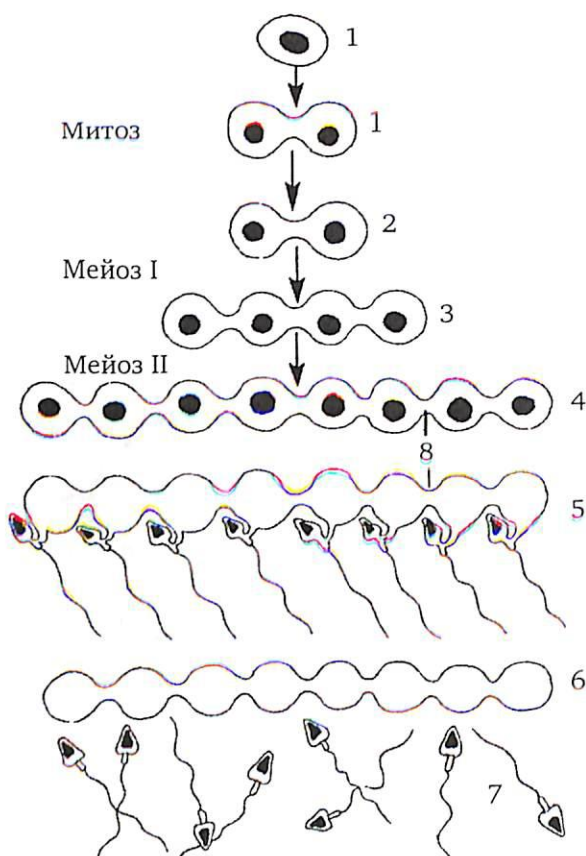


Рис. 34. Сперматогенез:

1 — сперматогонии; 2 — сперматоциты I порядка; 3 — сперматоциты II порядка; 4 — сперматиды; 5 — дифференцирующиеся сперматиды; 6 — остаточные тельца; 7 — зрелые спермин; 8 — цитоплазматические мостики

Затем наступает третья фаза созревания. В это время завершается первое (редукционное) деление мейоза и образуются два сперматоцита II порядка, генетически не идентичных. Так же, как и при первом делении оогенного мейоза, каждый сперматоцит II порядка содержит двойную копию половины генома исходной клетки (по одной удвоенной хромосоме из пары гомологов). В сумме набор ДНК получается диплоидным.

Интерфаза между первым и вторым делениями короткая, при этом удвоения ДНК не происходит. Клетки сразу же приступают ко второму (эквационному) делению мейоза, в котором к полюсам веретена деления расходятся по одной из сестринских хроматид. По завершении второго деления мейоза образуются гаплоидные сперматиды, которые приступают к завершающему этапу сперматогенеза — фазе формирования.

Процесс формирования сперматозоида начинается сборкой из пузырьков и мелких цистерн аппарата Гольджи акросомы. Увеличиваясь в размерах, акросома образует колпачок, прикрывающий ядро. Далее клетка поворачивается таким образом, что будущая головка спермия оказывается обращенной к базальной мембране семенного канальца. Одновременно хроматин в ядре уплотняется. Ядро уменьшается в размерах и приобретает овальную форму. Центриоли перемещаются к заднему полюсу ядра, от них отрастают микротрубочки аксонемы, а затем и плотные волокна. В результате образуется жгутик, направленный в просвет семенного канальца. Свободно расположенные в цитоплазме сперматиды митохондрии собираются вокруг основания аксонемы жгутика в спиралевидную структуру. Спермий до полного окончания стадии формирования остается связанным со всей остальной частью сперматиды (остаточным тельцем), а затем отшнуровывается.

Характерной особенностью сперматогенеза является образование синцития — структуры, состоящей из нескольких клеток, соединенных цитоплазматическими мостиками. Синцитий образуется вследствие неполной цитотомии в ходе последних митотических делений сперматогониев. Синцитиальная связь способствует их синхронному развитию и свободному транспорту различных веществ между сперматогенными клетками.

У человека полный цикл развития спермиев занимает 64—74 дня. Сперматогенез начинается с наступлением половой зрелости и продолжается в течение всей жизни, его активность обычно снижается после 50 лет. Каждый час в семенниках мужчины, образуется около 100 миллионов спермиев.

Сперматогенез протекает в извитых (семенных) канальцах, пространство между которыми заполнено рыхлой соединительной тканью, содержащей, помимо сосудов и нервов, так называемые клетки Лейдига (рис. 35), вырабатывающие мужские половые гормоны — андрогены. Активность клеток Лейдига регулируется ЛГ гипофиза.

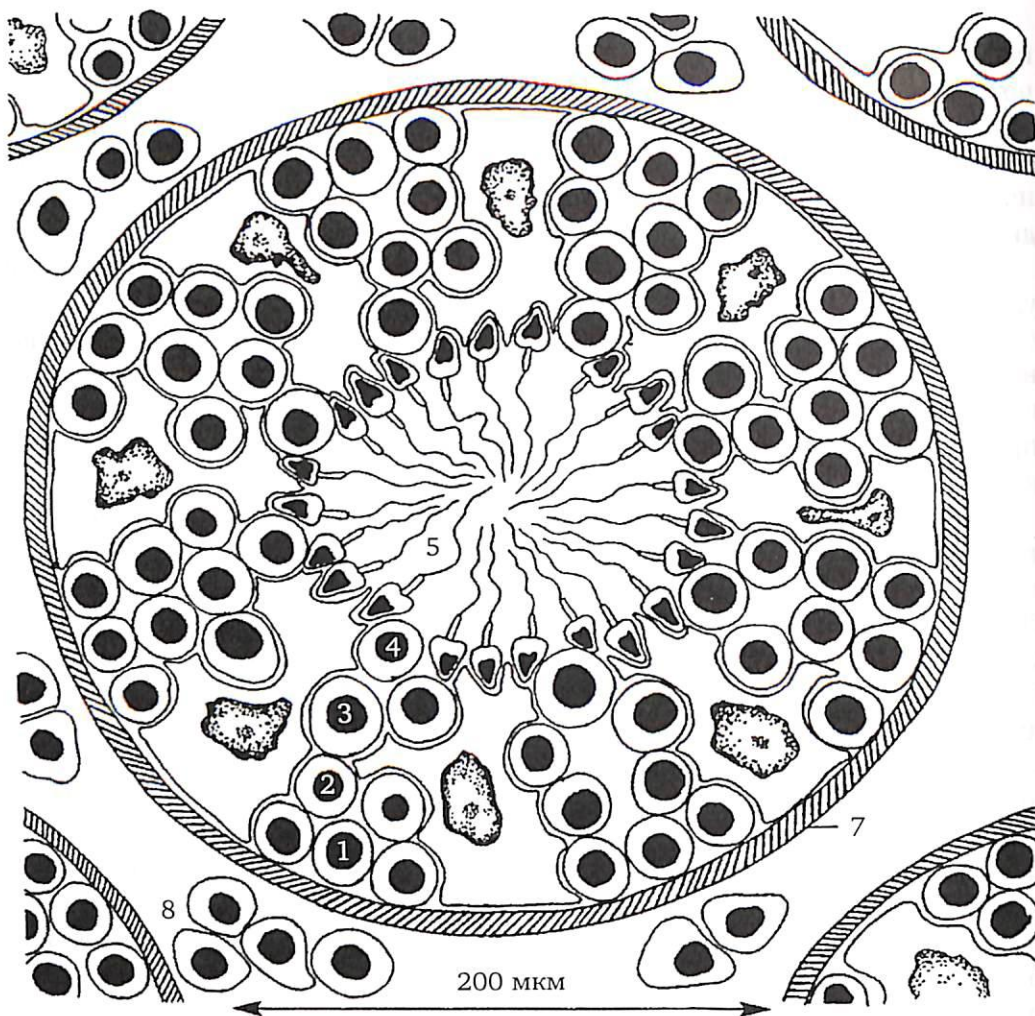


Рис. 35. Схема строения семенного канальца (поперечный разрез):

- 1 — сперматогоний; 2 — сперматоцит I порядка; 3 — сперматоцит II порядка; 4 — сперматиды; 5 — зрелые спермиды в просвете канальца; 6 — клетка Сертоли; 7 — базальная мембрана; 8 — клетки Лейдига

Эпителий семенных канальцев состоит из двух типов клеток (рис. 35, 36):

1) сперматогониев, лежащих в 4—8 слоев на базальной мембране, причем связанными с базальной мембраной остаются только недифференцированные сперматогонии, переходя к следующей стадии сперматогенеза, они перемещаются внутрь, в направлении просвета канальца;

2) крупных поддерживающих клеток Сертоли, основание которых лежит на базальной мембране, а противоположный (апикальный) конец обращен в просвет канальца (рис. 36). Боковые поверхности клеток Сертоли образуют глубокие карманы, в которых располагаются сперматогенные клетки.

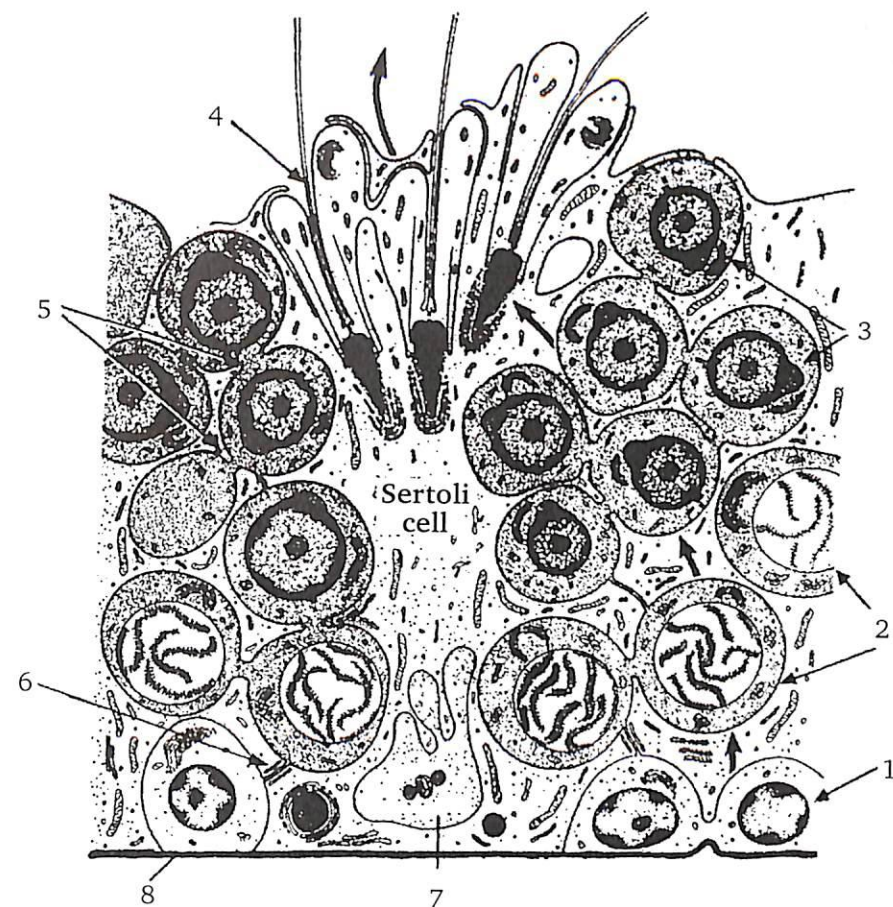


Рис. 36. Эпителий семенных канальцев (по Don W. Fawcett, 1997):

- 1 — сперматогонии; 2 — сперматоциты; 3 — ранние сперматиды; 4 — спермиды; 5 — межклеточные цитоплазматические мостики; 6 — плотный контакт; 7 — ядро клетки Сертоли; 8 — базальная мембрана

Клетки Сертоли обеспечивают микроокружение развивающихся сперматоцитов, а именно:

- служат опорными элементами и изолируют популяции сперматоцитов;
- обеспечивают питание развивающихся половых клеток, в частности в период формирования;
- выполняют защитную функцию и создают гематотестикулярный барьер;
- осуществляют фагоцитоз погибших и аномальных сперматогенных клеток и остаточных телец;
- секретируют половые гормоны и различные регуляторные белки.

Сравнение сперматогенеза и оогенеза у человека позволяет сделать следующие важные обобщения.

1. Сперматогенез начинается только после полового созревания, и затем непрерывно в течение всей жизни в семенниках мужчины обра-

зуется огромное количество сперматозоидов. В то же время в яичниках женщин в эмбриогенезе закладывается определенное число ооцитов, которые затем поочередно через определенные промежутки времени завершают свое созревание (распадающаяся клеточная популяция).

2. При сперматогенезе последние деления митоза и мейоза не сопровождаются полным цитокинезом. Потомки одного сперматогония образуют синцитии, в которых цитоплазматические мостики сохраняются до завершения формирования и выхода сперматозоидов в просвет канальцев. В отличие от оогенеза дифференцировка спермиев осуществляется после завершения мейоза, когда их ядра гаплоидны. Спермин человека в результате мейоза получают из пары половых хромосом одну — либо X, либо Y-хромосому, что и определяет пол будущего организма¹. Поскольку X-хромосома содержит много весьма важных генов отсутствующих в Y-хромосоме, становится понятным значение цитоплазматических мостиков, связывающих соседние клетки. По ним к развивающиеся спермин, содержащие Y-хромосому, поступают продукты недостающего локуса половой хромосомы. Если бы развивающиеся спермин, получившие Y-хромосому, не имели прямой связи с другими клетками, они были бы нежизнеспособны, т. е. в следующем поколении не было бы мужчин.

3. Если оогенез протекает в три стадии: размножение, рост и созревание (мейоз); то сперматогенез включает четыре стадии: размножение, рост, созревание (мейоз) и формирование спермия. На последнем этапе складываются специализированные структуры этой клетки.

Как и оогенез, сперматогенез регулируется гормонально. После наступления половой зрелости гипофиз мужчины начинает выделять ЛГ и ФСГ, под воздействием которых клетки Лейдига в семенниках вырабатывают андрогены, контролирующие сперматогенез и определяющие формирование вторичных половых признаков.

В заключение следует отметить, что вклад сперматозоида в оплодотворение не исчерпывается внесением в зиготу отцовской половины генома. В процессе оплодотворения сперматозоид активирует яйцеклетку для завершения оогенного мейоза. Детерминируется генетический пол будущего организма. Новый организм также получает вместе с митохондриями спермия часть митохондриального генома, то есть митохондрии нового организма имеют не только материнское, но и отцовское происхождение. И, наконец, сперматозоид вносит в оплодотворенное яйцо сигнальные белки дробления, необходимые для запуска следующего этапа онтогенеза.

Оплодотворение

Оплодотворение — это процесс слияния женской и мужской гамет с образованием диплоидной зиготы. При этом сперматозоид, одновре-

¹ X-хромосома детерминирует женский пол, Y-хромосома — мужской.

менно с передачей зиготе наследственного материала отца, побуждает яйцо к развитию. У человека, как и у всех млекопитающих, оплодотворение внутреннее. Спермин сразу после эякуляции (т. е. выведения из мужского организма) не способен к акросомной реакции. Но, попадая в женские половые пути, они подвергаются воздействию специфических факторов женского организма и приобретают способность к активному передвижению и оплодотворению. С другой стороны, специальные белки, содержащиеся в сперме, вызывают сокращения гладкомышечных клеток стенки матки и яйцеводов, облегчая миграцию сперматозоидов вверх по женским половым путям.

Для того чтобы произошло оплодотворение, спермий должен последовательно преодолеть три преграды (рис. 37):

1. *Лучистый венец*, через который сперматозоид проникает достаточно легко благодаря выделению фермента — гиалуронидазы, расщепляющей гиалуроновую кислоту, которая скрепляет между собой фолликулярные клетки лучистого венца. Фолликулярные клетки отходят друг от друга и освобождают участок *zona pellucida*.

2. *Блестящую оболочку (zona pellucida)* — этот существенный барьер на своем пути сперматозоид преодолевает в несколько этапов:

1) вначале спермий связывается со специфическими рецепторами *zona pellucida*, на этом этапе происходит взаимное узнавание и качественный контроль: спермий и яйцеклетка должны обязательно принадлежать одному виду;

2) начинается *акросомная реакция* — экзоцитоз содержимого акросомы спермия, в результате которого освободившиеся гидролитические ферменты разрушают блестящую оболочку яйцеклетки в месте прикрепления спермия, образуется узкий канал, через который сперматозоид проникает непосредственно к плазматической мембране яйцеклетки.

3. *Плазматическая мембрана яйцеклетки* обладает способностью сливаться с плазматической мембраной спермия, при этом его ядро погружается в цитоплазму яйцеклетки. Сразу же после контакта с первым сперматозоидом плазматическая мембрана яйцеклетки теряет эту способность, вследствие каскада событий, называемых *кортикальной реакцией*. Проникновение спермия в яйцеклетку вызывает экзоцитоз содержимого ее кортикальных гранул. Это приводит к отслоению блестящей оболочки от плазматической мембраны и образованию между ними *перивителлинового пространства*. Ферменты кортикальных гранул модифицируют специфические рецепторы блестящей оболочки, и они теряют способность связываться с другими спермиями. В результате проникновение других сперматозоидов через оболочки яйцеклетки становится невозможным. При этом *zona pellucida* получает название оболочки оплодотворения. Она окружает яйцо и направительные тельца, а впоследствии и зародыш на начальных этапах дробления во время его миграции по маточной трубе.

Далее ядро яйцеклетки завершает свою программу созревания. После отделения второго полярного тельца женское ядро, называемое

The diagram illustrates a cross-section of a developing embryo, possibly a zygote or early cleavage stage. The central region is labeled 1, representing the nucleus. Surrounding it is a layer of cells, with the outermost layer labeled 2. The inner layer of cells is labeled 3. The outermost layer of cells is labeled 4. The inner layer of cells is labeled 5. The outermost layer of cells is labeled 6. The inner layer of cells is labeled 7. The outermost layer of cells is labeled 8. The inner layer of cells is labeled 9. The outermost layer of cells is labeled 10. The inner layer of cells is labeled 11. The diagram shows the spatial organization and cellular components of the embryo during early development.

1 — ядро яйцеклетки; 2 — слой кортикальных гранул; 3 — плазматическая мембрана яйцеклетки; 4 — zona pellucida; 5 — лучистый венец;
6 — сперматозоид; 7 — акросома. Акросомная реакция: 8 — связывание спермин с zona pellucida; 9 — проникновение через zona pellucida; 10 — слияние плазматических мембран яйцеклетки и спермия; 11 — проникновение ядра спермин в яйцеклетку

Научные достижения этой области знаний широко используются в медицине. В настоящее время в акушерско-гинекологической практике успешно применяют *экстракорпоральное оплодотворение*. Сущность этого метода заключается в получении жизнеспособных яйцеклеток из организма женщины. Если в естественных условиях в яичнике созревает, как правило, одна яйцеклетка, то для проведения искусственного оплодотворения с помощью гормональной стимуляции возможно одновременное получение нескольких зрелых яйцеклеток. Яйцеклетки с помощью специальной техники извлекают из женского организма и помещают в специальную питательную среду. Затем проводят их наружное оплодотворение путем введения в эту среду живых спермиев либо непосредственной инъекцией сперматозоида в ооцит II порядка. Процесс слияния пронуклеусов и начало дробления контролируют с помощью микроскопа. Затем в полость матки вводят несколько (от 1 до 5) нормально развивающихся зародышей, часть из них имплантируется (от лат. *im* — в, внутрь и *plantatio* — пересадка) в стенку матки и нормально развиваются. Метод экстракорпорального оплодотворения позволил получить не только медицинские результаты, он дал возможность исследователям визуально наблюдать и подробно изучить ранние этапы онтогенеза человека.

Дробление — стадия развития зародыша, которая следует за оплодотворением и включает в себя ряд последовательных митотических делений, называемых *делениями дробления*. Образуется *бластула* (многоклеточный зародыш), состоящая из однородного слоя клеток, *бластомеров*. Полость внутри бластулы называется *бластоцель*. В процессе дробления количество бластомеров увеличивается, но объем эмбриона остается неизменным.

98

под генетическим контролем и характеризуются рядом видовых особенностей, обусловленных строением самого яйца. Для классификации типов дробления используют два основных параметра: количество и распределение запасных питательных веществ в цитоплазме, а также ориентацию митотического веретена (таблица 3).

Таблица 3

Классификация типов дробления

Тип дробления	Тип яиц	Симметрия дробления	Представители
Голобластическое (полное)	Изолецитальные (одиночные желточные включения распределены равномерно)	Радиальное	Иглокожие, ланцетник
		Спиральное	Моллюски, черви
		Асинхронное	Млекопитающие
Меробластическое (частичное)	Мезолецитальные (умеренно телолецитальные)	Радиальное	Амфибии
	Телолецитальные (асимметричное скопление желтка у одного полюса яйца)	Билатеральное	Головоногие моллюски
		Дискоидальное	Рыбы, птицы, рептилии
	Центролецитальные (желток распределен по всей цитоплазме за исключением ее периферического слоя и цитоплазматического островка с ядром в центре яйцеклетки)	Поверхностное	Членистоногие

У животных с неравномерным распределением желтка зигота, а затем и развивающийся зародыш имеют два противоположных полюса:

- **анимальный** — содержит небольшое количество желтка, клеточные деления здесь протекают с большой скоростью;
- **вегетативный** — область, богатую желтком, клетки которой делятся медленно или не делятся совсем.

На анимальном полюсе бластулы при этом образуются мелкие клетки, называемые *микромерами*, а на вегетативном — крупные, называемые *макромерами*.

Дробление может быть **полным**, когда **весь объем ооцита** делится на бластомеры, и **неполным**, когда **делению** подвергаются только клетки **анимального полюса** яйца. Полное дробление бывает **равномерным** (**синхронное** деление всех бластомеров), например у морского ежа, и **неравномерным** (бластомеры анимального полюса делятся быстрее бластомеров вегетативного полюса, содержащих большой запас питательных веществ), например у лягушки.

Неполное дробление может быть **дискоидальным**, например, у костистых рыб, птиц и рептилий, или **поверхностным**, как у насекомых. При дискоидальном дроблении делится только анимальная часть яйца, полностью лишенная запасных питательных веществ. При поверхностном дроблении многократно делится ядро, расположенное в центральной части яйца и окруженное слоем цитоплазмы. Образующиеся ядра по цитоплазматическим мостикам мигрируют в поверхностный слой цитоплазмы, где плазматическая мембрана яйца образует многочисленные впячивания, которые, углубляясь, окружают ядра с участками поверхностного слоя цитоплазмы. В конечном итоге формируются отдельные клетки — бластомеры. Запасные питательные вещества, находящиеся в центре яйца, дроблению не подвергаются.

Строение зародыша определяется типом дробления. При полном равномерном дроблении образуется **целобластула**: бластодерма однослойная, бластомеры примерно одинакового размера, в середине — крупный бластоцель. При полном неравномерном дроблении образуется **амфибластула**: бластодерма многослойная, мелкие бластомеры располагаются на анимальном полюсе, крупные — на вегетативном. Бластоцель смещен к анимальному полюсу. При неполном дискоидальном типе дробления образуется **дискобластула**: бластодерма многослойная, имеет форму круглой пластинки на анимальном полюсе, щелевидный бластоцель находится между бластодермой и синцитиальным слоем на поверхности желтка и называется **перибластом**. При поверхностном дроблении образуется **перибластула** — однослойный пласт клеток на всей поверхности желтка.

Характер дробления яйца человека — полное **голобластическое асинхронное** (**чередующееся**). Плоскости 2-го, 3-го и последующих делений дробления не совпадают, и сами эти деления происходят не одновременно. Кроме того, деления дробления у млекопитающих — самые медленные в животном царстве, каждое из них длится от 12 до 24 часов. У человека первое деление дробления начинается примерно через 30 часов после слияния спермия и яйцеклетки. Образующиеся два бластомера различаются по размерам. Плоскость этого деления проходит через область полярных телец, которая обычно рассматривается как **анимальный полюс**. При втором делении один из двух бластомеров делится меридиально, а другой — экваториально, плоскости последующих делений дробления также не совпадают.

Выраженная асинхронность делений дробления у человека приводит к тому, что уже при переходе ко второму делению можно наблюдать трехклеточный зародыш, который вскоре становится четырехклеточным. Именно на этой стадии начинается синтез всех основных типов РНК. При последующих делениях асинхронность еще более выражена.

После стадии 8 бластомеров происходит **компактизация** зародыша. Этот процесс можно наблюдать с помощью микроскопа, исследуя дробление яйца *in vitro*. Вначале бластомеры расположены достаточно рыхло, между ними остаются большие пространства. После третьего

деления они внезапно сближаются и образуют компактный клеточный шар.

Между бластомерами, расположенными на поверхности шара, возникают *плотные контакты*, с помощью которых наружный слой стабилизируется и изолирует лежащие внутри шара клетки. Между этими внутренними клетками образуются *щелевые контакты*, которые обеспечивают информационные взаимодействия, позволяя малым молекулам и ионам переходить из клетки в клетку.

Клетки такого компактизованного зародыша продолжают делиться и образуют 16-клеточную *морулу*, которая состоит из небольшого числа внутренних клеток, окруженных более многочисленными наружными. Клетки наружного слоя формируют *трофобласт* (или *трофобластическую дерму*). Эти клетки не участвуют в образовании самого зародыша, но они необходимы для имплантации зародыша в стенку матки.

Зародыш формируют потомки внутренних клеток морулы, которые делятся и образуют *внутреннюю клеточную массу* (эмбриобласт). Клетки внутренней клеточной массы отличаются от клеток трофобласта не только по своей морфологии, типу контактов, но и по набору белков, которые они синтезируют. К стадии 64 бластомеров внутренняя клеточная масса и трофобласт превращаются в полностью сформированные слои, между которыми обмен клетками не происходит. В онтогенезе человека это первый процесс дифференцировки.

Первоначально морула не имеет внутренней полости, при переходе к следующей стадии развития, а это происходит примерно на четвертые сутки после оплодотворения, клетки трофобласта начинают секретировать жидкость, накопление которой приводит к образованию полости — *бластоцеля*. Зародыш с появлением бластоцеля называется *бластоцистой*. По мере увеличения объема бластоцеля внутренняя зародышевая масса оттесняется к одной из стенок полого пузырька. Оболочка оплодотворения исчезает, а бластоциста прикрепляется к поверхности эндометрия (внутренней слизистой оболочки матки). Имплантация бластоцисты происходит у человека через 5,5—6 суток после оплодотворения. Развитие человеческого зародыша от оплодотворения до имплантации представлено на рисунке 38.

Гаструляция

(образование первичных зародышевых листков)

Гаструляция — это следующий за дроблением период развития зародыша. Скорость клеточных делений снижается, интерфаза между митозами удлиняется, а сами клетки начинают активно синтезировать РНК и белки.

Главной особенностью этого периода эмбриогенеза являются направленные активные перемещения делящихся клеток, которые приводят к глубокой перестройке зародыша и в конечном итоге к образованию

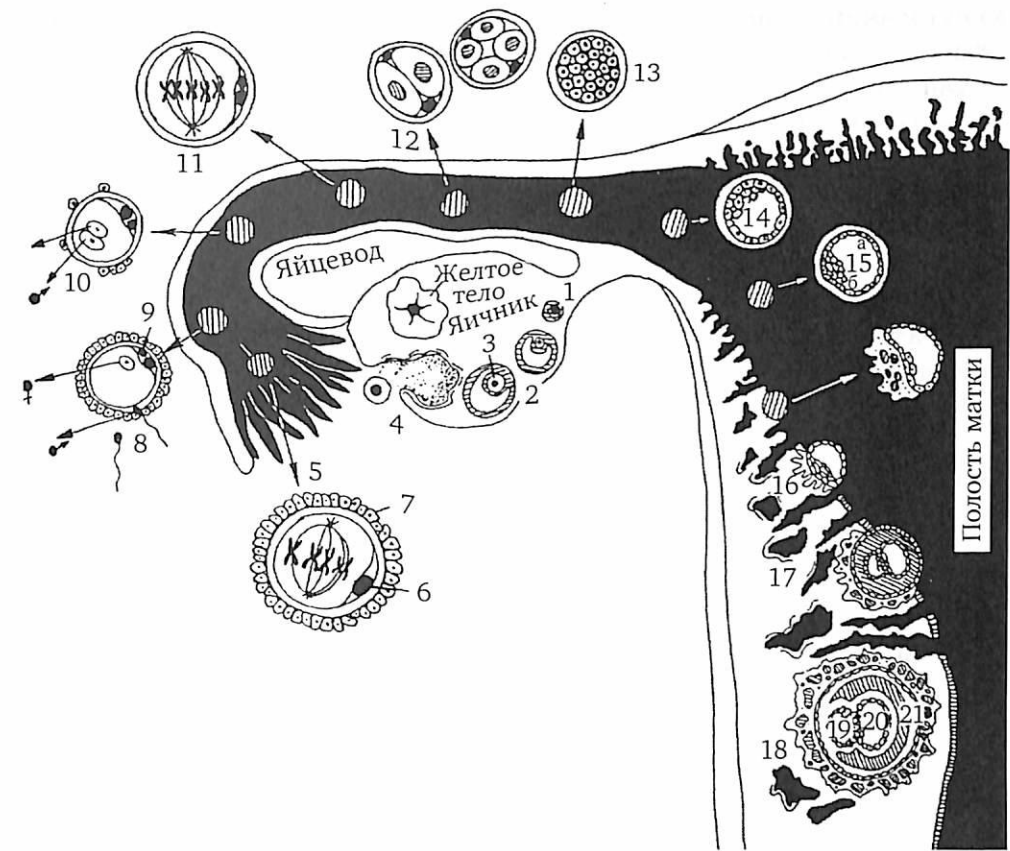


Рис. 38. Развитие зародыша человека от оплодотворения до имплантации:

- Яичник:** 1 — первичный фолликул; 2 — развивающийся фолликул; 3 — яйцеклетка; 4 — овуляция. **Яйцевод:** 5 — ооцит II порядка (метафаза II деления мейоза); 6 — первое полярное тельце; 7 — лучистый венец; 8 — оплодотворение (через 12—24 часа после овуляции); 9 — второе полярное тельце; 10 — слияние женского и мужского пронуклеусов; 11 — метафаза первого деления дробления; 12 — стадия двух бластомеров (30 часов после начала оплодотворения); 13 — морула (3—4 суток); 14 — ранняя бластоциста (4 суток). **Матка:** 15 — поздняя бластоциста: а — трофобласт; б — внутренняя зародышевая масса; 16 — имплантация бластоцисты (5,5—6 суток); 17 — эндометрий; 18 — трехнедельный зародыш; 19 — амниотическая полость; 20 — желточный мешок; 21 — внезародышевый целом

трех зародышевых листков. Движения гаструляции охватывают весь зародыш. Миграции дифференцирующихся клеток в разных его частях точно скоординированы.

В результате образуется вначале двуслойный зародыш — *гаструла* (от греч. *gaster* — желудок)¹. Его наружный зародышевый листок называется *эктодермой* (от греч. *ektos* — вне, снаружи и *derma* — кожа),

¹ Гаструла была впервые описана А. О. Ковалевским в 1865 г. и названа им «кишечная личинка», а термин «гаструла» введен в 1874 г. Э. Геккелем.

а внутренний — *энтодермой* (от греч. *entos* — внутри). Способы гастрюляции у животных разных систематических групп сильно варьируют.

Описано четыре типа морфогенетических движений гастрюляции:

- **иммиграция** — перемещение отдельных клеток из бластодермы внутрь зародыша, из области одного полюса бластулы, двух или из всей бластодермы;

- **деламинация** — расщепление бластодермы на два пласта: наружный (эктодерму) и внутренний (энтодерму);

- **инвагинация** — это впячивание бластодермы вегетативного полюса бластулы в полость бластоцеля, при этом образуется первичная кишка с полостью — *гастроцелем*, сообщающимся с наружной средой отверстием — *бластопором* (первичным ртом);

- **эпиболия** — перемещение мелких клеток (микромеров) анимальной части бластодермы в направлении вегетативного полюса или бластопора, при этом крупные клетки (макромеры) вегетативного полюса погружаются внутрь зародыша.

Как правило, при гастрюляции наблюдается сочетание нескольких описанных выше типов клеточных перемещений.

Развитие двуслойных животных (губки и кишечнополостные) останавливается на стадии двух зародышевых листков. У всех других многоклеточных животных образуется третий (средний) зародышевый листок — *мезодерма* (от греч. *mesos* — средний, промежуточный). Мезодерма располагается между эктодермой и энтодермой, т. е. в первичной полости тела.

Способ закладки мезодермы у различных животных значительно варьирует, но остается всегда постоянным в пределах одной филогенетической группы. У первичноротых животных¹ во время гастрюляции на границе эктодермы и энтодермы обособляется несколько клеток — *телобластов*. Телобласты погружаются в бластоцель, делятся и образуют мезодерму. Продуцируя все новые мезодермальные клетки, телобласты остаются на заднем конце зародыша. Такой тип образования мезодермы называется *телобластическим*. У всех вторичноротых, кроме высших позвоночных, мезодерма образуется из группы клеток первичной энтодермы, выступающих в бластоцель в виде карманов, которые отделяются от энтодермального слоя в виде замкнутых мешков. Такой способ образования мезодермы получил название *энтероцельный*. У высших позвоночных клетки будущей мезодермы мигрируют через *первичную полосу* из *эпибласта* (первичной эктодермы). Описание этого процесса у зародыша человека приводится ниже.

¹ Деление животных на первичноротых (Protostomia) и вторичноротых (Deuterostomia) основано на том, что у первичноротых бластопор (первичный рот), или его часть, превращается в ротовое отверстие. Большинство типов беспозвоночных — это первичноротые животные. У вторичноротых на месте бластопора образуется анальное отверстие, а рот появляется как новообразование. К вторичноротым животным относятся иглокожие, полухордовые и хордовые. Отличительными признаками первично- и вторичноротых являются также описанные способы образования мезодермы.

В период гастрюляции создаются условия для индукционных взаимодействий между зародышевыми листками: мезодерма и ее производные оказывают влияние на развитие производных экто- и энтодермы и, в свою очередь, испытывают индуцирующее влияние с их стороны. Спинная часть образовавшейся мезодермы вступает во взаимодействие со спинной частью образовавшейся эктодермы. Это взаимодействие называется *первичной эмбриональной индукцией* и приводит к детерминации нервной системы на спинной стороне зародыша.

Из остальной *эктодермы* в будущем образуются эпидермис кожи, ногти, волосы, сальные, потовые и молочные железы. Из *энтодермы* образуется эпителиальная выстилка и железы пищеварительной системы, органы дыхания. *Мезодерма* дает начало хорде, мышцам, всем тканям внутренней среды (кости, хрящи, соединительные ткани, кровь), органам сердечно-сосудистой, выделительной и половой систем. Схема происхождения органов и тканей из трех зародышевых листков приведена на рисунке 39.

У человека гастрюляция начинается в конце второй недели развития и характеризуется появлением у клеток способности перемещаться. Между бластоцистой и ранней гастрюлой резкой временной границы не существует. В начале гастрюляции активируются первые тканеспецифические гены. В этот период устанавливается план строения многоклеточного организма.

У человека внутриклеточная зародышевая масса, эмбриобласт, распадается на два слоя: гипобласт и эпибласт.

Гипобласт, или первичная энтодерма, — слой кубических клеток, обращенный к бластоцели, образуется путем выселения отдельных клеток из внутриклеточной зародышевой массы. Формируется тонкий слой — гипобласт, который в дальнейшем не принимает участия в образовании тканей зародыша. Его интенсивно пролиферирующие клетки образуют *внезародышевую энтодерму*. Эти клетки перемещаются по внутренней поверхности трофобласта и формируют плотно прилегающую к нему стенку желточного мешка — одного из внезародышевых органов.

Эпибласт, или первичная эктодерма, — оставшиеся после образования гипобласта клетки внутризародышевой клеточной массы. Это слой цилиндрических клеток, который затем расщепляется на *амниотическую эктодерму* (зачаток другого внезародышевого органа амниона) и *эпибласт зародыша*.

Эпибласт зародыша и прилегающая к нему часть гипобласта вместе образуют двуслойный *зародышевый диск*. Это основная структура, участвующая в гастрюляции.

В ходе гастрюляции увеличивается краниально-каудальный размер эмбриона. Краниальный (головной) отдел зародышевого диска расширен. А в суженной каудальной (хвостовой) части зародышевого диска в эмбриональном эпибласте на 14-й день развития возникает локальное утолщение — *первичная полоска*. Из первичной полоски клетки начинают мигрировать внутрь:

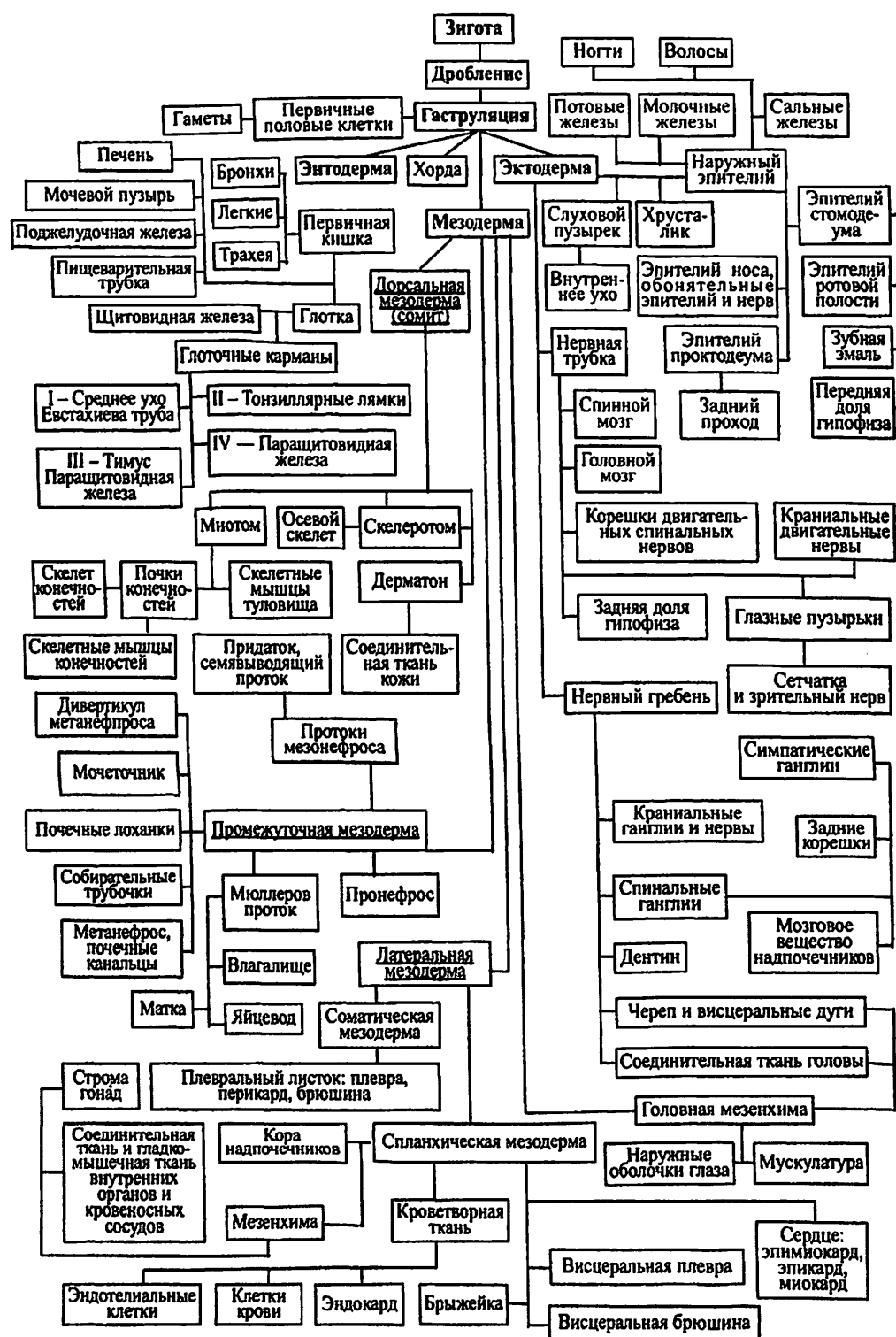


Рис. 39. Производные зародышевых листков (по Э. Г. Улумбекову, Ю. А. Чельшеву, 1997)

1) на уровень гипобласта, оттесняя его клетки на периферию и формируя таким путем зародышевую энтодерму;

2) между зародышевой энтодермой и эпибластом, образуя мезодерму.

Оставшиеся клетки эпибласта формируют эктодерму. Выходя за пределы зародышевого диска, эктодерма и мезодерма становятся внезародышевыми. Внезародышевая энтодерма является производной гипобласта.

Таким образом:

- эктодерму зародыша образуют клетки эпибласта;
- энтодерму зародыша формируют клетки, мигрирующие из части эпибласта, расположенной впереди от первичной полоски;
- мезодерму формируют мигрирующие через заднюю часть первичной полоски клетки эпибласта; вначале перемещаются клетки будущей внезародышевой мезодермы, а несколько позже — клетки будущей зародышевой мезодермы.

Производным зародышевой мезодермы является хорда. Ее формируют мезодермальные клетки, расположенные вдоль срединной линии зародыша. Они мигрируют через головной конец первичной полоски (Гензеновский узелок). Клетки передней части первичной полоски, следуя под эктодермой в переднюю часть диска вдоль клеток будущей хорды, формируют полосы мезодермы (сомиты). Клетки задней части первичной полоски, следуя латеральнее сомитной мезодермы, формируют ножки сомитов и боковую пластинку.

В то время как в зародышевой части происходит образование зародышевых листков и их дальнейшая дифференцировка, во внезародышевых частях заднего листка закладываются провизорные органы, характерные только для высших позвоночных, а у млекопитающих обеспечивающие жизнь плода в матке.

Из клеток внезародышевой эктодермы формируется амнион — объемная полость, заполненная амниотической жидкостью, которая обеспечивает зародышу и плоду водную среду для развития вплоть до рождения.

Желточный мешок — вынесенная за пределы зародыша часть первичной кишки, служащая местом эмбрионального гемопоэза и источником первичных половых клеток. Желточный мешок у млекопитающих, в отличие от других групп животных, не участвует в питании зародыша.

Аллантоис — вырост заднего отдела мезодермального пласта, образуется к 16-му дню развития. Он формирует пупочный канатик и участвует в образовании сосудистой сети плаценты и мочевого пузыря.

Часть клеток трофобласта образуют слой нормально делящихся клеток — *цитотрофобласт*, а другая часть — популяцию, в которой митозы не завершаются цитокинезом, — *синцитиальный трофобласт*. Эта ткань внедряется в слизистую оболочку матки, и зародыш погружается в эндометрий. Со стороны матки в эту область проникают крове-

носные сосуды, по которым к синцитиальному трофобласту поступают питательные вещества и кислород.

Полностью развитый орган, состоящий из ткани трофобласта и содержащий внезародышевые кровеносные сосуды, называется хорион. Ворсинки хориона, внедряясь в стенку матки, образуют плаценту. Степень проникновения ворсинок хориона в слизистую оболочку матки различна у разных видов млекопитающих. У человека она максимальна и приводит к разрушению эндометрия матки. Ворсинки оказываются погруженными непосредственно в кровяные лакуны. Такой тип плаценты называется *гемохориальным*. Плацента выполняет следующие функции: обмен веществ между плодом и организмом матери, защита плода от иммунного ответа матери, синтез гормонов и биологически активных веществ, необходимых для нормального течения беременности и развития плода.

Нейруляция

Этот этап онтогенеза начинается после возникновения трех зародышевых листков. Составляющие их клетки взаимодействуют между собой, влияют друг на друга и индуцируют образование осевых структур: хорды, нервной трубки и осевой мезодермы (сомитов). Этот процесс называется *нейруляцией*.

В результате первичной эмбриональной индукции на спинной стороне зародыша над хордой начинается утолщение широкого дорсального участка эктодермы, клетки которого приподнимаются над окружающей их эктодермой и образуют *нервную пластинку*. Ее края утолщаются и продвигаются вверх, образуя складки — *нервные валики*. В центре нервной пластинки образуется углубление — *нервный желобок*. Далее нервные валики движутся навстречу друг другу и смыкаются по среднеспинной линии зародыша. В результате образуется *нервная трубка*, лежащая под эктодермальным эпителием, и производное нервных валиков — *нервный гребень*. Впоследствии из нервной трубки образуется центральная нервная система, а из мигрирующих по всему телу зародыша клеток нервного гребня образуются различные структуры. Это элементы сенсорной и автономной нервной системы, в том числе шванновские клетки, образующие миелиновые оболочки периферических нервов; клетки мозговой части надпочечников, синтезирующие адреналин и норадреналин; пигментные клетки кожи (меланоциты), скелетные и соединительнотканые элементы головы.

Формирование нервной трубки происходит не одновременно по всей длине зародыша. Нейруляция в головном отделе опережает этот процесс в хвостовой части. Замыкание нервной трубки у человека начинается в ее срединной части на 22-е сутки развития зародыша. Оставшиеся при этом открытыми концы нервной трубки называются *передним* и *задним нейропорами*. Передний нейропор закрывается на 23—26 день

развития, а задний — на 27-й. Кроме того, на головном конце нервная трубка — широкая и толстая. Из этой ее части формируются *первичные мозговые пузыри* (передний, средний и задний). Из них впоследствии образуются отделы головного мозга: конечный мозг, промежуточный, средний, задний (включает варолиев мост и мозжечок) и продолговатый мозг. Полости первичных мозговых пузырей развиваются в желудочки мозга. Задний отдел нервной трубки равномерно сужается в каудальном направлении и в дальнейшем развивается в спинной мозг.

В начале развития стенка нервной трубки однослойная. Она образована *первичным нейральным эпителием*. Затем ее клетки дают начало двум линиям клеточной дифференцировки:

- 1) *нейробласты* — онтогенетический источник всех нейронов ЦНС;
- 2) *спонгиобласты* — онтогенетический источник нейроглии. Этот вопрос подробно рассмотрен в главе «Нервная ткань».

Одновременно справа и слева от вновь образованной нервной трубки полосы мезодермы расчленяются на сегменты — *сомиты* (от греч. *soma* — тело), которые определяют метамерию зародыша. Каждый сомит соответствует одному элементу будущего скелета и впоследствии разделяется на три части: *склеротом* — фрагмент сомита, обращенный к хорде, из которого в дальнейшем образуются ребра и позвонки; *миотом* — средняя часть сомита, служит источником скелетной мышечной ткани; *дерматом* — часть сомита, обращенная к поверхности зародыша, служит источником клеток соединительной ткани кожи (дермы).

Зародыш, в котором происходят описанные изменения, называется *нейрулой*. На четвертой неделе развития зародыша нейруляция завершается и начинается закладка органов — *органогенез*. Многие органы состоят из клеточных структур, происходящих из разных зародышевых листков. Часто наружную часть таких органов образуют клетки одного зародышевого листка, а внутреннюю — другого, например, пищеварительная трубка имеет эпителиальную выстилку энтодермального происхождения, в то время как соединительнотканые и гладкомышечные элементы ее оболочек являются производными мезодермы. Во время органогенеза некоторые клетки совершают длительные миграции от места их возникновения к месту их окончательной локализации, например, клетки нервного гребня, пигментные клетки, первичные половые клетки и т. д.

Морфогенез — формирование пространственной организации тела — самым тесным образом связан с органогенезом. К основным *морфогенетическим процессам* относят: рост, межклеточные взаимодействия, эмбриональные индукции, направленные миграции клеток, направленный рост частей клеток (например отростков нейронов), клеточную гибель. Природу клеточных взаимодействий и индукций в морфогенезе объясняет *концепция позиционной информации*, согласно которой в индивидуальном развитии общий план тела определяется достаточно рано. Каждая клетка занимает определенное место

в координатной системе закладки органа и дифференцируется строго в соответствии с этим своим положением. Позиционную информацию клетки получают друг от друга. На ранних стадиях становления общего плана тела первичным носителем позиционной информации является мезодерма.

Отличия клеток, принадлежащих разным линиям дифференцировки, обусловлены тем, что в разных клетках имеет место экспрессия¹ разных генов, ответственных за синтез специфических белков и определяющих специфическую дифференцировку клетки. Остальные гены репрессированы. Сравнительно недавно, в 80-х гг. прошлого столетия были открыты сначала у мухи дрозофилы (*Drosophila melanogaster*), затем у лягушки, мыши, человека *гомеозисные, селекторные, гены*. Это семейство родственных генов, ответственных за пространственную организацию частей тела в раннем эмбриогенезе, своеобразных эмбриональных переключателей, способных регулировать направление дифференцировки. Все эти гены содержат так называемый *гомеобокс* (общую для гомеозисных генов последовательность ДНК) и кодируют ядерные белки, контролирующие экспрессию других генов.

Таким образом, организм человека или любого другого многоклеточного животного — это *клон* (многочисленное потомство) одной единственной клетки — зиготы. Все клетки человеческого тела генетически идентичны, но различаются по морфологии и выполняемым функциям. Описано около 200 морфологически и функционально различных типов клеток организма человека, которые объединены в четыре типа тканей: эпителии, ткани внутренней среды, мышечные ткани и нервную ткань.

¹ *Gene expression* (англ.) — экспрессия (выражение) генов, означает процесс синтеза информационных РНК и последующего синтеза белков, кодируемых этими генами.

Глава 3

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

Эпителиальные ткани, или *эпителии*, — это группа пограничных тканей, которые отделяют внутреннюю среду организма от внешней, выстилают вторичные полости тела и являются основным структурным и функциональным компонентом большинства желез.

Термин «эпителий» (от греч. *epi* — над, *сверх* и *thale* — сосок) был введен при описании ткани, покрывающей губы. Прозрачный эпителий губ лежит над мелкими бугорками соединительной ткани, которые похожи на сосочки и содержат многочисленные кровеносные капилляры.

Эпителиальные ткани принято подразделять на три группы:

1) *пограничные эпителии*: покровные (например, эпидермис кожи, роговица глаза) и выстилающие (кишечный, респираторный эпителии, выстилка протоков желез и т. д.);

2) *железистые эпителии* (слюнные, слезные, поджелудочная, щитовидная железы, печень и т. д.);

3) *сенсорные эпителии* (входят в состав органов чувств).

Для эпителиальных тканей характерны следующие **общие черты строения**.

- Эпителиальные клетки образуют пласт, прочную связь в котором обеспечивают межклеточные контакты (описание их строения дано в главе 1). На рисунке 40 показаны типы контактов, характерные для эпителиев: адгезивные контакты (*десмосомы* и *полудесмосомы*), замыкающие (*плотные*) и коммуникационные (*щелевые*). Способность формировать пласты сохраняется у эпителиальных клеток и при культивировании их вне организма (метод культуры тканей). Помимо пласта существуют и другие формы пространственной организации эпителиальной ткани: *трубочки*, которые можно рассматривать как производные пласта (протоки желез, каналы почек); *фолликулы*, которые также являются вариантом однослойного клеточного пласта, замкнутого в небольшие овальные мешочки с полостью внутри (фолликулы щитовидной железы); *клеточные тяжи* — так, например, организована эпителиальная ткань печени; *островки* — небольшие группы клеток, окруженные соединительной тканью, например эндокринные островки Лангерганса поджелудочной железы; и уникальная структура — *эпителиальный ретикулум* тимуса, в котором эпителиальные клетки, объединяясь своими отростками, формируют трехмерную сеть, в ячейках которой располагаются дифференцирующиеся Т-лимфоциты.

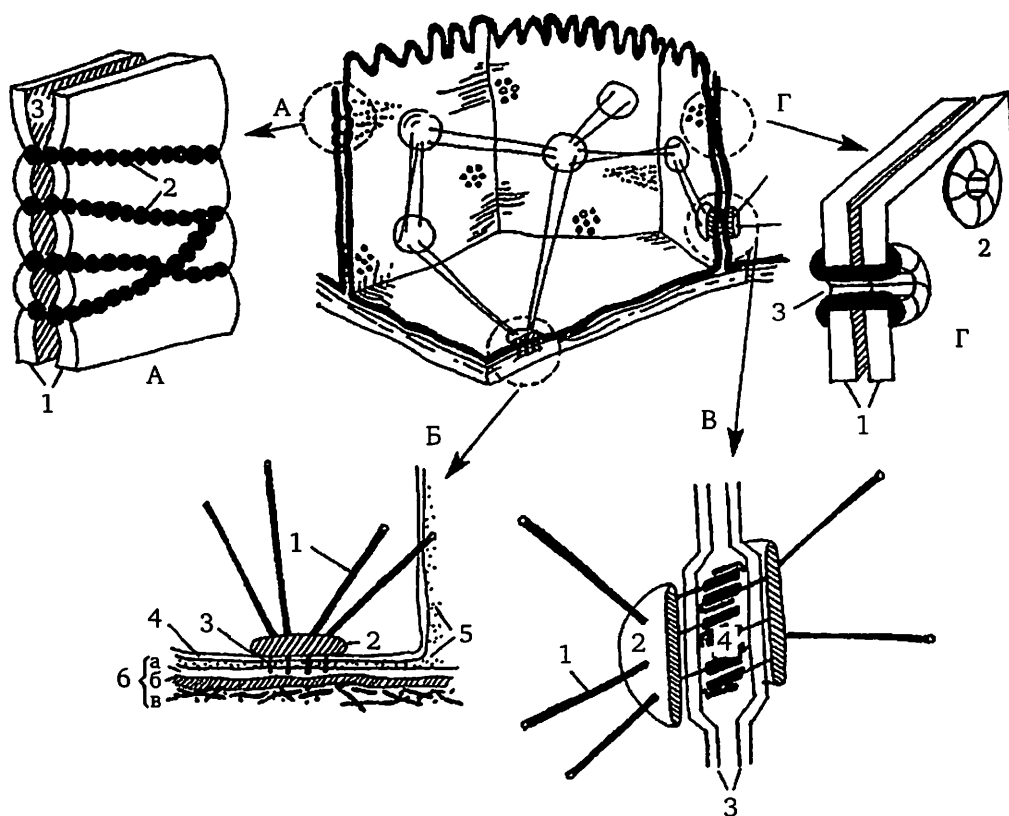


Рис. 40. Межклеточные контакты в эпителиальной ткани:

- А — плотный контакт: 1 — плазматические мембраны контактирующих клеток; 2 — цепочки белковых молекул; 3 — межклеточное пространство.
 Б — полу десмосома: 1 — кератиновые тонофиламенты; 2 — цитоплазматическая пластинка десмоплакина; 3 — трансмембранные заякоривающие белки; 4 — плазмалемма; 5 — гликокаликс; 6 — базальная мембрана: а — светлая базальная пластинка; б — темная базальная пластинка; в — фибриллярная зона.
 В — Десмосома: 1 — цитокератиновые промежуточные филаменты; 2 — цитоплазматическая пластинка десмоплакина; 3 — плазматические мембраны соседних клеток; 4 — десмоглеиновый слой.
 Г — щелевой контакт: 1 — плазматические мембраны контактирующих клеток; 2 — коннексон (6 субъединиц коннектина); 3 — канал коннексона

• Отличительной особенностью эпителиев позвоночных является то, что их основную массу составляют клетки. Доля межклеточного вещества незначительна. У некоторых представителей беспозвоночных животных эпителиальные клетки могут вырабатывать мощный кутикулярный слой, покрывающий эпителий и выполняющий защитную роль.

• Эпителии всегда располагаются на базальной мембране — пластинке межклеточного вещества, расположенной на границе эпителиального пласта и лежащей под ним соединительной ткани. Подробное описание строения и функций базальной мембраны приводится ниже.

• Эпителиальные пласты не содержат кровеносных и лимфатических сосудов. Доставка к их клеткам питательных веществ, транс-

порт газов, выведение продуктов метаболизма осуществляются путем диффузии через базальную мембрану, под которой располагается либо богато васкуляризованная соединительная ткань (как например, в коже или слизистых оболочках внутренних органов), либо соединительная ткань выражена слабо, и базальная мембрана эпителиальных структур граничит непосредственно с эндотелием кровеносных капилляров (как например, в почках, печени, альвеолах легких, эндокринных железах).

• Эпителии характеризуются полярностью составляющих их клеток: *апикальная* (от лат. *apex*, род. падеж *apicis* — вершина), или верхушечная, часть эпителиальной клетки и противоположная ей *базальная* часть (от греч. *basis* — основа, основание), лежащая на базальной мембране, отличаются друг от друга и структурно, и функционально. Особенно хорошо выражена полярность у однослойных эпителиев. Апикальная часть эпителиальных клеток часто содержит секреторный материал. Плазматическая мембрана этой зоны, обращенная в просвет органов, обычно снабжена микроворсинками или ресничками. Основные функции апикальной части — это всасывание питательных веществ (всасывающий эпителий) и/или выведение секреторного содержимого (железистый эпителий). Базальная часть эпителиальных клеток содержит ядро и различные органеллы. В плазматическую мембрану этой части клеток встроены транспортные системы для ионов, аминокислот, глюкозы и т. д. Плазмалемма базальной части клеток некоторых типов эпителиев (например, почечных канальцев) образует глубокие складки — *фолды* (от англ. *fold* — складка). Они значительно увеличивают площадь активной поверхности, через которую осуществляется транспорт различных веществ. Таким образом, функция базальной части эпителиальных клеток заключается преимущественно в обмене различными веществами с внутренней средой организма. Кроме того, между плазмалеммой этой части клетки и подлежащей базальной мембраной образуются полудесмосомы, обеспечивающие прикрепление эпителиального пласта к соединительной ткани. Однако иногда наблюдается и другое распределение функций между полюсами эпителиальных клеток. Например, в клетках некоторых эндокринных желез, описание которых приводится в конце главы, базальный полюс является секреторной зоной, а ядро смещено в апикальную часть клетки.

• Эпителии относятся к тканям с высоким уровнем обновления. На смену гибнущим клеткам образуются новые. Наибольшей способностью к *регенерации* (от лат. *regeneratio* — возрождение, возобновление) обладают клетки пограничных эпителиев (например, эпителий кишечника, эпидермис кожи, мезотелий). В меньшей степени эта способность свойственна железистым эпителиям вплоть до полной невозможности регенерации (например, для β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, продуцирующих инсулин). Различают физиологическую и репаративную регенерацию. Для физиологической регенерации, т. е. естественного обновления структуры, необходимо

наличие *стволовых*¹ недифференцированных, постоянно делящихся клеток, потомки которых приобретают специфические черты строения и пополняют популяции функционирующих элементов. *Репаративная регенерация*, восстановление поврежденных или удаленных участков ткани, осуществляется за счет стволовых элементов, а также за счет дифференцированных клеток, которые сохраняют пролиферативные способности.

Эпителиальные ткани выполняют следующие **основные функции**:

- *Разграничительная (барьерная)* заключается в разделении сред посредством образования непроницаемых клеточных пластов (например, эпидермис кожи), а также в образовании барьерных структур с избирательной проницаемостью (например, фильтрационный барьер в почечных клубочках и др.).

- *Защитная* — эпителии защищают соединительную ткань, которую они покрывают, от механических, температурных, лучевых повреждений, проникновения различных веществ и микроорганизмов во внутреннюю среду, от излишней потери влаги.

- *Транспортная* — это перенос веществ либо сквозь эпителиальный пласт, например, транспорт газов через эпителий альвеол легких, транспорт иммуноглобулинов на поверхность слизистых оболочек респираторного тракта и т. д., либо по поверхности эпителиальных клеток, например, передвижение слизи вдоль поверхности мерцательного эпителия дыхательных путей или маточной трубы.

- *Всасывающая* — активное поглощение веществ специализированными эпителиальными клетками. Например, каемчатые клетки эпителия тонкого кишечника всасывают продукты расщепления питательных веществ, воду и соли. В почечных канальцах эпителиальные клетки избирательно поглощают из фильтрата плазмы крови (первичной мочи) необходимые организму вещества. Всасывающую функцию эпителиев можно рассматривать как частный вариант транспортной функции.

- *Секреторная* — синтез и выведение из клеток синтезированных продуктов: муцинов, стероидов, различных белков (ферментов, гормонов и т. д.), имеющих специфическое значение для нормального функционирования организма. Секретировать различные вещества могут как отдельные клетки, встроенные в пласты (например, бокаловидные клетки тонкого кишечника), так и специализированные органы — железы.

- *Экскреторная* — выведение во внешнюю среду продуктов жизнедеятельности организма (мочевины, мочевой кислоты и др.). Эту функцию выполняют, например, потовые железы, почечные клубочки, печень.

¹ Стволовые клетки отличаются способностью к самоподдержанию, которое обеспечено тем, что при делении стволовой клетки одна дочерняя клетка переходит в состояние G₀ и сохраняет стволовые свойства, а вторая дочерняя клетка многократно делится, ее потомки дифференцируются, созревают и функционируют.

По сути, экскреция также является частным вариантом транспортной функции эпителиальной ткани.

- *Рецепторная* — восприятие механических, температурных и др. сигналов из внешней среды специализированными эпителиальными клетками, расположенными на границе внутренней и внешней среды.

Эпителии образуются из всех трех зародышевых листков. Многослойный эпителий кожи и роговицы глаза имеет эктодермальное происхождение. Эпителий желудочно-кишечного, респираторного трактов и мочевого пузыря развивается из энтодермы. Эпителий почек, уrogenитальных путей, эндотелий (однослойный эпителий, выстилающий сосудистое русло) и мезотелий (эпителиальная выстилка брюшной полости) являются производным мезодермы.

Базальная мембрана¹ — это обычно тонкий слой специализированного внеклеточного матрикса, отграничивающий эпителиальные структуры от тканей внутренней среды, с которыми эпителий всегда находится в тесном контакте.

Толщина базальной мембраны варьирует в зависимости от местоположения. Электронно-микроскопические исследования показали, что базальная мембрана не имеет строения биологической мембраны. Тем не менее, этот термин употребляется в большинстве литературных источников и является общепринятым.

Базальная мембрана всегда следует за контуром базальной поверхности эпителия и отделена от нее слоем гликокаликса. В состав базальной мембраны входят макромолекулы коллагенов IV, V и VII типов, проколлаген, неколлагеновые белки (гликопротеины), такие, как фибронектин, ламинины, энтактин и другие, а также протеогликаны, содержащие гепаринсульфат.

В структуре базальной мембраны выделяют три слоя (рис. 40, Б):

а) тонкий (20—40 нм толщиной) электронно-прозрачный слой, называемый *светлой базальной пластинкой (lamina lucida)*, прилежит к плазмалемме базальной части эпителиоцитов, содержит небольшое количество белков, расположенных отдельными кластерами (от англ. *cluster* — пучок, гроздь), протеогликаны и ионы Ca²⁺; от полудесмосом эпителиальных клеток вглубь светлой пластинки внедряются тонкие *якорные филаменты*;

б) *темную (плотную) базальную пластинку (lamina densa)* (толщиной 30—60 нм), содержащую белки в виде гранулярных и фибриллярных образований, встроенных в однородный матрикс;

в) *фибриллярную зону, или ретикулярную пластинку (lamina reticularis)* — слой коллагеновых волокон соединительной ткани, пере-

¹ Термин «базальная мембрана» был введен в научную литературу Тоддом и Бауменом еще в 1857 году. Долгое время наличие базальной мембраны считалось одним из типичных признаков эпителиальной ткани. Однако в настоящее время базальная мембрана обнаружена и в других тканях: в мышечной ткани в виде тонких пластинок, окружающих каждую мышечную клетку и лежащих поверх сарколеммы, а также вокруг жировых клеток.

плетенных с якорными филаментами, называемый *субэпидермальным сплетением*; толщина этого слоя значительно превосходит толщину светлой и темной базальных пластинок и варьирует в зависимости от местоположения и функциональной нагрузки базальной мембраны.

Термины «базальная пластинка» и «базальная мембрана» иногда употребляются как синонимы. Однако при описании строения базальной мембраны следует понимать, что базальная пластинка — это ее составная часть.

Функции базальной мембраны важны и очень разнообразны:

- Она отделяет эпителий от подлежащей соединительной ткани и одновременно является связующим звеном между этими двумя структурами. Поскольку эпителий лишен кровеносных сосудов, питательные вещества поступают из кровеносных капилляров соединительной ткани и путем диффузии через базальную мембрану проникают к эпителиальным клеткам.
- Базальная мембрана служит эластической опорой для эпителиального пласта, стабилизирует и закрепляет его на соединительной ткани. Другими словами, она поддерживает нормальную архитектуру и поляризацию эпителиальной ткани.
- Базальная мембрана эпителия является полупроницаемым избирательным фильтром. Выполняя эту функцию, она входит в состав различных барьеров: фильтрационного барьера в почечных клубочках, гематотимусного барьера, гематотестикулярного барьера и др.
- Базальная мембрана важна для развития и регенерации эпителиального пласта. При повреждении эпителия она направляет движение регенерирующих эпителиоцитов по подлежащей соединительной ткани, регулирует их рост и определяет пространственную организацию эпителиального пласта.

Классификация эпителиев

Классическая морфологическая классификация эпителиев основана на количестве клеточных слоев в эпителиальных пластах и форме составляющих их клеток. Все эпителии разделяют на *однослойные* и *многослойные*. Внутри этих групп по форме и особенностям строения преобладающего типа клеток, слагающих однослойный пласт или поверхностный слой многослойного эпителия, выделяют *плоский*, *кубический* и *цилиндрический* типы.

Однослойный плоский эпителий (рис. 41, А) состоит из распластанных на базальной мембране клеток с центрально расположенными ядрами. Ширина этих клеток значительно превосходит их высоту. Участки, содержащие ядро, образуют характерные возвышения, хорошо заметные на поперечных срезах. При исследовании однослойного плоского эпителия на тотальных препаратах (например, брыжейки),

позволяющих наблюдать под микроскопом вид сверху, видны плотно прилежащие друг к другу крупные многоугольные клетки. Этот тип эпителия образует: выстилку крупных полостей тела (плевральной, перикардальной, перитонеальной), имеющую специальное название — *мезотелий*; капсулы почечных клубочков, тонкую часть петли Генле в нефроне; внутреннюю выстилку кровеносных, лимфатических сосудов и камер сердца — *эндотелий*¹; эпителий альвеол легких; мембраны внутреннего уха; протоки малых желез и т. д. Многие плоские однослойные эпителии образуют поверхности, обеспечивающие избирательную проницаемость для различных веществ и отдельных клеток. Например, эндотелий и мезотелий проницаемы для лимфоцитов и макрофагов. Во время развития воспалительной реакции² через стенки кровеносных капилляров в поврежденную ткань избирательно мигрируют лейкоциты крови. Через эпителий альвеол легких осуществляется газообмен. Фильтрационный барьер в почечных клубочках, через который осуществляется фильтрация плазмы крови с образованием первичной мочи, в норме не пропускает клетки крови и крупные белковые молекулы.

Однослойный кубический эпителий (рис. 41, Б) сохраняет общий принцип строения однослойных эпителиальных пластов. На поперечных срезах клетки этого эпителиального типа имеют характерную квадратную форму. Если рассматривать такой пласт сверху, видна гексагональная форма составляющих его клеток с крупными, центрально расположенными ядрами. В организме однослойный кубический эпителий выстилает извитые каналы и собирательные трубочки в почках, протоки многих желез, покрывает яичник, образует переднюю поверхность хрусталика и пигментированный эпителий сетчатки глаза.

Однослойный цилиндрический (призматический) эпителий (рис. 41, В) имеет такое же строение, но отличается тем, что высота клеток в эпителиальных пластах превосходит их ширину. Ядра овальной формы располагаются в базальной части клеток. Эпителий этого типа локализован в желудочно-кишечном тракте, пищеварительных железах, желчном пузыре, верхних респираторных путях и т. д. В большинстве случаев цилиндрический эпителий, помимо защитной функции, выполняет функции секреции и всасывания. Плазматическая мембрана свободной апикальной поверхности клеток часто имеет микроворсинки, или реснички (их строение подробно описано в главе 1). Микроворсинки кишечного эпителия значительно увеличивают общую площадь всасывания. На поверхности эпителия микроворсинки образуют слой, называемый *щеточной каемкой*. В эпителии слизистых оболочек кишечника и дыхательных путей встроены в общий пласт клетки, продуци-

¹ Некоторые авторы относят эндотелий кровеносных сосудов к тканям внутренней среды. Тем не менее, в большинстве руководств по гистологии этот тип тканей описан в разделе «Эпителии».

² Гистологическая характеристика воспалительной реакции приведена в главе 4.

рующие слизь. Апикальная часть цитоплазмы этих клеток заполнена секреторными пузырьками и значительно расширена, в то время как базальная часть клетки, содержащая ядро, сужена. Такие клетки имеют форму бокала, что и определило их название — *бокаловидные клетки*. Другая разновидность однослойного цилиндрического эпителия — *мерцательный эпителий*¹ — помимо бокаловидных клеток содержит мерцательные клетки. На их поверхности располагаются реснички. Биение ресничек осуществляется таким образом, что слизь продвигается по поверхности слизистой оболочки в определенном направлении, например, в маточных трубах — по направлению к матке, в евстахиевой трубе — по направлению к глотке.

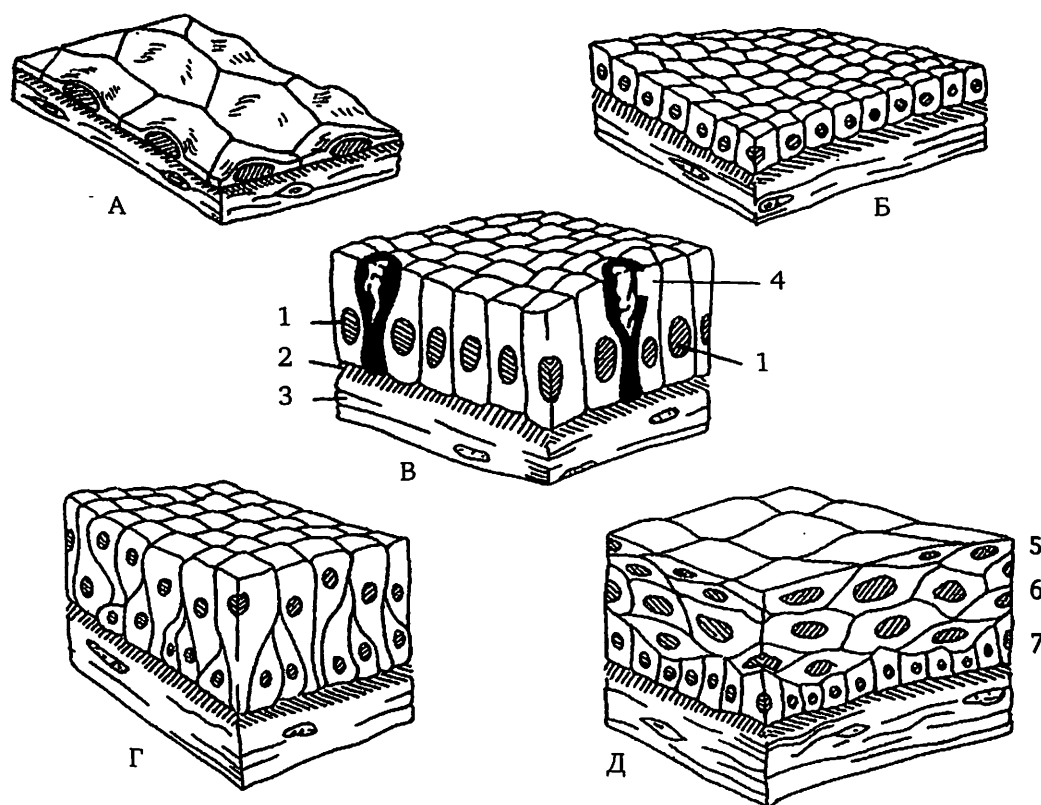


Рис. 41. Типы эпителиев:

- А — однослойный плоский эпителий; Б — однослойный кубический;
 В — однослойный цилиндрический (призматический) эпителий;
 Г — многорядный (псевдомногослойный) эпителий; Д — многослойный плоский неороговевающий эпителий.
 1 — ядра эпителиальных клеток; 2 — базальная мембрана; 3 — соединительная ткань; 4 — бокаловидные клетки; 5 — поверхностный слой; 6 — срединный слой; 7 — базальный слой эпителиальных клеток

¹ Мерцательный эпителий может быть не только однослойным цилиндрическим, но и многорядным.

Многорядный (псевдомногослойный) эпителий (рис. 41, Г) представляет собой пласт, содержащий клетки различной формы и размеров. Характерной особенностью этого типа эпителия является то, что каждая его клетка контактирует с базальной мембраной, однако не все клетки достигают поверхности. На поперечных срезах многорядного эпителия видно, что ядра лежат в несколько слоев. Это создает ложное впечатление многослойности. Клетки, ядра которых расположены в зоне, прилежащей к базальной мембране, и не достигшие поверхности, являются стволовыми. Они могут делиться и замещать другие клетки в случае их гибели. Многорядный эпителий, в зависимости от расположения и функциональной нагрузки, может содержать бокаловидные и мерцательные клетки. Слизистый секрет бокаловидных клеток образует пленку на поверхности трахеи, главных и крупных бронхов. На этой пленке оседают частички пыли из вдыхаемого воздуха, а биение ресничек мерцательных клеток продвигает слизь вверх и обеспечивает удаление чужеродных частиц из дыхательных путей. Помимо описанных зон, в организме человека многорядный эпителий выстилает полость носа, носоглотки, входит в состав многих отделов мужских половых путей.

Многослойными (рис. 41, Д) называют эпителиальные пласты, состоящие из нескольких клеточных слоев. Самый глубокий из них, непосредственно прилежащий к базальной мембране, называется *базальным слоем*. Клетки расположенных выше слоев не имеют контактов с базальной мембраной. Они составляют *срединный слой* эпителия. Как правило, его клетки имеют округлую форму. Клетки *поверхностного слоя* контактируют с внешней средой или обращены в полости. Они отличаются от клеток других слоев формой и могут иметь на своей поверхности микроворсинки или реснички.

Многослойные эпителии эффективнее противостоят механическим нагрузкам и изнашиванию. Степень выраженности их основной функции — защитной — в разных частях организма различна. Поэтому их толщина и морфология варьируют. В связи с особенностями строения многослойным эпителиям не свойственны функции всасывания и секреции. На их поверхность открываются протоки желез, тела которых вынесены за пределы эпителиального пласта, например погружены в подлежащую соединительную ткань.

Многослойные эпителии подразделяются на два основных типа: *ороговевающий* и *неороговевающий*. У многослойного ороговевающего эпителия есть особый наружный слой, который состоит из постоянно сходящихся неживых роговых чешуек. Роговой слой значительно усиливает защитную функцию эпителия и, в случае образования сухих поверхностей (эпидермис кожи), предохраняет клетки от высыхания. Многослойный неороговевающий эпителий состоит из живых клеток и образует влажные поверхности. Иногда под влиянием повреждающих факторов многослойный неороговевающий эпителий может ороговеть, например, эпителий пищевода у курильщиков и пожилых людей.

Многослойный плоский неороговевающий эпителий (рис. 41, Д) характерен для влажных поверхностей, подверженных значительным механическим нагрузкам. Клетки наружного слоя имеют плоскую форму. Форма клеток более глубоких слоев постепенно изменяется и становится цилиндрической в базальном, самом глубоком слое, прилежащем к базальной мембране. Процесс обновления плоского неороговевающего эпителия осуществляется за счет клеток базального слоя, которые делятся и перемещаются в более высокие слои. Соответственно изменяется и их форма. В конечном итоге они замещают плоские клетки, которые постоянно слущиваются с поверхности наружного слоя. Эпителий этого типа в организме человека встречается достаточно часто: выстилает внутреннюю поверхность слизистой ротовой полости, пищевода, заднего отдела прямой кишки, млечные синусы, влагалище, покрывает поверхность языка, миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца, часть надгортанника, роговицу глаза и т. д.

Многослойный кубический неороговевающий эпителий — отличается от многослойного плоского неороговевающего эпителия тем, что клетки его наружного слоя имеют на поперечных срезах характерную квадратную форму. Этот тип эпителия встречается в организме человека редко — выстилает выводные протоки потовых и слюнных желез.

Многослойный цилиндрический неороговевающий эпителий — сохраняет общий принцип строения и обновления многослойных неороговевающих эпителиев. Имеет наружный слой удлинённых цилиндрических клеток, которые часто снабжены ресничками. Глубже располагается несколько слоев кубических клеток. Клетки базального слоя также имеют кубическую форму. Этот редкий тип эпителия выстилает общие выводные протоки крупных слюнных желез, уретру и часть мягкого неба.

Переходный эпителий — этот тип эпителия выстилает трубчатые (мочевыводящие пути) и полые (мочевой пузырь) структуры, подвергающиеся растяжению. Этот тип эпителия получил название *уротелий*. В обычном состоянии эпителиальные клетки имеют округлую форму, а при растяжении они вытягиваются в ширину и становятся плоскими. При этом целостность эпителиального пласта не нарушается. Переходный эпителий образован тремя слоями клеток: базальным, промежуточным и поверхностным.

Многослойный ороговевающий эпителий изучают на примере эпидермиса (от греч. *epi* — над и *derma* — кожа) — наружного слоя кожи¹. Под эпидермисом располагается собственно кожа, или *дерма*, образованная рыхлой соединительной тканью.

¹ В зависимости от толщины наружного рогового слоя различают *толстую* (на ладонях и подошвах) и *тонкую* (на всех остальных частях тела) кожу. Толстая кожа имеет мощный роговой слой эпидермиса и сравнительно тонкую дерму, не содержит волос и слюнных желез. Тонкая кожа имеет значительно менее развитый роговой слой эпидермиса и относительно толстую дерму, содержит волосы и слюнные железы.

Эпидермис состоит из клеток четырех типов. Основную массу составляют *кератиноциты*, клетки, продуцирующие *кератин* (роговое вещество). Кроме того, существует еще три типа специализированных отростчатых клеток эпидермиса: *меланоциты* (пигментные клетки), *клетки Лангерганса* и *клетки Меркеля*.

Кератиноциты — это интенсивно обновляющиеся клетки с достаточно коротким сроком жизни (от 2 до 4 недель), которые образуются непрерывно в базальном слое, дифференцируются и перемещаются в расположенные выше слои. Кератиноциты прочно соединяются друг с другом при помощи десмосом и, контактируя с базальной мембраной, образуют полудесмосомы.

На срезах эпидермиса толстой кожи* четко выделяются пять слоев, образованных кератиноцитами разных этапов их жизненного цикла и, соответственно, разного строения (рис. 42).

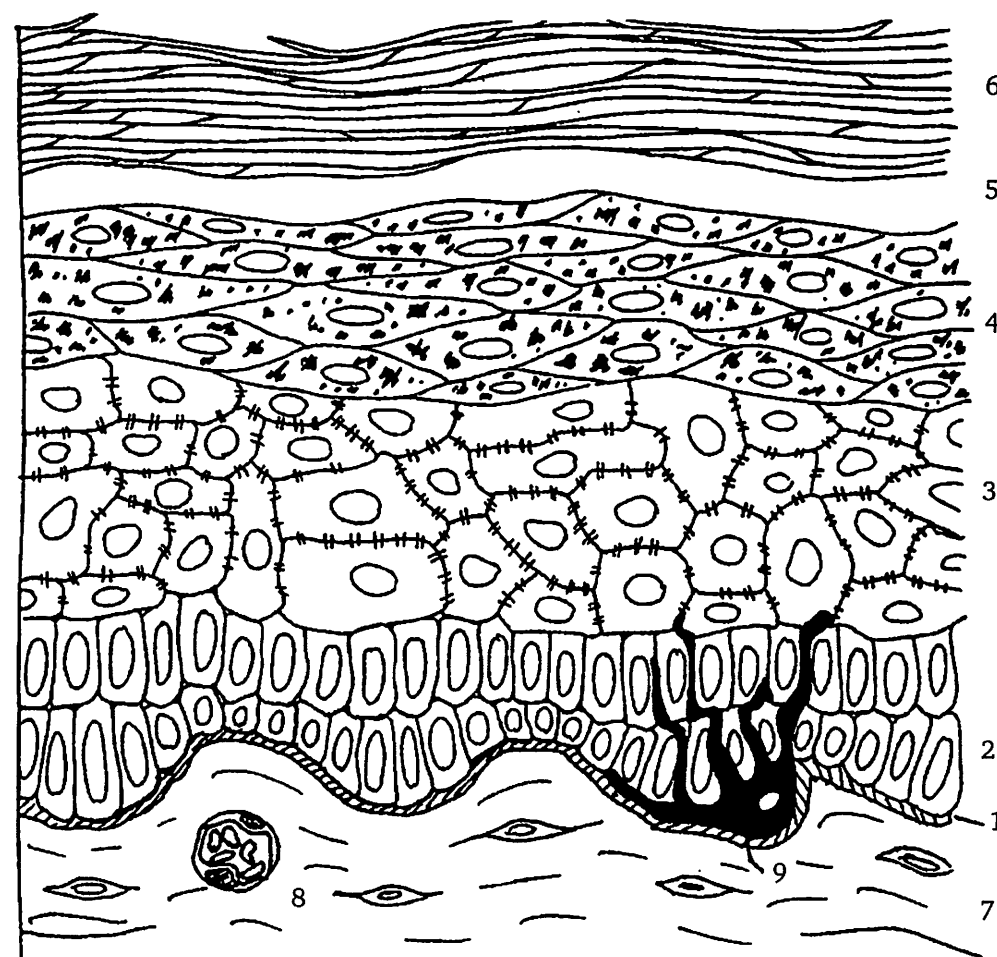


Рис. 42. Многослойный ороговевающий эпителий кожи:

- 1 — базальная мембрана; 2 — базальный слой эпидермиса; 3 — шиповатый слой; 4 — зернистый слой; 5 — блестящий слой; 6 — роговой слой; 7 — соединительная ткань; 8 — кровеносный сосуд; 9 — меланоцит

1. *Базальный слой*, или *зачатковый*, — это самый глубокий слой эпидермиса, образованный одним рядом клеток, форма которых близка к цилиндрической. Этот слой выполняет две важные функции: содержит камбиальные элементы (стволовые клетки и их интенсивно делящихся потомков, которые по мере созревания продвигаются в вышележащие слои) и обеспечивает прочную связь между эпидермисом и дермой. Митотическая активность клеток базального слоя контролируется различными гормонами и факторами роста. Кроме того, в клетках базального слоя начинается синтез *цитокератинов* — фибриллярных белков, образующих промежуточные филаменты эпидермиса (*тонофиламенты*). Эти элементы цитоскелета продолжают синтезироваться и накапливаются в клетках последующих слоев эпидермиса и, в конечном счете, становятся частью кератина.

2. *Шиповатый слой* — образован несколькими рядами кератиноцитов неправильной формы. Многочисленные отростки шиповатых клеток содержат пучки тонофиламентов и соединяются друг с другом при помощи десмосом. Эти структуры, похожие на тонкие мостики между клетками, интенсивно окрашиваются обычными гистологическими красителями и хорошо видны под световым микроскопом. Они придают клеткам характерный шиповатый вид, чем и обусловлено название этого слоя. Шиповатые клетки, расположенные ближе к базальному слою, еще сохраняют митотическую активность (среди них встречаются фигуры митозов). А клетки, расположенные ближе к следующему (зернистому) слою эпидермиса, теряют способность делиться. В них появляются гранулы, называемые *кератосомами*. Эти гранулы окружены мембраной, имеют слоистую внутреннюю структуру, содержат липиды и ферменты (в частности кислую фосфатазу). Содержимое кератосом путем экзоцитоза выделяется в межклеточное пространство и образует хорошо видимый под электронным микроскопом защитный слой на поверхности клеток. Его назначение связано прежде всего с барьерной функцией и водонепроницаемостью эпидермиса, а также с подготовкой эпителиальных клеток к последующему слущиванию.

3. *Зернистый слой* — более тонкий, чем предыдущий, образован тремя-четырьмя рядами клеток, форма которых по мере продвижения к поверхностным слоям становится все более уплощенной. Их плотные ядра содержат конденсированный хроматин. В цитоплазме располагаются пучки тонофиламентов, ориентированные вдоль длинной оси клетки, то есть параллельно поверхности эпидермиса. Кроме того, цитоплазма зернистых клеток заполнена гранулами двух типов: *кератосомами*, такими же, как в шиповатом слое, и крупными гранулами — *зернами кератогиалина*, не окруженными мембраной. Кератогиалин представляет собой сложный комплекс специфических белков, связанных между собой пучками промежуточных филаментов, и является предшественником кератина в зрелых кератиноцитах.

4. *Блестящий слой* характерен только для толстой кожи. Этот бесструктурный слой под световым микроскопом выглядит как тонкая, яркая полоска, поэтому он и получил свое название. В клетках блестящего слоя исчезают клеточные органеллы, ядро подвергается фрагментации и также исчезает. Кератогиалиновые зерна как бы расплываются, образуя матрикс, в который погружены тонофиламенты.

5. *Роговой слой* образован плотно упакованными *роговыми чешуйками* (мертвыми клетками, которые еще называют *корнеоциты*, или *скамы*). Каждая роговая чешуйка окружена оболочкой, содержащей нерастворимые белки (инволюкрин и лорикрин), обладает высокой механической прочностью и химической устойчивостью. Внутренняя часть корнеоцита заполнена роговым веществом, в состав которого входят три разновидности кератиновых белков, отличающихся друг от друга надмолекулярной организацией: α -кератины образуют фибриллы из спирально уложенных полипептидных цепей, β -кератины состоят из длинных линейных молекул, γ -кератины не имеют регулярной укладки полипептидных цепей и образуют аморфный компонент. Соотношение различных типов кератинов в коже разных животных различно. В коже млекопитающих и амфибий преобладают α -кератины, в коже птиц — α и β -кератины, в коже рептилий — β -кератины.

Верхняя и нижняя поверхность роговой чешуйки не имеет контактов с соседними клетками. Но по ее периметру располагается контактная зона, с помощью которой соседние чешуйки одного уровня связаны в пласт. Такая структура, с одной стороны, обеспечивает непроницаемость рогового слоя для многих веществ и микроорганизмов и, с другой стороны, не препятствует свободному слущиванию однослойных плоских пластинок, состоящих из многих чешуек.

Кератиноциты имеют эктодермальное происхождение. Другие типы клеток эпидермиса имеют иные эмбриональные источники, описанные ниже.

Меланоциты (от греч. *melas*, род. падеж *melanos* — черный) — пигментные клетки, синтезирующие *меланины* (черно-коричневый эумеланин и желто-красный феомеланин) — пигменты, обуславливающие цвет кожи и волос. Различный цвет кожи у представителей разных рас обусловлен разным содержанием меланинов в эпидермисе. У людей со светлой кожей под влиянием ультрафиолетовых лучей синтез меланина усиливается. Цвет кожи становится более темным (загар). В различных участках кожи содержание меланина также варьирует. У людей всех рас может быть врожденная неспособность к выработке меланина — *альбинизм* (от лат. *albus* — белый).

Предшественники пигментных клеток — *меланобласты* в эмбриогенезе образуются из клеток нервного гребня (см. главу 2). Меланобласты мигрируют в пограничную зону между эпидермисом и дермой, дифференцируются в меланоциты и начинают синтезировать меланин. В постнатальном онтогенезе меланоциты сохраняют способность к митозу (без потери функциональной организации) и к миграции.

Они также могут изменять форму клеточного тела от округлой до амeboидной и формировать многочисленные отростки.

Пигментные клетки обычно заселяют базальный слой эпидермиса или располагаются непосредственно под ним. Их длинные отростки проникают между кератиноцитами базального и шиповатого слоев эпителия (рис. 42). В образовании пигментных гранул участвуют гранулярный эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи меланоцитов. От дистальных цистерн аппарата Гольджи отделяются вначале небольшие округлые *промежуточные везикулы*, содержащие пропигмент (комплекс структурных белков и проферментов). Они увеличиваются в размерах, приобретают овальную форму и превращаются в неокрашенные гранулы — *премеланосомы*. Процесс дальнейшего созревания пигментных гранул включает серию биохимических реакций, в результате которых неокрашенный пропигмент превращается в пигмент — меланин. Зрелые пигментные зерна, называемые *меланосомами*, транспортируются в отростки меланоцитов. Затем меланин захватывается кератиноцитами и накапливается в надъядерной зоне их цитоплазмы, экранируя ядро от ультрафиолетовых лучей. В цитоплазме базальных и шиповатых клеток меланин также присутствует в виде меланосом. После солнечной инсоляции их количество увеличивается, и в надъядерной зоне кератиноцитов образуются обширные комплексы меланосом. Путь попадания зерен меланина в клетки эпидермиса до конца не изучен. Описано несколько моделей этого процесса. Одна из них следующая: кератиноциты фагоцитируют фрагменты отростков меланоцитов и таким образом наполняются пигментными гранулами. Это явление получило специальное название — *цитофагоцитоз*. Подсчитано, что один меланоцит в эпидермисе человека контактирует примерно с 36 кератиноцитами, и вместе они образуют так называемую *единицу меланизации*.

Необходимо отметить, что зерна меланина в коже защищают от вредного влияния избыточного ультрафиолетового облучения не только ядра митотически активных кератиноцитов, но и все подлежащие под эпидермисом ткани. Известно также, что меланин, обладая антиокислительными свойствами, играет важную роль в химической защите клеток кожи.

Клетки Лангерганса (*внутриэпидермальные макрофаги*) — немногочисленная группа свободноживущих клеток эпидермиса. Они имеют костномозговое происхождение и относятся к системе мононуклеарных фагоцитов (см. главу 4). Эти клетки располагаются в базальном и, преимущественно, шиповатом слоях эпителия. Подобно меланоцитам, они имеют тело и отростки, проникающие между соседними кератиноцитами. Обычно каждая клетка имеет до 12 таких отростков. Клетки Лангерганса содержат ядро неправильной формы с инвагинациями, гранулярный эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, митохондрии, цитоскелет и характерные удлиненные *гранулы Бирбека*, по своей форме напоминающие теннисную ракетку.

Клетки Лангерганса являются антигенпредставляющими клетками и формируют в коже первую линию иммунологической защиты от внедрения в организм различных антигенов. Антигены, попавшие в эпидермис, встречаются с клетками Лангерганса и связываются с их плазматической мембраной. Затем путем рецепторного эндоцитоза они попадают внутрь клетки Лангерганса. Показано, что внутри клетки антигены заключены в гранулы Бирбека. Клетки Лангерганса перерабатывают чужеродный антиген, а затем вместе с антигеном главного комплекса гистосовместимости помещают его на своей поверхности. В таком виде чужеродный антиген доступен для узнавания и представляется Т-лимфоциту. Кроме того, клетки Лангерганса выделяют факторы, активирующие пролиферацию Т-лимфоцитов. Таким образом запускается специфическая иммунная реакция. Клетки Лангерганса транспортируют захваченные ими антигены в лимфатические узлы. Необходимо отметить, что клетки Лангерганса локализуются не только в ороговевающем эпителии, но также и в эпителиях респираторных путей.

Помимо своей основной функции — участия в иммунном ответе — клетки Лангерганса участвуют в противоопухолевой защите. Отмечено их участие в реакции отторжения кожных трансплантатов. Эти клетки также играют важную роль в развитии ряда заболеваний: псориаз, дерматозы, кожные опухоли.

Клетки Меркеля, или осязательные клетки, — это немногочисленная группа эпидермальных клеток, по размерам более крупных, чем окружающие их кератиноциты. В различных участках кожи клетки Меркеля могут располагаться одиночно либо образовывать агрегаты, наибольшее количество которых обнаруживается в местах повышенной тактильной чувствительности. Считается, что такие агрегаты являются осязательными рецепторами, их называют *тактильными частицами*.

Клетки Меркеля имеют крупные ядра неправильной формы, занимающие большую часть клетки. Их тела лежат в базальном слое, а длинные цитоплазматические отростки проникают между кератиноцитами базального и шиповатого слоев кожи и связываются с ними с помощью десмосом. В цитоплазме клеток Меркеля присутствуют митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и окруженные мембраной округлые гранулы, содержащие нейроэндокринный секрет. Эти гранулы концентрируются преимущественно в базальной части клеток. Именно этой своей частью клетки Меркеля тесно контактируют с нервными окончаниями.

Терминали афферентных нервных волокон проникают в базальный слой эпидермиса, теряют миелиновые оболочки, расширяются и окружают основание клеток Меркеля. При механической деформации отростков содержащее описанных выше гранул выделяется в щель между клеткой Меркеля и нервным окончанием. Это вызывает деполяризацию мембраны нервного волокна, и нервный импульс передается в центральные отделы нервной системы.

В недавнее время появились данные, позволяющие относить клетки Меркеля к диффузной эндокринной системе¹. В них обнаружены пептиды и нейроноспецифические вещества: вазоактивный интерстициальный пептид (VIP), метионин-энкефалин, гистидин-изолейцин, вещество Р и другие активные пептиды, известные как нейромедиаторы и нейромодуляторы² ЦНС (см. главу 6).

О происхождении клеток Меркеля известно немного. Большинство авторов придерживаются точки зрения об их нейрогенном происхождении. В пользу этой теории свидетельствуют данные о поведении этих клеток в опухолях. Вторая теория предполагает, что клетки Меркеля — это видоизмененные кератиноциты, поскольку они содержат кератин. На сегодняшний день вопрос о происхождении клеток Меркеля остается открытым, его разрешение требует дополнительных исследований.

Железы

Клетки железистых эпителиев способны вырабатывать, накапливать и выводить во внеклеточную среду *секреты* (от лат. *secretio* — отделение). Это вещества, которые имеют определенное, часто специфическое значение для нормального функционирования организма. Они необходимы для выполнения таких важных функций организма, как пищеварительная, регуляторная, защитная и другие.

Секреторные клетки могут входить в состав однослойных эпителиальных пластов, как, например, бокаловидные клетки кишечника (их называют *одноклеточными железами*), или формировать сложные структуры — *многоклеточные железы*.

В эмбриогенезе железы развиваются из эпителиальных пластов. В результате индукционного влияния расположенной под ними соединительной ткани мезенхимного происхождения группа эпителиальных клеток начинает усиленно размножаться и формировать вырост, постепенно углубляющийся в соединительную ткань (рис. 43, А и Б). Самые глубокие клетки образуют *концевой* отдел железы и продуцируют секреты. Клетки, соединяющие концевой отдел с поверхностью эпителия, образуют *проток*, обеспечивающий выведение секретов³. Таким

¹ К диффузной эндокринной системе относятся одиночные эндокринные клетки и их небольшие скопления, секретирующие пептидные гормоны и рассеянные по различным органам. Существует теперь уже редко используемый в современной литературе термин APUD-система (Amine Precursor Uptake, Decarboxylation — термин, обозначающий функциональные синтетические способности этих клеток: захват предшественников аминокислот и их декарбоксилирование).

² *Нейромедиаторы* (от лат. *mediator* — посредник) — это физиологически активные вещества, посредством которых в специализированных контактных зонах, *синапсах*, осуществляется передача нервного сигнала от аксона нервной клетки к другой нервной или мышечной клетке. *Нейромодуляторы* — это пептиды, модулирующие (изменяющие в определенном направлении, усиливающие или, наоборот, затрудняющие) действие нейромедиаторов.

³ В некоторых железах клетки, выстилающие протоки, вовлекаются в секреторный процесс и выделяют образованные в них секреты либо в протоки, либо в кровь.

способом развиваются *экзокринные железы* (от греч. *exo* — вне, снаружи, и *krino* — отделяю). Как показывает их название, к этой группе относят железы, выделяющие секреты на поверхность того эпителия, из которого они образовались (рис. 43, В).

Если при формировании желез выводные протоки не образуются, секреторные клетки теряют связь с поверхностью эпителия и выделяют свои секреты во внутреннюю среду организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость и ликвор), такие железы называются *эндокринными* (от греч. *endon* — внутри и *krino*) (рис. 43, Г).

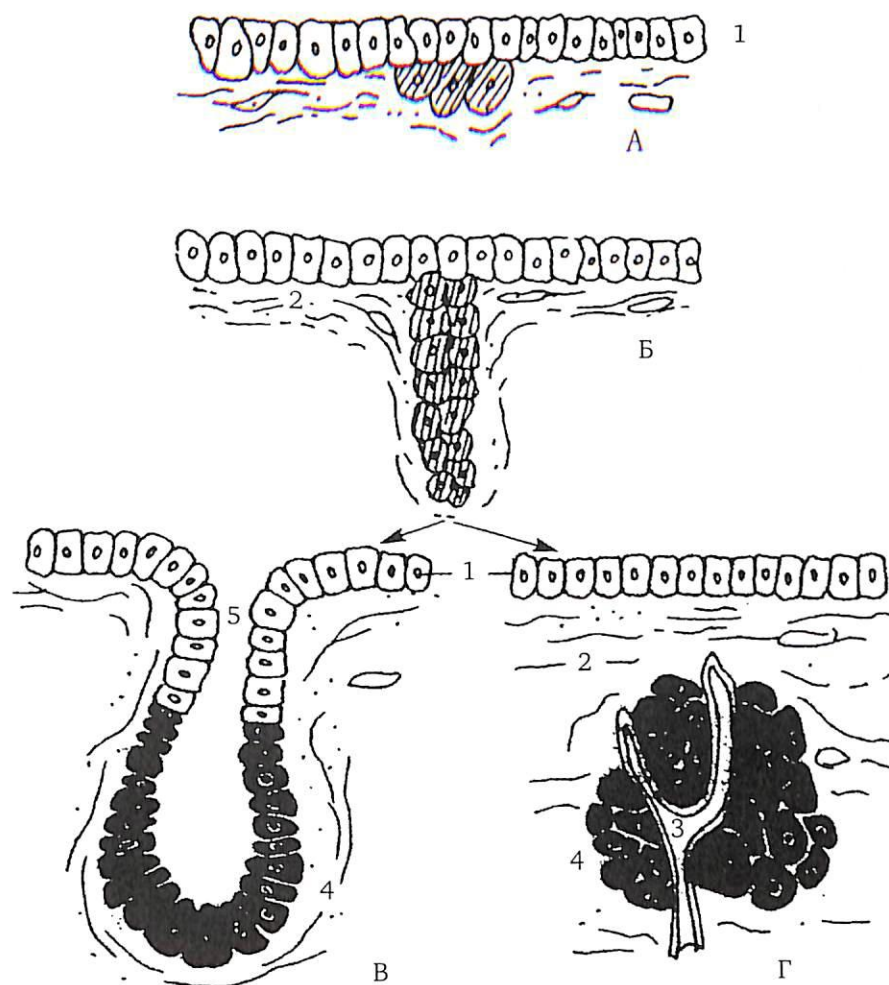


Рис. 43. Образование экзокринных и эндокринных желез:

А и Б — группа делящихся эпителиальных клеток образует тяж, постепенно углубляющийся в соединительную ткань; В — экзокринная железа;

Г — эндокринная железа.

1 — поверхность эпителия; 2 — соединительная ткань; 3 — кровеносный капилляр; 4 — секреторные клетки; 5 — проток экзокринной железы

Э Это характерно, например, для клеток протоков подчелюстной и околоушной слюнных желез.

По химическому составу секретов железистые клетки подразделяются на четыре типа:

1. *Белоксекретирующие клетки* характеризуются интенсивным развитием гранулярного ЭПР, аппарата Гольджи и секреторных гранул. Однако необходимо отметить, что образование секреторных гранул происходит не всегда. Например, в гепатоцитах печени выделение секрета происходит без оформления гранул. Другой характерной особенностью белок-секретирующих клеток является их полярность. Это свойство подробно описано в начале главы. В экзокринных клетках ядра расположены ближе к базальной мембране, а аппарат Гольджи и секреторные гранулы — в апикальной части клетки, т. е. ближе к той ее поверхности, которая осуществляет экзоцитоз. Обычно в белок — секретирующих клетках эндокринных желез полярность либо не выражена, либо секреторной является их базальная часть. В этом случае нередко аппарат Гольджи локализован в базальной части клетки, а ядро смещено к ее противоположному полюсу. В клетках подчелюстных желез, которые осуществляют секрецию и по экзокринному и по эндокринному типу, аппарат Гольджи может располагаться и в апикальной, и в базальной частях.

2. *Муцинсекретирующие клетки* вырабатывают вязкий клейкий слизистый секрет (муцины, или слизи) — смесь гликопротеидов и протеогликанов. Муцины выполняют важные функции в полостных и трубчатых органах — защищают эпителий, на поверхность которого они выделяются, от механических и химических повреждений. Например, они играют роль смазки ротовой полости, респираторных и половых путей, защитного барьера в желудке, предохраняя его клетки от воздействия пищеварительных ферментов, способствуют продвижению пищи по желудочно-кишечному тракту, яйцеклетки по маточной трубе и т. д. Кроме того, они обладают иммунологической и бактерицидной активностью. Клетки, продуцирующие слизи, представлены в организме человека достаточно широко. Они могут быть одиночными, встроенными в общий эпителиальный пласт (например, бокаловидные клетки кишечника), или могут формировать многоклеточные слизистые железы (например, железы пищевода). Характерной особенностью строения этих клеток является полярность, выраженная в большей степени, чем в клетках, синтезирующих белок. Ядра, обычно сплюснутые, оттеснены к базальной мембране. Интенсивно развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, в котором синтезируется белковая основа будущих муцинов, также располагается в базальной части клетки. Аппарат Гольджи, в котором происходит гликозилирование белков, расположен над ядром с апикальной стороны. Большую часть цитоплазмы со стороны апикальной поверхности клеток заполняют крупные секреторные гранулы, содержащие муцины.

3. *Стероидсекретирующие клетки* продуцируют стероидные гормоны, используя в качестве предшественников своих секретов липиды, например, холестерин. Стероидсекретирующие клетки локализованы

в надпочечниках, яичниках, семенниках. Они имеют следующие отличительные черты строения: хорошо развитый гладкий эндоплазматический ретикулум (место биосинтеза липидов), многочисленные митохондрии с преобладанием трубчатых крист и липидные включения в цитоплазме.

4. *Клетки, продуцирующие ионы*, входят в состав слизистой оболочки желудка (обкладочные клетки, секретирующие H^+ и Cl^-), желчного пузыря (клетки каемчатого эпителия, выделяющие Na^+ и Cl^-), потовых желез (светлые клетки), исчерченных протоков слюнных желез, вставочных протоков поджелудочной железы и др. Клетки этого типа характеризуются рядом особенностей внутреннего строения. Их плазматическая мембрана снабжена многочисленными фолдами и микроворсинками, увеличивающими ее активную поверхность. В складчатой зоне сосредоточены мембранные ионные каналы, через которые осуществляется активный транспорт ионов. В цитоплазме, непосредственно вблизи активной поверхности клеток, сосредоточено большое количество митохондрий, снабжающих ионные каналы АТФ. Обкладочные клетки желудка и сходные с ними по своему строению и функциям темные клетки собирательных трубочек почки содержат разветвленные внутриклеточные каналы и элементы агранулярного эндоплазматического ретикула. К этой группе также относят клетки почечных канальцев, которые поглощают из просвета канальцев воду и ионы Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} , а затем перекачивают их в кровеносные капилляры. Этот процесс называется обратным всасыванием, или *реабсорбцией*. Одновременно эти же клетки выделяют в просвет канальцев нефрона ионы H^+ , K^+ и NH_4^+ , тем самым обеспечивая закисление мочи. Учитывая функциональные особенности данных клеток, некоторые авторы используют другое их название, считая его более точным, — «эпителиальные клетки, перекачивающие ионы».

Железы, клетки которых выделяют секреты одного вида, называются *слизистыми*, например, железы пищевода, гортани, или *белковыми* (*серозными*), например, околоушные слюнные железы, поджелудочная железа и т. д. Если в состав железы входят и белоксекретирующие, и муцинсекретирующие клетки, такие железы называются *смешанными*, например, подчелюстная и подъязычная слюнные железы.

Кроме того, железистые клетки по характеру регуляции секреторного механизма делятся на два класса: конститутивные и регулируемые.

- *Конститутивные*, или клетки с нерегулируемой секрецией, например гепатоциты печени, не накапливают синтезированные секреты, а сразу выделяют их на поверхность. Скорость этого процесса зависит только от интенсивности образования секреторных продуктов и не регулируется внешними стимулирующими факторами.

- *Регулируемые* железистые клетки накапливают синтезированные продукты в конденсирующих гранулах и могут сохранять их в концентрированном виде длительное время. Такие клетки выделяют секреты

после стимуляции, например гормональной, или в ответ на повышение концентрации ионов Ca^{2+} и т. д.

Большинство клеток эндокринных и экзокринных желез имеют регулируемый тип секреции. Некоторые секреторные клетки способны синтезировать несколько различных секреторных продуктов и выделять одни — по регулируемому типу, другие — по конститутивному.

В настоящее время по механизму выведения секрета выделяют четыре вида железистых клеток (рис. 44).

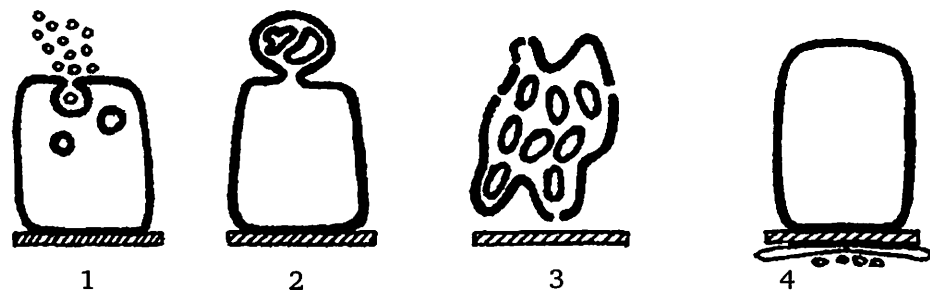


Рис. 44. Типы выведения секретов из железистых клеток:

1 — мерокриновый, 2 — апокриновый, 3 — голокриновый, 4 — диффузный

1. **Мерокриновые клетки** (от греч. *meros* — доля, часть и *krino*) выводят секрет в просвет протоков или полых органов путем экзоцитоза. При этом целостность плазматической мембраны не нарушается, и клетка продолжает функционировать. Большинство экзокринных желез организма человека построены из клеток, относящихся к этому типу, например, слюнные, слезные, различные пищеварительные железы и т. д. Иногда используется термин «эккриновые железы», который, по сути, является синонимом термина «мерокриновые железы». В настоящее время эккриновыми называют преобладающий тип потовых желез кожи человека (другой тип потовых желез — апокриновые).

2. **Апокриновые клетки** (от греч. *apo* — из, от, без, в данном случае часть слова, означающая утрату, удаление чего-либо и греч. *krino*) при выведении секреторного продукта отделяют апикальную часть цитоплазмы, содержащую секреторный материал, вместе с плазмалеммой. При этом клетка сохраняет целостность плазматической мембраны и продолжает функционировать. Апокриновым способом, например, осуществляется секреция липидов клетками лактирующей молочной железы. Липиды собираются в крупные капли, которые направляются к апикальной поверхности клетки. Окруженная тонким слоем цитоплазмы и плазмалеммой, такая липидная капля выступает в просвет секреторного отдела и затем отшнуровывается от поверхности клетки¹. Этот секреторный механизм также характерен для клеток апокриновых

¹ В клетках молочной железы белковый компонент молока (казеин) синтезируется в гранулярном ЭПР, в аппарате Гольджи упаковывается в мембранные пузырьки и выводится из клетки мерокриновым способом, т. е. путем экзоцитоза.

потовых желез. В отличие от эккриновых они располагаются в определенных участках тела и начинают функционировать только после завершения полового созревания. Их секрет отличается высоким содержанием органических веществ.

3. **Голокриновые клетки** (от греч. *holos* — все и *krino*) после накопления секреторного продукта разрушаются и погибают. К этому типу относятся сальные железы кожи. Необходимо отметить, что сальные железы являются также примером другого редкого типа — многослойных желез. Каждая сальная железа представляет собой мешочек, открывающийся в волосяной фолликул. Основание железы образовано делящимися клетками, которые попадают в расположенные выше слои и по мере образования и накопления секрета проталкиваются к наружной поверхности. Клетки наружного слоя разрушаются, и заполнивший их сальный секрет через волосяной фолликул выделяется на поверхность кожи.

4. **Диффузное** выведение секрета характерно для многих клеток эндокринных желез.

Многие железы состоят из клеток одного типа секреции, и их, соответственно, называют мерокриновыми, апокриновыми или голокриновыми. Необходимо отметить, что для некоторых желез характерно наличие нескольких вышеописанных типов секреции, например, для молочной железы (сочетание апокриновой и мерокриновой секреции). В условиях стимуляции секреторного процесса нередко наблюдается смена типов секреции, например, мерокриновые клетки начинают секретировать материал по апокриновому или даже голокриновому типу. Голокриновой секрецией может завершаться жизненный цикл долгоживущих железистых клеток.

Экзокринные железы состоят из двух отделов: протокового и секреторного (или концевого). В состав концевой части, кроме секреторных клеток, могут входить *миоэпителиальные клетки*, способные сокращаться. Эти клетки и их длинные отростки окружают секреторный отдел. Их сокращение способствует проталкиванию секрета в выводные протоки. Деятельность миоэпителиальных клеток регулируется автономной нервной системой.

По морфологии секреторного отдела экзокринные железы подразделяются на три типа: *трубчатые*, если их секреторные единицы имеют вид трубочки (рис. 45, А), *альвеолярные*¹ (от лат. *alveolus* — полый мешочек, ячейка, пузырек), секреторные единицы которых имеют округлую форму (рис. 45, Б), и *трубчато-альвеолярные*, имеющие в своем составе как трубчатые, так и альвеолярные секреторные единицы (рис. 45, В).

¹ Альвеолярные железы иногда называют *ацинозными* (от лат. *acinus* — гроздь, ягода). Некоторое время назад между терминами «альвеолярные» и «ацинозные» делали некоторое различие. Сейчас термин «ацинозные» используется редко и, в основном, при описании секреторных единиц поджелудочной железы.

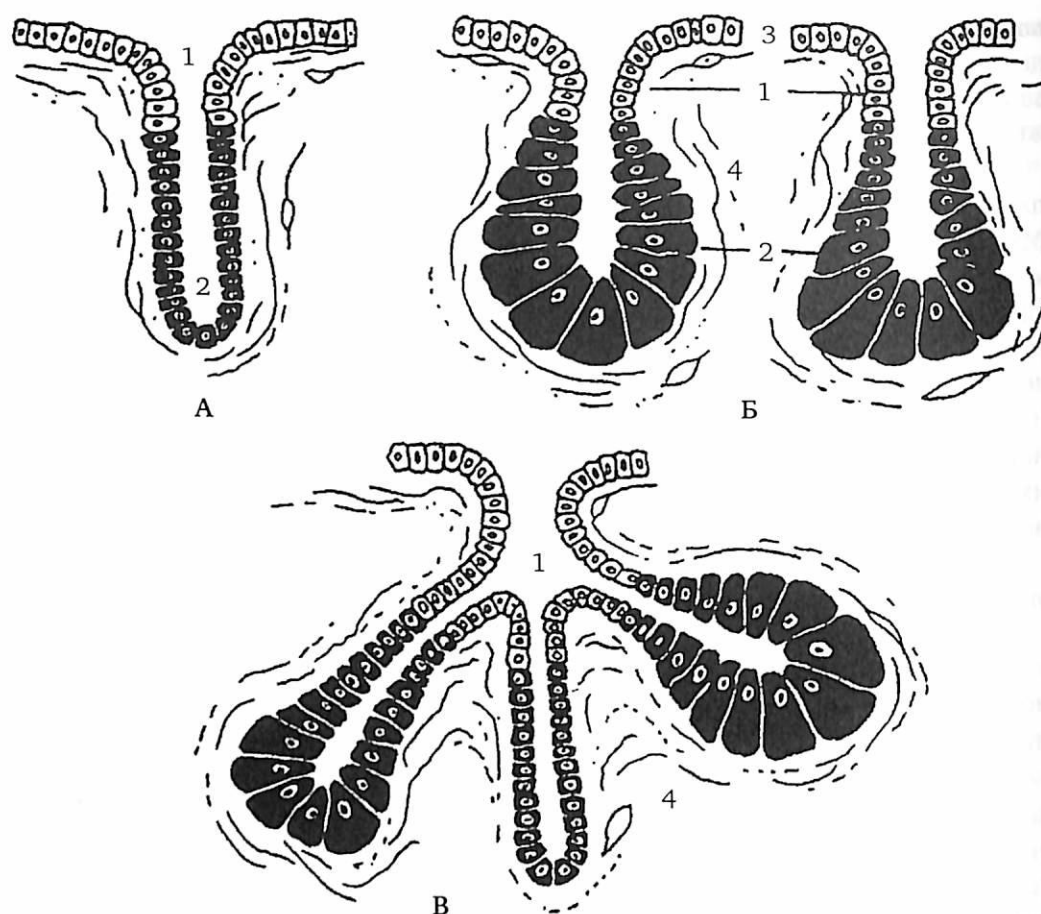


Рис. 45. Типы экзокринных желез:

- А — трубчатая железа; Б — альвеолярные, или ацинозные железы;
 В — трубчато-альвеолярная железа.
 1 — протоковый отдел; 2 — секреторный отдел; 3 — поверхность эпителия;
 4 — соединительная ткань

По характеру строения протоковых отделов различают *простые* железы, имеющие один неразветвленный проток, и *сложные* железы, имеющие разветвленные протоки.

Многие сложные железы достаточно велики и являются органами (поджелудочная железа, печень и т. д.). Эпителиальные клетки секреторного и протокового отделов этих органов называют *паренхимой* (от греч. *parenchyma* — буквально означает «налитое рядом»), главной функционирующей тканью. А поддерживающие соединительнотканые элементы (перегородки, подразделяющие железу на доли и дольки, прослойки волокнистой соединительной ткани, по которым проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы) называют *стромой* (от греч. *stroma* — подстилка, ложе).

Эндокринные железы не имеют протоков и выделяют свои секреты (*гормоны*) во внутреннюю среду организма. Эндокринные железы

весьма разнообразны по своему строению. Они могут быть одноклеточными (элементы диффузной эндокринной системы — ДЭС), или представляют собой небольшие клеточные скопления в тканях различных органов (например, островки Лангерганса в поджелудочной железе), или имеют органное строение (гипофиз, щитовидная железа, надпочечник и т. д.). И, наконец, существуют временные эндокринные органы, периодически появляющиеся и исчезающие (желтое тело, фолликулы яичника, плацента).

У всех позвоночных животных достаточно четко выражено разделение желез на экзокринные и эндокринные. Однако существуют железистые клетки, совмещающие оба типа секреции. Например, гепатоциты печени, клетки слюнных желез.

Функции эндокринной системы заключаются в синтезе и секреции специализированных сигнальных молекул — *гормонов* — веществ, являющихся начальным звеном в межклеточных информационных взаимодействиях¹. Для каждого гормона существуют *клетки-мишени*, имеющие на своей поверхности специфические рецепторы к данному гормону, способные узнавать его наличие в околоклеточной среде и отвечать на него изменением режима функционирования. Все виды информационных межклеточных взаимодействий имеют определенную последовательность событий. Гормоны (их называют *первыми посредниками*) с током крови или путем диффузии через тканевую жидкость достигают поверхности *клетки-мишени* и взаимодействуют со своими *рецепторами* на ее поверхности. Рецепторы регистрируют сигнал и передают его *вторым посредникам*, роль которых внутри клетки выполняют молекулы G-белков, ионы Ca^{2+} , циклические нуклеотиды и др. Вторые посредники уже непосредственно изменяют активность внутриклеточных исполнительных структур (стимулируют или, наоборот, ингибируют синтез макромолекул, запускают процесс выведения из клетки секретов и т. д.).

Эндокринная секреция является одним из пяти типов регуляторных воздействий (рис. 46) одних клеток на другие, известных в настоящее время:

1. **Аутокринная секреция** осуществляется тогда, когда сама эндокринная клетка является клеткой-мишенью для собственных гормонов. Таким способом осуществляется локальная регуляция роста кле-

¹ Под *информационными взаимодействиями* следует понимать процесс влияния одних клеток организма на другие путем передачи соответствующих сигналов. Такие сигналы могут передаваться клетками при помощи специальных сигнальных молекул — мессенджеров (от англ. *messenger* — посланник, вестник). У высших животных координацию и регуляцию деятельности всех органов, тканей и клеток организма осуществляют нервная и эндокринная системы, которые имеют во многом сходный механизм функционирования. При эндокринной регуляции мессенджерами являются гормоны, которые выделяются в кровь или тканевую жидкость, а при передаче нервного импульса — нейромедиаторы, которые секретируются локально в синаптическую щель, их мишени — это рецепторы постсинаптической мембраны, принимающей нервный сигнал клетки.

ток. Так, аутокринные клетки секретируют факторы роста, например эпидермальный фактор роста.

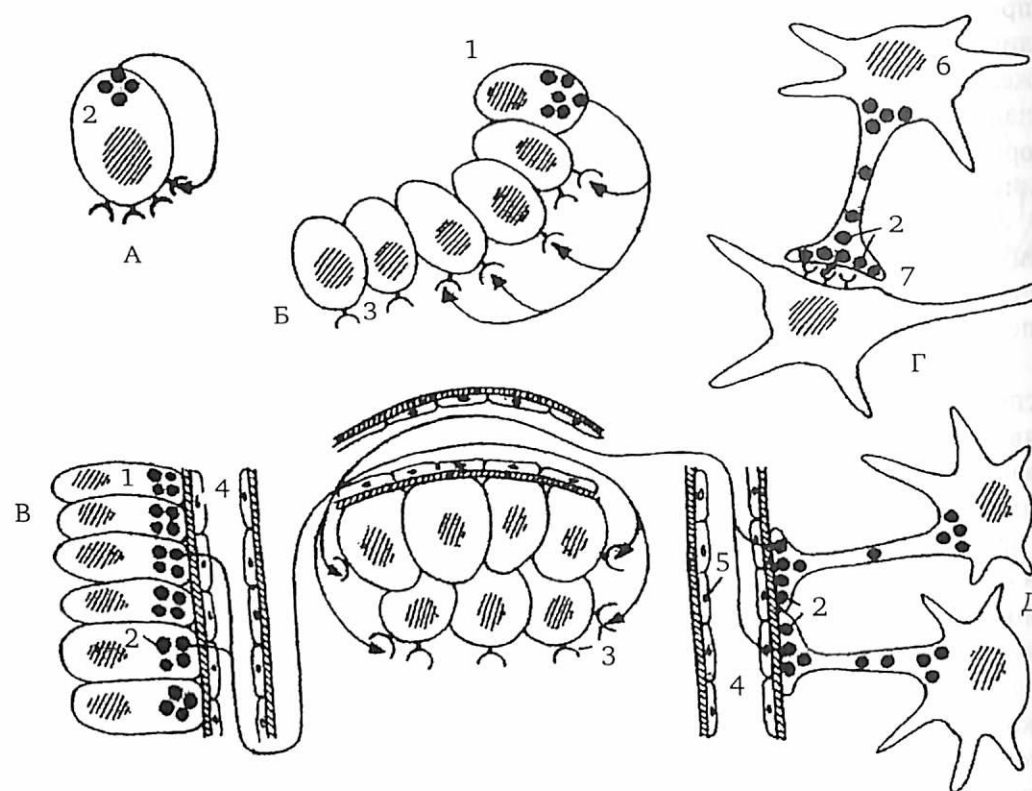


Рис. 46. Типы секреции:

А — аутокринная секреция; Б — паракринная секреция; В — эндокринная секреция; Г — синаптическая секреция; Д — нейроэндокринная секреция.
1 — секретирующая клетка; 2 — мессенджер; 3 — рецепторы клеток-мишеней;
4 — кровеносный капилляр; 5 — эндотелий; 6 — нейрон; 7 — синапс

2. **Паракринная секреция** осуществляется тогда, когда клетки-мишени расположены в непосредственной близости от секретирующей клетки. Гормон проникает к рецепторам клеток-мишеней через межклеточные пространства путем диффузии. Факторы роста, которые секретируют отдельные клетки, взаимодействуют не только с их собственными рецепторами (аутокринно), но и с рецепторами соседних клеток (паракринно). Паракринный тип регуляции является одним из основных способов функционирования диффузной эндокринной системы. Паракринным способом, например, **эндокринные клетки** желез желудка регулируют деятельность расположенных рядом с ними обкладочных клеток. Секретируемые эндокринными клетками тканевые гормоны¹ стимулируют или, наоборот, угнетают секрецию соля-

¹ Эти клетки секретируют и другие гормоны, которые с током крови достигают своих клеток-мишеней, расположенных в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе.

ной кислоты обкладочными клетками. Аутокринные и паракринные мессенджеры не попадают в кровеносные сосуды. Они действуют локально, во внеклеточной среде быстро разрушаются и способны проникнуть на расстояние не более 1 мм от места секреции.

3. **Эндокринная секреция** — это выведение в кровеносное русло гормонов, осуществляющих дистантные взаимодействия. Этот тип секреции характерен для большинства желез эндокринной системы. Эндокринные мессенджеры действуют относительно медленно. Их клетки-мишени расположены в различных органах и тканях организма. В плазме крови всегда циркулирует большое количество различных гормонов.

4. **Синаптическая секреция** — это специфический для нервной системы способ передачи сигнала от одной клетки к другой, осуществляемый в синапсах. В данном случае химическими посредниками являются нейромедиаторы. Этот тип межклеточного информационного взаимодействия подробно рассмотрен в главе 6 «Нервная ткань».

5. **Нейроэндокринная секреция** — совмещает признаки нервной и эндокринной регуляции. Этот тип секреции характерен для нейронов. Но выведение мессенджеров (**нейрогормонов**) осуществляется не в синаптическую щель, а во внутреннюю среду организма. Этим способом, например, нейроны гипоталамуса секретируют **релизинг-гормоны**, или **релизинг-факторы** (от англ. *releasing* — освобождающий, выпускающий), мишенями которых являются эндокринные клетки передней доли гипофиза.

Строение эндокринных клеток во многом определяется химической природой синтезируемого гормона. По молекулярному строению гормоны делят на четыре класса:

- **производные аминокислот** — к этой группе относятся, например, тироксин, адреналин, норадреналин и др.;
- **протеины**, например, инсулин, нейропептиды, гормон роста, эпидермальный фактор роста, паратгормон и др.;
- **гликопротеиды**, например тиреотропин;
- **стероиды**, например, кортизол, прогестерон, эстрадиол и др.

Большинство гормонов — водорастворимые, гидрофильные молекулы. В плазме крови и тканевой жидкости они диффундируют свободно и взаимодействуют с рецепторами, расположенными на поверхности клеток-мишеней. Однако стероиды и тироксин — гидрофобные вещества, они транспортируются к клеткам-мишеням с помощью специальных белков плазмы крови. Затем они проникают через плазматическую мембрану клетки-мишени и контактируют с рецепторами, расположенными внутри клетки.

Для синтезирующих белки и гликопротеиды эндокринных клеток характерно наличие гранулярного эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи. Для нейроэндокринных клеток характерны многочисленные окруженные мембраной везикулы, содержащие мессенджер. Секреция осуществляется путем экзоцитоза этих гранул. Некоторые

клетки могут временно запасать мессенджер (амины или пептиды) в специальных нейроэндокринных гранулах.

Для клеток, секретирующих стероидные гормоны и тироксин, характерно наличие гладкого эндоплазматического ретикулума и многочисленных митохондрий.

Эндокринная ткань интенсивно васкуляризована, что облегчает быстрое попадание гормонов в циркуляторное русло. В отличие от клеток экзокринных желез секреторный полюс эндокринных клеток прижимается к стенке кровеносного капилляра, а ядро смещено к противоположному полюсу.

В большинстве случаев функциональной тканью эндокринных желез является эпителий, имеющий самые разнообразные эмбриональные источники: **эктодермальное** происхождение имеет **аденогипофиз** (передняя доля гипофиза), **энтодермальное** происхождения — **щитовидная** и **паращитовидные** железы, островки Лангерганса, **мезодермальное** происхождение — **кора надпочечников**. Из мигрирующих клеток **нервного гребня** развиваются эндокринные (**хромаффинные**) клетки мозговой части надпочечников. **Нейрогенное** происхождение имеют **нейрогипофиз** (задняя доля гипофиза), **эпифиз**, **нейросекреторные нейроны гипоталамуса** и многие элементы ДЭС.

Помимо этого, эндокринную функцию выполняют некоторые клетки **мышечных** тканей: **юстагломерулярные клетки** мышечной оболочки артериол почечных клубочков, продуцирующие гормон ренин, и **секреторные кардиомиоциты** (см. главу 5 «Мышечные ткани»). И, наконец, некоторые **соединительнотканые** клетки половых желез также являются эндокринными элементами, например, **клетки Лейдига** в семенниках и клетки **теки** (соединительнотканной оболочки) фолликулов яичников (см. главу 2 «Индивидуальное развитие организмов»).

Глава 4

ТКАНИ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ

Система тканей внутренней среды¹ объединяет необыкновенно разнообразные по своим морфологическим и функциональным свойствам ткани, которые образуют внутреннюю среду организма, обеспечивают ее постоянство и никогда не граничат с внешней средой и полостями тела. К тканям внутренней среды относятся: *кровь, лимфа и кроветворная ткань, собственно соединительные (или волокнистые) ткани, скелетные соединительные ткани (хрящевая и костная) и соединительные ткани со специальными свойствами (например, жировая)*. Каждый из этих типов включает большое количество разнообразных клеточных элементов и межклеточное вещество, столь же разнообразное по строению и составу (от жидкого в крови и лимфе до твердого в кости).

Несмотря на большое морфологическое разнообразие, ткани внутренней среды имеют общий филогенетический и эмбриональный источник, а также комплекс свойств, позволяющий объединить их в одну группу.

Все ткани внутренней среды состоят из двух основных компонентов: клетки и межклеточное вещество. Последнее включает волокна и межклеточный матрикс. Причем оба компонента достигают значительного развития.

- Все ткани внутренней среды являются производными мезенхимы. Мезенхимные клетки дифференцируются в двух направлениях: *гемальный путь* (от греч. *háima* — кровь) приводит к образованию свободноживущих клеток, *десмальный путь* (от греч. *desmys* — связь) приводит к развитию прикрепленных структур.

- Большинство тканей этой группы представляет собой обновляющиеся популяции. Для них характерно наличие стволовых клеток и значительные регенеративные потенции.

- Многие клетки тканей внутренней среды способны активно перемещаться, например, макрофаги и лейкоциты крови.

Функции тканей внутренней среды можно объединить в две группы:

1. **Защитно-трофические функции** развиты интенсивно и связаны с подвижностью тканевых элементов. К этой группе функций относятся: обеспечение гомеостаза, обмен питательными веществами,

¹ Название «ткани внутренней среды» введено академиком А. А. Заварзиным. Многие авторы используют термин «соединительные ткани».

метаболитами, газами, воспаление и иммунная защита, размещение и хранение энергетических запасов (жира), участие в восстановлении поврежденных тканей и органов.

2. *Опорные, или механические функции* обеспечивают формирование внутреннего скелета, а также поддержание структурной организации других тканей и органов (образуют их строуму и капсулы).

Кровь

Кровь — это ткань, состоящая из эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, взвешенных в жидком матриксе (*плазме*). Кровь циркулирует в сосудах, осуществляя связь между всеми тканями. Общий объем крови взрослого человека — около 5 литров, что составляет 6—8 % массы тела. Приблизительно 1 литр крови находится в депонирующих органах — селезенке, печени.

Необходимо подчеркнуть, что кровь является важной частью сложной функциональной системы, к которой также относятся органы, обеспечивающие кроветворение, кроверазрушение, синтез белков плазмы крови, регулирующие водно-электролитный обмен, качественный и количественный состав крови.

Функции крови.

1) *Транспортная* — универсальная функция крови, заключается в том, что, циркулируя в замкнутом русле, она переносит разнообразные вещества. В зависимости от характера транспортируемых веществ в составе этой общей функции можно выделить ряд частных: *дыхательная* (транспорт газов), *трофическая* (перенос питательных веществ от зон их всасывания и депонирования ко всем тканям), *экскреторная* (удаление продуктов метаболизма из тканей и их выведение из организма), *интегративная, или регуляторная* (доставка гормонов и различных регуляторных веществ от мест их образования и секреции к клеткам-мишеням).

2) *Гомеостаз* — поддержание постоянства внутренней среды организма, регуляция температуры тела, обеспечение кислотно-щелочного и водного баланса, состава тканевых жидкостей и др.

3) *Защитная* — обезвреживание микроорганизмов (воспалительная реакция) и нейтрализация чужеродных антигенов (иммунная реакция).

4) *Гемокоагуляция*, или свертывание крови, — образование тромба, препятствующего кровотечению при нарушении целостности стенки кровеносного сосуда.

Компонентами крови являются ее *форменные элементы* (кровяные клетки) и *плазма* (жидкое межклеточное вещество).

Плазма крови содержит 90—92 % воды и 8—10 % сухого вещества, основную массу которого составляют белки (6—8 % всех веществ). Все белки плазмы крови можно разделить на три группы:

1) белки системы свертывания крови — *коагулянты* (например, фибриноген, протромбин) и белки фибринолитической системы —

антикоагулянты, препятствующие свертыванию крови и обеспечивающие растворение тромба после регенерации сосудистой стенки;

2) белки, участвующие в иммунных реакциях: иммуноглобулины (γ -глобулины) и белки комплемента¹;

3) транспортные белки:

- *альбумины* — большая группа низкомолекулярных белков, которые связывают и транспортируют такие вещества, как билирубин, жирные кислоты, соли желчных кислот, пенициллин, сульфамиды, некоторые гормоны, ионы, и играют важную роль в регуляции коллоидно-осмотического давления крови;

- *α -глобулины* — также многочисленная группа белков, транспортирующих углеводы, некоторые гормоны, витамин B₁₂, витамин D, соединения меди;

- *β -глобулины* транспортируют липиды, соединения железа и другие вещества.

Клетки крови, или форменные элементы (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), имеют ограниченный срок жизни. Они постоянно обновляются, замещаются новыми клетками.

Процесс образования клеток крови — *кроветворение*, или *гемопоз* (от греч. *háima* — кровь и *poiesis* — сотворение) — протекает в красном костном мозге. Зрелые клетки крови выходят в кровоток. Эритроциты и тромбоциты, циркулируя в крови, выполняют свои функции, которые будут рассмотрены ниже. А лейкоциты транспортируются кровью к местам их назначения, покидают сосудистое русло, выходят в ткани, где и осуществляют свои функции.

Эритроциты (от греч. *erythrós* — красный и *kýtos* — клетка), красные кровяные тельца, — это безъядерные² и практически не содержащие органелл клетки, их диаметр составляет 7,2 мкм. Обычно большинство эритроцитов имеют форму двояковогнутых дисков (рис. 47). Стареющие эритроциты приобретают сферическую форму и шиповидные выросты на поверхности. При различных заболеваниях наблюдается изменение формы эритроцитов, это явление получило название *пойкилоцитоз* (от греч. *poikilos* — различный, переменчивый). Изменение размеров эритроцитов при патологических процессах называется *анизоцитоз* (от греч. *anisos* — неравный), при этом эритроциты, размеры которых меньше обычных, называются *микроцитами*, а эритроциты сравнительно больших размеров — *макроцитами*.

¹ Система комплемента — комплекс белков плазмы крови, которые узнают чужеродный материал и участвуют в неспецифической защите организма. Белки комплемента активируются либо патогенными клетками, либо комплексом «антиген-антитело» (см. ниже). Активированные белки комплемента либо непосредственно лизируют патоген (киллерное действие), либо облегчают его поглощение макрофагами (опсонизирующее действие).

² Эритроциты человека и млекопитающих теряют ядра перед выходом в кровяное русло из гемопоэтической ткани (см. далее). Эритроциты периферической крови всех других позвоночных — это ядерные клетки, в которых ядра сохраняются на протяжении всего срока функционирования, но в неактивном состоянии. Зрелые эритроциты теряют пролиферативные потенции, и в их ядрах прекращается синтез РНК.

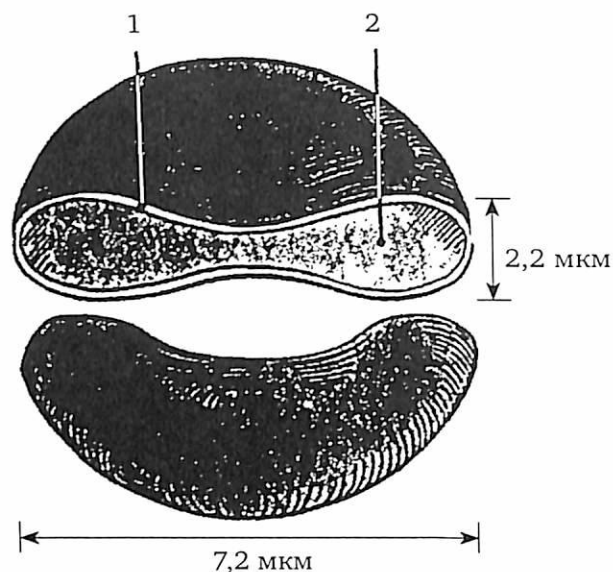


Рис. 47. Строение эритроцита (рассечен пополам):

1 — плазматическая мембрана; 2 — цитоплазма, заполненная гемоглобином

Количество эритроцитов у мужчин составляет 3,9—5,5 млн/мкл, у женщин — 3,7—4,9 млн/мкл. Подсчитано, что общая площадь поверхности эритроцитов взрослого человека достигает 3800 м². Она сравнима с площадью футбольного поля и достаточна для эффективного газообмена.

Основная **функция** эритроцитов — *дыхательная* — заключается в транспорте кислорода от легких к тканям и углекислоты от тканей к легким. Кроме того, эритроциты адсорбируют на своей поверхности и транспортируют антитела, компоненты комплемента, иммунные комплексы, некоторые аминокислоты, токсины и лекарственные вещества, т. е. участвуют в *защитной* и *регуляторной* функциях крови.

Эритроциты образуются в красном костном мозге из ядерных предшественников и теряют ядра перед выходом в сосудистое русло. Циркулирующие эритроциты представляют собой окруженные плазматической мембраной капсулы, заполненные гемоглобином. Кроме того, цитоплазма эритроцитов содержит ферменты, обеспечивающие сохранение гемоглобина в функционально активном состоянии. Многие авторы рассматривают эритроциты как постклеточные структуры.

Гемоглобин — это железосодержащий пигмент, придающий крови красный цвет и обеспечивающий ее дыхательную функцию. Гемоглобин характеризуется высокой способностью связывать кислород. Он имеет сложное молекулярное строение: состоит из четырех полипептидных цепей глобина и гема (железосодержащего порфирина).

Когда кровь омывает легкие, гемоглобин обратимо связывается с O₂ и превращается в *оксигемоглобин*, обеспечивающий алый цвет артериальной крови. В периферических капиллярах кислород освобождается

и проникает в тканевую жидкость. Затем поступает в клетки, где используется в митохондриях для окисления питательных веществ и образования АТФ (см. главу 1). Восстановленный гемоглобин, или *дезоксигемоглобин*, обуславливает темно-красный цвет венозной крови. В противоположном направлении из клеток выделяется CO₂. Из межклеточного пространства диоксид углерода проникает сквозь стенки капилляров в кровь. Лишь небольшая часть углекислого газа при этом связывается с гемоглобином, превращая его в *карбаминогемоглобин*. Основная часть углекислого газа связывается с водой, образуя угольную кислоту (H₂CO₃). Ее молекулы распадаются с образованием бикарбонатных ионов (HCO₃⁻), которые переносятся плазмой крови к легочным капиллярам. В легких описанные реакции приобретают обратное течение. CO₂ освобождается и попадает через стенки легочных альвеол в выдыхаемый воздух.

Угарный газ (CO) связывается с гемоглобином легче, чем кислород, образуя при этом стойкое соединение *карбоксигемоглобин*, который, как и оксигемоглобин, имеет алый цвет. В результате образования карбоксигемоглобина снижается кислородная емкость крови. Высокие концентрации CO во вдыхаемом воздухе опасны для жизни человека. Быстрое превращение 50 % гемоглобина в карбоксигемоглобин летально.

Плазматическая мембрана эритроцитов достаточно пластична. Благодаря этому свойству клетки могут, изменяя форму, проходить по кровеносным капиллярам малого диаметра (3—4 мкм).

Форма красных кровяных телец поддерживается элементами цитоскелета. Непосредственно под плазматической мембраной располагается сеть нитчатых структур, которая носит название *примембранный цитоскелет эритроцитов*. Его составляют *актиновые* микрофиламенты, длинные и гибкие фибриллы *спектрина* и два типа связанных с ними белков, известных под названием *полоса 4.1* и *полоса 4.9*. Компоненты примембранного цитоскелета прикрепляются к интегральным белкам плазмалеммы при помощи белка *анкирина*. Трансмембранные белки плазмалеммы формируют ионные каналы (*полоса 3*) и выполняют рецепторные функции (*гликофорины*).

На поверхности эритроцитов располагаются *агглютиногены А и В*, которые обеспечивают склеивание (агглютинацию) эритроцитов при наличии в плазме крови α и β -агглютининов. У человека различают четыре группы крови. В крови первой группы, 0(I), агглютиногены А и В на поверхности эритроцитов отсутствуют, но в плазме содержатся α и β -агглютинины. В крови второй группы, А(II), агглютиноген А находится на поверхности эритроцитов, а β -агглютинин — в плазме. Кровь третьей группы, В(III), содержит агглютиноген В и α -агглютинин. В крови четвертой группы, АВ(IV), на поверхности эритроцитов расположены агглютиногены А и В, но плазма агглютининов не содержит. Переливание крови проводят с учетом ее совместимости. Идеально совместимой для реципиента является кровь той же группы.

Кровь 0(I) группы можно переливать реципиентам, имеющим любую группу крови. А лицам, имеющим АВ(IV) группу крови, можно вливать кровь любой группы. Поэтому людей с первой группой крови называют универсальными донорами, а людей с четвертой группой крови — универсальными реципиентами.

На поверхности эритроцитов 85 % людей локализован агглютиноген липопротеидной природы, называемый *резус-фактором* (Rh-фактор). При переливании резус-положительной крови резус-отрицательному реципиенту или при резус-конфликтной беременности (мать имеет резус-отрицательную кровь, а плод — резус-положительную) образуются резус-антитела и возникают тяжелые осложнения.

Средняя продолжительность циркуляции зрелых эритроцитов в периферической крови составляет 120 дней. Каждую секунду около 2 миллионов эритроцитов входит в кровеносное русло и такое же количество покидает его. Завершившие свою жизненную программу, отработавшие эритроциты распознают и фагоцитируют макрофаги селезенки и Купферовы клетки¹ печени.

На мазках крови подавляющее большинство эритроцитов при обычной гистологической окраске *азур II* — *эозином*² приобретает интенсивный розовый цвет. Небольшое количество эритроцитов окрашиваются в голубоватый или сероватый тон. Это молодые эритроциты, недавно поступившие в кровоток из красного костного мозга. Они получили название *ретикулоциты*. благодаря тому, что при суправитальном окрашивании мазков крови ярким крезиловым или метиленовым синим в их цитоплазме видна тонкая базофильная сеточка (лат. *reticulum* — сеть). Так выкрашиваются рибосомы и матричные РНК, на которых завершается белковый синтез. В течение 24—48 часов циркуляции в сосудах ретикулоциты завершают свое созревание, теряют базофилию и превращаются в зрелые эритроциты. У взрослого человека в периферической крови содержание ретикулоцитов варьирует от 1 до 8 %.

Тромбоциты (от греч. *thrombos* — сгусток и *kitos* — клетка), или **кровяные пластинки**, млекопитающих представляют собой безъядерные, двояковыпуклые диски диаметром 2—4 мкм. Для их названия иногда используется термин **тромбопластиды** (от греч. *thrombos* и *plostides* — создающие, образующие), предложенный американским гистологом Д. В. Фосеттом. Они образуются в результате фрагмента-

¹ Печеночные макрофаги, относятся к системе мононуклеарных фагоцитов (см. далее).

² Мазки крови обычно окрашивают красителями, содержащими два компонента — *азур II* и *эозин*. Азур II — основной краситель синего цвета, хорошо окрашивает структуры клетки, имеющие кислую реакцию. Эозин — кислый краситель розового цвета, который окрашивает структуры клетки, имеющие нейтральную или щелочную реакцию. При морфологическом описании клеток крови и красного костного мозга широко используют термины: «азурофильный», или «базофильный», т. е. окрашенный в синеголубые тона; «эозинофильный», или «оксифильный», или «ацидофильный», т. е. окрашенный в розовые тона.

ции цитоплазмы гигантских многоядерных клеток красного костного мозга — *мегакариоцитов*.

У других позвоночных животных (птиц, рептилий, амфибий, хрящевых и костных рыб) тромбоциты — это ядерные клетки небольшого размера, которые содержат плотное компактное ядро, окруженное тонким ободком цитоплазмы. Поэтому термин «тромбоциты» является универсальным.

Тромбоциты играют ключевую роль в процессе свертывания крови и участвуют в восстановлении целостности стенок травмированных кровеносных сосудов, выделяя специальные биологически активные вещества — *ангиогенные факторы*.

Продолжительность жизни тромбоцитов составляет 5—10 дней. Старые и дефектные пластинки фагоцитируют макрофаги селезенки и печени. Количество тромбоцитов в периферической крови человека варьирует от 150000 до 300000/мм³. Около одной трети тромбоцитов депонировано в селезенке.

На окрашенных мазках крови в тромбоцитах четко выделяются две зоны:

1) *Гиаломер* (от греч. *hyalos* — стекло и *meros* — часть) — бледно окрашенная периферическая зона, которая содержит циркулярные пучки, состоящие из 10—15 микротрубочек. Пучки микротрубочек располагаются непосредственно под плазмалеммой и поддерживают овальную форму тромбоцитов. В этой зоне также располагаются контрактильные¹ белки (актин, миозин, гелсолин), участвующие в сокращении пластинки во время ретракции² тромба. Гиаломер содержит две системы канальцев — *открытая система канальцев*, связанных с поверхностью, образована плазмалеммой, и *система плотных трубочек* расположена под кольцом микротрубочек или распределена по цитоплазме. Первая облегчает экзоцитоз гранул тромбоцитов, а вторая предположительно депонирует и выделяет Ca²⁺ и, по-видимому, является аналогом саркоплазматического ретикула мышечных клеток.

2) *Грануломер* — центральная зона, в которой сосредоточены митохондрии, единичные рибосомы, небольшие блоки цистерн гранулярного ЭР, элементы АГ и гранулы двух видов:

а) азурофильные *альфа-гранулы* содержат белки, которые выделяются из активированных тромбоцитов: *фибринектин*, *фибриноген*; *фактор фон Виллебранда*, облегчающий слипание пластинок в зоне повреждения стенки кровеносного сосуда; *фактор 4 тромбоцитов*,

¹ От англ. *contractile* — сокращающийся.

² От англ. *retraction* — стягивание. В месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда к подэндотелиальной соединительной ткани прикрепляются тромбоциты. Их агрегация происходит до тех пор пока не образуется тромбоцитарная пробка. При участии других компонентов системы свертывания крови образуется тромб. Вначале тромб выступает в просвет сосуда, позже контрактильные белки обеспечивают сокращение тромбоцитов и всего тромба. По мере регенерации стенки поврежденного сосуда тромб удаляют белки фибринолитической системы крови.

регулирующий проницаемость сосудов и нейтрализующий антикоагуляционное действие гепарина; *тромбоцитарный фактор роста*, который стимулирует восстановление поврежденной сосудистой стенки; *тромбоспондин* — гликопротеин, обеспечивающий агрегацию пластинок в процессе свертывания крови;

б) *дельта-гранулы* — плотные тельца, в которых накапливаются вещества, необходимые для ускорения агрегации тромбоцитов (серотонин, АТФ, АДФ, Ca^{2+}).

Плазматическая мембрана имеет на своей поверхности толстый слой гликокаликса, который принимает участие в агрегации тромбоцитов.

Тромбоциты, циркулируя в крови, постоянно контролируют целостность эндотелия. В норме внутри сосудистого русла они не склеиваются друг с другом и не прикрепляются к стенкам сосудов. При повреждении эндотелия (рис. 48) тромбоциты получают доступ к подэндотелиальной соединительной ткани, начинают быстро прикрепляться к коллагеновым волокнам, активируются, освобождают АДФ и адгезивные белки, такие как фактор фон Виллебранда и др. Это в свою очередь ускоряет агрегацию тромбоцитов и стимулирует выделение *тромбоцитарного тромбопластина*. Поврежденные клетки сосудистой стенки выделяют *тканевой тромбопластин*. В результате их действия неактивный *протромбин* плазмы крови превращается в активный *тромбин*. Тромбин в свою очередь катализирует реакцию полимеризации растворенного в плазме крови *фибриногена* и образовании нитей *фибрина*, которые и составляют структурную основу тромба. Сеть фибриновых волокон задерживает тромбоциты и эритроциты. Таким образом формируется студенистый кровяной сгусток, который закрывает просвет сосуда и останавливает кровотечение. Последовательность основных событий, приводящих к образованию тромба в поврежденном сосуде, представлена на рисунке 48. Далее тромб сокращается, уплотняется и через некоторое время по мере регенерации сосудистой стенки удаляется фибринолитической системой крови.

Наследственные аномалии тромбоцитов или отсутствие хотя бы одного из вспомогательных плазменных факторов свертывания крови вызывают многочисленные болезни, наиболее известна среди них гемофилия (дефект фактора VIII или IX).

Лейкоциты (от греч. *leukos* — белый и *kitos*) — это объединенная группа клеток крови, функции которых связаны с защитой организма от внедрения бактерий, вирусов, различных форм чужеродного вещества и продуктов распада собственных тканей. Лейкоциты осуществляют воспалительные и иммунные реакции.

Если эритроциты и тромбоциты выполняют свои функции, не покидая кровеносного русла, то для лейкоцитов периферическая кровь — транзитная зона, в которой они пребывают короткое время, в среднем не более двух дней. С током крови лейкоциты пассивно распространяются по всему организму, мигрируют через стенки кровеносных

капилляров и венул в соединительную ткань. В соединительной ткани лейкоцитов так много, что их часто рассматривают как собственные клеточные элементы соединительной ткани.

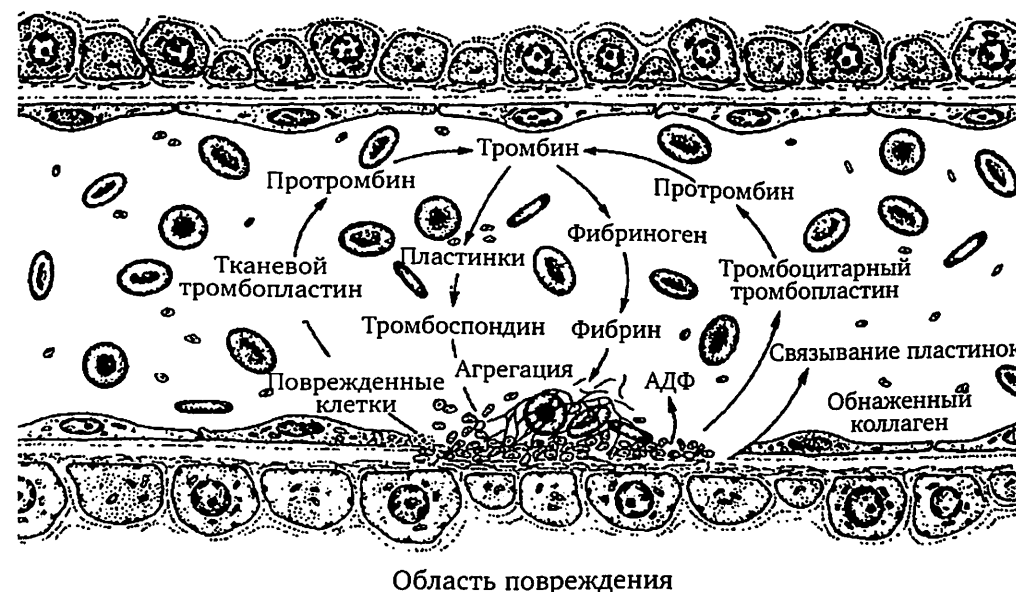


Рис. 48. Образование тромба в поврежденном сосуде (по Don W. Fawcett, 1997). Пояснения в тексте

Во время циркуляции в крови лейкоциты, имеющие округлую форму, неподвижны. Но, попадая в ткани, они приобретают различную степень подвижности. В поверхностном слое цитоплазмы лейкоцитов локализованы сократительные белки (актин, миозин), которые обеспечивают направленные перемещения цитоплазмы, формирование псевдоподий. Благодаря этому лейкоциты свободно перемещаются среди прочных коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани. Направленную миграцию лейкоцитов через стенки эндотелия и затем в тканях контролируют специальные привлекающие химические вещества *хемоаттрактанты* (от *хемо-* и лат. *attractus* — притяжение, привлечение). Эти вещества выделяют клетки соединительной ткани, также они образуются при расщеплении бактериальных белков или митохондрий погибших клеток. Лейкоциты на внешней поверхности своей плазматической мембраны содержат рецепторы к хемоаттрактантам.

Все лейкоциты — это ядерные клетки округлой формы. В зависимости от наличия или отсутствия гранул в цитоплазме их подразделяют на *гранулоциты* (зернистые лейкоциты) и *агранулоциты* (незернистые лейкоциты).

Гранулоциты содержат дольчатое ядро различной формы, поэтому они получили название *полиморфноядерные лейкоциты*. Их специфические гранулы имеют различную окраску (нейтрофильную, оксифильную и базофильную), в зависимости от которой зернистые лейкоциты подразделяются на нейтрофилы, эозинофилы и базофилы.

Агранулоциты содержат крупное, занимающее достаточно большую часть клетки и неразделенное на доли ядро. Их называют *мононуклеарными* лейкоцитами. К этой группе относятся моноциты и лимфоциты.

Количество циркулирующих лейкоцитов является важным диагностическим показателем. У взрослого человека концентрация лейкоцитов в крови колеблется от 4000 до 9000/мм³ крови и зависит от возраста, пола и многих других факторов. Количество лейкоцитов крови увеличивается при инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах. В целях медицинской диагностики используется подсчет соотношения разных типов лейкоцитов на мазке крови — лейкоцитарную формулу, в которой содержание каждого вида лейкоцитов выражено в процентах. В норме лейкоцитарная формула крови взрослого человека выглядит так: нейтрофилы 55—65 %, эозинофилы 2—5 %, базофилы 0,5—1 %, лимфоциты 25—35 %, моноциты 3—8 %.

Нейтрофильные гранулоциты, или нейтрофилы (рис. 49) — наиболее многочисленная группа зернистых лейкоцитов. Как и все другие клетки крови, нейтрофилы образуются в красном костном мозге. Время циркуляции нейтрофилов составляет примерно 15 часов. Затем они мигрируют в соединительную ткань, где функционируют в течение 1—5 дней. В очаге воспаления или в результате выхода на поверхность слизистых оболочек они разрушаются еще быстрее. Нейтрофилы — короткоживущие клетки. Они погибают после первой вспышки активности.

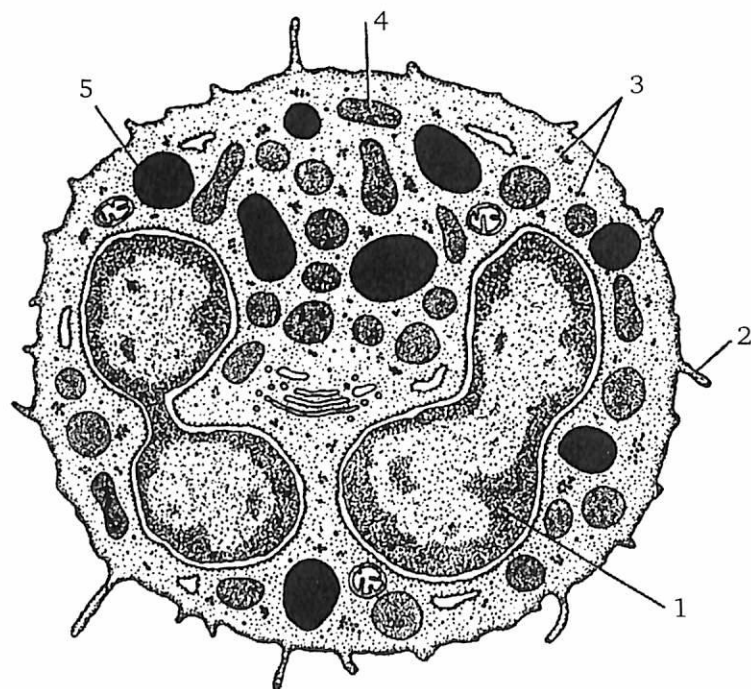


Рис. 49. Нейтрофил (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — сегмент ядра; 2 — псевдоподия; 3 — гранулы гликогена; 4 — специфическая гранула; 5 — азурофильная гранула

Размеры нейтрофильных гранулоцитов на мазках крови варьируют в пределах 10—15 мкм. В зависимости от формы ядра, которая отражает степень зрелости нейтрофилов, различают три их разновидности.

Сегментоядерные (зрелые) *нейтрофилы* — преобладающий тип нейтрофилов у взрослых людей (60—65 %). Эти клетки имеют дольчатое ядро, состоящее из 3—5 лопастей, объединенных тонкими перетяжками. Ядро интенсивно окрашено, в нем преобладает гетерохроматин, что свидетельствует о его низкой синтетической активности. У женщин до 3 % нейтрофилов содержат маленький придаток ядра (*барабанную палочку*, или *тельце Барра*), который представляет собой неактивную X-хромосому.

Палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — молодые, не окончательно созревшие клетки, имеющие подковообразное, несегментированное, плотное ядро. На этом этапе своего развития нейтрофилы покидают гемопоэтический орган и выходят в кровь, где они быстро достигают конечной стадии зрелости и превращаются в сегментоядерные нейтрофилы. Относительное содержание палочкоядерных форм (в норме 3—5 %) служит показателем скорости поступления нейтрофильных гранулоцитов в периферическую кровь, которая обычно повышается при воспалении и других патологических процессах.

Юные нейтрофильные гранулоциты — наиболее молодые формы этого ряда. Они имеют светлое бобовидное ядро. Их чрезвычайно мало (около 0,5 % по лейкоцитарной формуле).

Цитоплазма нейтрофильных гранулоцитов заполнена многочисленными мелкими гранулами двух типов.

1. **Азурофильные (первичные, неспецифические) гранулы** являются специализированными лизосомами нейтрофилов, которые помимо гидролитических лизосомных ферментов содержат не менее десяти бактерицидных белков (дефензины, миелопероксидазу, катепсины, арилсульфатазу, лизоцим и др.). Ферменты этих гранул активны в кислой среде и обеспечивают внутриклеточное уничтожение микробов. В зрелых нейтрофилах эти гранулы составляют 10—30 % общего количества гранул.

2. **Специфические (вторичные) гранулы** значительно мельче и менее интенсивно окрашены, чем азурофильные, но их количество значительно больше — 70—90 %. Они содержат различные белки: *лактоферрин*, обладающий выраженными бактериостатическими свойствами; *лизоцим*, лизирующий оболочки бактерий; *транскобаламин I*, ингибирующий реакции свободных радикалов¹, *коллагеназу*, расщепляющую коллаген, *щелочную фосфатазу*, катионные белки и др. Эти вещества участвуют во внутриклеточном разрушении микробов и секретируются в тканевую жидкость, где участвуют в активации медиаторов воспалительной реакции и системы комплемента.

¹ Свободные радикалы, образованные нейтрофилами, повреждают как сами нейтрофилы, так и окружающие клетки.

Относительно недавно описаны и *третичные (желатинозные) гранулы* нейтрофилов, которые морфологически сходны с вторичными гранулами, но отличаются от них по своему химическому составу. Их главный компонент — желатиназа, кроме того, в них сосредоточены адгезивные и др. белки. Предполагают, что вещества этих гранул участвуют в процессе миграции нейтрофильных гранулоцитов через стенки сосудов в ткани.

Количество других цитоплазматических органелл минимально: несколько цистерн эндоплазматического ретикулума, аппарат Гольджи, свободные рибосомы и несколько митохондрий. Цитоплазма нейтрофилов содержит значительное количество гранул гликогена. Нейтрофилы способны получать энергию путем гликолиза, что позволяет им некоторое время существовать в поврежденных тканях, к которым затруднен доступ кислорода и питательных веществ.

Плазматическая мембрана нейтрофилов содержит большое количество рецепторов к биологически активным веществам различного происхождения (хемоаттрактанты, цитокины, белки тромбоцитов, продукты распада бактериальных белков, белки тучных клеток и т. д.). Связывание рецепторов с этими веществами стимулирует направленную миграцию и активацию нейтрофилов.

Таким образом, **основная функция** нейтрофилов заключается в том, что они формируют первую линию защиты организма от внедрения бактерий. Они образуют первую волну исполнительных клеток воспалительной реакции. За способность к фагоцитозу и уничтожению микробов И. И. Мечников назвал нейтрофилы *микрофагами*, в отличие от другого типа фагоцитов — *макрофагов*, поглощающих более крупные частицы. Кроме того, нейтрофилы вырабатывают ряд регуляторных факторов — *цитокинов*, которые влияют на деятельность других клеток, участвующих в воспалительной и иммунной реакциях.

Необходимо более подробно остановиться на описании воспалительной реакции, которая является древним защитным механизмом всех многоклеточных животных.

Воспалительная реакция — это комплексный ответ со стороны тканей внутренней среды на внедрение вредного агента (патогена), который включает его уничтожение или нейтрализацию, устранение его воздействия на организм и восстановление поврежденной ткани.

Процесс воспаления состоит из трех фаз (рис. 50).

1) **Фаза альтерации**, или повреждения. В результате прямого действия повреждающего агента нарушается целостность эпителиального пласта, и микроорганизмы проникают в подлежащую соединительную ткань. Происходит разрушение клеток, волокон соединительной ткани, стенок сосудов. Из поврежденных клеток высвобождаются ферменты лизосом. В тканевой жидкости поврежденной зоны накапливаются продукты распада и нарушенного обмена веществ, которые вызывают повышение проницаемости стенок местных кровеносных сосудов.

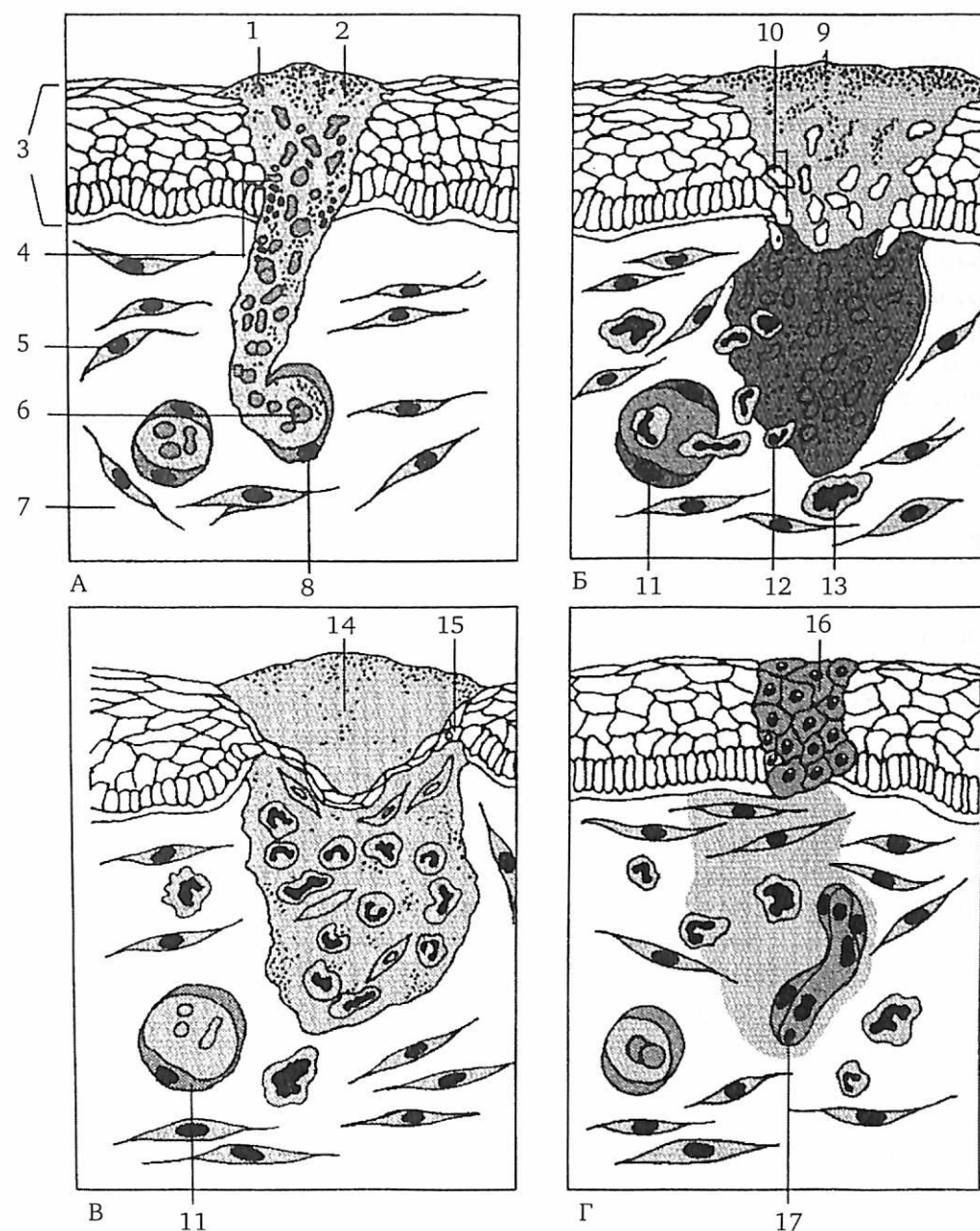


Рис. 50. Схема воспалительной реакции (по Carola et al., 1992):

А — фаза альтерации; Б, В — фаза экссудации; Г — фаза пролиферации. 1 — область раны; 2 — бактерии; 3 — эпидермис; 4 — тромбоциты; 5 — фибробласты; 6 — эритроциты; 7 — дерма; 8 — поврежденный сосуд; 9 — тромб; 10 — делящиеся клетки эпидермиса; 11 — эндотелий; 12 — нейтрофил; 13 — моноцит; 14 — струп; 15 — регенерирующий эпидермис; 16 — рубец; 17 — кровеносный сосуд

2) *Фаза экссудации* (от лат. *ex* — наружу и *sudo* — пот, испарина). Происходит выпотевание, просачивание части плазмы из кровеносных сосудов. В результате развивается воспалительный отек, обуславливающий припухлость ткани. Замедленный кровоток и нарушение оттока лимфы также способствуют образованию отека. Через эндотелий венул начинают мигрировать нейтрофилы. При этом они увеличиваются в размерах. Далее они перемещаются к месту, где находятся повреждающий агент и бактерии, проникшие вместе с ним в ткань. В инфицированной зоне нейтрофилы выбрасывают содержимое своих гранул, этот процесс называется *дегрануляцией*. В результате, тканевые обломки и микроорганизмы разрушаются. Нейтрофилы с помощью мембранных рецепторов распознают подлежащий фагоцитозу материал и захватывают его, образуя фагосомы. Нейтрофильные гранулоциты обладают достаточно высокой фагоцитарной активностью. Описанные события происходят в начале экссудации и называются *нейтрофильной стадией* воспаления.

При остром воспалении погибает большое количество нейтрофилов. Содержимое их гранул расплавляет клетки инфицированной ткани. Образуется полужидкий материал, называемый *гноем*. При распаде нейтрофилов и бактериальных токсинов образуются специальные вещества, называемые *пирогенами* (от греч. *piros* — огонь и *genos* — рожающий). Они переносятся с током крови в центр терморегуляции гипоталамуса, и их воздействие вызывает повышение температуры тела.

Вслед за нейтрофильной стадией, или даже во время нее, начинается *макрофагальная стадия* клеточных реакций воспаления. Из кровеносных сосудов в очаг направленно, таким же образом, как и нейтрофилы, мигрируют моноциты. Попав в соединительную ткань, они превращаются в макрофаги и вместе с нейтрофилами участвуют в фагоцитозе. Но вскоре макрофаги начинают преобладать, поскольку продолжительность жизни нейтрофилов мала, а миграция новых нейтрофилов в очаг прекращается достаточно рано. Макрофаги в очаге воспаления сохраняются долго. Они активно фагоцитируют погибшие микроорганизмы, фрагменты разрушенных клеток и остатки погибших нейтрофилов. Они продолжают функционировать после прекращения воспаления вплоть до полного очищения ткани от детрита.

3) *Фаза пролиферации* (восстановления) протекает с участием фибробластов соединительной ткани, которые делятся и синтезируют компоненты межклеточного вещества. Новые капилляры ответвляются от сохранившихся сосудов и обеспечивают кровоснабжение восстановленной ткани. Одновременно регенерирует эпителий.

Необходимо отметить, что четкой границы между фазами воспалительной реакции нет. Каждая последующая фаза зарождается внутри предыдущей, когда появляются условия для ее начала. Так, например, фаза пролиферации начинается еще во время экссудативной фазы, когда в результате деятельности фагоцитов часть воспалительного поля уже очищена. И далее эти фазы протекают параллельно.

Более подробно особенности строения и функций клеток — участников воспалительной реакции (моноцитов, макрофагов и фибробластов) мы рассмотрим ниже, в соответствующих разделах этой главы.

Эозинофильные гранулоциты, или *эозинофилы* (рис. 51) отличаются от других лейкоцитов крови наличием крупных, ярко окрашенных эозинофильных гранул в цитоплазме, размер которых составляет 0,5—1,5 мкм. На электронных микрофотографиях внутри таких удлиненных гранул видна плотная сердцевина, имеющая структуру кристаллической решетки, — *кристаллоид*. Гранулы содержат лизосомные ферменты, пероксидазы, нейротоксин, коллагеназу, кислую фосфатазу, антипаразитарный щелочной белок МБР и др. Помимо крупных гранул в цитоплазме эозинофилов находятся мелкие гранулы, содержащие арилсульфатазу, катионный белок эозинофилов и ряд ферментов.

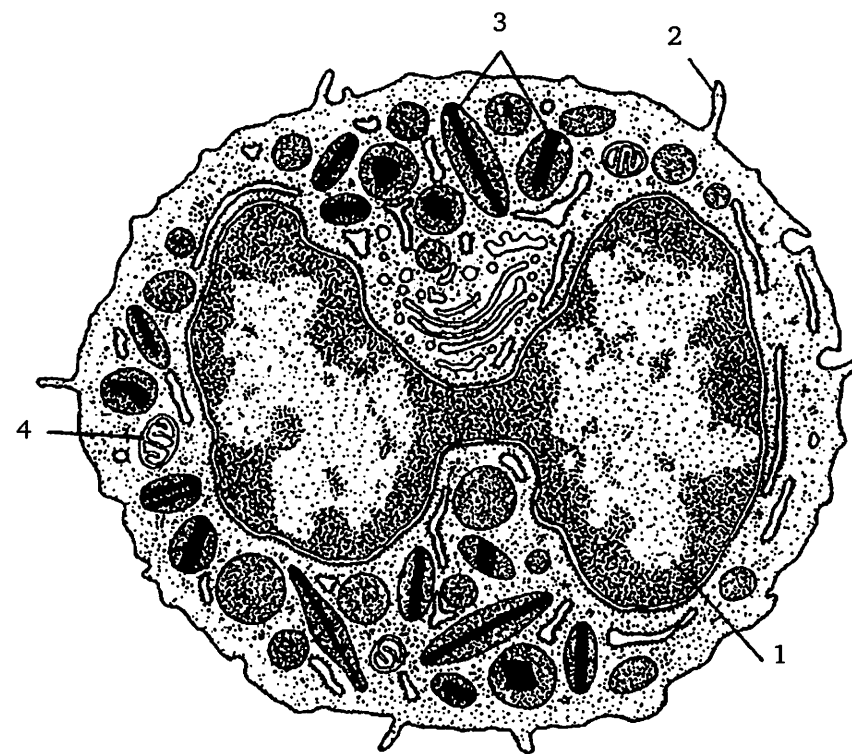


Рис. 51. Эозинофил (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — лопасть ядра; 2 — псевдоподия; 3 — гранулы с кристаллоидом; 4 — митохондрия

Цитоплазма эозинофилов содержит гранулярный эндоплазматический ретикулум, небольшой участок гладкого эндоплазматического ретикулума, рибосомы, аппарат Гольджи, несколько митохондрий и многочисленные гранулы гликогена. Ядро эозинофилов, чаще всего двулопастное, содержит конденсированный хроматин, но менее плотный, чем в ядрах нейтрофилов.

Эозинофилы имеют поверхностные мембранные рецепторы к факторам активации различной природы, которые продуцируют Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, тромбоциты, клетки эндотелия и др.

Эозинофилы образуются в красном костном мозге, где пребывают еще несколько дней, а затем выходят в сосудистое русло. Количество циркулирующих эозинофилов изменяется в течение суток и максимально в утренние часы. Время их пребывания в крови составляет 3—8 часов. Затем большая часть эозинофилов покидает сосудистое русло и мигрирует в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки кишечника, дыхательных и мочеполовых путей). В тканях эозинофилы функционируют предположительно 8—14 дней, затем дегенерируют. Размеры эозинофилов, циркулирующих в крови, составляют в среднем 12 мкм, а после их выхода в соединительную ткань увеличиваются до 20 мкм.

Основная **функция** эозинофилов — **защитная**: поглощение и уничтожение микробов и уничтожение паразитов (в основном простейших и гельминтов) при помощи нефагоцитарного механизма. Эозинофилы выполняют также **иммунорегуляторную** функцию. Это ограничение области иммунной, чаще всего аллергической реакции. Они препятствуют распространению из нее антигенов и медиаторов воспаления. Они сами секретируют цитокины и медиаторы воспаления. Кроме того, эозинофилы способны к фагоцитозу, хотя и менее выраженному, чем у нейтрофилов. **Эозинофилия** (увеличение количества эозинофилов) в крови служит важным диагностическим признаком многих аллергических и паразитарных заболеваний.

Базофильные гранулоциты, или **базофилы** (рис. 52) — самая малочисленная группа лейкоцитов. Эти клетки нелегко найти на мазках крови. Однако они сами, а также их предшественники четко регистрируются на мазках красного костного мозга, где образуются и накапливаются. Далее базофилы выходят в сосудистое русло и циркулируют 1—2 дня, после чего мигрируют в ткани. Размеры базофилов крови составляют 10—12 мкм.

Крупное дольчатое ядро базофила обычно имеет U- или S-образную форму и содержит менее конденсированный хроматин, чем ядра других гранулоцитов. Ядро базофильных гранулоцитов трудно различимо на препаратах, поскольку экранируется ярко окрашенными цитоплазматическими гранулами.

Цитоплазма базофилов содержит полный набор органелл белоксинтезирующих клеток: эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, рибосомы, митохондрии, а также гранулы гликогена и немногочисленные, но очень крупные, гораздо крупнее, чем у эозинофилов, **метахроматически** (от греч. *metá* — между и *chroma* — краска) окрашенные специфические гранулы. При окрашивании азуром и эозином эти гранулы приобретают фиолетовый цвет. Специфические гранулы базофилов имеют округлую или овальную форму и достигают 0,5—1,2 мкм

в диаметре. Они содержат **гепарин**¹, **гистамин**², **пероксидазы** и некоторые медиаторы воспаления. Помимо специфических, в цитоплазме базофилов содержатся мелкие азурофильные гранулы — лизосомы.

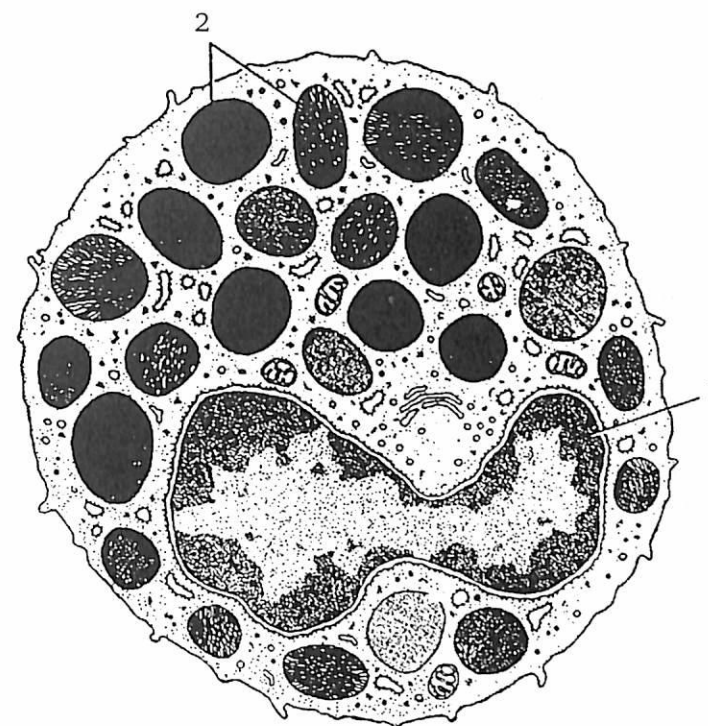


Рис. 52. Базофил (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — ядро; 2 — специфические гранулы

Судьба базофилов после их выхода из сосудистого русла не ясна. Известно, что эти гранулоциты тоже способны к фагоцитозу и могут принимать участие в аллергических и воспалительных реакциях. В плазматическую мембрану встроены рецепторы к иммуноглобулинам типа Е. При взаимодействии поверхностных рецепторов базофилов с аллергеном осуществляется выброс содержимого специфических гранул (дегрануляция) и выход в тканевую жидкость гистамина и других вазоактивных веществ, изменяющих проницаемость кровеносных сосудов. Такая реакция характерна, например, для аллергического ринита, анафилактического³ шока.

¹ Антикоагулянт.

² Расширяет сосуды, увеличивает их проницаемость, вызывает хемотаксис эозинофилов.

³ Анафилаксия (от греч. *ana* — вновь, *aphylaxis* — беззащитность) — аллергическая реакция немедленного типа, вызванная повторным введением аллергена. Она характеризуется сокращением гладких мышц и расширением капилляров. При анафилактическом шоке вследствие резкого сокращения гладкой мускулатуры бронхиол начинается одышка, сердцебиение. Анафилаксия в особенно тяжелых случаях может привести к летальному исходу.

Функции базофильных гранулоцитов выяснены не полностью. К ним относят *регуляторную*, которая осуществляется путем экзоцитоза веществ, накопленных в гранулах или синтезированных при активации клетки. Эти вещества изменяют проницаемость сосудов, влияют на свертываемость крови и обладают хемотаксическим влиянием на другие лейкоциты. Кроме того, можно говорить об участии базофилов в *защитной* функции крови, что осуществляется путем массивной локальной секреции этими клетками медиаторов воспаления и хемотаксических факторов, обеспечивающих вовлечение эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов в защитные реакции организма.

Моноциты (рис. 53) — самые крупные клетки крови. В капле свежей крови их диаметр составляет в среднем 12—15 мкм. При приготовлении мазка моноциты хорошо распластываются на стекле, и тогда их диаметр достигает 17—20 мкм. У взрослого человека в норме на долю моноцитов приходится 3—8 % лейкоцитов крови. Моноциты образуются в красном костном мозге и циркулируют в крови 1—4 дня, затем мигрируют в ткани. Тканевый пул моноцитов превышает их содержание в крови почти в 20 раз.

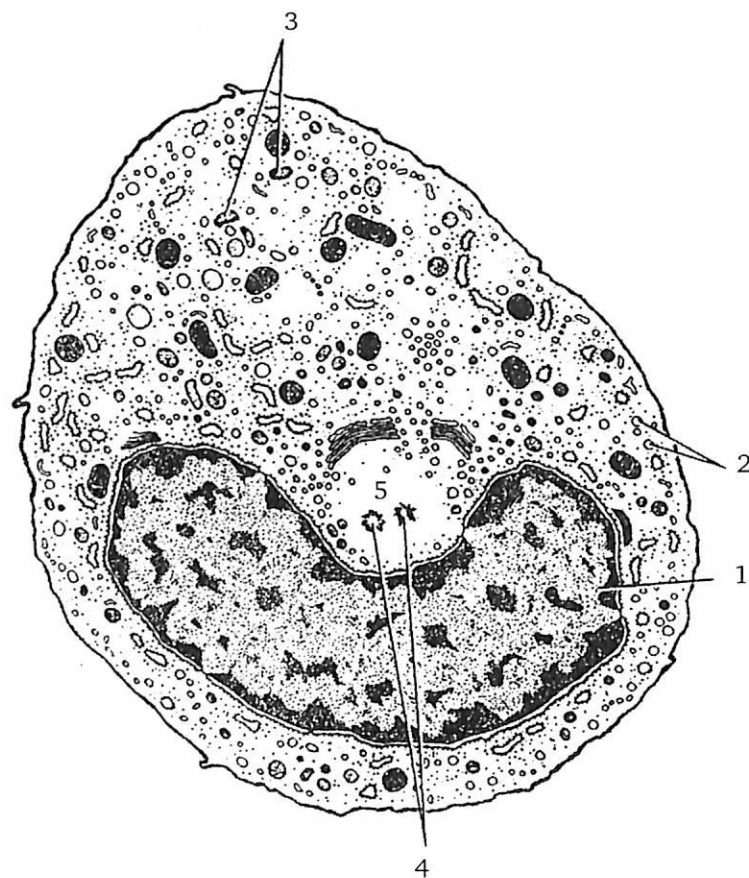


Рис. 53. Моноцит (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Челышеву, 1997):

1 — ядро; 2 — вакуоли; 3 — лизосомы; 4 — центриоли; 5 — аппарат Гольджи

Моноциты крови — это предшественники подвижных макрофагов, которые с кровотоком переносятся к зонам их функционирования. Макрофаги выполняют свою основную функцию — фагоцитоз — во всех органах и тканях.

В совокупности они составляют *систему мононуклеарных фагоцитов* (СМФ). При воспалении миграция моноцитов из крови в соединительную ткань усиливается.

Моноциты крови обычно имеют сферическую форму. Активированные моноциты образуют псевдоподии. Они легко мигрируют через эндотелий кровеносных капилляров и мелких венул, а затем перемещаются по соединительной ткани.

Ядро моноцитов расположено эксцентрично. Его форма может быть разной: от овальной до бобовидной или подковообразной. Хроматин ядра в значительной степени деконденсирован, четко обозначены ядрышки. Глыбки конденсированного хроматина в основном сосредоточены под ядерной оболочкой.

Цитоплазма моноцитов окрашивается азур-эозином в бледно-голубой цвет. В ней содержатся немногочисленные мелкие азурофильные гранулы. На электронных микроснимках видны несколько цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, некоторое количество свободных рибосом и полисомы, хорошо развитый аппарат Гольджи, лизосомы и митохондрии.

На поверхности плазматической мембраны моноцитов выставлены рецепторы к различным лигандам (иммуноглобулинам, белкам комплемента, факторам хемотаксиса и активации моноцитов и т. д.). Активированные моноциты, как упоминалось выше, способны к амебоидному движению и фагоцитозу. Они синтезируют и выделяют во внеклеточную среду различные биологически активные вещества, объединенные общим названием *монокины*, такие как интерлейкин-1, фактор хемотаксиса нейтрофилов или эндогенные пирогены. Последние влияют на центр терморегуляции и стимулируют повышение температуры тела.

Моноциты и образующиеся из них макрофаги принимают обязательное участие в гуморальном иммунном ответе. Они фагоцитируют вторгшиеся в организм антигены¹, расщепляют их на фрагменты, а затем на своей поверхности представляют лимфоцитам для инициации продукции антител² (рис. 54). Участвующие в этом процессе макрофаги получили название *антигенпредставляющих клеток*.

Лимфоциты (рис. 55) — вторая по численности группа лейкоцитов крови человека. На их долю приходится 25—35 % циркулирующих кле-

¹ Антигены — вещества, в основном белки и полисахариды, несущие признаки генетически чужеродной информации для данного организма. Носителями таких чужеродных веществ являются вирусы, бактерии, трансплантаты, опухолевые клетки. Антигены вызывают в организме иммунный ответ. Это их свойство называется иммуногенностью.

² Антитела — это гликопротеины класса иммуноглобулинов, которые специфически взаимодействуют с комплементарными антигенами и обезвреживают их.

ток белой крови. Размеры лимфоцитов варьируют в значительных пределах. По морфологическим признакам различают малые (диаметром 4,5—6 мкм), средние (7—10 мкм) и большие (10—16 мкм) лимфоциты.

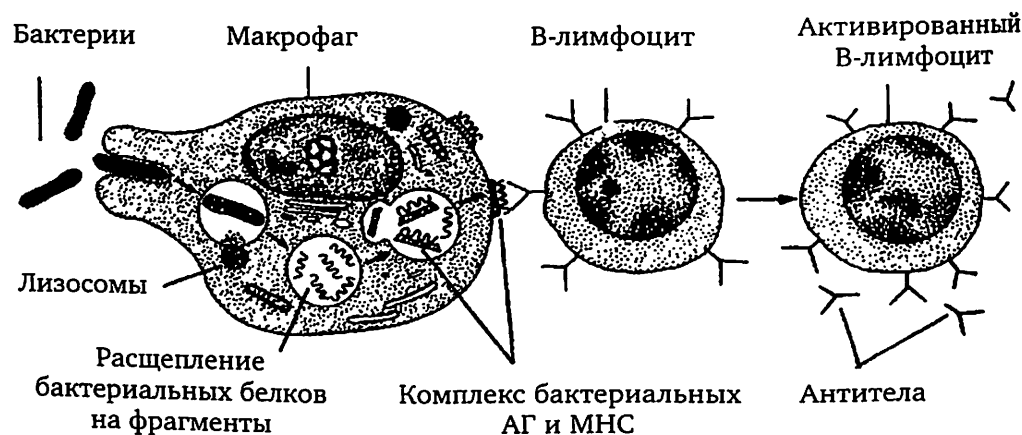


Рис. 54. Презентация антигенов макрофагами (по Don W. Fawcett, 1997)

Макрофаг фагоцитирует бактерии, переваривает их, комбинирует бактериальные антигенные белки с собственными белками МНС и размещает этот комплекс на своей мембране. В-лимфоциты взаимодействуют с представленными в таком виде бактериальными антигенами, активируются и начинают синтез и секрецию антител к этим антигенам

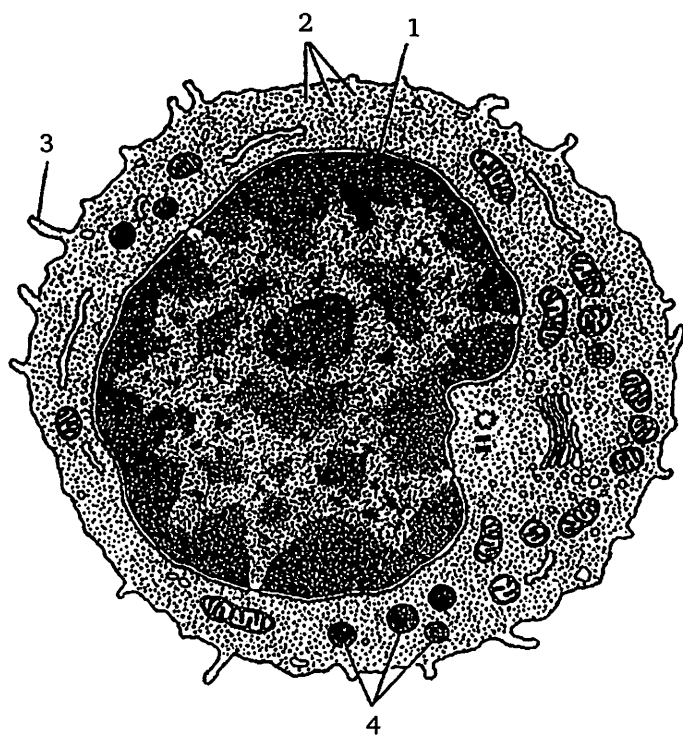


Рис. 55. Лимфоцит (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — ядро; 2 — рибосомы; 3 — микроворсинка; 4 — лизосомы

Малые лимфоциты — наиболее многочисленная форма. В крови здорового человека они составляют до 80—90 % всех лимфоцитов. Они содержат интенсивно окрашенное ядро округлой, овальной или бобовидной формы, окруженное тонким ободком базофильной цитоплазмы. Средние и большие лимфоциты имеют, соответственно, больший объем цитоплазмы. На электронных микрофотографиях в цитоплазме малых лимфоцитов органоиды почти не выявляются, за исключением свободных рибосом, необходимых для возобновления роста, и нескольких митохондрий. Ультраструктура малого лимфоцита соответствует его неактивному состоянию. При антигенной стимуляции малые лимфоциты увеличиваются в размерах и начинают делиться. Этот процесс называется *бласттрансформацией*.

Средние лимфоциты составляют около 10 % всех лимфоцитов в крови здорового человека. Их цитоплазма помимо свободных рибосом содержит аппарат Гольджи и достаточное количество митохондрий.

Большие лимфоциты на мазках крови встречаются достаточно редко. Они сосредоточены в основном в лимфоидной ткани. Тонкое строение *большого лимфоцита* свидетельствует о его дифференцированности и синтетической активности. Уже упомянутые органоиды цитоплазмы хорошо развиты. К их набору добавляется гранулярный эндоплазматический ретикулум. Ядро крупное, с преобладанием эухроматина и отчетливо выявляемыми ядрышками. Их количество увеличивается при различных заболеваниях. В крови маленьких детей содержится значительное количество средних и больших лимфоцитов.

Кровь взрослого человека содержит только 2 % лимфоцитов организма, остальные 98 % находятся в его тканях. Время пребывания лимфоцитов в кровеносном русле ограничивается полчаса. Однако за сутки кровоток переносит объем лимфоцитов, соответствующий их общему содержанию в организме, т. е. примерно 10^{11} клеток. Продолжительность жизни различных субпопуляций лимфоцитов варьирует от нескольких часов до многих лет.

Морфологическая классификация лимфоцитов имеет исключительно описательный характер. Гораздо более важна их функциональная классификация. Выделены две важнейшие функциональные категории лимфоцитов: **В-лимфоциты** и **Т-лимфоциты**. Они различаются по своему происхождению и участию в иммунной защите организма.

Лимфоциты являются главной действующей силой в защите организма от вирусов, бактерий, чужеродных клеток и тканей. Кроме того, они регулируют деятельность клеток других типов, участвующих в иммунных реакциях, посредством контактных взаимодействий и секреции цитокинов (*лимфокинов*)¹.

¹ Активированные лимфоциты выделяют *лимфокины* — белки и полипептиды — гуморальные регуляторы межклеточных взаимодействий в процессе иммунных реакций. *Лимфокинами* называют гормоны, которые продуцируют лимфоциты, *монокинами* — гормоны моноцитов. В настоящее время для большой группы гормонов (гуморальных)

Морфологически эти два типа лимфоцитов нераспознаваемы. Они отличаются особыми белковыми молекулами на поверхности плазматической мембраны, которые служат видоспецифическими маркерами и регистрируются иммунохимическими методами.

В-лимфоциты продуцируют специфические белки (антитела), которые защищают организм от внедрившихся чужеродных антигенов, т. е. осуществляют *гуморальный иммунный ответ*. Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном вызывает его антигензависимую дифференцировку в двух направлениях: к короткоживущему, активно продуцирующему антитела *плазмocyту* и к долгоживущим *В-клеткам памяти*.

Т-лимфоциты осуществляют реакции *клеточного иммунитета*. Они разрушают чужеродные клетки при непосредственном контакте с ними. Среди Т-лимфоцитов выделяют несколько субпопуляций:

- *цитотоксические Т-клетки*, или *Т-киллеры* (от англ. *to kill*, убивать), — это эффекторные клетки, которые осуществляют иммунный ответ клеточного типа, распознают и уничтожают чужеродные клетки трансплантатов, вирус-инфицированные и опухолевые клетки собственного организма¹;

- *Т-клетки гиперчувствительности замедленного типа* — это сравнительно недавно описанная группа Т-лимфоцитов, это также эффекторные Т-клетки, непосредственно осуществляющие защитные реакции; они распознают чужеродные антигены, выделяемые внутриклеточными микроорганизмами, и обнаруживаются в очагах хронического воспаления;

- *Т-хелперы* (от англ. *to help* — помогать) выделяют сигнальные молекулы, которые привлекают и активируют В-лимфоциты и цитотоксические Т-клетки, т. е. оказывают на них стимулирующее (хелперное) влияние;

- *Т-супрессоры* (от англ. *to suppress* — сдерживать, подавлять), ингибируя активность других клеток иммунной системы, подавляют развитие аутоиммунных реакций;

- *Т-клетки памяти* сохраняют иммунную память о первичном контакте с антигеном.

Каким образом лимфоциты отличают клетки собственного организма от чужеродных? Установлено, что все клетки отдельного организма несут на своей поверхности уникальный комплекс белковых молекул, который обозначает его биологическую индивидуальность и называется **главным комплексом гистосовместимости (МНС²)**. Существует два класса таких молекулярных комплексов: МНС I, пред-

ставленный на поверхности всех клеток данного организма, и МНС II, который выставлен на мембранах *иммунокомпетентных клеток* (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов).

Происхождение Т- и В-лимфоцитов различно. Предшественники В-лимфоцитов находятся в красном костном мозге, где пролиферируют, дифференцируются и с током крови переносятся в периферические органы *иммунной системы*¹: лимфатические узлы, селезенку, соединительную ткань кишечника, верхних дыхательных, мочевыделительных и половых путей. После некоторого времени пребывания в этих органах лимфоциты мигрируют в лимфу, а затем вновь попадают в кровь. Таким образом, осуществляется их *рециркуляция*.

В периферической крови на долю В-клеток приходится около 10 % всех содержащихся в ней лимфоцитов. Поверхность плазматической мембраны В-лимфоцитов содержит специфические рецепторы (иммуноглобулины), распознающие чужеродный антиген. Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном (рис. 56) приводит к его активации, пролиферации и *антигензависимой дифференцировке в плазматические клетки* (плазмocyты). Эти процессы протекают в периферических лимфоидных органах. Плазматические клетки активно продуцируют и секретируют специфические антитела, которые поступают в тканевую жидкость, лимфу и кровь.

Клетки-предшественники Т-лимфоцитов в раннем онтогенезе человека мигрируют из красного костного мозга в тимус. Лимфоциты тимуса называются *timoцитами*. В корковом слое тимуса осуществляется их размножение, *антигеннезависимая* дифференцировка и созревание. Тимоциты приобретают поверхностные маркеры и рецепторы Т-лимфоцитов. В мозговом слое тимуса устраняются Т-клетки, способные распознавать антигены собственного организма. Прошедшие такой селективный отбор Т-лимфоциты покидают тимус, выходят в кровь и присоединяются к популяции постоянно рециркулирующих Т-лимфоцитов. На их долю приходится более 80 % всех лимфоцитов крови.

Важнейшее свойство иммунной системы — способность хранить память о первой встрече с антигеном (*первичном иммунном ответе*), которая осуществляется долгоживущими *Т- и В-клетками памяти*. Они обеспечивают быстрый и интенсивный иммунный ответ на повтор-

¹ Иммунная система объединяет органы и ткани, осуществляющие защиту организма от чужеродных веществ. Красный костный мозг и тимус являются *центральными органами иммунной системы*. В них происходит антигеннезависимая дифференцировка стволовых элементов, развитие ранних предшественников всех категорий лимфоцитов, формирование Т- и В-клеточных популяций и их клональная селекция, т. е. устранение клонов, запрограммированных на взаимодействие с собственными антигенами МНС. Из центральных лимфоидных органов лимфоциты мигрируют через сосудистое русло в периферические лимфоидные органы — это их главный миграционный путь. В периферических органах происходит улавливание антигенов и развертывание иммунного ответа. Между периферическими лимфоидными органами, кровью и лимфой постоянно осуществляется обмен лимфоцитами — путь рециркуляции.

факторов) иммунной системы принят термин «*цитокины*». Известно более 30 цитокинов, секретируемых иммунокомпетентными клетками.

¹ Т-лимфоциты распознают вирусные белки, синтезируемые вирус-инфицированной клеткой хозяина, и аномальные белки, синтезируемые опухолевыми клетками, как *эндогенные* (т. е. внутреннего происхождения) антигены.

² МНС — широко используемая аббревиатура английского названия «Major Histocompatibility Complex».

ное попадание антигена в организм (*вторичный иммунный ответ*). Именно это свойство лежит в основе вакцинации.

Часть циркулирующих в крови лимфоцитов (5—10 %) лишены характерных для Т- и В-клеток поверхностных маркеров. Эти лимфоциты называются *натуральными киллерами*, или NK-клетками. Они образуют первую линию защиты, действуют немедленно и уничтожают чужеродные, а также собственные злокачественно трансформированные, инфицированные вирусами или патогенными бактериями клетки, без предварительного распознавания на их поверхности белков МНС. Натуральные киллеры обеспечивают врожденный иммунитет. Для активации и клонирования цитотоксических Т-клеток необходимо время, поэтому они вступают в действие позже натуральных киллеров и образуют вторую линию защиты.

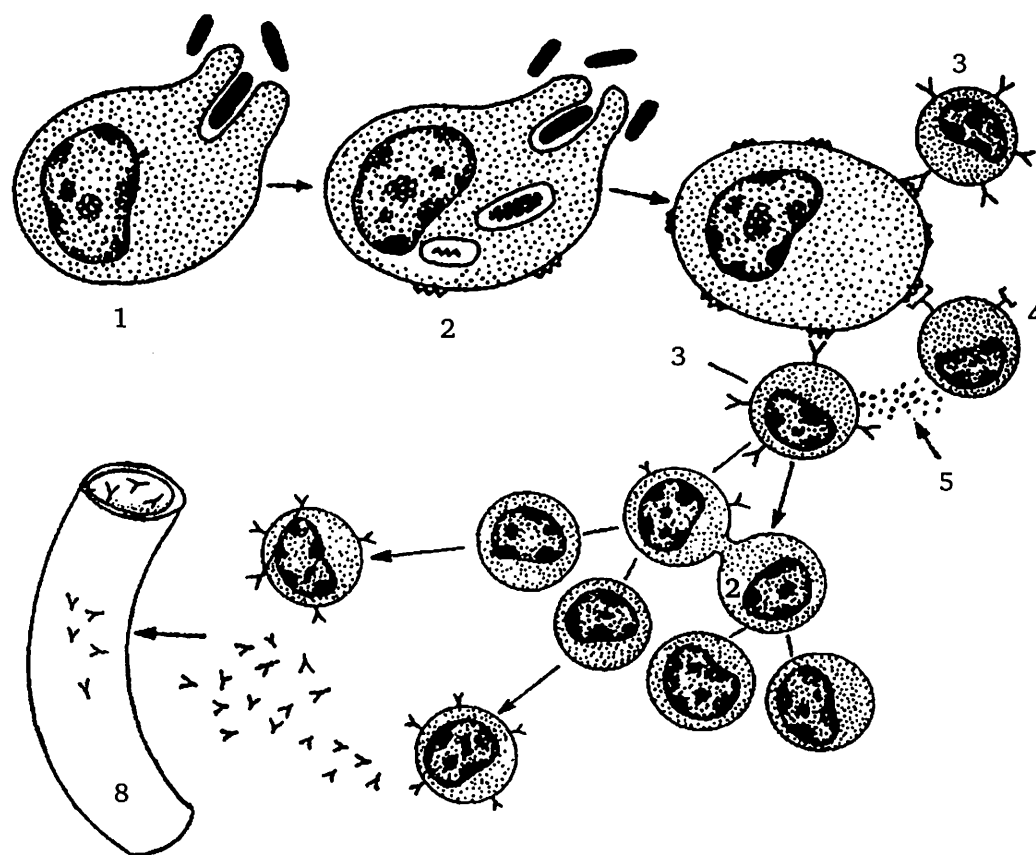


Рис. 56. Схема первичного иммунного ответа
(по Don W. Fawcett, 1997):

1 — макрофаг, фагоцитирующий бактерии; 2 — макрофаг, презентующий бактериальный антиген; 3 — В-лимфоцит, содержащий поверхностные рецепторы к антигену; 4 — Т-хелпер; 5 — цитокины; 6 — активация, пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки; 7 — секреция антител плазматическими клетками; 8 — кровеносный сосуд

Вирус иммунодефицита человека избирательно инфицирует Т-хелперы, что приводит к нарушению иммунного ответа и, в конечном итоге, к разрушению иммунной системы.

Кроветворные ткани

Кроветворение (гемопоз) обеспечивает физиологическую регенерацию клеток крови. *Кроветворные (гемопоэтические) ткани* закладываются в эмбриогенезе и активно функционируют на протяжении всей жизни человека.

В ходе эмбрионального развития локализация гемопоза несколько раз меняется. Наиболее ранней зоной кроветворения становится желточный мешок, позже его сменяет печень, селезенка, лимфатические узлы и костный мозг. Во взрослом организме кроветворение протекает в гемопоэтических тканях — *миелоидной* и *лимфоидной*.

Миелоидная ткань (от греч. *myelós* — костный мозг и *éidos* — вид) является функционально ведущей тканью *красного костного мозга*, который заполняет полости губчатого вещества костей. Общая масса миелоидной ткани в организме составляет примерно 1,5—2 кг и уменьшается с возрастом. В миелоидной ткани образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, тромбоциты, В-лимфоциты, предшественники Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также предшественники некоторых клеток соединительной ткани.

Лимфоидная ткань локализована в органах иммунной системы (тимусе, селезенке, лимфатических узлах, пейеровых бляшках кишечника, аппендиксе, миндалинах, многочисленных лимфоидных фолликулах, расположенных в стенках органов дыхательной, пищеварительной, выделительной и половой систем). Общая масса лимфоидной ткани в организме взрослого человека также составляет около 1,5—2 кг. Лимфоидная ткань продуцирует В-лимфоциты, Т-лимфоциты и плазматические клетки.

Все гемопоэтические ткани состоят из двух основных компонентов: соединительнотканной стромы (*стромальный компонент*) и свободных гемопоэтических элементов, находящихся на разных этапах дифференцировки (*гемальный компонент*).

Строма (от греч. *stroma* — подстилка, ковер) кроветворных органов создает необходимое микроокружение для развивающихся клеток крови. Она включает следующие тканевые структуры.

1) *Ретикулярные клетки*, длинные отростки которых соединяются друг с другом посредством щелевых контактов, и *ретикулиновые волокна* совместно формируют тонкую трехмерную сеть. В ее ячейках располагаются активно делящиеся и созревающие гемопоэтические элементы. Ретикулярные клетки секретируют *гемопоэтины*¹, регули-

¹ *Гемопоэтины* — гемопоэтические факторы роста. Кроветворные клетки, чувствительные к гемопоэтинам, несут на поверхности своей плазмалеммы специфические

руя тем самым деление и дифференцировку клеток крови, синтезируют компоненты межклеточного вещества. Ретикулярная ткань образует структурную основу гемопоэтических тканей во всех кроветворных и лимфоидных органах. Только строма тимуса является исключением из общего правила, она образована специализированной эпителиальной тканью, так называемым эпителиальным ретикуломом.

2) *Сеть синусоидов* — расширенных тонкостенных кровеносных капилляров. Просвет синусоидов достигает 50—70 мкм. Их стенки образованы особым видом эндотелия — *фенестрированным* (от лат. *fenestrae* — окно), т. е. ячеистым, окончатым, имеющим перфорированную базальную мембрану. Через стенки синусоидов молодые клетки крови мигрируют в кровоток.

3) *Жировые клетки* — постоянный компонент красного костного мозга. В желтом костном мозге, который с возрастом замещает кроветворную ткань в трубчатых костях, они составляют клеточное большинство.

4) *Макрофаги* располагаются в непосредственной близости от синусоидов. Их длинные отростки проникают между клетками эндотелия в просвет сосудов. Они активно поглощают мертвые клетки, апоптотные тела, старые эритроциты, удаленные из эритробластов ядра, тканевой детрит и микроорганизмы. Они секретируют цитокины и факторы роста, которые непосредственно регулируют развитие кроветворных клеток и стимулируют ретикулярные клетки к синтезу гемопоэтинов. Кроме того, макрофаги накапливают в своей цитоплазме железо, связывают его с белками и выделяют *ферритин*, который используют эритробласты для синтеза гемоглобина.

Гемопоэтические элементы красного костного мозга представляют собой смесь морфологически разнообразных свободных клеточных форм, находящихся на разных стадиях развития. Все они являются потомками полипотентной (от греч. *polys* — многочисленный и лат. *potentia* — способность, мощь, сила) *стволовой кроветворной клетки* (СКК). *Полипотентность (плюрипотентность)* СКК заключается в том, что ее потомки образуют все типы клеток крови.

Вопрос о происхождении, взаимоотношениях и родственных связях клеток крови и соединительной ткани начали экспериментально исследовать еще в позапрошлом веке И. И. Мечников и А. О. Ковалевский. В 1891 году немецкий биолог Пауль Эрлих¹ сформулировал первую теорию кроветворения. Согласно этой *полифилетической теории* каждая

☞ рецепторы к ним. Связываясь с рецепторами, гемопоэтины оказывают влияние на пролиферацию, выживание и дифференцировку развивающихся клеток крови. Гемопоэтины вырабатывает строма кроветворных органов (ретикулярные клетки, макрофаги, клетки эпителиального ретикула тимуса, эндотелиальные клетки), Т-лимфоциты. Кроме того, некоторые гемопоэтины образуются вне гемопоэтических центров, например, *эритропоэтин* вырабатывают клетки почек и печени. Гемопоэтины действуют либо локально (паракринно), либо дистантно, проникая в кровь.

¹ Пауль Эрлих — немецкий биохимик и иммунолог, получил Нобелевскую премию в 1908 году за цикл работ в области иммунологии. Он высказал предположение о том, ☞

из клеток крови имеет во взрослом организме свою родоначальную форму. В начале нашего века выдающийся русский гистолог А. А. Максимов сформулировал *монофилетическую (унитарную) теорию кроветворения*, согласно которой все специализированные форменные элементы крови происходят от одной стволовой клетки, морфологически лимфоцитоподобной. Некоторое время эти две теории существовали параллельно. Сейчас однозначно доказана унитарная теория кроветворения, и наличия в организме стволовой кроветворной клетки у биологов не вызывает сомнений.

Стволовые кроветворные клетки по своему строению похожи на малый лимфоцит, т. е. морфологически не распознаваемы. Их можно идентифицировать по набору антигенов на клеточной поверхности специальными иммунохимическими методами. Локализованы СКК преимущественно в красном костном мозге. Подсчитано, что здесь примерно на 2000 гемопоэтических клеток приходится одна СКК. Кроме того, некоторое их количество обнаруживается в периферической крови. Выходя в кровоток, СКК попадают в другие гемопоэтические органы. В периферической крови СКК составляют примерно 0,0001 % от общего числа лейкоцитов, или 1 СКК : 1 млн. лейкоцитов.

Основное состояние СКК — состояние митотического покоя. Деление СКК происходит очень редко, его стимулирует специальный ростовой фактор, выделяемый стромой красного костного мозга — *фактор стволовых клеток* (ФСК).

Способность к *самоподдержанию* — важнейшее отличительное свойство СКК. Образовавшиеся в результате их деления дочерние клетки, как и материнские имеют неограниченный пролиферативный потенциал и способны образовать все типы клеток крови. СКК по сравнению со своими более дифференцированными потомками устойчивы к действию повреждающих факторов. Они локализованы в зонах, хорошо защищенных от внешних воздействий — ячейках костной ткани.

Существует несколько теорий, объясняющих, каким образом в течение жизни индивидуума в его организме сохраняется пул полипотентных стволовых кроветворных клеток. Одна из них, *теория квантального митоза*, описывает асимметричный способ деления СКК, в результате которого из двух дочерних клеток одна остается в «стволе», т. е. не делится и сохраняет все свойства материнской клетки, а другая теряет плюрипотентность и становится *коммитированной*¹ *полустволовой* клеткой. Ее ближайшие потомки интенсивно делятся. Их потенции сужаются и ограничиваются небольшим количеством направлений кроветворной дифференцировки. Эти клетки называются *олигопотентными* (от греч. *oligos* — немногочисленный). При последующих делениях образуются *монопотентные* (от греч. *monos* — один, единственный), родоначальные клетки отдельных ростков кроветворения.

☞ что антитела существуют в виде специфических рецепторов на поверхности клеток, что легло в основу клонально-селекционной теории иммунитета.

¹ Коммитирование — ограничение потенций развития.

Кроветворными ростками, или дифферонами, называют линии последовательно сменяющих друг друга стадий клеточной дифференцировки, которые начинают свою родословную от стволовой кроветворной клетки, проходят через серию промежуточных стадий дифференцировки и заканчиваются зрелыми форменными элементами крови. На рис. 57 показаны стадии дифференцировки семи ростков кроветворения: эритроидного, моноцитоидно-макрофагального, лимфоидного, тромбоцитарного и трех гранулоцитарных: нейтрофильного, эозинофильного и базофильного.

Современным методом изучения стволовых клеток стал метод селезеночных колоний, разработанный канадскими учеными Тиллом и МакКуллохом в 1961 году. Известно, что определенные (летальные) дозы облучения уничтожают кроветворные клетки животных. Такие животные через несколько дней после облучения погибают. Тилл и МакКуллох летально облученным мышам трансплантировали клетки костного мозга от нормальных мышей той же чистой линии. Эти животные выздоравливали и выживали. При гистологическом исследовании их внутренних органов через несколько дней после трансплантации на поверхности селезенки были обнаружены хорошо видимые светлые узелки, состоящие из скоплений кроветворных клеток донорской природы. Их назвали селезеночными колониями. Позже они получили название колонии Тилла и Мак-Куллоха. У таких мышей через некоторое время кроветворение полностью восстанавливалось, и на протяжении всей последующей жизни в их организме функционировали гемопоэтические клетки донора. Так были получены уникальные организмы, ранее не существующие в природе. Их назвали радиационными химерами. В одном живом организме сосуществовали клетки двух особей.

Позже при помощи хромосомных маркеров было доказано, что каждая колония Тилла и Мак-Куллоха является клоном (от греч. *klōn* — побег, черенок), т. е. генетически однородным потомством единственной клетки, получившей название колониеобразующая единица (КОЕ).

Гистологический анализ селезеночных колоний радиационных химер показал, что разные колонии отличались своим клеточным составом. Одни содержали все кроветворные ростки. Они были образованы полипотентными КОЕ и производили все типы кровяных клеток. Другие колонии содержали ограниченное количество ростков и были образованы олигопотентными колониеобразующими единицами.

Было изучено несколько типов селезеночных колоний:

- смешанные колонии, образованные полипотентными КОЕ, содержали все ростки кроветворения;
- колонии, образованные КОЕ-ГЭММ, в них развивались гранулоциты, эритроциты, моноциты и мегакариоциты;
- гранулоцитарно-макрофагальные колонии, образованные олигопотентными колониеобразующими единицами гранулоцитов и макрофагов, или КОЕ-ГМ, содержали только элементы гранулоцитарных и моноцитоидно-макрофагальных дифферонов;

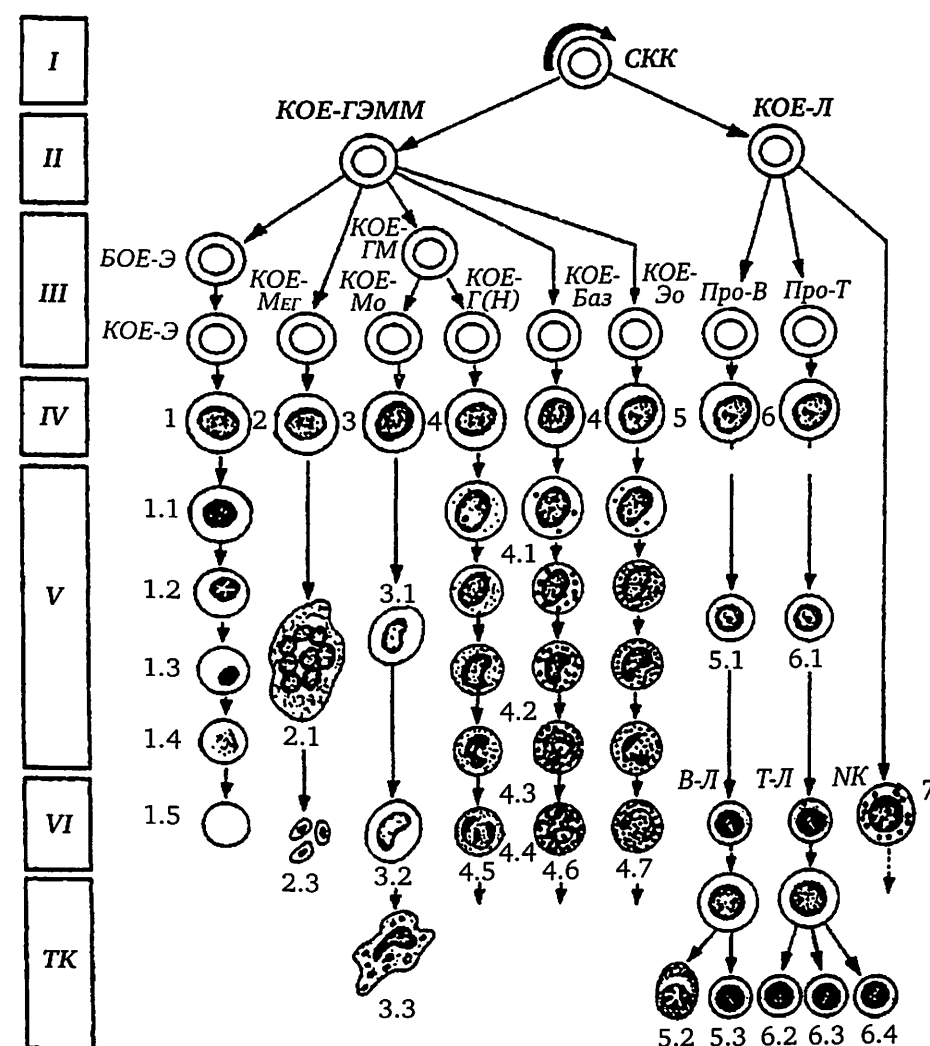


Рис. 57. Схема гемопоэза (по В. Л. Быкову, 1999):

I — класс плюрипотентных стволовых клеток; II — класс полустволовых, олигопотентных родоначальных клеток; III — класс унипотентных родоначальных клеток; IV — класс морфологически распознаваемых предшественников; V — класс созревающих дифференцирующихся клеток; VI — класс зрелых дифференцированных форменных элементов крови; ТК — зрелые клетки крови, мигрировавшие в периферические ткани.

1 — проэритробласт, 1.1 — базофильный эритробласт, 1.2 — полихроматофильный эритробласт, 1.3 — нормоцит, 1.4 — ретикулоцит, 1.5 — эритроцит; 2 — мегакариобласт, 2.1 — мегакариоцит, 2.3 — тромбоциты; 3 — монобласт, 3.1 — промоноцит, 3.2 — моноцит, 3.3 — макрофаг; 4 — миелобласты, 4.1 — промиелоциты, 4.2 — метамиелоциты, 4.3 — палочкоядерные гранулоциты, 4.4 — сегментоядерные гранулоциты (4.5 — нейтрофильные, 4.6 — базофильные, 4.7 — эозинофильные); 5 — пре-В-клетки, 5.1 — В-лимфоциты, 5.2 — плазматические клетки, 5.3 — В-клетки памяти; 6 — пре-Т-клетки, 6.1 — Т-лимфоциты, 6.2 — хелперы, 6.3 — Т-киллеры, 6.4 — Т-клетки памяти; 7 — NK-клетки

- *эритроидно-мегакариоцитарные колонии*, происходящие от олигопотентной колониеобразующей единицы эритроцитов и мегакариоцитов, или КОЕ-ЭМ, образовывали эритроциты и мегакариоциты;
- *лимфоцитарные колонии*, образующиеся из КОЕ-Л, содержали исключительно лимфоидные клетки;
- *колонии, которые образуют только один тип клеток крови*, их колониеобразующие единицы относятся к разряду монопотентных.

Все типы КОЕ относятся к категории морфологически не распознаваемых лимфоцитоподобных клеток. Дальнейшее их развитие проходит через серию промежуточных морфологически распознаваемых стадий, описание которых мы приводим ниже.

На основании способности к самообновлению, пролиферативной активности, дифференцированности, степени зрелости и морфологическим характеристикам все гемопоэтические клетки подразделяют на шесть классов (В. Л. Быков, 1999).

I класс — *плюрипотентные стволовые клетки*, обладающие неограниченной способностью к самоподдержанию, потомки которых образуют все кроветворные ростки.

II класс — *полустволовые, олигопотентные родоначальные*, частично детерминированные¹ клетки. Они являются ближайшими потомками СКК. Эта категория клеток способна к ограниченному самоподдержанию. Они проходят первый этап коммитирования и дают начало нескольким, но не всем кроветворным росткам. К этому классу относятся, например, родоначальная клетка лимфопоэза — КОЕ-Л и родоначальная клетка миелопоэза — КОЕ-ГЭММ.

III класс — *унипотентные родоначальные клетки*, прошедшие новый этап коммитирования, способны развиваться только в одном определенном направлении кроветворной дифференцировки. Они характеризуются высокой пролиферативной активностью и низкой способностью к самоподдержанию. К ним относятся: родоначальные клетки эритроцитов — БОЕ-Э² и КОЕ-Э, родоначальные клетки мегакариоцитов — КОЕ-Мгц, родоначальные клетки гранулоцитов — КОЕ-Г, родоначальные клетки моноцитов (макрофагов) — КОЕ-М, а также коммитированные родоначальные клетки лимфопоэза — про-В-лимфоциты и про-Т-лимфоциты (протимоциты).

IV класс — *морфологически распознаваемые предшественники, бластные формы отдельных линий развития форменных элементов крови*. Они не обладают способностью к самоподдержанию. Их пролиферативная активность ограничена. Морфологически это достаточно

крупные клетки с базофильной цитоплазмой и светлым ядром, в котором хорошо определяется ядрышко. Принадлежность бластных форм к определенным кроветворным линиям идентифицируется при помощи стандартных методов гематологической окраски и гистохимически. В развивающейся цитоплазме этих клеток запускается активный белковый синтез и формирование специфических структур, обеспечивающих функционирование зрелых форм (гемоглобина в эритроидных клетках, гранул в гранулоцитах и т. д.).

V класс — *созревающие дифференцирующиеся*¹ клетки, теряют пролиферативные потенции (за исключением моноцитов и лимфоцитов), но активный синтез белков в их цитоплазме продолжается, специфические структуры накапливаются. Наблюдается конденсация хроматина в ядре и увеличение объема цитоплазмы. Эти клетки имеют четкие морфологические признаки функциональной дифференцировки, характерные для зрелых элементов.

VI класс — *зрелые дифференцированные форменные элементы* циркулирующей крови, не способные к делению (кроме моноцитов и лимфоцитов).

Эритропоэз (эритроцитопоэз) — это совокупность процессов образования и созревания эритроцитов, протекающая в миелоидной ткани (в постнатальном периоде в красном костном мозге).

Эритроидный дифферон (эритрон), как и другие гемопоэтические ростки, ведет свою родословную от СКК и представляет собой последовательность стадий эритроидной дифференцировки, вплоть до зрелых эритроцитов циркулирующей крови.

СКК ⇒ КОЕ-ГЭММ ⇒ БОЕ-Э ⇒ КОЕ-Э ⇒ проэритробласт ⇒ базофильный эритробласт ⇒ полихроматофильный эритробласт ⇒ оксифильный эритробласт (нормобласт) ⇒ ретикулоцит ⇒ эритроцит.

Развитие в красном костном мозге лимфоцитоподобных эритроидных предшественников приводит к образованию *проэритробластов* — первой морфологически распознаваемой стадии эритрона. Это округлые клетки, около 16 мкм в диаметре. Крупное светлое ядро содержит ядрышки и окружено ободком умеренно базофильной цитоплазмы.

Пройдя несколько митотических делений, потомки проэритробластов переходят в следующую стадию дифференцировки — *базофильные эритробласты*. Они отличаются меньшими размерами. Степень конденсации хроматина в ядре увеличивается. Цитоплазма резко базофильна благодаря многочисленным полирибосомам, на которых синтезируется гемоглобин. В дальнейшем по мере продвижения по дифференцировочному ряду эритроидные клетки продолжают синтезировать и накапливать гемоглобин в цитоплазме. Одновременно ядро уплотняется и уменьшается в размерах. Соотношение объемов ядра и цитоплазмы изменяется в сторону увеличения доли цитоплазмы.

¹ Дифференцирование, дифференцировка — приобретение специфических морфологических и функциональных признаков.

¹ Детерминация — выбор направления развития.

² БОЕ-Э — бурс-образующая (от англ. *burst* — взрыв) единица эритроцитов, получила свое название благодаря способности быстро (взрывоподобно) делиться и формировать колонию эритроидных клеток. Отличается от развивающейся из нее КОЕ-Э наиболее высокими пролиферативными потенциями, большой чувствительностью к ИЛ-3 (мультифункциональному цитокину, выделяемому тучными клетками, моноцитами и клетками стромы) и слабой к эритропоэтину (см. ниже).

Полихроматофильные эритробласты мельче, чем базофильные. Их более компактные ядра утрачивают ядрышки. Скопления гетерохроматина распределяются в виде спиц колеса. Окраска цитоплазмы изменяется от серовато-фиолетовой до серовато-розовой за счет накопления гемоглобина. В конце этого этапа эритроидной дифференцировки прекращаются митозы.

На следующей стадии дифферона — *оксифильные*, или *ортохроматофильные эритробласты* содержат компактное, пикнотичное ядро. Их цитоплазма приобретает розовый цвет. По размерам эти клетки крупнее, чем полихроматофильные эритробласты. Их также называют *нормобластами*. Некоторые авторы называют их *нормоцитами*, подчеркивая тем самым полную потерю способности к делению. Синтез белков в цитоплазме приостанавливается. Завершая эту стадию развития, клетки выталкивают ядро, превращаются в *ретикулоциты* и выходят в сосудистое русло. Выброшенные ядра фагоцитируют макрофаги (рис. 58).

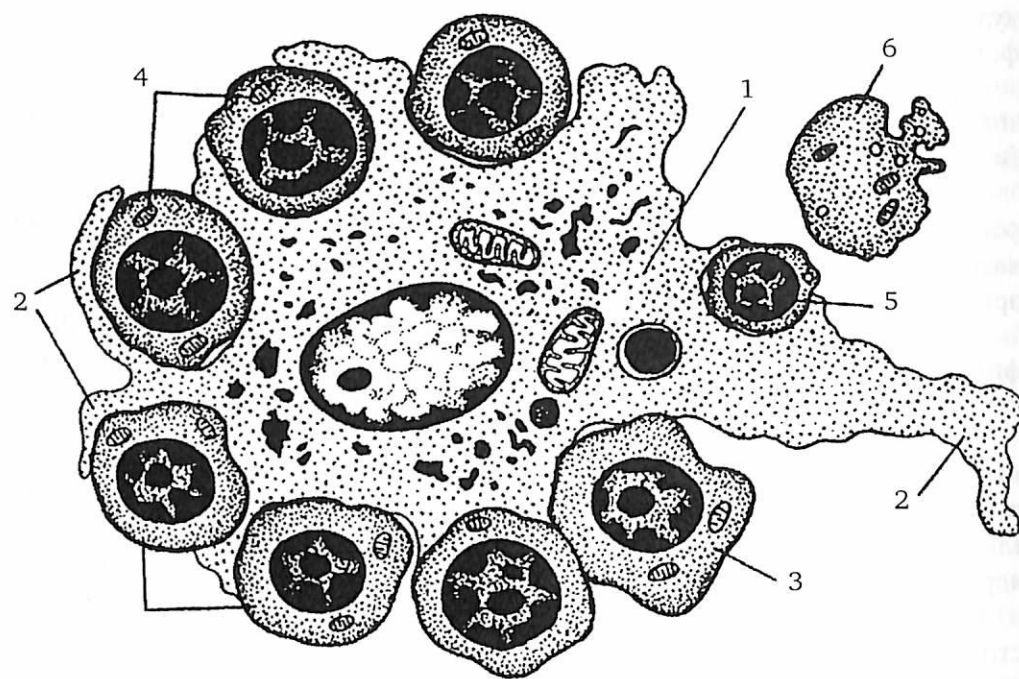


Рис. 58. Эритробластический островок в красном костном мозге (по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

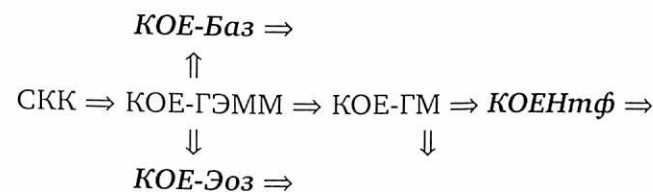
1 — макрофаг; 2 — отросток макрофага; 3 — базофильные эритробласты; 4 — полихроматофильные эритробласты; 5 — нормобласт; 6 — ретикулоцит

В начале циркуляции *ретикулоциты* еще содержат остатки матричных РНК, рибосом и других органелл, которые при суправитальной окраске видны как тонкая базофильная сеточка, пронизывающая розовую цитоплазму. Через короткое время (24—48 часов) завершается полная редукция остатков цитоплазматических органелл в ретикуло-

цитах, и они превращаются в зрелые эритроциты — терминальную стадию эритрона.

Длительность эритропоэза от КОЕ-Э до начала стадии зрелого эритроцита — около 7 суток. Регуляцию эритропоэза осуществляют гуморальные факторы. Наибольшее значение среди них имеют *интерлейкин-3* (стимулирует пролиферацию БОЕ-Э) и *эритропоэтин* (усиливает пролиферативную активность КОЕ-Э). 90 % эритропоэтина вырабатывают клетки почек и 10 % гепатоциты. Продукция эритропоэтина увеличивается при гипоксии, некоторые гормоны также влияют на его активность. Например, андрогены, тироксин, соматотропин усиливают действие эритропоэтина, а эстрогены, наоборот, его ослабляют.

Гранулоцитопоэз — это процесс образования, дифференцировки и созревания гранулоцитов крови. Источником гранулоцитарного ростка, как и всех других, является СКК, которая образует КОЕ-ГЭММ. Относительно ближайших потомков последней в современной литературе нет единого мнения. По-видимому, каждый гранулоцитарный росток имеет свои родоначальные унипотентные клетки. КОЕ-Эоз (эозинофильные) и КОЕ-Баз (базофильные) являются непосредственными потомками КОЕ-ГЭММ, как и бипотентная КОЕ-ГМ, от которой образуются КОЕ-Нтф (нейтрофильные) и КОЕ-М (моноцитогидно-макрофагальные). Экспериментально установленная последовательность начальных стадий этого дифферона выглядит следующим образом:



Последующие стадии развития всех гранулоцитов протекают одинаково:

$\Rightarrow$ миелобласт $\Rightarrow$ промиелоцит $\Rightarrow$ миелоцит $\Rightarrow$ метамиелоцит $\Rightarrow$ палочкоядерный гранулоцит $\Rightarrow$ сегментоядерный гранулоцит.

Гранулоцитарные клетки, последовательно проходя одну за другой стадии дифференцировки, претерпевают следующие изменения.

1. Уменьшаются размеры клеток.

2. Снижается, а на стадии метамиелоцита полностью утрачивается способность к делению.

3. Ядерный хроматин уплотняется, и как следствие его нарастающей конденсации изменяется форма ядра: от округлой к бобовидной, подковообразной и палочковидной, далее ядро сегментируется.

4. В цитоплазме активно синтезируются белки, образуются и накапливаются вначале неспецифические, а затем и специфические гранулы. Далее наблюдается изменение их состава: увеличивается доля специфических и снижается число неспецифических гранул.

5. Увеличивается подвижность клеток и они приобретают способность к миграциям.

6. На поверхности плазмалеммы развивающихся гранулоцитов размещаются рецепторы, обеспечивающие взаимодействие с другими клетками и компонентами матрикса, а также регуляцию таких процессов, присущих зрелым гранулоцитам, как фагоцитоз, хемотаксис, секреторные реакции.

Первый морфологически распознаваемый предшественник гранулоцитарного дифферона — *миелобласт* — крупная клетка с эухроматическим ядром и хорошо обозначенными ядрышками. Умеренно базофильная цитоплазма еще лишена гранул.

Клетки следующей стадии — *промиелоциты* — достигают сравнительно больших размеров, сохраняя крупное светлое ядро с мелкодисперсным хроматином и ядрышками. Объем и базофилия цитоплазмы увеличиваются. Многочисленные рибосомы, митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум, крупный аппарат Гольджи обеспечивают продукцию многочисленных первичных азурофильных гранул (лизосом), которые накапливаются в цитоплазме. К концу этой стадии в цитоплазме промиелоцита появляются отдельные вторичные, специфические гранулы (нейтрофильные, базофильные или эозинофильные), по типу которых можно установить принадлежность клетки к определенному гранулоцитарному ростку.

Потомки промиелоцитов, продолжая делиться и уменьшаясь в размерах, дифференцируются в *миелоциты*. Хроматин в их эксцентрично расположенных ядрах уже значительно конденсирован. В цитоплазме возрастает количество специфических вторичных гранул и несколько снижается число лизосом. К концу этой стадии количество вторичных гранул становится больше, чем первичных. Накапливаются гранулы гликогена. На этой стадии митотические процессы останавливаются.

В ходе дальнейшего развития в центральной части ядра образуется глубокая выемка. Ядро приобретает подковообразную форму и еще более уплотняется. На этой стадии гранулоцитарной дифференцировки клетки называются *метамиелоцитами*. В их цитоплазме четко выявляется и специфическая, и неспецифическая зернистость, по характеру которой нейтрофильные, эозинофильные и базофильные метамиелоциты легко отличаются друг от друга.

В процессе дальнейшего созревания в цитоплазме *нейтрофильных метамиелоцитов* продолжает увеличиваться количество специфических гранул, содержащих щелочную фосфатазу, коллагеназу, лизоцим и основные белки, объединенные общим названием *фагоцитины*. Азурофильные неспецифические гранулы (лизосомы) содержат пероксидазу, кислую фосфатазу, эстеразу, β -глюкуронидазу и 5-нуклеотидазу. Ядро становится тоньше, удлиняется, приобретает палочковидную форму (*палочкоядерные нейтрофилы*) и наконец фрагментируется (*сегментоядерные нейтрофилы*). Благодаря разнообразию форм ядра

такие клетки называются *полиморфноядерными нейтрофилами*. Они покидают гемопоэтический очаг и выходят в кровоток.

Специфические гранулы *эозинофильных метамиелоцитов* крупные, ярко розовые и содержат кристаллоид. У эозинофильных метамиелоцитов ядро приобретает двулопастную форму, но даже у зрелых эозинофилов оно никогда не достигает такой глубокой сегментации и конденсации хроматина, как у нейтрофилов.

Количество *базофильных метамиелоцитов* меньше, чем эозинофильных и нейтрофильных. Проходя стадию метамиелоцитов, клетки этого ростка изменяют форму ядра до двулопастной, накапливают в цитоплазме крупные специфические базофильные гранулы и мигрируют в сосуды.

Установлено, что время, необходимое клеткам, чтобы пройти по всему гранулоцитарному дифферону от СКК до зрелых форм, составляет около 18 дней для всех трех видов гранулоцитов. Конечно, подавляющее большинство продукции гранулоцитов приходится на долю нейтрофилов. Достаточно большой запас палочкоядерных и зрелых нейтрофилов удерживается в костном мозге. Этот мобильный резерв примерно в 10 раз превосходит суточную продукцию нейтрофилов и может быть быстро привлечен в любую часть организма в случае инфекции. Покинув гемопоэтическую зону, нейтрофилы не сразу включаются в циркуляцию. В течение нескольких часов они удерживаются эндотелием малых сосудов. Эти нейтрофилы образуют так называемый *маргинальный фонд*, который при необходимости также может быть мобилизован чрезвычайно быстро.

Регуляцию гранулоцитопоэза осуществляют различные факторы, из которых наиболее значимы: колониестимулирующие факторы нейтрофильных гранулоцитов — Г-КСФ и ГМ-КСФ, для эозинофильных гранулоцитов — ИЛ-5 и ГМ-КСФ, для базофильных гранулоцитов — ИЛ-3 и ИЛ-4.

Моноцитопоэз — процесс развития моноцитов в красном костном мозге. Моноцитарный дифферон включает, следующие стадии:

КОЕ-Нтф $\Rightarrow$
 $\uparrow$
СКК $\Rightarrow$ КОЕ-ГЭММ $\Rightarrow$ КОЕ-ГМ $\Rightarrow$ КОЕ-М $\Rightarrow$ монобласт $\Rightarrow$ промоноцит
 $\Rightarrow$ моноцит $\Rightarrow$ макрофаг (в тканях)

Моноциты развиваются из бипотентной КОЕ-ГМ. Первый морфологически распознаваемый предшественник этого ростка — *монобласт* (*моноцитобласт*) — крупная клетка с базофильной цитоплазмой, лишенной специфических гранул. Через несколько делений наступает стадия *промоноцитов* — клеток меньших размеров, чем монобласты. Часть промоноцитов проходит несколько быстрых последовательных делений, образуя при этом многочисленные *моноциты*, которые выходят в кровоток сразу же по мере их продукции. Резервный запас моноци-

тов в костном мозге не образуется. Другая часть промоноцитов составляет запас медленно пролиферирующих предшественников, которые остаются в красном костном мозге. Их пролиферация может быть ускорена, если возрастет потребность в циркулирующих моноцитах. Время прохождения всех стадий моноцитоидной дифференцировки от СКК до моноцита занимает примерно 55 часов. Моноциты циркулируют в крови в среднем не более 36 часов. Затем они мигрируют в ткани, где увеличиваются в размерах, образуют многочисленные лизосомы и становятся активными фагоцитирующими макрофагами. В крови циркулирует до 5 % моноцитоидных клеток организма, остальные — тканевые макрофаги, образующие единую макрофагальную систему организма. Продолжительность жизни макрофагов может достигать нескольких месяцев. Стимулирующее действие на моноцитоидно-макрофагальный дифферон оказывают факторы: М-КСФ и ГМ-КСФ.

Тромбоцитопоз — процесс образования тромбоцитов в миелоидной ткани. Как уже отмечалось выше, у низших позвоночных тромбоциты — ядерные клетки. У человека и млекопитающих функциональный эквивалент тромбоцитов — кровяные пластинки (тромбопластиды) — небольшие, ограниченные мембраной фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов (от греч. *mégas* — большой, *káryon* — ядро и *kýtos* — клетка). Как и все другие гемальные элементы, они являются потомками СКК.

↑↑
СКК ⇒ КОЕ-ГЭММ ⇒ КОЕ-Мгк ⇒ мегакариобласт ⇒ мегакариоцит
↓↓

Колониеобразующая единица мегакариоцитов (КОЕ-Мгц) претерпевает многократные митотические деления ядра без последующего деления цитоплазмы — *эндомитоз*. Таким образом формируются гигантские полиплоидные клетки, содержащие 8—32-кратный набор хромосом. Размеры клеток соответствуют степени их полиплоидизации.

Первый морфологически распознаваемый предшественник данного ростка — *мегакариобласт*. Это крупная клетка от 15 до 50 мкм в диаметре, имеет бобовидное ядро с множеством едва различимых ядрышек. Базофильная цитоплазма лишена специфических гранул. В результате дальнейшей дифференцировки этих клеток образуются мегакариоты.

Мегакариоты — самые крупные клетки красного костного мозга от 50 до 100 мкм в диаметре, содержащие многолопастное полиплоидное ядро. Дифференцировка цитоплазмы начинается после завершения репликации ДНК. Ранний мегакариотит содержит много мелких округлых азурофильных гранул равномерно распределенных в центре цитоплазмы. В зрелых мегакариотитах эти гранулы распределяются по всей цитоплазме. Но при этом они собраны в небольшие группы, разделенные островками лишенной гранул цитоплазмы.

Весь гигантский объем цитоплазмы зрелого мегакариотита делится на три зоны:

1) *перинуклеарную*, или *околоядерную*, содержащую гранулярный и гладкий ЭПР, аппарат Гольджи, митохондрии и центриоли;

2) *промежточную*, которую называют *демаркационной мембранной системой* (мы подробно опишем ее строение ниже), это самая большая по ширине зона;

3) и небольшую *периферическую*, или *краевую зону*, которая лишена органелл, содержит в значительном количестве элементы цитоскелета и пересечена впячиваниями плазмалеммы, связанными с демаркационной мембранной системой.

Демаркационная мембранная система представляет собой лабиринт, образованный парными мембранами. Как показали электронномикроскопические исследования, эти парные мембраны являются продолжением впячиваний плазмалеммы, которые, удлиняясь и проникая вглубь цитоплазмы, рассекают ее на фрагменты размером 2—4 мкм (будущие тромбоциты). Причем внутри каждого фрагмента расположена группа азурофильных гранул. Парные мембраны отделены друг от друга узким пространством, их называют *демаркационные каналцы пластинок* (от англ. *demarcation* — разграничение).

Мегакариоты образуют длинные лентовидные отростки, называемые *протромбоцитарными псевдоподиями*, которые проникают сквозь стенку соседнего синусоида в его просвет (рис. 59). Такие отростки содержат до 1000 субъединиц, разделенных демаркационными каналцами. Внутри сосуда происходит их фрагментация вдоль демаркационных каналцев, и освобожденные кровяные пластинки оказываются в кровотоке. Один мегакариотит способен образовать до 8000 тромбоцитов. После полного освобождения всех пластинок остается перинуклеарная зона, связанная с ядром. Остатки мегакариотитов фагоцитируют макрофаги.

Полный цикл развития тромбоцитов занимает около 10 суток. Тромбоцитопоз регулируют гуморальные факторы, наиболее значимыми из которых являются *КСФ-Мгц*, стимулирующий пролиферацию КОЕ-Мгц, и *тромбопоэтин*, ускоряющий созревание мегакариотитов. Эти регуляторные факторы поддерживают активность тромбоцитопоза на необходимом для организма уровне и быстро повышают ее в случае кровопотери или при других патологических процессах в организме.

Лимфопоз (лимфоцитопоз) — совокупность процессов образования, дифференцировки и развития лимфоцитов — протекает в миелоидной и лимфоидной тканях и характеризуется поэтапной миграцией лимфоцитов. Как упоминалось выше, лимфоциты, несмотря на морфологическое сходство, являются функционально неоднородным семейством, объединяющим несколько клеточных типов. Распознать типы лимфоцитов можно исключительно иммунологическими приемами маркировки их поверхностных рецепторов.

Все виды лимфоцитов являются потомками СКК, которая дает начало частично детерминированным олигопотентным родоначальным клеткам лимфоидного семейства — КОЕ-Л. КОЕ-Л в свою очередь

дает начало унипотентным родоначальным клеткам трех видов: *про-В-лимфоцитам*, *про-Т-лимфоцитам* (*протимоцитам*) и, возможно, *предшественнику* NK-клеток.

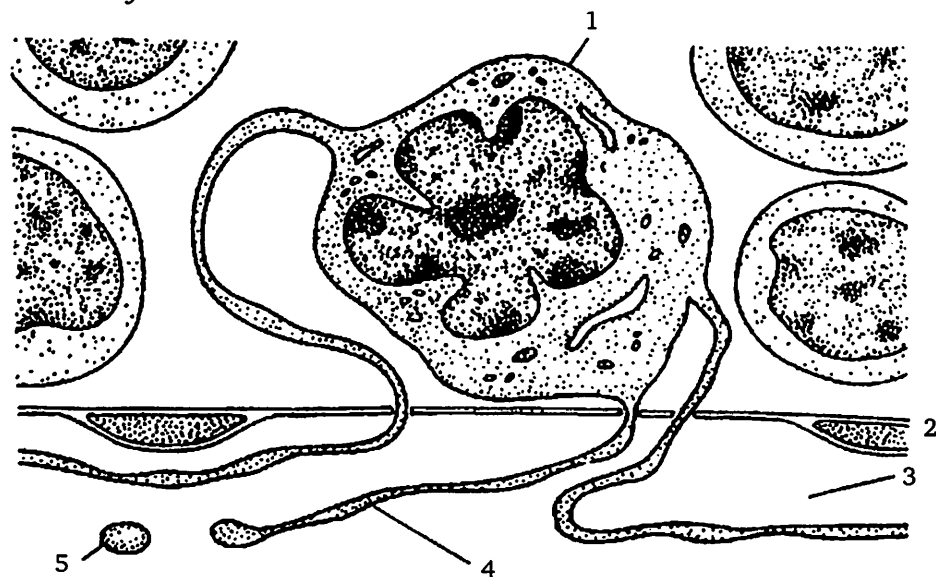


Рис. 59. Образование тромбоцитов
(по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — мегакариоцит в красном костном мозге; 2 — эндотелий; 3 — просвет синусоида; 4 — протромбоцитарная псевдоподия; 5 — тромбоцит

Дальнейшее развитие Т- и В-лимфоцитов связано с их пролиферацией и дифференцировкой и делится на две фазы: *антигеннезависимую* и *антигензависимую*.

Антигеннезависимое развитие лимфоцитов протекает в центральных органах иммунитета — тимусе и красном костном мозге. Оно осуществляется в несколько этапов. Вначале из красного костного мозга в центральные лимфоидные органы мигрируют коммитированные унипотентные предшественники, дочерние клетки которых, пройдя 2—3 деления, превращаются в *пролимфоциты*. Это небольшие клетки с конденсированным хроматином и базофильной цитоплазмой, содержащей азурофильные гранулы. На этой стадии они еще не имеют поверхностных маркеров Т или В-клеточной дифференцировки. Пролимфоциты составляют примерно 30 % ядерных клеток красного костного мозга. Пролимфоциты образуют два типа клеток: *пре-В-клетки* (предшественники В-лимфоцитов) и *пре-Т-клетки* (предшественники Т-лимфоцитов). Пре-Т-клетки мигрируют в тимус, где и разворачивается их дифференцировка и дальнейшее развитие.

У человека и млекопитающих пре-В-клетки остаются в красном костном мозге¹ и претерпевают антигеннезависимую дифференци-

¹ У птиц антигеннезависимое развитие В-лимфоцитов протекает в специализированном органе — *фабрицевой сумке*.

ровку и пролиферацию. В результате образуются В-лимфоциты, способные давать специфический иммунный ответ при встрече с конкретным антигеном. Дифференцированные В-лимфоциты выходят в кровотоки, заселяют периферические иммунные органы: селезенку, лимфоузлы и лимфоидные фолликулы, локализованные в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных и мочеполовых путей. Здесь, в периферических лимфоидных органах, при стимуляции антигенами осуществляется их антигензависимая дифференцировка и пролиферация. В конечном результате образуются короткоживущие плазматические клетки и долгоживущие В-клетки памяти.

Процесс развития стимулированных В-лимфоцитов в плазматические клетки называется *плазмацитогенез*. Он протекает в несколько стадий. Вначале активированный В-лимфоцит приобретает способность к пролиферации и синтезу антител и превращается в *плазмобласт* — крупную клетку с крупным светлым ядром и четкими ядрышками. В его цитоплазме содержатся многочисленные рибосомы, несколько уплотненных цистерн гранулярного ЭПР. Эти клетки многократно делятся, затем теряют способность к пролиферации и превращаются в *плазмочиты* (плазматические клетки).

Ранние плазмочиты (рис. 60) имеют эксцентрично расположенное ядро с характерным распределением гетерохроматина, рисунок которого напоминает расположение спиц в колесе. В ядре часто выявляется крупное ядрышко. Базофильная цитоплазма заполнена большим количеством узких концентрических цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулула. Около ядра хорошо заметна светлая зона цитоплазмы, в которой расположен крупный комплекс Гольджи и клеточный центр. В зрелых плазматических клетках цистерны ЭПР начинают расширяться по мере накопления в них иммуноглобулинов и превращаются в так называемые *тельца Русселя*. Плазматические клетки секретируют большое количество антител, которые проникают в плазму крови и циркулируют во внутренней среде организма, обеспечивая *гуморальный* (от лат. *humor* — жидкость) иммунитет. Продолжительность жизни плазмочитов составляет несколько недель.

Лимфобласты, предшественники Т-клеток (*пре-Т-клетки*), также выходят в кровотоки и переносятся в *тимус*, или вилочковую железу, центральный орган иммунной системы. В корковом веществе тимуса пре-Т-клетки пролиферируют и дифференцируются. В ходе этой дифференцировки они приобретают поверхностные маркеры и специфические рецепторы разных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-киллеров, Т-хелперов, Т-супрессоров). На границе коркового и мозгового вещества тимуса Т-лимфоциты, способные реагировать на собственные антигены (аутоантигены), элиминируются (от англ. *eliminate* — изымать, исключать). Т-лимфоциты, завершившие дифференцировку и прошедшие жесткий отбор на специфичность, поступают в кровь и включаются в рециркуляцию. В периферических лимфоидных органах они проходят антигензависимую пролиферацию и дифференцировку, образуя

Т-эффекторы и Т-клетки памяти, составляющие большую часть рециркулирующих, долгоживущих Т-лимфоцитов.

Таблица 4

Основные гемопоэтические факторы роста

Фактор	Место образования	Клетки-мишени
Стволовых клеток фактор (СКФ, или SCF)		СКК и ее ранние потомки в эмбриогенезе
Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ)	Моноциты, Т-лимфоциты, фибробласты, клетки эндотелия	Олигопотентные предшественники гранулоцитов и макрофагов (КОЕ-ГМ)
Колонiestимулирующий фактор гранулоцитов (Г-КСФ)	Макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия	Клетки-предшественники нейтрофилов и базофилов (КОЕ-ГМ, КОЕ-Нтф, КОЕ-Б)
Колонiestимулирующий фактор макрофагов (М-КСФ)	Макрофаги, фибробласты	Олигопотентная КОЕ-ГМ и монопотентная КОЕ-М, моноциты, макрофаги
Эритропоэтин (Э-КСФ)	Почки, печень	Монопотентные предшественники эритроцитов (КОЕ-Э)
Тромбопоэтин	Печень	КОЕ-Мгц, мегакариоциты
Интерлейкин-1 (монокин), ключевой медиатор воспаления	Моноциты, макрофаги	Т-хелперы, В-лимфоциты, а также макрофаги, натуральные киллеры, нейтрофилы, тучные клетки, базофилы, фибробласты, полипотентные предшественники клеток крови. Разрушает опухолевые клетки
Интерлейкин-2 (ростовой фактор лимфомие-лоидного комплекса)	Т-хелперы	Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги
Интерлейкин-3 (ростовой и дифференцирующий фактор наиболее ранних предшественников кроветворных клеток, мультипотентный КСФ)	Клетки стромы костного мозга, Т-хелперы, Т-киллеры, эпителиальные клетки тимуса	Полипотентные СКК и КОЕ-ГЭММ, клетки-предшественники всех классов (КОЕ-Э, КОЕ-Л, КОЕ-Г, КОЕ-М, КОЕ-Мгц), дифференцирующиеся клетки
Интерлейкин-4 (фактор дифференцировки лимфоцитов)	Т-хелперы, тучные клетки, стромальные клетки костного мозга	В-лимфоциты, Т-лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, фибробласты, натуральные киллеры, костномозговые клетки-предшественники
Интерлейкин-5	Стимулированные Т-хелперы	КОЕ-Эоз, Эозинофилы, В-лимфоциты, Т-киллеры

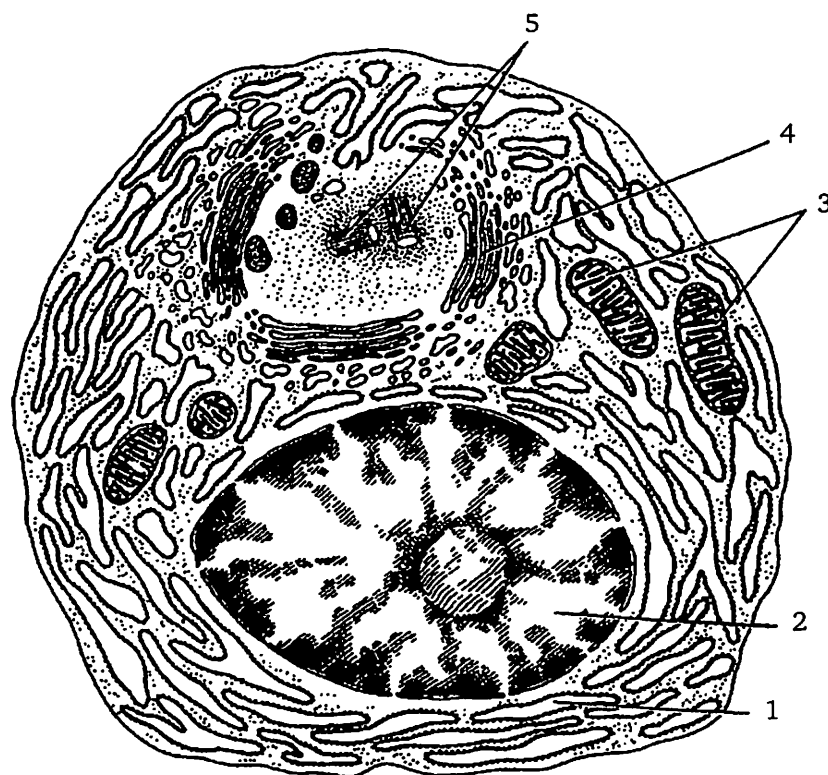


Рис. 60. Плазматическая клетка (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Челышеву, 1997):

1 — гранулярный эндоплазматический ретикулум; 2 — ядро; 3 — митохондрии; 4 — комплекс Гольджи; 5 — центриоли

Регуляция гемопоэза

Образование клеток крови регулируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку СКК и ее потомков, факторы транскрипции, контролирующие экспрессию генов в кроветворных клетках, гормоны и витамины.

Каждый из этих факторов действует на специфические клетки-мишени, ускоряет их пролиферацию и стимулирует функциональную активность зрелых потомков.

Ингибирующие факторы оказывают противоположное действие. Они подавляют пролиферативную активность гемопоэтических клеток. Например, недостаток лейкомию ингибирующего фактора (ЛИФ) является одной из причин лейкемии. В процессе воспаления и отторжения трансплантатов важная роль принадлежит макрофаг ингибирующему фактору (МИФ), который ограничивает миграцию макрофагов и удерживает их в зоне воспаления. Его секретируют активированные Т-лимфоциты.

Фактор	Место образования	Клетки-мишени
Интерлейкин-6 (фактор дифференцировки клеток, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях)	Т-хелперы, моноциты-макрофаги, фибробласты	Цитотоксические Т-клетки, Т-хелперы, В-клетки, КОЕ-ГМ, гранулоциты
Интерлейкин-7	Клетки стромы красного костного мозга	Клетки-предшественники лимфоцитов (КОЕ-Л), пре-В-клетки, пре-т-клетки костного мозга и тимуса
Интерлейкин-8 (активный участник острой воспалительной реакции)	Макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты	Вызывает хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов
Факторы некроза опухолей (ФНО- α и ФНО- β)	Активированные макрофаги, Т-клетки	Опухолевые клетки различного происхождения

Волокнистые соединительные ткани

Волокнистые, или собственно соединительные, ткани широко представлены в организме. Они находятся во всех его частях, поддерживают, связывают, соединяют разные структурные элементы, обеспечивая целостность тканей и органов.

Волокнистые соединительные ткани выполняют комплекс жизненно важных функций.

- **Трофическая функция** — это важнейшая комплексная функция соединительной ткани. Рыхлая волокнистая соединительная ткань располагается по ходу кровеносных и лимфатических сосудов, как говорят, подстилает сосуды. Основное вещество соединительной ткани служит обменной средой, через которую питательные вещества и конечные продукты метаболизма диффундируют между кровью и клетками органов. Разновидность собственно соединительных тканей — белая жировая ткань — запасает жир, а бурая жировая ткань принимает участие в терморегуляции тела новорожденных.

- **Формообразовательная функция** заключается в том, что соединительная ткань формирует капсулы органов, образует *септы*, или перегородки, разделяющие их на функциональные единицы, и организует ложе для гемопоэтических элементов (строму кроветворных органов).

- **Механическая функция** хорошо выражена для плотных соединительных тканей, которые обеспечивают прочность кожи, связок и сухожилий.

- **Защитная функция** состоит в том, что соединительная ткань служит ареной воспалительных и иммунных реакций.

- **Регуляторная (информационная) функция** клеток соединительной ткани заключается в продукции цитокинов.

Соединительные ткани построены из клеток, лежащих в большом объеме *межклеточного вещества*, которое они сами же и производят. Межклеточное вещество, в свою очередь, состоит из прочных *волокон*, погруженных в гелеобразный *матрикс*. Соотношения клеток, волокон и матрикса изменяется в различных видах соединительных тканей, локализованных в разных частях организма. На этих свойствах, а также упорядоченности организации межклеточного вещества основана классификация волокнистых соединительных тканей.

Рыхлая волокнистая соединительная ткань — гистологический тип соединительных тканей, в межклеточном веществе которых умеренное количество волокон свободно переплетаются. Этот тип тканей характеризуется многочисленным и разнообразным клеточным составом.

Плотная волокнистая соединительная ткань отличается преобладанием в межклеточном веществе плотно упакованных волокон в относительно небольшом объеме матрикса, малочисленным и однообразным клеточным составом. В зависимости от характера расположения волокон и их пространственной ориентации этот тип тканей подразделяется на две группы: оформленную и неоформленную плотную волокнистую соединительную ткань. Когда волокна плотно упакованы в параллельные пучки, как в сухожилиях, или переплетаются в одной плоскости, образуя механически прочную пластинку, как в апоневрозах¹, такая ткань называется *плотной оформленной волокнистой соединительной тканью*. Если же волокна плотно переплетены и ориентированы случайным образом, как в сетчатом слое дермы кожи, такая ткань называется *плотной неоформленной волокнистой соединительной тканью*.

Кроме волокнистых соединительных тканей, существуют также **соединительные ткани со специальными свойствами**. Это *ретикулярная ткань*, формирующая строму кроветворных органов; *жировая ткань*, депонирующая жир в качестве запасного энергетического субстрата; *пигментная соединительная ткань*, содержащая большое количество пигментных клеток, кровеносных сосудов и локализованная в радужке и сосудистой оболочке глаза; и *слизистая ткань* с резким преобладанием межклеточного вещества, заполняющая пупочный канатик плода, известная под названием *варманова студня*, благодаря своей высокой гигроскопичности обеспечивает высокое тургорное давление, что препятствует сдавливанию крупных кровеносных сосудов, проходящих по пупочному канатику.

Эмбриональная соединительная ткань, *мезенхима* (рис. 61), является онтогенетическим источником всех клеток тканей внутренней среды. Мезенхимные клетки имеют неправильную форму. Они соединяются друг с другом длинными отростками и формируют рыхлую переплетен-

¹ **Апоневроз** — широкая сухожильная пластинка, посредством которой широкие мышцы прикрепляются к костям или другим тканям. Апоневрозами также называются фасции, расположенные под кожей ладоней, подошв, волосистой части головы.

ную сеть, полости которой заполнены аморфным межклеточным веществом и ретикулиновыми волокнами.

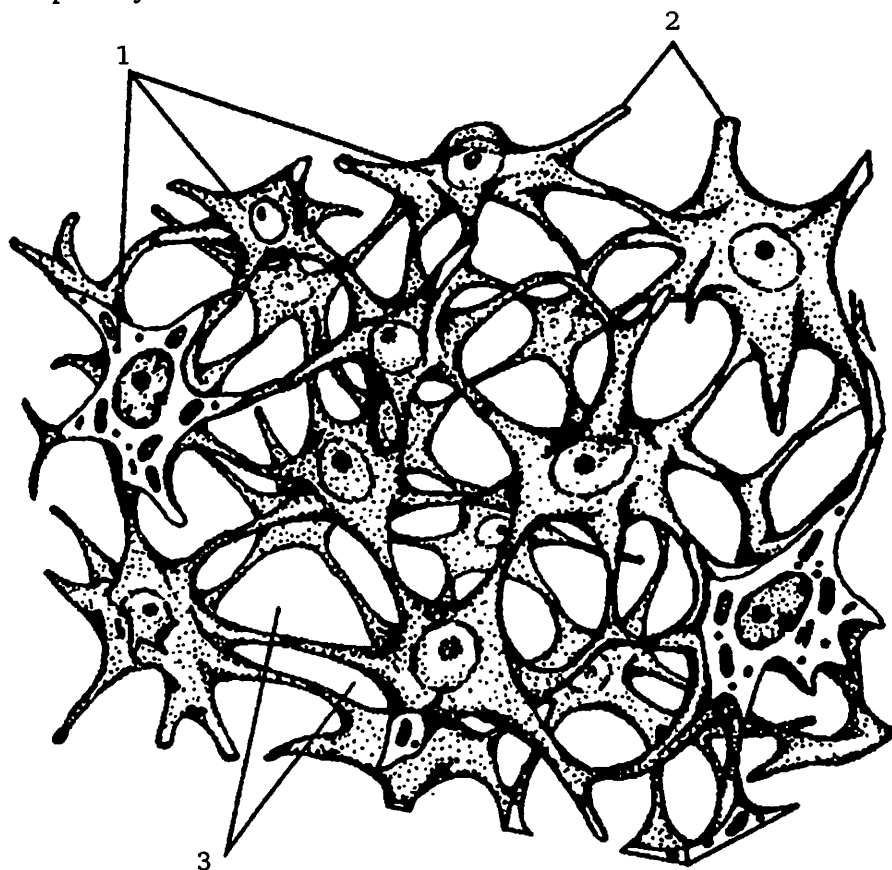


Рис. 61. Мезенхима (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Челышеву, 1997):

1 — мезенхимные клетки; 2 — отростки мезенхимных клеток;
3 — межклеточные пространства

Клетки соединительной ткани

Функционально и морфологически разнообразные многочисленные клетки волокнистой соединительной ткани образуют сложную систему взаимодействующих между собой и с экстраклеточными компонентами элементов, которые можно разделить на две категории:

1. **Фиксированные (оседлые) клетки, или резиденты**, — это относительно стабильные популяции долгоживущих клеток, к ним относятся *фибробласты* (семейство клеток, образующих, поддерживающих и сохраняющих волокнистые структуры и матрикс соединительной ткани); *адипоциты* (жировые клетки), аккумулирующие жир или возвращающие его в кровь, в зависимости от энергетических потребностей организма; и периваскулярные *адвентициальные клетки*, примыкающие к наружной стенке посткапиллярных венул, предположительно особый мезенхимный резерв недифференцированных клеток, которые

при определенных условиях развиваются и дают начало другим клеткам соединительной ткани.

2. **Свободные (блуждающие) клетки, или иммигранты**, — это поступающие из крови, постоянно сменяющиеся, подвижные, блуждающие в матриксе соединительной ткани клетки. Многие из них — относительно короткоживущие. Они непрерывно пополняются из большого пула циркулирующих в крови клеток. Все эти клетки (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки и тучные клетки) являются потомками СКК и выполняют в организме защитные функции. Некоторые авторы считают макрофаги (гистиоциты), плазматические и тучные клетки оседлыми элементами соединительной ткани на том основании, что они находятся в ней постоянно и сохраняют способность к делению.

По **источникам происхождения и развития** клетки волокнистой соединительной ткани объединяют в три группы:

1. **Линия мезаноцитов**, клеток, продуцирующих компоненты межклеточного вещества, которые обеспечивают механические свойства соответствующих тканей. К ним относятся фибробласты, адипоциты, адвентициальные клетки. Они развиваются из особой *стволовой клетки мезаноцитов*, имеющей мезенхимное происхождение. Эта клеточная линия включает не только клетки рыхлой волокнистой соединительной ткани, но и клетки других тканей внутренней среды, обеспечивающие их опорные функции: ретикулярные клетки ретикулярной ткани, хондроциты и остециты скелетных тканей.

2. **Клетки-потомки СКК** — это также мезенхимная линия, которой принадлежат макрофаги (гистиоциты), плазмоциты, тучные клетки и лейкоциты, мигрировавшие из крови.

3. **Клетки нейрального происхождения** — это пигментные клетки, ведущие свою родословную от предшественников, выселяющихся из *нервного гребня* (см. главу 6).

Фибробласты (от лат. *fibra* — волокно и греч. *blastós* — росток) — это наиболее многочисленный и функционально ведущий клеточный тип, ответственный за поддержание структурной целостности волокнистой соединительной ткани.

Они производят различные вещества:

- компоненты межклеточного вещества (коллаген, эластин, фибриллы, гликопротеиды, протеогликаны и др.);
- цитокины, такие как колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (КСФ-ГМ), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (КСФ-Г), колониестимулирующий фактор макрофагов (КСФ-М), интерлейкины ИЛ-3 и ИЛ-7;
- коллагеназы — ферменты, разрушающие коллаген во время перестройки и новообразования соединительной ткани.

При патологических состояниях фибробласты участвуют в закрытии ран, формировании рубцовой ткани и соединительнотканной капсулы вокруг инородного тела.

На обычных гистологических препаратах фибробласты выглядят как удлинённые, отростчатые клетки (рис. 62). Их форма и размеры варьируют в зависимости от степени зрелости, функционального состояния и локализации. Фибробласты простираются вдоль пучков коллагеновых волокон. Они имеют крупное светлое овальное ядро с одним или двумя четко обозначенными ядрышками. Длинные тонкие митохондрии располагаются в основном в перинуклеарном слое цитоплазмы. Эндоплазматический ретикулум скудно выражен в относительно неактивных фибробластах, но интенсивно развит в растущей соединительной ткани. Аппарат Гольджи развит слабо и расположен возле ядра рядом с клеточным центром, от которого радиально расходятся микротрубочки, проникающие в отростки.

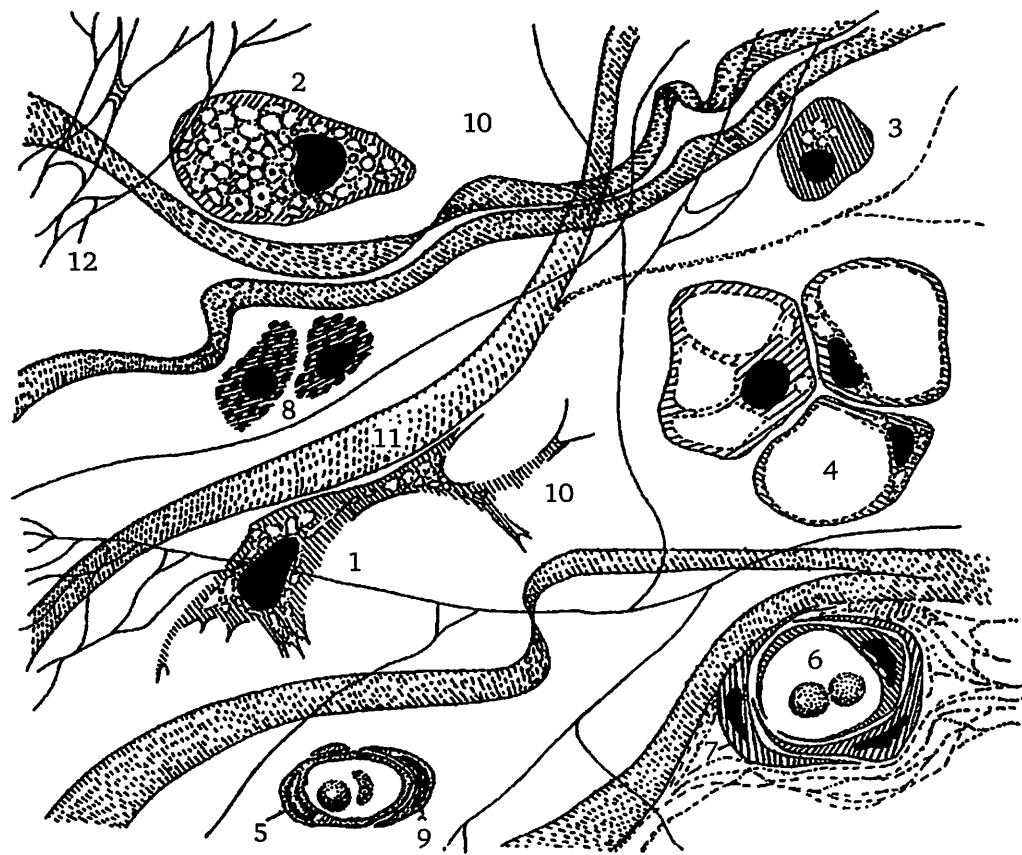


Рис. 62. Клетки и волокна рыхлой соединительной ткани (по Хэму и Кормаку, 1983):

- 1 — фибробласт; 2 — макрофаг; 3 — плазматическая клетка; 4 — жировая клетка; 5 — клетка эндотелия; 6 — кровеносный сосуд; 7 — гладкомышечная клетка; 8 — тучные клетки; 9 — перицит; 10 — аморфное межклеточное вещество; 11 — коллагеновые волокна; 12 — эластические волокна

Все органеллы цитоплазмы концентрируются в ее околоядерной области. Эта часть цитоплазмы получила название *эндоплазма*. Пери-

ферическая часть цитоплазмы, образующая отростки, называется *эктоплазмой*. Объем эктоплазматической части незначителен у молодых фибробластов и увеличивается у зрелых форм.

Под совокупным термином «фибробласт» обычно понимают ряд клеток фибробластической дифференцировки, начинающийся камбиальными, стволовыми элементами и оканчивающийся зрелыми формами с максимально развитой эктоплазмой.

Дефинитивные (конечные) элементы фибробластической линии — *фиброциты* — представляют собой веретеновидные клетки с уплотненным ядром. Немногочисленные цитоплазматические органеллы соответствуют сниженному уровню белкового синтеза: рассеянные цистерны гранулярного ЭПР, немногочисленные митохондрии, слабо выраженный аппарат Гольджи.

В плотной оформленной волокнистой соединительной ткани фиброциты зажаты между параллельно идущими пучками коллагеновых волокон. Они играют важную роль в поддержании тканевой структуры, обеспечивая медленное, но непрерывное обновление компонентов матрикса и волокон. Во время раневой регенерации плотной соединительной ткани фиброциты активируются, приобретают черты строения фибробластов и переходят к активному белковому синтезу.

Эмбриональным источником фибробластической линии клеточной дифференцировки, как упоминалось выше, является мезенхима. Постнатальный источник развития фибробластов окончательно не выяснен. Ряд исследователей рассматривают *адвентициальные клетки*, или *перициты*, в качестве камбиальных элементов фибробластического дифферона.

В настоящее время появились экспериментальные данные о способности СКК давать фибробластическую линию дифференцировки.

Миофибробласты — сократительные клетки, имеющие черты сходства с фибробластами и гладкомышечными клетками, описаны в главе 5.

Жировые клетки (адипоциты, липоциты)

Жировые клетки — фиксированные клетки соединительной ткани, которые синтезируют и запасают большое количество липидов. Существует два вида жировой ткани, отличающихся морфологически, метаболической активностью, кровоснабжением и распределением в организме.

Один из них — хорошо известная *белая жировая ткань*, широко, но неравномерно распространенная в организме, аккумулирует основную массу жира. Белая жировая ткань располагается под кожей (подкожная жировая клетчатка, или *гиподерма*), в сальнике, брыжейке, образует мягкие упругие прослойки между внутренними органами. Зрелые клетки белой жировой ткани содержат крупную одиночную каплю жира и описаны как *унилокулярные* (от лат. *unus* — один, *loculus* — маленькая полость, камера) *адипоциты*. Они образуются

из веретеновидных, отростчатых клеток, в цитоплазме которых вначале формируется несколько изолированных капель липидов. Затем количество липидных капель постепенно увеличивается. Они объединяются в более крупные капли, которые, в конечном счете, сливаются в одну большую липидную каплю. По мере накопления жира эти клетки изменяют форму — становятся округлыми. Их ядро уплотняется и смещается на периферию клетки. Цитоплазма в виде тонкого ободка окружает гигантскую одиночную липидную каплю (рис. 63). Размеры этих клеток достигают 120 мкм в диаметре.

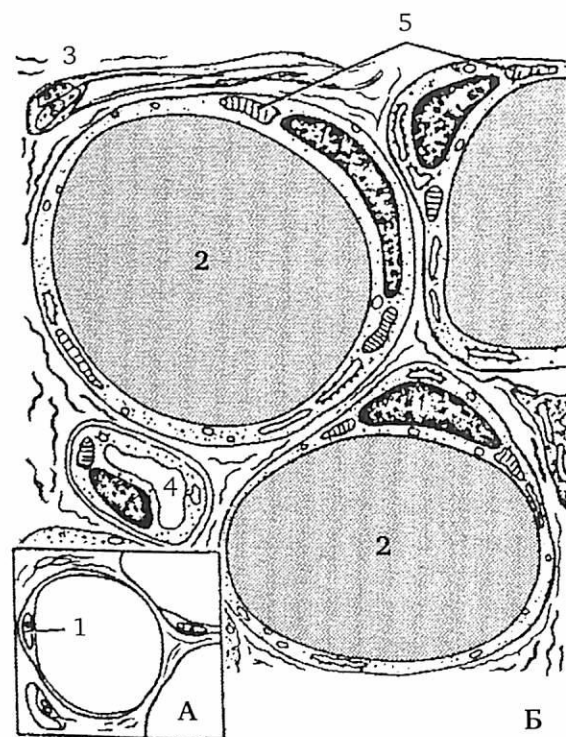


Рис. 63. Строение белой жировой ткани (по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

А — вид ткани в световом микроскопе; Б — ультрамикроскопическое строение:
1 — ядро; 2 — липидная капля; 3 — нервные волокна; 4 — капилляр;
5 — митохондрии

Жировые клетки могут быть либо одиночными, либо располагаются небольшими группами в любом участке рыхлой соединительной ткани. Они имеют тенденцию собираться вдоль мелких кровеносных сосудов. В определенных зонах жировые клетки концентрируются в большом количестве, становятся превалирующим клеточным типом и образуют *жировую ткань*, специализированную для депонирования жира.

Жировая ткань делится тонкими прослойками рыхлой соединительной ткани (септами) на дольки различных размеров. Септы несут многочисленные кровеносные и лимфатические капилляры. Внутри долек

жировые клетки плотно прилегают друг к другу. Каждая гигантская жировая клетка поддерживается тонкой сетью ретикулиновых волокон.

Жировая ткань аккумулирует жир во время всасывания пищи и обеспечивает выход жирных кислот в кровь во время голодания. Таким образом, жировая ткань регулирует снабжение организма энергетическими ресурсами. Во время голодания белая жировая ткань быстро теряет запасы жира, при этом адипоциты приобретают звездчатую или веретеновидную форму.

При окислении жиров выделяется не только энергия, но и высвобождается большое количество воды. Поэтому жировая ткань играет роль депо воды. У морских млекопитающих толстый слой подкожной жировой ткани выполняет также теплоизоляционную функцию. Например, китовый жир резко снижает потери тепла в холодной воде, в которой обитают эти животные.

Другой вид — *бурая жировая ткань* — имеется у человека и большинства млекопитающих. Этот вид жировой ткани хорошо выражен в раннем постнатальном онтогенезе и у взрослых млекопитающих, впадающих в зимнюю спячку. Регуляция температуры тела является основной функцией бурой жировой ткани.

Бурая жировая ткань состоит из *мультилокулярных*, или *многокапельных*, адипоцитов, содержащих многочисленные капли жира и огромное количество митохондрий (рис. 64). Характерный бурый цвет клеткам придают железосодержащие ферменты митохондрий. Окислительная способность мультилокулярных клеток примерно в 20 раз выше, чем унилокулярных клеток белой жировой ткани. Кровеносные капилляры образуют густую сеть вокруг каждого адипоцита. При понижении температуры окружающей среды повышается активность окислительных процессов в клетках бурой жировой ткани. За счет выделяющейся при этом тепловой энергии повышается температура крови, протекающей по многочисленным капиллярам бурой жировой ткани. С током крови тепло распространяется по всему телу. Терморегуляторную функцию этой ткани контролирует симпатическая нервная система и эндокринная система (адреналин, норадреналин).

У новорожденных детей бурая жировая ткань составляет 2 % массы тела и располагается в области шеи, лопаток, за грудиной, вдоль позвоночника и между мышцами. У взрослых людей ограниченные участки бурой жировой ткани находятся в средостении, вдоль аорты, воротах почек, заднем треугольнике шеи, внутрибрюшинно вдоль позвоночника. Бурая жировая ткань человека сохраняет мультилокулярную структуру клеток только у новорожденных и маленьких детей. В ходе дальнейшего развития и роста организма в клетках бурой жировой ткани мелкие липидные капли объединяются. В конечном итоге образуется одна крупная капля. В результате эти клетки становятся неотличимыми от унилокулярных клеток белой жировой ткани. При голода-

нии бурая жировая ткань изменяется в значительно меньшей степени, чем белая.

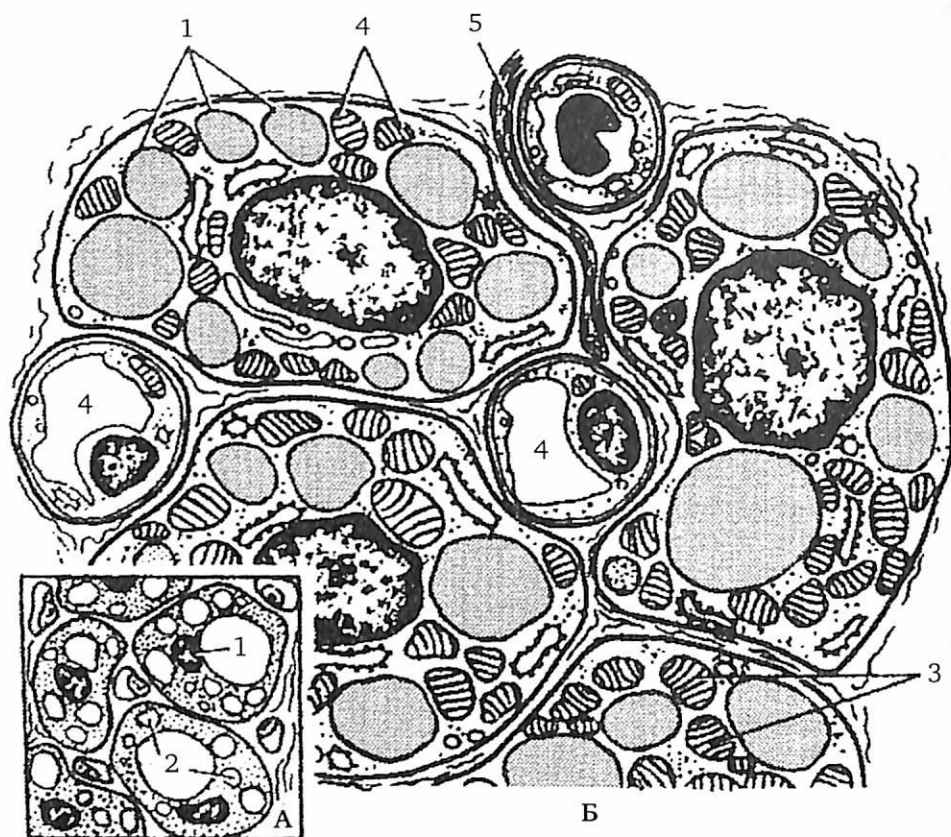


Рис. 64. Строение бурой жировой ткани (по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

А — вид ткани в световом микроскопе; Б — электронномикроскопическое строение: 1 — ядро; 2 — мелкие жировые капли; 3 — митохондрии; 4 — капилляр; 5 — нервное волокно

Гистогенез жировой ткани изучен недостаточно полно. Известно, что жировые клетки развиваются из предшественников — *липобластов*, которые дифференцируются из клеток мезенхимы. Развитие жировой ткани в определенных зонах и ее отсутствие в других зависят от различного количества предшественников. Предполагают, что мезенхимные клетки в эмбриогенезе образуют два типа липобластов. Один из них дает линию унилокулярных клеток белой жировой ткани, другой — линию мультилокулярных клеток бурой жировой ткани. На определенном этапе онтогенеза клетки этих двух линий дифференцировки становятся морфологически неотличимыми, но при патологических процессах они ведут себя по-разному. Так, при истощении организма, дистрофиях и в опухолях клетки бурой жировой ткани восстанавливают свою изначальную мультилокулярную структуру.

Макрофаги (гистиоциты)

Макрофаги¹ (от греч. *makros* — большой и *phagos* — пожиратель) — активно фагоцитирующие клетки, в большом количестве и повсеместно присутствующие в соединительной ткани. Они участвуют в поддержании нормального состояния соединительной ткани, фагоцитируют погибшие клетки, тканевые обломки, денатурированные белки и различного происхождения чужеродный материал. Макрофаги способны перемещаться в организме. Они образуются в результате дифференцировки моноцитов, мигрирующих в ткани из кровеносного русла.

В неактивном состоянии макрофаги имеют веретеновидную или звездчатую форму, своими отростками они прикрепляются к коллагеновым фибриллам. Активированные макрофаги приобретают подвижность и заметные признаки фагоцитоза — многочисленные фагосомы (рис. 65). Макрофаги отличаются от фибробластов меньшими размерами и более темной окраской ядра. Ядра макрофагов имеют бобовидную, округлую или неправильную форму. Обычно ядро макрофага имеет характерное углубление. Цитоплазма содержит лизосомы, митохондрии, аппарат Гольджи, гранулярный эндоплазматический ретикулум, свободные рибосомы и различные мембранные пузырьки. В активированных макрофагах объем гранулярного ЭПР и количество лизосом увеличиваются.

У активированных макрофагов четко выделяется примембранное пространство (клеточная периферия), которое обеспечивает клетке способность к фагоцитозу, экзоцитозу и амебоидному движению. Непосредственно под плазматической мембраной располагается сеть актиновых микрофиламентов и микротрубочек. Активная поверхность клетки образует различной формы псевдоподии и микровыросты.

На поверхности плазматической мембраны макрофагов расположены различные рецепторы к иммуноглобулинам, белкам комплемента, антигенам, гормонам, различным регуляторным факторам (фактор хемотаксиса макрофагов, фактор активации макрофагов, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, факторы, выделяемые бактериями, и др.).

Как описано выше, макрофаги участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, процессах регенерации тканей, регуляции гемопоза и функциональной активности клеток крови. Активированные макрофаги синтезируют и выделяют во внеклеточную среду более шестидесяти различных регуляторных факторов, таких как *медиаторы воспаления*; *фактор активации тромбоцитов*; α -*интерферон*, блокирующий размножение вирусов; различные *цитокины* (см. таблицу 4), *фактор роста фибробластов*; ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, необходимые для реорганизации соединительной ткани к процесса заживления ран.

¹ Термин «макрофаг» был введен И. И. Мечниковым в 1892 году.

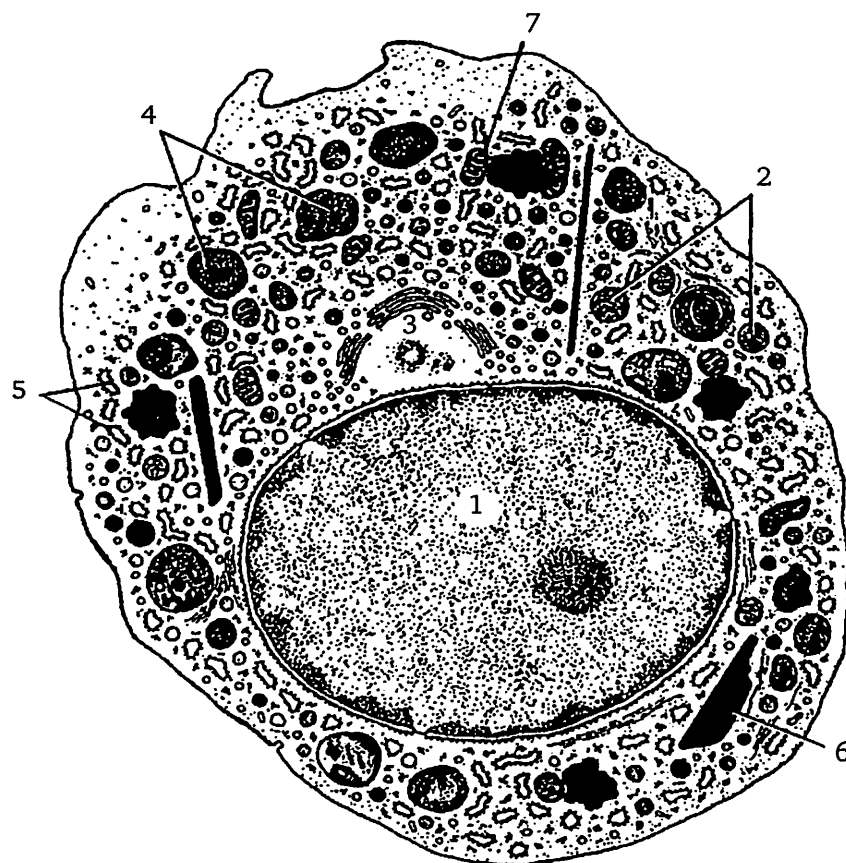


Рис. 65. Макрофаг (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — ядро; 2 — лизосомы; 3 — аппарат Гольджи; 4 — фагосомы; 5 — цистерны гранулярного ЭПР; 6 — включения; 7 — митохондрии

Фагоцитоз является основной, но не единственной функцией макрофагов. Различают неспецифический и специфический фагоцитоз. *Неспецифический фагоцитоз* характерен для альвеолярных (легочных) макрофагов, захватывающих частицы пыли, сажи и т. д. *Специфический фагоцитоз* осуществляется при участии системы комплемента (см. выше). Иммуноглобулины и белки комплемента, растворенные в плазме крови и тканевой жидкости, окружают внедрившиеся в ткани бактерии и делают их доступными для фагоцитоза. Макрофаги на своей поверхности несут рецепторы к этим белкам, которые имеют объединяющее название *опсонины* (от греч. *orson* — лакомство, т. е. облегчающие фагоцитоз). Макрофаг захватывает опсонизированные бактерии и образует фагосомы. Лизосомы макрофагов содержат лизоцим, разрушающий бактериальную стенку, и гидролитические ферменты, обеспечивающие полное внутриклеточное переваривание бактерий.

В инфицированных зонах макрофаги проявляют бактерицидную активность, секретирова содержимое лизосом. Помимо этого, макрофаги оказывают противоопухолевое действие, выделяя фактор некроза опу-

холей (ФНО) и оказывая прямое цитотоксическое действие на трансформированные клетки.

И. И. Мечников обосновал целесообразность объединения фагоцитов в единую систему, которую он назвал *макрофагической*. В настоящее время широко используется название — *система мононуклеарных фагоцитов* (СМФ), которая включает макрофаги кроветворных органов, печени (Купферовские клетки), брюшной и плевральной полостей (перитонеальные и плевральные макрофаги), стенок альвеол (легочные макрофаги); клетки Лангерганса (внутриэпидермальные макрофаги); клетки Хофбауэра (макрофаги ворсин плаценты); остеокласты костной ткани и гигантские клетки инородных тел. Два последних вида макрофагов СМФ являются многоядерными клетками, в связи с этим термин «система мононуклеарных фагоцитов» является недостаточно точным.

Для объединения клеток позвоночных животных и человека, способных к фагоцитозу, используют также понятие *ретикулоэндотелиальная система* (РЭС). К РЭС, помимо макрофагов — потомков СКК, также относят ретикулярные клетки и эндотелий синусоидов.

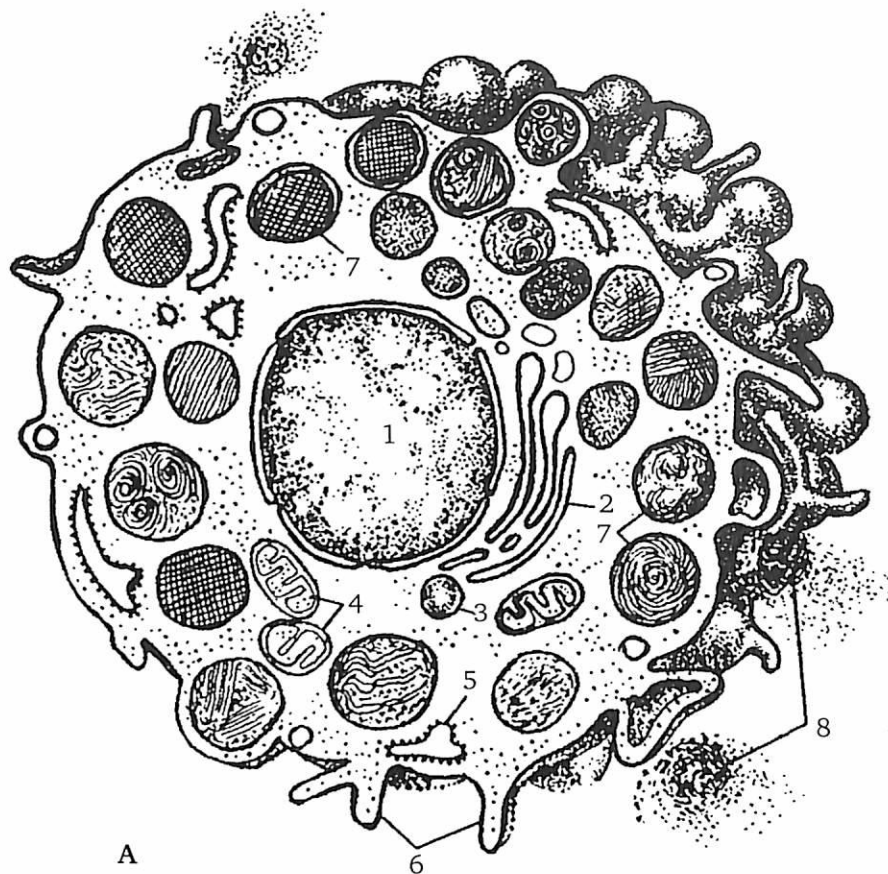
Тучные клетки (лаброциты, мастоциты)

Это самые крупные клетки соединительной ткани (рис. 66). Они достигают 20—30 мкм в диаметре. На окрашенных толуидиновым синим препаратах тучные клетки легко идентифицируются благодаря наличию в цитоплазме интенсивно окрашивающихся базофильных гранул, которые нередко экранируют ядра.

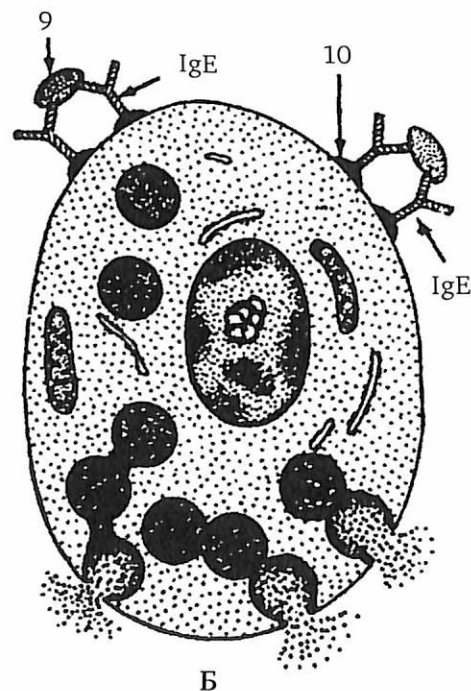
Термин *тучные клетки* ввел в 1877 году немецкий ученый Пауль Эрлих, наблюдая в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани клетки, цитоплазма которых была буквально забита гранулами. Некоторое время исследователь ошибочно считал, что гранулы тучных клеток содержат запасы питательных веществ. Поэтому возникло и другое название этих клеток — *лаброциты* (от греч. *labros* — жадный и *kytos* — клетка).

Тучные клетки содержат крупное округлой формы ядро со слабо конденсированным хроматином. На электронных микрофотографиях в их цитоплазме помимо гранул видны короткие профили гранулярного ЭПР, отдельные митохондрии и несколько небольших цистерн аппарата Гольджи.

Цитоплазматические гранулы тучных клеток человека различной структуры и плотности иногда содержат цилиндрические включения, похожие на завиток. На поперечном срезе видна их пластинчатая структура. Причем в этих гранулах толщина концентрических пластинок равна ширине липидного бислоя. В других цитоплазматических гранулах плотный матрикс окружает более светлую центральную область, имеющую параллельно исчерченную структуру. Значение этих морфологических различий пока непонятно.



A



Б

Рис. 66. Тучная клетка:

А — схема строения
(по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной,
1999):

- 1 — ядро; 2 — аппарат Гольджи;
- 3 — лизосома; 4 — митохондрии;
- 5 — гранулярный ЭПР; 6 —
- микроворсинки; 7 — гетерогенные
- гранулы; 8 — выведение содержимого
- гранул во внеклеточную среду.

Б — Схема дегрануляции тучной

клетки (по Don W. Fawcett, 1997):

- 9 — антиген; 10 — рецептор к IgE

Тучные клетки синтезируют и накапливают в своих гранулах разнообразные биологически активные вещества, медиаторы и ферменты. Интенсивное метакроматическое окрашивание гранул обусловлено содержанием *гепарина*¹, который составляет 30 % их содержимого. Другим важнейшим и обязательным компонентом гранул тучных клеток является *гистамин*², он составляет приблизительно 10 % их содержимого.

Тучные клетки служат основным хранилищем гепарина и гистамина в тканях. Кроме этих веществ, лаброциты синтезируют и накапливают в гранулах фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор хемотаксиса нейтрофилов и нейтральные ферменты, которые участвуют в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса, например, *трипсазу* и *химазу*.

Тучные клетки располагаются в соединительной ткани по ходу мелких кровеносных сосудов, в зонах возможного проникновения антигенов из кровяного русла. Особенно много их в соединительной ткани под эпителием дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, в матке и молочной железе.

Основная функция тучных клеток — участие в воспалительных и аллергических реакциях. Эти клетки выполняют роль часовых, которые распознают чужеродные белки и быстро инициируют локальный иммунный ответ. В результате активации тучные клетки быстро выбрасывают во внеклеточную среду накопленные в их гранулах медиаторы воспаления. Следом высвобождаются цитокины, которые привлекают к участию в защитной реакции другие клетки (нейтрофилы, эозинофилы).

Экзоцитоз гранул тучных клеток протекает необычным образом. При этом не происходит слияния мембран индивидуальных гранул с плазмалеммой. Несколько гранул цепочкой сливаются друг с другом, а с плазмалеммой сливается мембрана ближайшей гранулы из этой группы. Таким образом, внутри клетки образуются ограниченные мембраной каналы, обеспечивающие массированное выведение продуктов во внеклеточную среду. Этот процесс получил название *сложный экзоцитоз* (рис. 66, Б).

Активация тучных клеток и быстро следующая за этим дегрануляция (выброс во внеклеточную среду содержимого гранул) происходят при взаимодействии их поверхностных рецепторов с иммуноглобули-

¹ *Гепарин* — сульфатированный гликозаминогликан, естественный мощный антикоагулянт, предупреждает агглютинацию тромбоцитов и образование тромбов, подавляет сокращения гладкомышечных клеток, уменьшает проницаемость межклеточного вещества, оказывает противовоспалительное действие.

² *Гистамин* — важнейший медиатор воспаления и немедленных аллергических реакций (аллергический ринит, некоторые формы астмы, анафилактический шок), вызывает сокращение гладкомышечных клеток бронхов и бронхиол, оказывает быстрое сосудорасширяющее действие на капилляры и венулы, повышает их проницаемость и выход плазмы в ткани, что вызывает локальные отеки. Гистамин действует как антагонист гепарина. Необходимо отметить, что гистамин обнаружен не только в тучных клетках. В меньшем количестве его содержат базофилы крови и тромбоциты.

нами класса IgE. IgE образуются в организме в ответ на проникновение некоторых антигенов, называемых *аллергенами*.

«Разгруженные», освободившиеся от накопленных продуктов тучные клетки через некоторое время восстанавливают свои гранулы.

Тучные клетки являются потомками СКК. Их предшественники образуются в красном костном мозге. Окончательную дифференцировку они проходят в соединительной ткани. Процессы митотического деления тучных клеток в тканях наблюдаются крайне редко.

Тучные клетки также называют *тканевыми базофилами*, однако это название вряд ли следует считать удачным. Тучные клетки действительно имеют морфологическое сходство с базофилами крови, однако отличаются от последних функционально.

Плазматические клетки (плазмоциты)

Плазматические клетки (рис. 60) образуются в результате антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов и являются основными продуцентами антител (иммуноглобулинов).

В настоящее время в зависимости от молекулярной структуры и выполняемых функций выделяют пять классов иммуноглобулинов.

IgA — многочисленный класс иммуноглобулинов, которые характерны для различных секретов. Антитела класса IgA содержатся в слюне, пищеварительных соках, слезной жидкости, молоке, слизистых секретах. Они обеспечивают первую линию защиты от чужеродных веществ. IgA не связывают комплемент и не обладают бактерицидной активностью, но они играют важную роль в нейтрализации бактериальных токсинов и особенно активны против вирусов. IgA содержится в молозиве, чем обеспечивает иммунитет новорожденных.

IgD — малочисленный класс иммуноглобулинов, биологическая роль которого пока не установлена, возможно, его функции связаны с регуляцией иммунного ответа.

IgE специфически взаимодействуют с поверхностными рецепторами тучных клеток и базофилов, служат посредниками при аллергических реакциях.

IgG — преобладающий класс антител, составляет около 75 % общего числа иммуноглобулинов. Антитела этого класса являются относительно долгоживущими. Они защищают организм от бактерий, вирусов и токсинов, принимают участие в отторжении трансплантатов и противоопухолевой защите. Только иммуноглобулины этого класса способны проникать через плацентарный барьер и обеспечивать передачу пассивного иммунитета от матери к плоду.

IgM появляются первыми в процессе гуморального иммунного ответа. Они принимают участие в фиксации комплемента, служат посредниками в цитотоксических реакциях. Антитела этого класса первыми появляются в фило- и онтогенезе.

Плазматические клетки широко распространены в соединительной ткани. Их строение и происхождение рассмотрено выше.

Нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты

Эти клетки в значительном количестве присутствуют в нормальной рыхлой соединительной ткани. Их строение и функции описаны выше.

Перициты (периваскулярные клетки)

Функции перицитов четко не установлены. Эти клетки впервые описал в конце прошлого века Феликс Маршан, он дал им название *адвентициальные клетки* (от лат. *adventicius* — внешний), поскольку они примыкают снаружи к мелким кровеносным сосудам. Несколько позже Александр Максимов высказал предположение, что в постнатальном онтогенезе в организме сохраняются *недифференцированные мезенхимные клетки*, тесно связанные с капиллярами и способные развиваться в клетки тканей внутренней среды, клетки эндотелия кровеносных капилляров и гладкомышечные клетки. На сегодняшний день эта точка зрения считается наиболее приемлемой.

Перициты имеют округлое ядро с небольшими углублениями и обычный набор цитоплазматических органелл, характерный для недифференцированных клеток.

В настоящее время ряд авторов рассматривают перициты и адвентициальные клетки как две самостоятельные клеточные популяции.

Матрикс (основное вещество, или аморфный компонент)

Это бесцветное, прозрачное вещество, имеющее консистенцию высокогидратированного геля, которое заполняет все пространство между клетками и волокнами соединительной ткани. Основные компоненты матрикса — это гликозаминогликаны, протеоглики и гликопротеины. Их молекулы прочно связаны с волокнами и взаимодействуют с клетками соединительной ткани.

Гликозаминогликаны — основные полисахариды матрикса, отрицательно заряженные (кислые) соединения. Их крупные молекулы являются длинными линейными полимерами, построенными из повторяющихся дисахаридных субъединиц.

Различают пять разновидностей гликозаминогликанов:

1) хондроитинсульфат — сильносульфатированные молекулы, в большом количестве присутствующие в кости, хряще, коже и роговице глаза;

2) кератансульфат и 3) дерматансульфат — в различной степени сульфатированные молекулы, содержатся в сухожилиях, стенке кровеносных сосудов, соединительной ткани легких;

4) гепарансульфат входит в состав базальных мембран, родственный ему гепаринсульфат (гепарин) — мощный естественный антикоагулянт;

5) гиалуроновая кислота, в отличие от других гликозаминогликанов, не содержит сульфатных групп. Эти очень длинные молекулы включают до 5000 дисахаридных субъединиц и достигают 2,5 мкм в длину. Гиалуроновая кислота не образует ковалентных связей с белками, пре-

обладает в рыхлой соединительной ткани, коже, хряще и стекловидном теле.

Важнейшее свойство гликозаминогликанов — это способность связывать большое количество молекул воды и ионов, что обеспечивает вязкость матрикса. Гелеобразная структура основного вещества не препятствует свободной диффузии метаболитов, но является серьезным препятствием для распространения бактерий, попавших в ткань. Некоторые бактерии способны преодолевать это препятствие. Они синтезируют фермент гиалуронидазу, который деполимеризует гиалуроновую кислоту, чем облегчает их распространение.

Протеогликаны — крупные макромолекулярные комплексы, основу которых составляет белковая матрица. С белковым стержнем ковалентно связаны сульфатированные гликозаминогликаны.

Протеогликаны, нековалентно связанные с гиалуроновой кислотой, формируют трехмерную молекулярную основу матрикса (рис. 67).

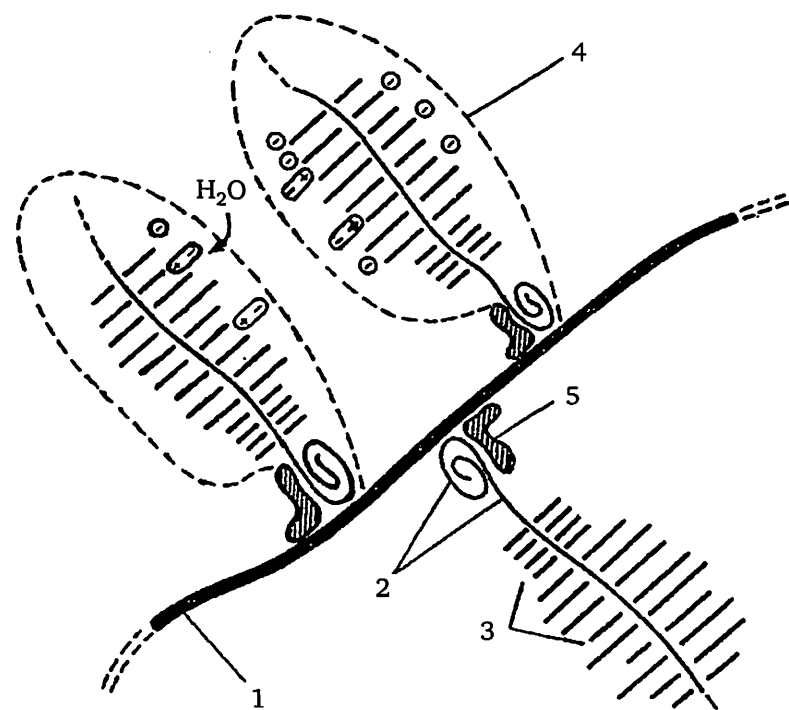


Рис. 67. Молекулярная организация аморфного вещества соединительной ткани (по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

1 — гиалуроновая кислота; 2 — белковая матрица протеогликана; 3 — гликозаминогликаны; 4 — протеогликан; 5 — связующий белок

Гликопротеины — третья важная группа молекул основного вещества соединительной ткани, в которую входят фибронектин, тромбоспондин, ламинин и др. Гликопротеины обеспечивают связь между клетками и компонентами внеклеточного матрикса, волокнами и гликозаминогликанами.

Волокна

Различают три вида волокон соединительной ткани: коллагеновые, эластические и ретикулярные.

Коллагеновые волокна — преобладающий тип волокон, очень прочных и малорастяжимых. Они выполняют опорную функцию, образуя волокнистую основу ткани. В рыхлой соединительной ткани эти волокна ориентированы случайным образом.

В воде коллагеновые волокна набухают, их толщина увеличивается, а длина сокращается. При длительном нагревании в воде и органических растворителях коллаген (греч. kolla — клей) преобразуется в клейкое вещество — желатин.

Коллагеновые волокна имеют довольно сложное строение. Выделяют несколько уровней их организации.

- **Молекулярный уровень:** молекулы проколлагена (280 нм длиной и 1,4 нм в диаметре) образуют коллагенсинтезирующие клетки тканей внутренней среды (фибробласты, хондробласты, остеобласты и гладкомышечные клетки). Каждая молекула проколлагена построена из трех полипептидных цепей (две α -1-цепи и одна α -2-цепь). Вместе они образуют тройную правозакрученную спираль. Синтез α -цепей осуществляется в гранулярном ЭПР, их модификация и сборка молекул проколлагена завершаются в аппарате Гольджи. Молекулы проколлагена накапливаются в секреторных гранулах и выделяются во внеклеточный матрикс.

Во внеклеточной среде фермент проколлагеновая пептидаза отщепляет концевые участки от молекул проколлагена и превращает их в молекулы тропоколлагена (рис. 68, А).

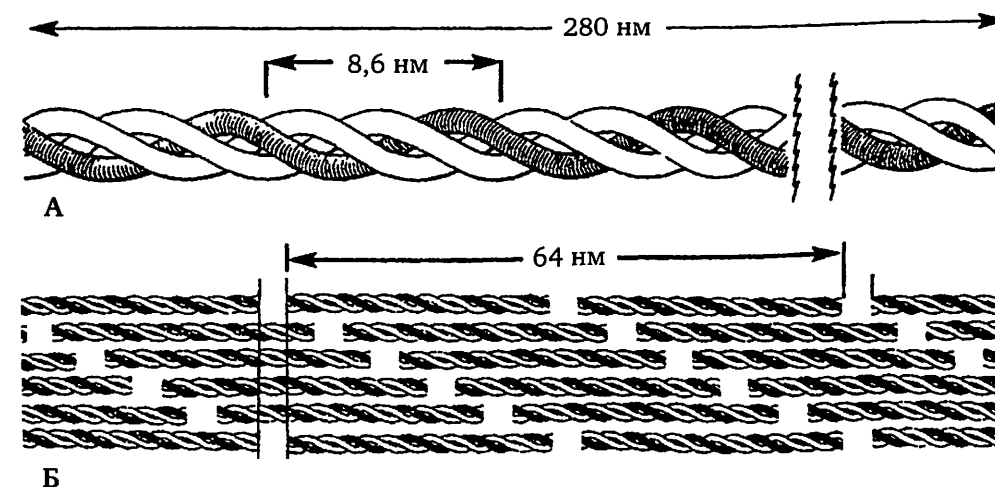


Рис. 68. Строение микрофибриллы коллагена I типа (по Don W. Fawcett, 1997):

А — молекула тропоколлагена, состоящая из двух α -1-цепей и одной α -2-цепи, образующих вместе тройную правозакрученную спираль; Б — коллагеновая микрофибрилла

- **Надмолекулярный уровень:** микрофибриллы коллагена (рис. 68, Б) образуются путем сборки субъединиц, которыми являются молекулы тропоколлагена. Субъединицы выстраиваются линейно друг за другом таким образом, что головной конец каждой молекулы тропоколлагена присоединяется к хвостовому концу предыдущей молекулы. При этом между ними остаются короткие интервалы. Пять-шесть собранных таким образом длинных цепочек при помощи боковых водородных связей объединяются в небольшие пучки — микрофибриллы. При сборке поперечные связи образуются таким образом, что каждая молекула тропоколлагена одной цепи смещена относительно молекулы тропоколлагена соседней цепи на четверть ее длины. Интервалы между молекулами тропоколлагена в наружном слое будут заметны на электронных микрофотографиях в виде темных поперечных полос, повторяющихся через каждые 64 нм. Средний диаметр микрофибриллы составляет 5 нм.

- **Фибриллярный уровень** — это третий уровень организации коллагенового волокна. Микрофибриллы, связанные друг с другом гликозаминогликанами, формируют *коллагеновые фибриллы*. Их толщина составляет в среднем 50—90 нм.

- **Коллагеновые волокна** (диаметр 1—10 мкм) образуются в результате агрегации коллагеновых фибрилл. В этом процессе участвуют гликозаминогликаны. Количество фибрилл в одном волокне варьирует от нескольких штук до нескольких десятков.

Коллагеновые волокна могут собираться в пучки, толщина которых достигает 150 мкм.

В настоящее время известно более двадцати типов коллагена, отличающихся аминокислотным составом, структурой и тканевой принадлежностью. Типы I, II, III и V встречаются особенно часто. Зоны локализации наиболее изученных типов коллагена в организме приводятся в таблице 5.

Таблица 5

Распределение коллагена в тканях и органах

Тип	Ткани и органы
I	Кожа, сухожилия, кость, артерии, печень, роговица глаза, склера, плацента, дентин, опухоли различного происхождения
II	Гиалиновый и волокнистый хрящ, роговица глаза, стекловидное тело
III	Хорион, амнион, дерма кожи плода, матка, легкие, артерии, ретикулиновые волокна печени и гемопозитических органов
IV	Базальные мембраны эпителиев, капсула хрусталика
V	Хорион, амнион, плацента, кожа, эндомиций, перимизий, опухоли мышечной ткани
VI	Кровеносные сосуды, связки кожи, матка, легкие, почки
VII	Кожа, пищевод, роговица глаза, амнион

Окончание табл. 5

Тип	Ткани и органы
VIII	Культуральная среда эндотелия, астроцитов
IX	Хрящ, межпозвоночные диски, стекловидное тело
X	Хрящ
XI	Хрящ, межпозвоночные диски, стекловидное тело

Ретикулярные волокна — это тонкие нити, диаметр которых составляет 0,5—2 мкм. Они образуют трехмерную сеть, благодаря чему и получили свое название. Ретикулярные волокна состоят из коллагена III типа, связанного с протеогликанами и гликопротеинами. Компоненты ретикулярных волокон синтезируют ретикулярные клетки стромы гемопозитических органов, а также гладкомышечные клетки. Ретикулярные волокна обнаруживаются не только в кроветворных органах. В печени они образуют тонкий поддерживающий каркас для секреторных клеток. Кроме того, они располагаются в рыхлой соединительной ткани, ассоциированной с капиллярами, нервными и мышечными волокнами.

Эластические волокна обеспечивают эластичность соединительной ткани. Они легко растяжимы, но уступают коллагеновым волокнам в прочности.

Эластические волокна устроены достаточно сложно. Они состоят из двух компонентов (рис. 69):

- *эластина*, вещества, имеющего свойства резины и образующего внутреннюю часть волокна, его сердцевину (кор);
- *фибрилина*, образующего периферический каркас эластического волокна.

Эластин образуется в результате полимеризации предшественника — *проэластина*, глобулярных белковых молекул весом 70000 D. Субъединицы проэластина и фибриллина синтезируют и секретируют во внеклеточную среду фибробласты и гладкомышечные клетки. Полимеризация проэластина идет экстрацеллюлярно (в матриксе). Молекулы фибриллина собираются в длинные фибриллы и обертывают эластиновый кор снаружи.

Эластические волокна растягиваются, увеличивая при этом свою длину в полтора раза, и быстро возвращаются к первоначальной длине, когда напряжение уменьшается. Если эластическое волокно разрывается, его концы быстро сокращаются и свертываются кольцом.

Наибольшее количество эластических волокон содержит соединительная ткань органов, испытывающих внутренние и внешние нагрузки, например альвеолярные септы легких.

В большом количестве эластические волокна входят в состав оболочек кровеносных сосудов. Эластин формирует тонкие мембранные листы, *эластические мембраны*, которые являются обязательным компонентом оболочек артериальных сосудов. В стенках крупных артерий

(артерий эластического типа) содержатся комплексы эластических *окончатых мембран*. Стенка аорты, самого крупного сосуда, проводящего кровь от сердца, растягивается при каждом сокращении (систоле) желудочков и возвращается в исходное положение во время диастолы. Ее эластичность обеспечивают эластические мембраны. Их количество в средней оболочке аорты огромно: они образуют до 50—70 циркулярных слоев.

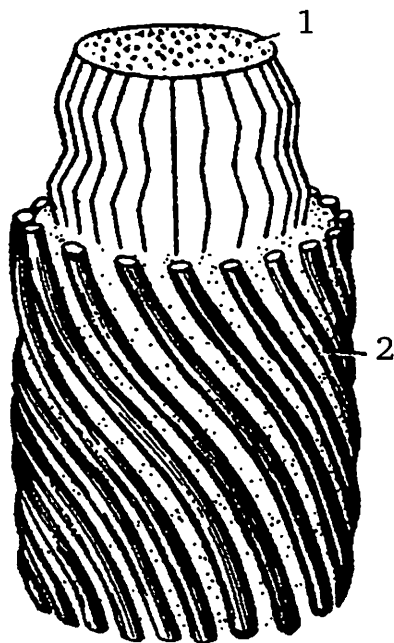


Рис. 69. Схема строения эластического волокна (по Ю. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

1 — эластиновый кор; 2 — нити фибриллина. Пояснения в тексте

Скелетные ткани

Скелетные ткани — это разновидность тканей внутренней среды с выраженной опорной и механической функциями. Это обусловлено особой молекулярной организацией межклеточного вещества. Прочный межклеточный матрикс служит опорой скелета и обеспечивает поддержание собственного веса тела. Кроме того, матрикс хряща обеспечивает идеально гладкую поверхность суставов.

Помимо своей основной *структурной функции*, скелетные ткани принимают участие в *обмене веществ*. Костный матрикс выступает в качестве депо кальция и фосфора в организме.

Клетки скелетных тканей продуцируют межклеточный матрикс, в котором сами же и располагаются, контролируют его состав и поддерживают функциональное состояние. Они обеспечивают регенерацию тканей при повреждениях.

К скелетным тканям относятся хрящевые и костная ткани.

Хрящевые ткани

Хрящевые ткани — это достаточно плотные и упругие ткани, способные выдерживать значительные нагрузки, однако меньшие, чем кость. Твердость и упругость хрящевой ткани обеспечена вязкостью и эластичностью матрикса. Эти свойства сохраняются и во время быстрого роста хряща, что делает его идеальным скелетным материалом в период эмбрионального развития.

В раннем онтогенезе большая часть скелета первоначально формируется из хрящевой ткани. Хрящевые зачатки будущих костей растут в длину и ширину. Затем начинается процесс *окастения*. Вначале окастневает центральная часть, *диафиз*¹ кости, позже в этот процесс вовлекаются *эпифизы*².

Уже в раннем постнатальном периоде хрящ имеет ограниченное распределение в организме. Между диафизами и эпифизами трубчатых костей остаются поперечные диски — *эпифизарные хрящевые пластинки*, которые существуют продолжительное время, до тех пор, пока полностью не завершится постнатальный рост костей в длину.

Во взрослом организме после прекращения роста костей локализация хрящевой ткани ограничена отдельными скелетными и внескелетными структурами. К скелетным структурам относятся суставный хрящ, покрывающий суставные поверхности костей, ventральные хрящевые концы ребер, межпозвоночные диски и симфизы³ (полуподвижные сочленения) костей. Хрящевые структуры внескелетной локализации содержатся в стенке трахеи, крупных бронхов, евстахиевой трубы, к ним также относятся хрящи носа, гортани и ушной раковины.

Хрящевая ткань состоит из клеток, *хондроцитов*, распределенных в твердом гелеобразном матриксе. Хондроциты заключены в маленькие полости, *лакуны* (от лат. *lacuna* — впадина, углубление). Питание клеток осуществляется диффузно через жидкую фазу матрикса из капилляров соединительной ткани, которые никогда не проникают внутрь вещества хряща.

На основе структурных особенностей матрикса, относительного содержания в нем коллагена и эластина различают три типа хрящевой ткани: *гиалиновая*, *эластическая* и *волокнистая хрящевая ткань*. Гиалиновый хрящ — преобладающий тип хряща, широко представленный в организме. Эластическую и волокнистую хрящевые ткани иногда рас-

¹ Диафиз [от греч. *diaphysis* — разделяющий (что-то), растущий между (чем-то)] — это центральная цилиндрическая часть длинной трубчатой кости, которая развивается из первичного диафизарного центра окастения.

² Эпифизы (от греч. *epi* — над, *physis* — рост, нарост) — расширенные концы трубчатых костей. Эпифиз развивается из отдельной точки, эпифизарного центра окастения.

³ Симфизы (от греч. *sym* — вместе и *physis*, растущие вместе), так называются соединения, в которых отдельные кости удерживаются вместе посредством их хрящевых верхушек и достаточного количества волокнистого хряща между ними. Благодаря пластичности волокнистого хряща такие соединения имеют ограниченную подвижность.

смаатривают как варианты гиалиновой со специфическими свойствами и структурой, адаптированной к специальным локальным функциям.

Гиалиновая хрящевая ткань

Эмбриональным источником гиалиновой ткани является мезенхима. В зонах формирования хряща мезенхимные клетки убирают свои отростки, интенсивно делятся и образуют плотные агрегаты, называемые *хондрогенными центрами* (от греч. *chondros* — хрящ и *genesis* — происхождение, возникновение). Первоначально эти центры содержат хондрогенные стволовые клетки, которые дифференцируются в *хондробласты*. В ходе дальнейшего развития хондробласты пролиферируют и увеличиваются в размерах. В их цитоплазме развивается гранулярный эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи. Начинается синтез и секреция белков хрящевого матрикса. Необходимо подчеркнуть, что в хондрогенных центрах нет кровеносных капилляров. Их нет ни в развивающейся, ни в зрелой хрящевой ткани. Хрящ — это *несосудистая ткань*.

Клетки мезенхимы, которые окружают хондрогенные островки, дифференцируются и формируют плотную оболочку из веретеновидных клеток и коллагеновых волокон. Эта оболочка покрывает хрящ снаружи и называется *перихондрий*, или *надхрящница*. Внешний слой надхрящницы называется *волоknистым* и имеет обычное для рыхлой соединительной ткани строение. Он содержит фибробласты, образующие коллаген, и многочисленные кровеносные капилляры, которые обеспечивают питание хряща. Внутренний слой надхрящницы называется *хондрогенным*, или *камбиальным*, и содержит *прехондробласты*.

В результате интенсивной пролиферации и дифференцировки прехондробластов в *хондробласты*, а затем в *хондроциты* происходит наложение, добавление новых массивов хрящевой ткани на периферии растущего хряща. Такой процесс получил название *аппозиционный рост* (от лат. *appositus* — присоединение, наложение). Хондробласты, оказавшиеся в глубине хряща, постепенно превращаются в хондроциты и продолжают уже с меньшей скоростью секретировать вокруг себя гиалиновый матрикс, который окружает их со всех сторон, отдаляя друг от друга. Каждая обособленная клетка лежит в своей лакуне (рис. 70).

В начале постнатального периода клетки молодой хрящевой ткани сохраняют ограниченные пролиферативные способности. Внутри *первичной лакуны* они проходят одно-два деления. Матрикс молодого хряща достаточно пластичен и растягивается во время деления и роста хондроцитов внутри лакун, которые при этом расширяются. Дочерние клетки остаются внутри своей лакуны, увеличиваются в размерах и секретируют белки. Друг от друга они отделены лишь небольшой прослойкой межклеточного вещества. Описанный процесс обеспечивает *внутренний, интерстициальный¹ рост* хряща. Интерстициаль-

¹ Интерстициальный (от лат. *interstitium* — промежуток) — внутренний, вставочный рост. Анатомическое понятие «интерстициальный» означает «находящийся внутри» в органе, в ткани, или «занимающий промежуточное положение».

ный рост — скоротечный процесс. После нескольких митозов клетки прекращают делиться и в дальнейшем сохраняют состояние митотического покоя.

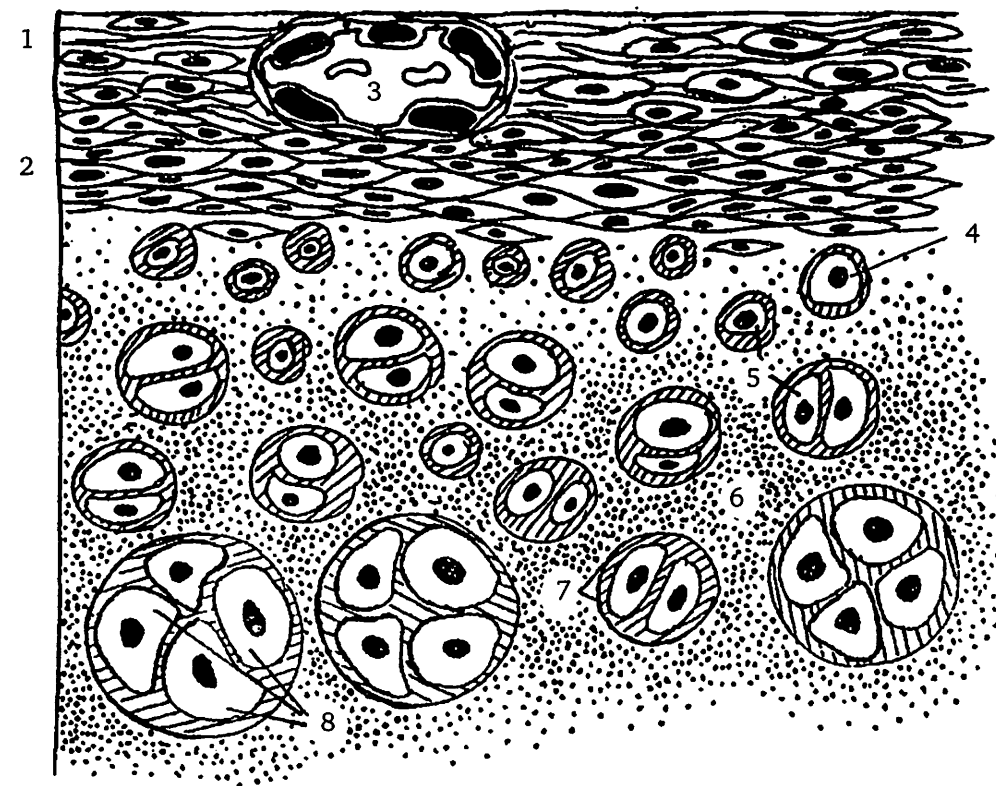


Рис. 70. Строение гиалинового хряща:

- 1 — волокнистый слой надхрящницы; 2 — хондрогенный слой надхрящницы;
3 — кровеносный сосуд; 4 — хондробласты; 5 — хондроцит; 6 — хрящевой матрикс; 7 — лакуна; 8 — изогенная группа клеток

В глубоких слоях зрелого хряща хондроциты располагаются изолированными группами по 2, 4 или, реже, 8 клеток. Их называют *изогенными группами клеток*, поскольку они являются клоном, потомством одного хондробласта. Иногда маленькую полость, образованную вокруг каждой индивидуальной клетки изогенной группы, называют *вторичной лакуной*.

Матрикс, непосредственно окружающий каждую клетку внутри изогенной группы, интенсивно окрашивается основными красителями и называется *территориальный матрикс*. Хрящевой матрикс, расположенный между первичными лакунами, менее базофильный и называется *межтерриториальный матрикс* (рис. 71).

Матрикс гиалиновой хрящевой ткани, как и матрикс волокнистой соединительной ткани, состоит из коллагеновых волокон, погруженных в аморфное вещество, богатое протеогликанами. Содержание кол-

лагена достигает 40 % сухого веса хряща. На гистологических срезах коллагеновые волокна не видны, поскольку имеют примерно такой же коэффициент преломления, как и основное вещество.

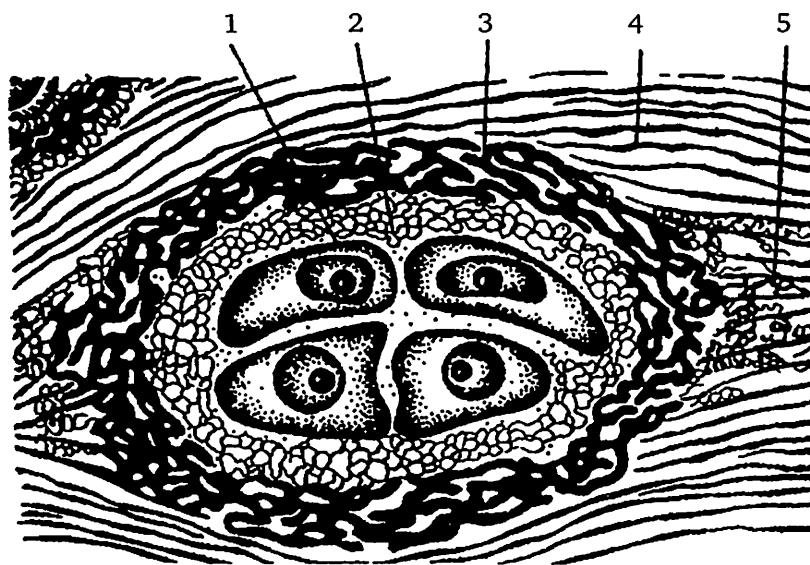


Рис. 71. Изогенная группа хрящевых клеток (по К. И. Афанасьеву, Н. А. Юриной, 1999):

1 — хондроцит; 2 — территориальный матрикс; 3 — коллагеновые волокна, образующие стенку лакун; 4 — межтерриториальный матрикс; 5 — протеогликаны в межтерриториальном матриксе

В матриксе гиалиновой хрящевой ткани преобладает коллаген II типа, образующий исчерченные фибриллы 15—45 нм в диаметре, собранные в крупные пучки. Меньшие фибриллы формируют рыхлую трехмерную сеть, пронизывающую матрикс. В небольшом количестве в гиалиновом хряще обнаружены коллагены IX и XI типов. Они стабилизируют сеть коллагеновых фибрилл II типа. Коллаген X типа также иногда встречается в гиалиновом матриксе. Он обеспечивает способность некоторых хрящей к обызвествлению (отложению солей кальция). Необызвествляющиеся хрящи, например в стенке трахеи, не содержат коллаген X типа.

Протеогликаны в большой концентрации содержатся в хрящевом матриксе. Они образуют макромолекулярные агрегаты, связывающие воду. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на твердость, матрикс живого хряща содержит огромное количество воды, до 75—80 % своего веса. Структурированная вода обеспечивает упругость хрящевой ткани и диффузию, которая является единственным способом доставки питательных веществ, гормонов, газообмена и удаления метаболитов для хондроцитов.

Структура макромолекулы протеогликана показана на рис. 72. Ее стержнем служит гигантская молекула гиалуроновой кислоты, которая

присоединяет до 100 молекул центрального белка. От каждой молекулы центрального белка радиально отходят многочисленные молекулы гликозаминогликанов: образуется структура, похожая на ершик для бутылок. Наиболее характерными для хряща гликозаминогликанами являются хондроитинсульфат и кератансульфат. Чем длиннее молекулы хондроитинсульфата в составе молекулы протеогликана, тем больше воды они связывают. В старом хряще структура молекул протеогликанов нарушается и они связывают меньшее количество воды. По этой причине хрящевой матрикс у пожилых людей становится менее упругим.

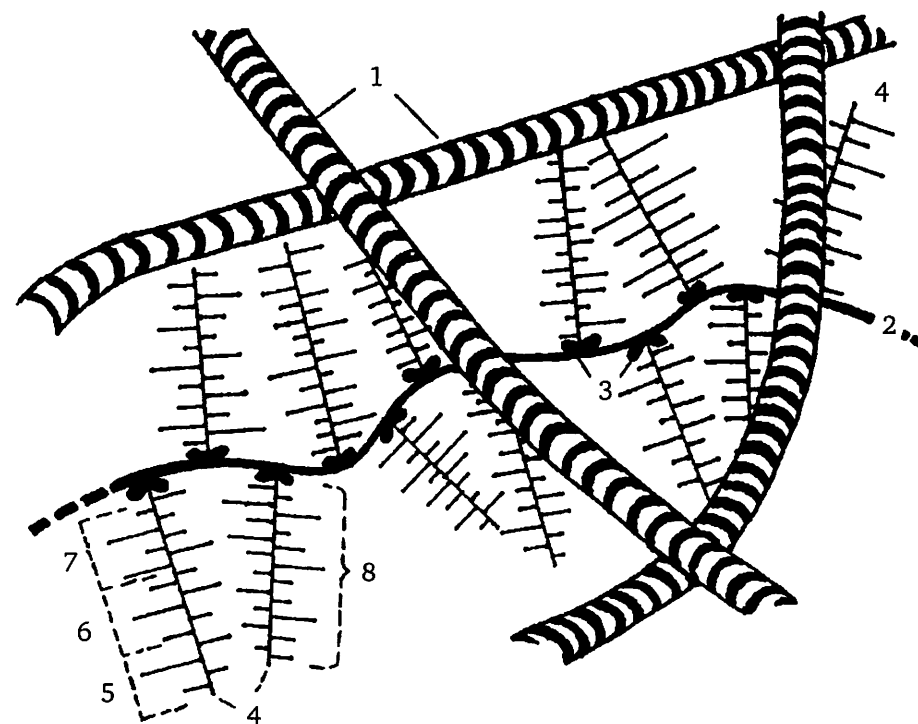


Рис. 72. Структура хрящевого матрикса (схема по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Челышеву, 1997, с изменениями):

промежутки между коллагеновыми фибриллами (1) заполняют гигантские молекулы протеогликана, в составе которого: 2 — гиалуроновая кислота, являющаяся стержнем макромолекулы; 3 — связывающий белок, который обеспечивает присоединение к гиалуроновой кислоте молекул центрального белка (4); к ним присоединяются молекулы хондроитинсульфата (5), кератансульфата (6) и олигосахаридов (7). Центральный белок, окруженный молекулами протеогликанов, образует структуру типа «ершика» (8)

Значение макромолекулярных агрегатов протеогликанов не ограничивается структурированием воды. Они взаимодействуют с определенными участками поперечно исчерченных коллагеновых волокон и объединяют отдельные компоненты хрящевого матрикса в единую систему.

Важную роль в организации хрящевого матрикса играет *хондронектин*, крупные молекулы которого связывают хондроциты с коллагеном II типа и контролируют консистенцию окружающего матрикса.

На гистологических срезах хряща лакуны, расположенные около перихондрия, имеют эллиптическую форму. Их длинная ось параллельна поверхности хряща. Лакуны, содержащие изогенные группы и расположенные глубже в матриксе, имеют форму полушарий или неправильных овалов. В живом хряще хондроциты повторяют форму лакуны, поскольку полностью заполняют ее, это видно на электронных микрофотографиях. В процессе приготовления препаратов для световой микроскопии клетки сжимаются и отстают от стенок лакун, приобретая звездчатую форму.

Хондроциты имеют хорошо выраженное ядро, развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Митохондрии немногочисленны, поскольку образование АТФ в хондроцитах осуществляется в основном за счет анаэробного гликолиза.

Хондроциты синтезируют и секретируют все компоненты окружающего их матрикса. Кроме того, они способны деполимеризовать и удалять соседний матрикс при расширении лакун. Это отчетливо видно на ранней стадии замещения хрящевой ткани костью в процессе *эндохондрального окостенения*¹. Хондроциты увеличиваются в размерах, оттесняя окружающий их матрикс, который редуцируется до тонкой пластинки между увеличенными лакунами. В этом матриксе откладываются фосфаты кальция. В кальцинированном хряще диффузия веществ прекращается. Хондроциты дегенерируют. В их лакуны прорастают кровеносные сосуды из перихондрия. Остеогенные клетки, сопровождающие сосуды, дифференцируются в *остеобласты* — клетки, образующие кость. В дальнейшем дегенерирующий хрящ замещается костной тканью. Этот процесс подробно описан в разделе «Костная ткань».

Как упоминалось выше, хрящевая ткань обеспечивает рост трубчатых костей в длину. В эпифизарных пластинках пролиферирующие хондроциты выстраиваются в длинные параллельные колонки, которые ориентированы вдоль длинной оси растущей кости. Удлинение костей зависит от постоянного деления хондроцитов дистальных концов эпифизарных пластинок. В дальнейшем хондроциты созревают, гипертрофируются и, в итоге, дегенерируют, замещаясь костной тканью на противоположной, диафизарной стороне пластинки. У человека к 20—30 годам процессы деления хондробластов прекращаются. К этому времени эпифизы достигают своих окончательных размеров, а эпифизарные хрящевые пластинки полностью окостеневают.

Клетки суставных хрящей во взрослом организме также не делятся. Это долгоживущие клетки, которые продуцируют и поддерживают хря-

щевой матрикс. Свободная поверхность суставного хряща, обращенная к другому суставному хрящу, не имеет надхрящницы. Она представляет собой обнаженный хрящевой матрикс. Обмен веществ между хондроцитами и кровью осуществляется путем диффузии за счет многочисленных кровеносных капилляров лежащей под суставным хрящом костной ткани и синовиальной жидкости¹.

Хондроциты стареют вместе с организмом. С возрастом их оргanelлы, связанные с синтезом белка, уменьшаются в числе и размерах, а в цитоплазме накапливаются липиды и гликоген. Количество межклеточного вещества уменьшается. У пожилых людей в хрящевой ткани происходят дегенеративные изменения: обызвествление матрикса, гипертрофия и гибель хондроцитов глубоких слоев.

Регенерация гиалиновой хрящевой ткани в постнатальном онтогенезе незначительна. Она наблюдается в раннем детском возрасте. Поврежденный суставный хрящ у взрослого человека не восстанавливается, если повреждение не затрагивает кость, лежащую под ним. Если же при переломе повреждены и суставный хрящ, и поддерживающая его костная пластинка, заживление происходит. Но не за счет деления хондроцитов. Регенерация осуществляется за счет пролиферации малодифференцированных остеогенных клеток, находящихся в зоне кровеносных капилляров костной ткани, и последующей их дифференцировки в двух направлениях: в костные и хрящевые клетки. В результате образуется новый участок кости и новый хрящ над ним. Однако описанные репаративные процессы не обеспечивают образования гладкой поверхности хряща. В настоящее время существуют специальные методики восстановления поврежденного суставного хряща. Эта проблема имеет огромное медицинское значение, привлекает пристальное внимание исследователей и активно освещается в специальной литературе.

Эластическая хрящевая ткань

Этот вид хрящевой ткани отличается большой эластичностью благодаря наличию многочисленных ветвящихся эластических волокон, пронизывающих межклеточное вещество во всех направлениях. В организме человека эластическая хрящевая ткань принимает участие в образовании ушной раковины, стенки наружного слухового канала, евстахиевой трубы, надгортанника, рожковидных и клиновидных хрящей гортани.

Эластическая хрящевая ткань имеет сходное гистологическое строение с гиалиновой. Хондроциты этих двух видов хрящевой ткани морфологически не отличаются. Они располагаются в лакунах поодиночке или изогенными группами (рис. 73).

¹ Это вязкая жидкость, находящаяся внутри суставов, служащая смазкой для уменьшения трения суставных поверхностей при движении. В синовиальную жидкость питательные вещества попадают из многочисленных кровеносных капилляров внутренней оболочки суставной сумки.

¹ Эндохондральное окостенение (от греч. *endon* — внутри и *chondros* — хрящ) — это процесс образования кости внутри хрящевого зачатка.

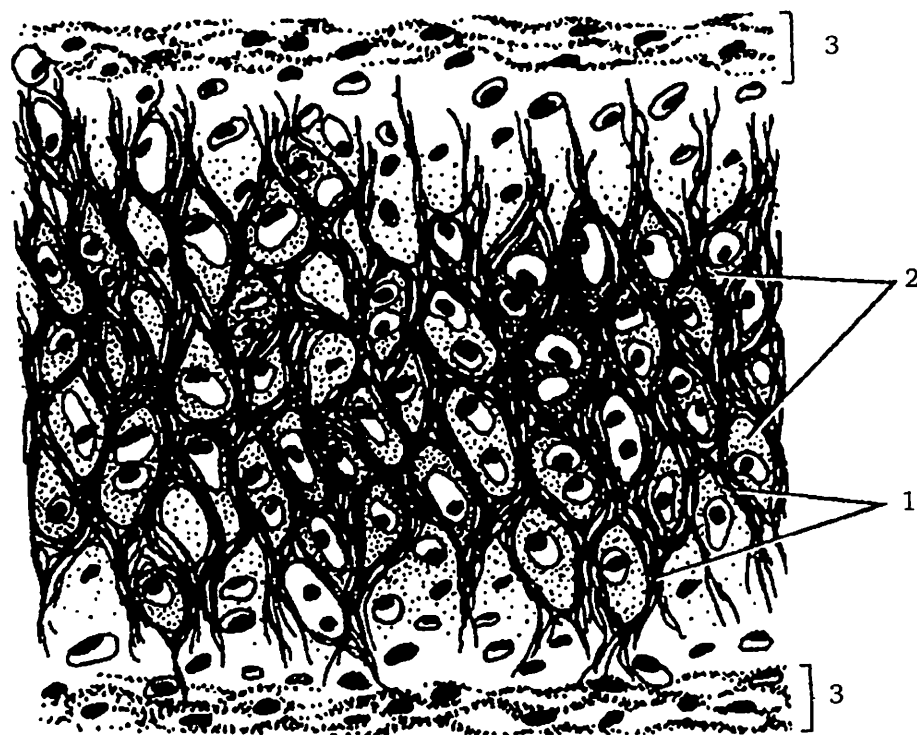


Рис. 73. Строение эластического хряща
(по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — надхрящница; 2 — хондроциты; 3 — эластические волокна

Снаружи эластический хрящ покрыт надхрящницей. Эластические волокна периферических областей хряща образуют рыхлую сеть и проникают в надхрящницу. В более глубоких слоях фибриллы эластина настолько плотно упакованы, что аморфный матрикс не виден.

Особенностью межклеточного вещества эластической хрящевой ткани является сниженное содержание липидов, гликогена и хондроитинсульфата. Помимо этого, эластический хрящ не обызвествляется и в значительно меньшей степени, чем хрящи других видов, подвержен возрастным дегенеративным изменениям.

Волокнистая хрящевая ткань

Хрящевая ткань этого типа в организме человека находится в межпозвоночных дисках, лобковом симфизе, мениске коленного сустава, соединении между ключицей и грудиной, соединении между височной и нижнечелюстной костями, местах перехода связок и сухожилий в кость или гиалиновый хрящ. Волокнистый хрящ испытывает значительные механические нагрузки при сжатии или растяжении.

В организме волокнистая хрящевая ткань часто занимает пограничное положение между сухожилием и гиалиновым хрящом, и сочетает в своем строении черты обеих структур (рис. 74). Межклеточное

вещество волокнистой хрящевой ткани содержит большое количество параллельно уложенных коллагеновых волокон, которые с одной стороны постепенно разрыхляются и переходят в гиалиновую хрящевую ткань. Хондроциты зажаты между параллельными пучками коллагеновых фибрилл и уложены в цепочки (изогенные группы). С противоположной стороны волокнистый хрящ становится все более похожим на сухожилие. Хрящевые клетки без определенной границы переходят в сухожильные клетки плотной оформленной соединительной ткани.

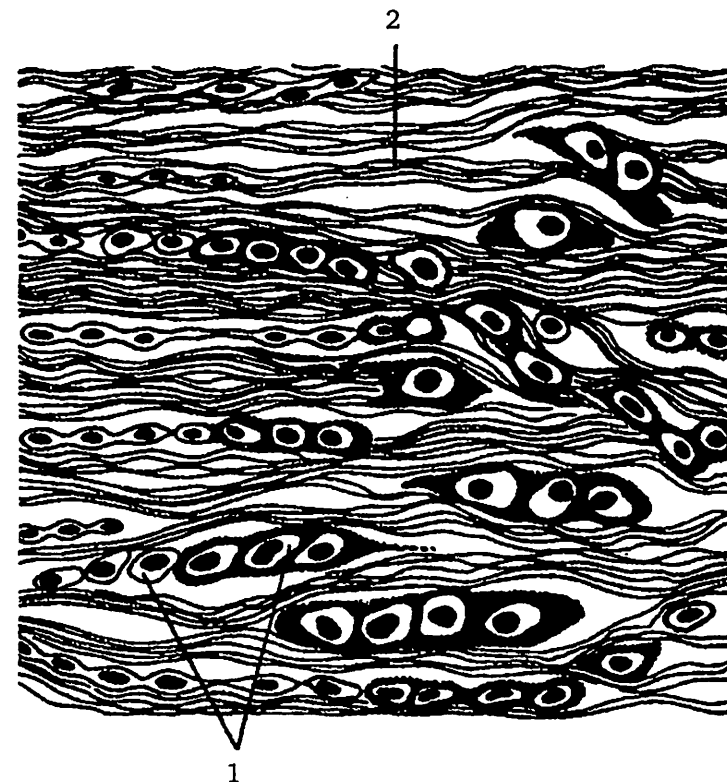


Рис. 74. Строение волокнистого хряща
(по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — цепочки хондроцитов; 2 — пучки коллагеновых волокон

Волокнистый хрящ не имеет надхрящницы. И в большей степени, чем другие виды хряща, подвержен возрастным изменениям.

Костная ткань

Костная ткань, родственная хрящевой, состоит из клеток, коллагеновых волокон и твердого, кальцинированного матрикса. По сравнению с хрящевой тканью в кости содержится относительно небольшое количество воды. Минерализация матрикса делает костную ткань идеально удобным материалом для построения скелета. Из всех видов тканей-вну-

тренней среды кость имеет наиболее выраженную механическую функцию. Кости выполняют роль опоры и рычага для прикрепленных к ним скелетных мышц. Кости защищают и поддерживают жизненно важные органы черепной и грудной полостей. Они содержат мобильный резерв кальция (до 99 % всего кальция в организме). Кальций может быть извлечен из костной ткани или, наоборот, депонирован в ней в процессе регуляции его концентрации в крови и тканевой жидкости.

Несмотря на высокую степень минерализации, костная ткань постоянно обновляется и адаптируется к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды организма. Функциональное состояние костной ткани зависит от возраста, питания, мышечной активности, нервной и эндокринной регуляции.

Существует два основных типа костной ткани:

1) *грубоволокнистая (ретикулофиброзная)* — первичная, или незрелая, костная ткань, характеризуется неупорядоченным расположением коллагеновых волокон в матриксе, у взрослого человека она сохраняется только в швах черепа и участках прикрепления некоторых сухожилий к костям;

2) *пластинчатая*, вторичная, или зрелая, костная ткань, в ходе нормального развития и при регенерации кости замещает грубоволокнистую, у взрослого человека образует практически весь костный скелет.

Ткани этих двух типов различаются своим микроскопическим строением, которое мы опишем после знакомства со свойствами костных клеток и образованного ими матрикса.

Костный матрикс

Костный матрикс составляет примерно половину сухого веса кости и состоит из неорганических веществ (50 %), органических веществ (25 %) и воды (25 %). Среди неорганических веществ преобладают соединения двух химических элементов — *кальция* и *фосфора*. Основной неорганический компонент матрикса кости — гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Его удлиненной формы кристаллы ($40 \times 1,5 \times 3$ нм) при помощи белка *остеонектина* прикрепляются к молекулам коллагена вдоль длины через каждые 60—70 нм. Кроме того, костный матрикс в значительной концентрации содержит цитраты и карбонаты. Ионы и молекулы воды образуют гидратированную оболочку вокруг каждого кристалла гидроксиапатита. Возможно, это облегчает обмен ионами кальция между кристаллами и жидкостями внутренней среды организма.

В кости обнаружено до 30 химических элементов, в том числе медь, фтор, магний, калий, натрий, марганец, цинк, барий, стронций и др. Все они играют важную роль в жизнедеятельности организма.

Органический компонент костного матрикса образован коллагеном I и V типов (до 90 % всех органических веществ кости), неколлагенными белками (остеонектин, остеокальцин, остеопонтин, протеогликаны и др.) и гликозаминогликанами. В период закладки первичной

кости фибриллы коллагена имеют случайную ориентацию, но в зрелой пластинчатой кости они ориентированы параллельно. Протеогликаны в костном матриксе образуют более короткую сердцевину, чем в хряще, их боковые цепи также короче. В состав гликозамингликанов входят в большом количестве хондроитинсульфат и кератансульфат. Специфические неколлагеновые белки костной ткани, такие как *остеокальцин* и *остеопонтин*, обеспечивают связывание костных клеток с компонентами матрикса.

Клетки костной ткани

В кости постоянно функционируют две клеточные линии: 1) клетки *остеогенной* (от греч. *osteon* — кость) *дифференцировки*, создающие кость, и 2) клетки *гематогенной дифференцировки*, разрушающие вещество кости. Благодаря их совместной деятельности в живом организме постоянно происходит процесс перестройки кости.

Остеогенный ряд клеточной дифференцировки включает:

остеогенные клетки $\Rightarrow$ *остеобласты* $\Rightarrow$ *остеоциты*.

Остеогенные клетки в эмбриогенезе образуются из мезенхимы и сохраняются в качестве камбиального резерва в оболочках кости (*периосте*¹ и *эндосте*²) и в околососудистой соединительной ткани внутри зрелой кости. Остеогенные клетки — это инертные предшественники, которые активируются, делятся и дифференцируются в остеобласты в период развития, роста и перестройки кости.

Во время регенерации поврежденной кости остеогенные клетки тоже активируются и превращаются либо в остеобласты, либо в хондробласты. В выборе пути их развития определяющую роль играет кислород. При высоком pO_2 во внеклеточной среде остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, а при низком pO_2 — в хондробласты. Морфологически остеогенные клетки не идентифицируются.

Остеобласты — продуктивная стадия костной дифференцировки, во время которой клетки создают костную ткань. Они активно синтезируют и секретируют все компоненты костного матрикса: коллаген I типа, гликопротеины, гликозаминогликаны и минорные белки. В начале этой фазы развития остеобласты сохраняют способность к пролиферации. Молодые остеобласты обычно имеют кубическую форму, округлое крупное ядро с одним или несколькими ядрышками и значительным количеством эухроматина. Цитоплазма остеобластов содержит обычный набор органелл, характерный для клеток, активно синтезирующих белки: хорошо развитый, объемный гранулярный

¹ *Периост* (от греч. *peri* — вокруг и *osteon*), или надкостница, покрывает снаружи всю кость, за исключением суставных поверхностей. Надкостница имеет два слоя: наружный, или *волоконистый*, образованный волокнистой соединительной тканью, и внутренний, *остеогенный*, который содержит остеогенные клетки и остеобласты.

² *Эндост* (от греч. *endon* — внутри и *osteon*) — тонкая оболочка, выстилающая кость со стороны костного мозга, также состоит из волокнистого и остеогенного слоев, но менее выраженных, чем в периосте.

эндоплазматический ретикулум, свободные рибосомы, многочисленные митохондрии, околядерный аппарат Гольджи и множество ассоциированных с ним мелких пузырьков. Мембранные пузырьки содержат аморфный или хлопьевидный материал.

Во время формирования первичной кости остеобласты выстраиваются на поверхности костной закладки (рис. 75), но не образуют типичный эпителиоподобный пласт. Они располагаются на некотором расстоянии друг от друга и выпячивают тонкие боковые отростки. Концы таких отростков соседних клеток встречаются и соединяются друг с другом при помощи щелевых контактов. Ядра остеобластов располагаются эксцентрично на дальнем от кости округлом конце клеток.

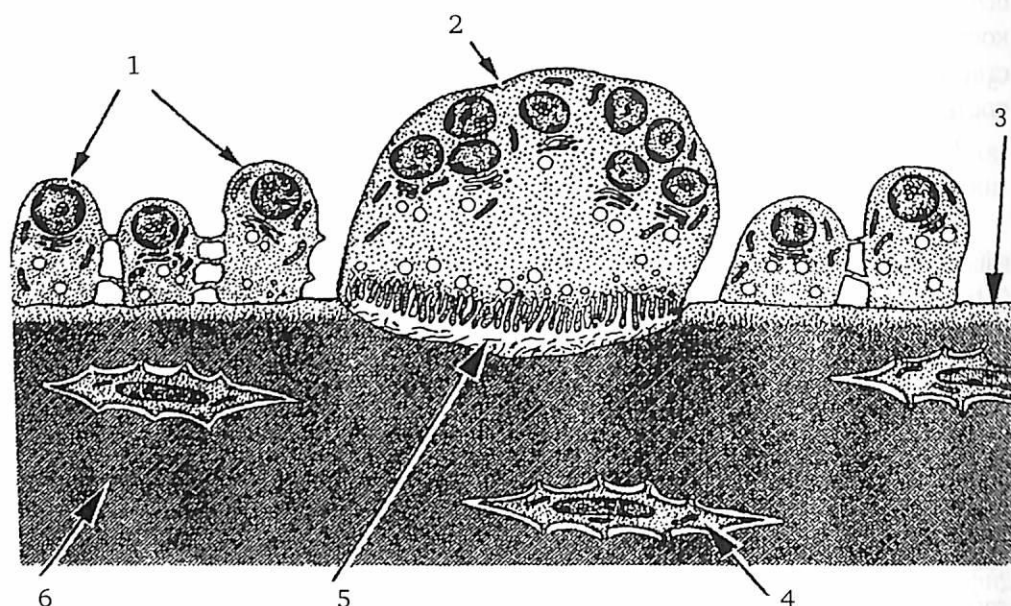


Рис. 75. Три главных типа костных клеток (по Don W. Fawcett, 1997):

1 — остеобласты; 2 — остеокласт; 3 — остеоид (неминерализованный матрикс); 4 — остеоцит; 5 — лакуна Хоушипа; 6 — минерализованный матрикс

Остеобласты активно секретируют органические компоненты нового костного матрикса. Область секреции не ограничивается только базальным полем клеток. Некоторые остеобласты начинают выделять продукты через всю клеточную поверхность. Они постепенно окружают себя своими же собственными секретами и оказываются заключенными в лакуны, стенки которых построены новообразованным матриксом. Такой еще не содержащий минеральных солей матрикс называется *остеоид*. Остеоид по мере созревания и погружения внутрь кости постепенно минерализуется.

В зрелой кости остеобласты присутствуют только во внутреннем слое надкостницы и в местах регенерации травмированной костной ткани. Они имеют поверхностные рецепторы к некоторым гормонам, витаминам и цитокинам, влияющим на их активность.

Остеобласты теряют способность к делению еще в начале этой стадии развития. Зрелые остеобласты заметно снижают свою синтетическую активность. Они изменяют форму, становятся плоскими, расплюснутыми и трансформируются в *остеоциты*.

Остеоциты (рис. 76) — это конечная стадия остеогенного дифференцирования. Синтез белков в остеоцитах незначителен, в связи с этим цитоплазматические органеллы развиты слабо: несколько цистерн гранулярного ЭПР, свободные рибосомы, небольшой комплекс Гольджи и митохондрии. Ядро компактное, овальное, с более высоким содержанием гетерохроматина, чем в остеобластах. Основная функция остеоцитов заключается в сохранении и поддержании матрикса, а не в синтезе его компонентов.

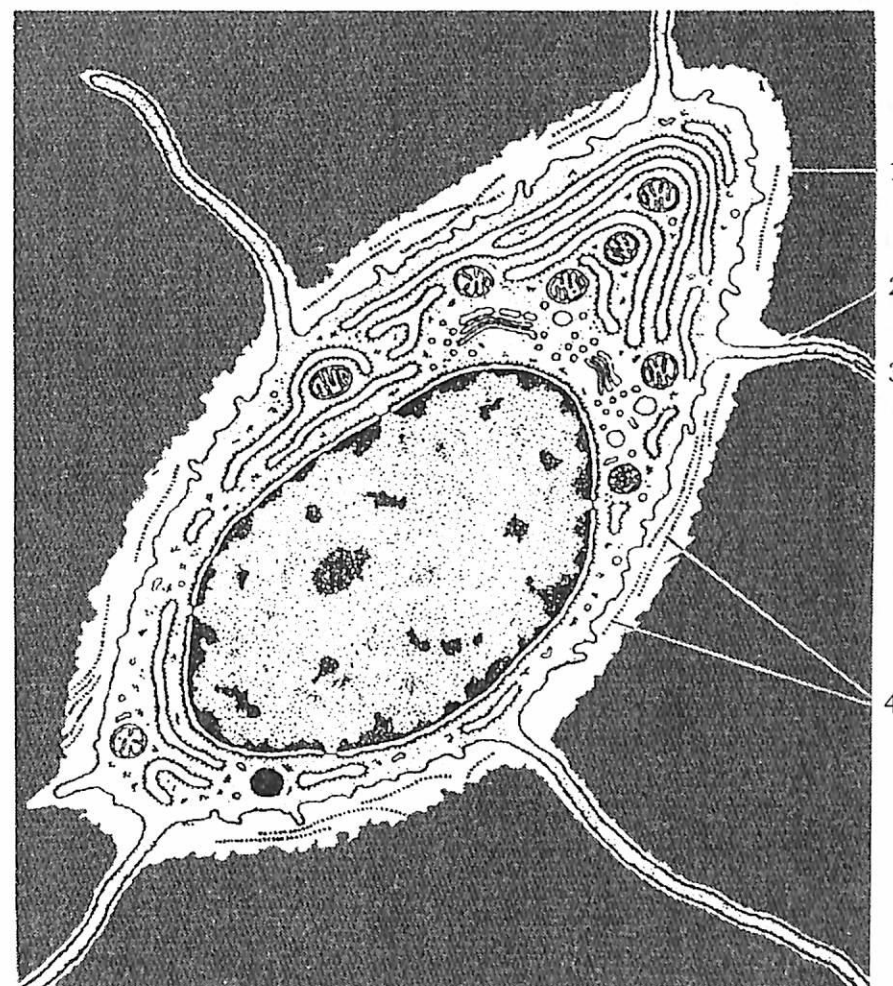


Рис. 76. Остеоцит, окруженный кальцинированным матриксом (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — стенка лакуны; 2 — канал; 3 — отросток остеocyта; 4 — коллагеновые волокна в составе тонкого слоя остеоида, расположенного между стенкой лакуны и поверхностью остеocyта

Остеоциты расположены в лакунах внутри кальцинированного матрикса. Их тело в значительной степени расплющено. От него радиально расходятся многочисленные отростки, при помощи которых соседние клетки соединены друг с другом. Очертания лакуны соответствуют форме клеток. Отростки остеоцитов также окружены матриксом и лежат внутри тонких канальцев, которые связывают соседние лакуны. Внутри канальцев отростки соседних клеток, соединяясь, образуют щелевые контакты.

Таким образом, в отличие от хондроцитов, остеоциты не изолированы, а, наоборот, взаимодействуют друг с другом. Межклеточные коммуникации обеспечивают потоки ионов и малых молекул от клетки к клетке. Диффузия питательных веществ через кальцинированный матрикс в значительной степени затруднена. Обмен метаболитами между клетками и кровью осуществляется через тканевую жидкость, заполняющую тесное пространство между клетками и стенками лакун и канальцев. Кроме того, в лакунарной полости между стенкой лакуны и плазматической мембраной остеоцита обычно расположен тонкий слой неминерализованного матрикса.

Совокупность лакун и канальцев образует систему сообщающихся между собой полостей, внутри которой циркулирует тканевая жидкость. *Лакунарно-канальцевая жидкость* по своему составу отличается от плазмы крови и внеклеточной жидкости других тканей. Концентрация Ca^{2+} и PO_4^{3-} в ней превышает критический уровень спонтанного осаждения солей. Однако осадки не образуются благодаря наличию ингибиторов осаждения, контролирующих процесс минерализации. Ингибиторы осаждения, как и все другие белки матрикса, синтезируют и секретируют остеобласты и остеоциты.

Как отмечено выше, остеоциты являются конечной стадией остеогенной дифференцировки, внутри которой можно выделить три этапа. В начале своего жизненного цикла молодые остеоциты сохраняют способность синтезировать и секретировать компоненты матрикса. В дальнейшем их ультраструктура меняется, уменьшается число цитоплазматических органелл. На следующем этапе зрелые остеоциты в значительной степени снижают свою активность. В их цитоплазме эндоплазматический ретикулум ограничен несколькими изолированными цистернами. Однако лизосом накапливается значительное количество. Завершив свой жизненный цикл, костные клетки погибают. При этом в окружающую среду попадают лизосомальные ферменты, под действием которых происходит частичное разрушение костного вещества. Размеры опустошенных лакун увеличиваются.

Таким образом, функции остеоцитов сводятся к следующим:

1) поддержание функционального состояния органического матрикса кости, эту функцию остеогенные клетки начинают выполнять на стадии остеобластов и продолжают на стадии остеоцитов;

2) поддержание и стабилизация минерального состава костного матрикса через секрецию специальных ферментов в лакунарно-канальцевую жидкость;

3) остеоциты играют определенную роль в поддержании целостности костной структуры, поскольку кость, не содержащая остеоцитов, резорбируется *остеокластами*.

Остеокласты (от греч. *osteon* и *klaster* — тот, кто разбивает, дробит) — это гигантские многоядерные костные макрофаги, которые образуются в результате слияния моноцитов. Они содержат от двух до полусотни ядер и достигают 90 мкм в диаметре. Эти клетки обеспечивают резорбцию¹ костной ткани, необходимую для процессов перестройки и новообразования кости.

Остеокласты располагаются на поверхности кости в небольших углублениях, называемых *лакунами Хоушипа* (рис. 75), или *нишами резорбции*. Остеокласты секретируют на поверхность лежащей по ним кости ферменты, вызывающие резорбцию костного вещества.

Ультраструктура остеокласта показана на рисунке 77. Остеокласты — поляризованные клетки, в их цитоплазме выделяются четыре не резко разграниченные зоны. К нише резорбции примыкает специализированная зона остеокласта, которая называется *гофрированной каемкой* и представляет собой глубокие впячивания плазматической мембраны, которые разрезают этот край цитоплазмы на огромное количество тонких складок. Складки гофрированной каемки плотно примыкают друг к другу, а их кончики проникают непосредственно к поверхности разрушаемой кости и иногда вдавлены в нее. Узкие пространства между ними и поверхностью резорбируемой кости наполнены растворами ферментов, которые выделяют в лауну остеокласты.

Складки имеют разнообразную форму, чаще листовидную или булавовидную. Кинематографическое изучение живых остеокластов показало, что поверхность гофрированной каемки очень подвижна, отростки постоянно изменяют свою длину. Они то удлиняются, то втягиваются назад. Гофрированная каемка остеокластов отличается строением и поверхностной специализацией от стабильной и упорядоченной щеточной каемки некоторых эпителиев. Гофрированная каемка полностью погружена в лауну Хоушипа.

Прилегающая к гофрированной каемке зона цитоплазмы остеокласта, практически не содержащая никаких органелл, кроме цитоскелетных, называется *светлой зоной*. По ее периферии гладкая плазмалемма остеокласта плотно прилегает к подлежащей кости и образует кольцо, замыкающее лауну Хоушипа. Кортикальный слой цитоплазмы в этой зоне особенно богат актиновыми микрофиламентами, участвующими в образовании контактов между остеокластом и подлежащей костью. Для названия этой специализированной конструкции иногда используется термин *запечатывающая зона*, обозначающий ее функции; герметизацию ниши резорбции и ограничение области действия ферментов.

¹ Резорбция (от лат. *re* — приставка, означающая обратное или противоположное действие, и *sorbeo* — всасывать) — рассасывание, потеря вещества в физиологическом или патологическом процессе.

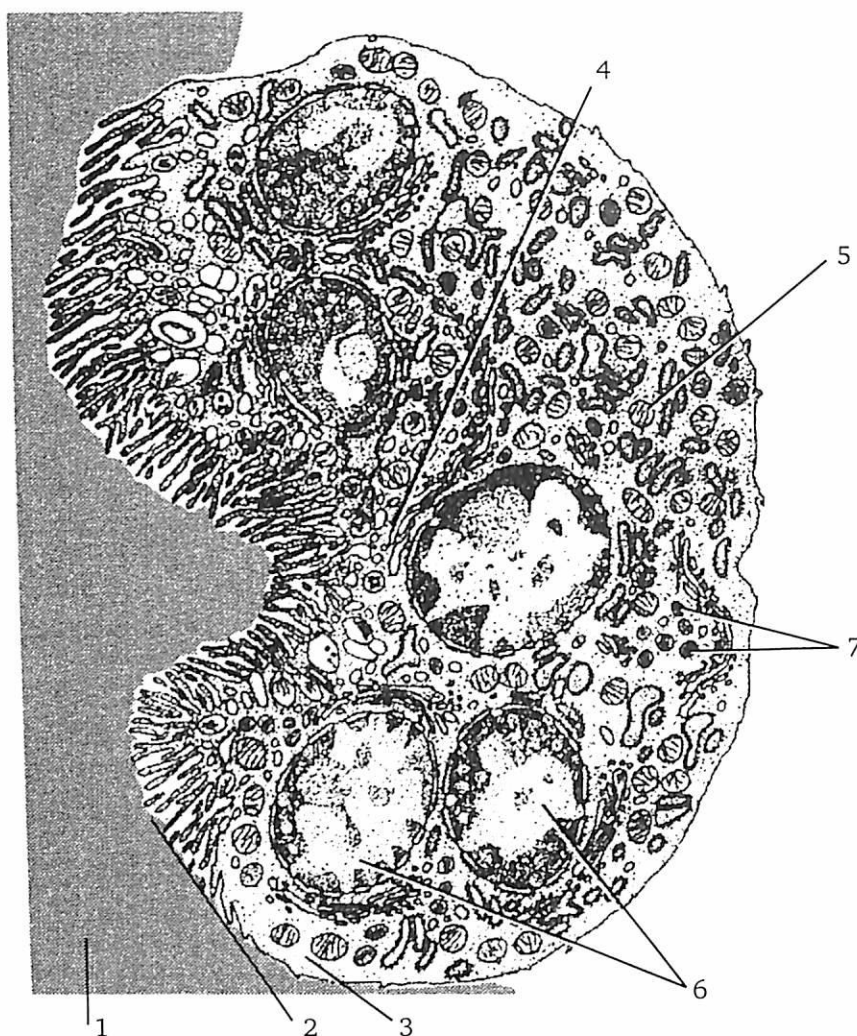


Рис. 77. Остеокласт (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Челышеву, 1997):

1 — костный матрикс; 2 — гофрированная каемка; 3 — светлая зона;
4 — везикулярная зона; 5 — базальная зона; 6 — ядра; 7 — лизосомы

Следующая зона цитоплазмы остеокласта носит название *везикулярная зона*. Здесь содержатся многочисленные мелкие мембранные пузырьки и более крупные вакуоли, которые попадают в эту часть клетки из следующей, базальной зоны, накапливаются и перемещаются по направлению к лакуне Хоушипа для последующего экзоцитоза.

Базальная зона — противоположная рабочей поверхности часть остеокласта. В ней расположены ядра, пара центриолей и многочисленные цитоплазматические органеллы, относящиеся к белоксинтезирующему и секреторному аппаратам клетки, а именно: значительное число рибосом и полирибосом, несколько профилей гранулярного эндоплазматического ретикулума, хорошо развитый аппарат Гольджи, многочисленные транспортные пузырьки, митохондрии и лизосомы.

Особенно много в базальной зоне стопок Гольджи, накопившихся из многочисленных клеток, слившихся и образовавших остеокласт.

Синтезированные продукты накапливаются в мешочках аппарата Гольджи, затем отпочковываются в виде мембранных пузырьков и перемещаются в везикулярную зону. Среди этих пузырьков четко выделяются два типа: *секреторные пузырьки*, предназначенные для выведения содержащихся в них ферментов в нишу резорбции, и *лизосомы*, остающиеся в клетке. Таким образом, базальная область отвечает за образование цитоплазмы и ее компонентов для трех других зон остеокласта. Многочисленные митохондрии этой зоны производят энергию, большая часть которой используется в синтетических процессах, протекающих в этой же зоне, а меньшая — обеспечивает энергетические потребности других зон.

Остеокласты секретируют H^+ -ионы в подлежащую лакуну, обеспечивая тем самым кислую среду, оптимальную для растворения солей кальция в костной ткани. Остеокласты также секретируют гидролитические ферменты, расщепляющие неколлагеновые органические вещества матрикса, которые связывают неорганический материал. Эти процессы приводят к фрагментации коллагенового матрикса. Его окончательное разрушение занимает достаточно долгое время и протекает в криптах¹ гофрированной каемки в присутствии фермента коллагеназы, который также секретируют остеокласты.

Долгое время остеокласты считались единственными агентами костной резорбции. Они эффективны только тогда, когда плотно прилегают к минерализованному матриксу. Во время формирования и перестройки кости кальцинированный матрикс покрыт тонким слоем остеоида (неминерализованного матрикса). Отмечено, что этот слой разрушается под действием ферментов, которые секретируют остеобласты. В результате минерализованный матрикс обнажается и становится доступным для резорбции остеокластами.

Остеокласты чувствительны к действию гормона паращитовидных желез — *паратиреоидного гормона*, который увеличивает число остеокластов и стимулирует их активность, тем самым усиливая резорбцию кости. Гормон щитовидной железы *кальцитонин*, наоборот, замедляет резорбцию костной ткани. Экспериментально показано, что он уменьшает протяженность гофрированной каемки остеокластов.

Организация пластинчатой кости

Мы рассмотрим строение компактной костной ткани на примере диафиза длинной трубчатой кости (рис. 78). Компактная кость состоит, в основном, из плотно упакованных цилиндрических субъединиц, называемых *гаверсовы системы*, или *остеоны*. Каждый остеон представляет собой 4—15 концентрических пластинок минерализованного

¹ От греч. *kriptós* — скрытый, здесь — углубления, пальцевидные впячивания мембраны гофрированной каемки внутрь цитоплазмы.

матрикса, окружающих центральный канал, внутри которого расположены мелкие кровеносные сосуды, питающие клетки остеона.

Костные пластинки представляют собой слои костной ткани, ограниченные с обеих сторон рядами остеоцитов, лежащих в лакунах. Толщу пластинки пронизывают каналы, несущие отростки костных клеток. Различают концентрические и периферические костные пластинки. *Концентрические костные пластинки* образуют остеоны, окружая их центральные каналы. Внутри каждой такой пластинки пучки коллагеновых волокон направлены по спирали вдоль длины остеона и ориентированы параллельно друг к другу. Наклон спирали в последующих пластинках изменяется.

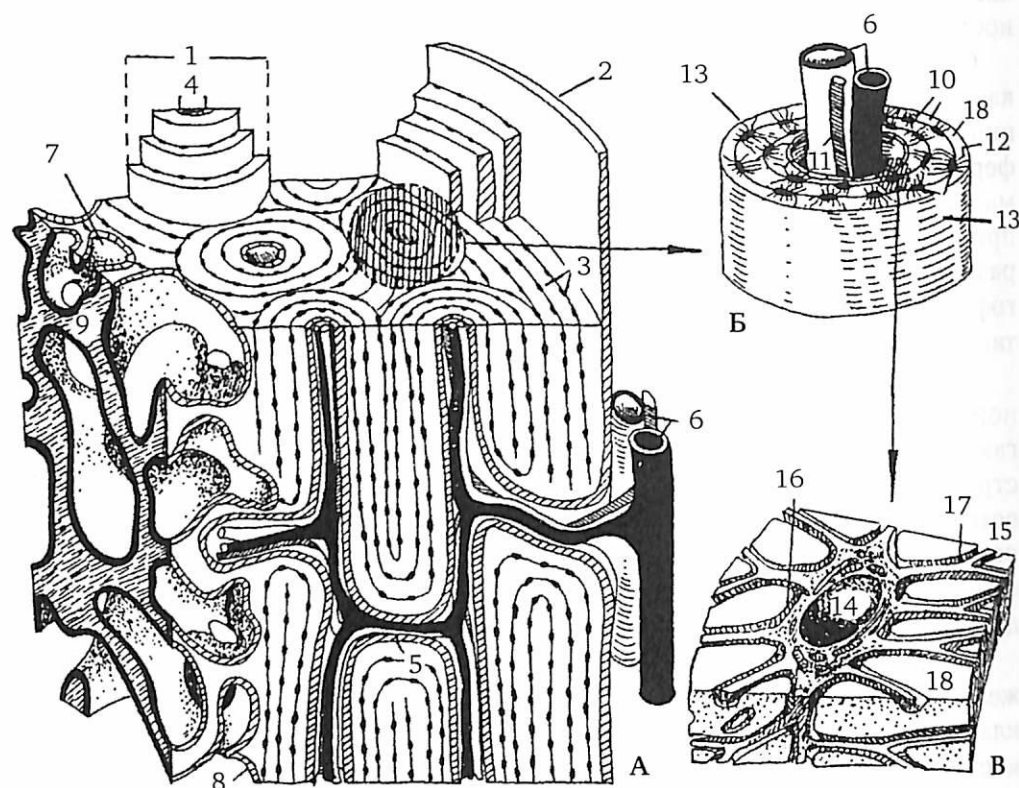


Рис. 78. Схема строения компактной кости (по Carola et. al., 1992, с изменениями):

- А — фрагмент трубчатой кости: 1 — остеон (Гаверсова система); 2 — надкостница (периост); 3 — наружные костные пластинки; 4 — центральный канал остеона; 5 — перфорационный канал (канал Волькмана); 6 — кровеносные сосуды; 7 — внутренние костные пластинки; 8 — эндост; 9 — трабекулы губчатой кости.
- Б — остеон: 10 — концентрические костные пластинки; 11 — нерв; 12 — каналы; 13 — остеоциты.
- В — остеоцит, лежащий в лакуне: 14 — ядро; 15 — отростки остеócита; 16 — лакуна; 17 — каналы; 18 — кальцинированный матрикс

Периферические костные пластинки окружают вещество кости снаружи, образуя несколько непрерывных параллельных слоев непосредственно под периостом (*наружные периферические пластинки*), либо располагаются со стороны костно-мозговой полости между эндостом и плотно упакованными остеонами компактной кости (*внутренние параллельные пластинки*). Периферические костные пластинки часто называют общими, или генеральными. Они образуются за счет деятельности остеобластов надкостницы или эндоста.

Центральный канал остеона заполнен рыхлой соединительной тканью, которая сопровождает мелкие кровеносные сосуды и нервы (рис. 78, Б). Здесь локализованы остеогенные клетки, которые вместе с растущим сосудом мигрируют в зону формирования новых остеонов, где делятся, дифференцируются в остеобласты и формируют концентрические пластинки.

Центральные каналы остеонов сообщаются друг с другом, а также с сосудами, нервами надкостницы и с костномозговой полостью внутри кости через систему тонких косых канальцев, которые пересекают окружности пластинок и называются *перфорационными*, или *канальцами Волькмана* (рис. 78, 5). В противоположность центральным каналам остеонов они не окружены концентрическими пластинами.

На поперечных срезах компактной кости между гаверсовыми системами можно наблюдать небольшие треугольные стопки параллельных пластинок, которые называются *вставочными костными пластинками*. Это остатки ранее существующих гаверсовых систем, в значительной степени разрушенные остеокластами в ходе непрерывной перестройки кости.

Таким образом, на поперечном срезе компактная пластинчатая кость представляет собой мозаичную структуру, состоящую из плотно упакованных остеонов и вставочных костных пластинок, которые с двух сторон окружены несколькими рядами параллельных пластинок и покрыты снаружи периостом, а изнутри эндостом. Между собой остеоны и вставочные пластинки соединены при помощи тонких прослоек цементирующего вещества.

Надкостница прочно прикреплена к подлежащей костной ткани при помощи пучков коллагеновых волокон, называемых *шарпеевскими волокнами*, которые проникают через наружные параллельные пластинки и на небольшое расстояние погружаются вглубь кости.

В построении скелета взрослого человека принимает участие также губчатое костное вещество, которое формирует внутреннюю часть эпифизов трубчатых костей и внутреннюю часть плоских костей.

Губчатое костное вещество (рис. 79) состоит из переплетающихся тонких костных пластин, между которыми остается значительное количество полостей, заполненных красным костным мозгом. Пластины губчатого вещества ориентированы в направлении наибольших нагрузок и составляют его прочный внутренний каркас.

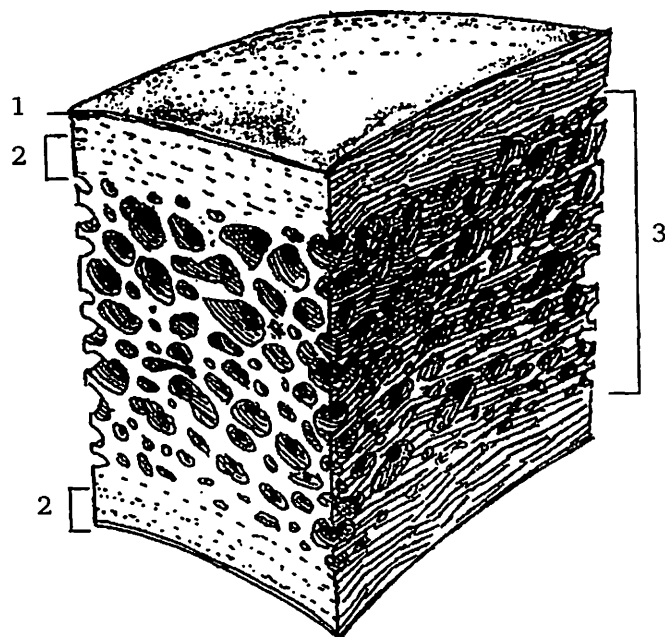


Рис. 79. Строение плоской кости черепа (по Carola et. al., 1992):

1 — периост; 2 — наружная пластинка компактной костной ткани;
3 — губчатая кость

Грубоволокнистая (незрелая) костная ткань встречается главным образом у зародышей. Почти вся незрелая кость в процессе эмбриогенеза замещается зрелой, пластинчатой костной тканью. У взрослых людей небольшие участки грубоволокнистой кости сохраняются вблизи черепных швов, в зубных альвеолах, костном лабиринте внутреннего уха и в местах прикрепления сухожилий и связок. Однако во всех этих местах грубоволокнистая ткань чередуется со зрелой костной тканью. Кроме того, незрелая кость образуется постнатально в костных опухолях и во время заживления переломов, с последующим замещением компактной костью.

Основными отличительными особенностями гистологического строения грубоволокнистой костной ткани являются хаотичное расположение толстых пучков коллагеновых волокон и низкое содержание минеральных солей в матриксе. Кроме того, матрикс незрелой кости содержит большее количество гликопротеидов и протеогликанов, чем зрелая кость. Многочисленные остециты лежат в овальных лакунах, соединенных друг с другом канальцами. Поверхность грубоволокнистой кости также покрыта надкостницей.

Развитие костной ткани (остеогенез)

Развитие костной ткани называется остеогенезом (от греч. *ostéon* и *genesis* — происхождение, возникновение). Для обозначения этого

процесса используется и другой термин — *окостенение (оссификация)*, поскольку костная ткань образуется на месте другой ткани, замещает предшествующую ткань. Остеогенез в организме происходит в двух областях:

- 1) на месте эмбриональной мезенхимы (*интрамембранное окостенение*);
- 2) на месте хрящевого зачатка (*эндохондральное окостенение*).

В обоих случаях вначале закладывается *первичная губчатая костная ткань*, которая состоит из рыхлой сети перекладин костного вещества и впоследствии замещается компактной костью.

Эндохондральный остеогенез

Этот процесс происходит в хрящевом зачатке будущей длинной трубчатой кости (хрящевой модели). Таким способом, например, формируются плечевые и бедренные кости.

Вначале появляется *центр эндохондрального окостенения*. Локально увеличиваются хондроциты, расположенные в центре хрящевой модели. По мере увеличения их лакун матрикс в значительной степени редуцируется и уменьшается до тонких прослоек. Через некоторое время гипертрофированные хондроциты гибнут, а внутри остатков редуцированных пластинок хрящевого матрикса откладываются кристаллы фосфатов кальция. Иными словами, хрящ кальцинируется.

Одновременно с описанными внутри хряща изменениями остеогенные клетки в перихондрии активируются, начинают пролиферировать и образуют тонкий остеогенный слой, окружающий центральную часть хрящевой модели, так называемую *периостальную манжету*. Кровеносные капилляры надхрящницы растут и внедряются в пространство, которое занимали погибшие хондроциты. Остеогенные клетки, сопровождающие кровеносные сосуды, дифференцируются в остеобласты. Остеобласты собираются на поверхности обломков кальцинированного хряща и начинают откладывать поверх него органический матрикс. В результате образуются первичные костные балки, содержащие хрящевые сердцевинки, а снаружи одетые костью.

Эта стадия развития скелета обычно разворачивается на третьем месяце эмбриогенеза. Диафиз растущей длинной кости имеет внутренний регион *эндохондрального окостенения*, состоящий из рыхлой сети костных балок и окруженный зоной *периостального окостенения*. В результате периостального окостенения образуются наружные параллельные пластинки. Строго говоря, термин *первичный центр окостенения* относится к этим обоим регионам оссификации диафиза.

В отличие от первичных *вторичные центры окостенения* возникают несколько позже в эпифизах. Их появление связано с ростом периостальной манжеты. Остеокласты развивающейся кости резорбируют кальцинированный хрящ и освобождают пути, по которым кровеносные сосуды и ассоциированные с ними остеогенные клетки проникают в эпифизы и образуют вторичные центры окостенения. Дальнейший процесс оссификации протекает аналогичным образом.

Интрамембранный остеогенез

Интрамембранная оссификация происходит на месте мезенхимы и приводит к образованию плоских костей черепа (рис. 80). Мезенхимные клетки локально увеличиваются в размерах, концентрируются около кровеносных капилляров и образуют очаг первичных остеогенных клеток — первичный центр окостенения. Эти клетки в дальнейшем дифференцируются в остеобласты и начинают вырабатывать органический матрикс. Они окружают себя коллагеновыми волокнами, протеогликанами и гликопротеидами. Так формируется органическая матрица кости. Часть клеток оказывается внутри матрикса. Они сохраняют связи друг с другом при помощи своих отростков. Образуется лакунарно-канальцевая система. А сами костные клетки, замурованные в лакуны, превращаются в остециты.



Рис. 80. Интрамембранная оссификация (по Carola et. al., 1992):

1 — зоны образования плоских костей на месте мезенхимы, все остальные участки, выделенные черным цветом, — зоны эндохондрального окостенения

Делящиеся остеогенные клетки из окружающей мезенхимы постоянно пополняют популяцию поверхностных остеобластов, которые обеспечивают аппозиционный рост кости. Через некоторое время начинается кальцинирование органического матрикса.

Процесс интрамембранного остеогенеза охватывает обширный регион мезенхимы. Многочисленные первичные костные балки ориентированы в различных направлениях. Пространства между ними заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью с проходящими в ней кровеносными сосудами.

Интрамембранный остеогенез завершается образованием надкостницы по периферии костного зачатка.

Иногда в организме происходит эктопическая оссификация (от греч. *ektos* — смещенный). При хронических патологических процессах кость образуется в каком-нибудь необычном месте, как правило, в мягких тканях. У человека эктопические кости образуются редко. Этот процесс может происходить в стенках кровеносных сосудов при атеросклерозе, старых операционных рубцах, в почках при некоторых хронических заболеваниях. Однако известен один пример нормальной эктопической оссификации — образование так называемого мозгового песка в эпифизе. Это небольшие (0,4—5 мм) слоистые структуры, состоящие из кристаллов фосфатов и карбонатов кальция, погруженных в органический матрикс. Мозговой песок образуется у взрослых людей, его количество увеличивается с возрастом.

Глава 5

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

К группе мышечных тканей относятся ткани различного происхождения и строения, клетки которых способны отвечать на внешние и внутренние стимулы сокращением. Ткани этой группы обладают выраженной сократительной способностью и благодаря этому осуществляют двигательные функции организма, т. е. перемещают тело или его части в пространстве.

Сократимость — это общее свойство клеток животных, которое обеспечено деятельностью *сократимых микрофиламентов* цитоскелета (см. главу 1), развитых в разных клетках в большей или меньшей степени. Клетки мышечных тканей, специализированные на этой функции, характеризуются чрезвычайным развитием и высокоупорядоченным строением *сократительного аппарата*, а также специализированных цитоплазматических структур, обеспечивающих его интенсивную энергетическую поддержку (многочисленные митохондрии, запас энергетического субстрата в виде гранул гликогена, наличие в цитоплазме специализированного кислородсвязывающего белка *миоглобина*).

Существует несколько классификаций мышечных тканей, в основу которых положены их строение и функции (морфофункциональная классификация) или происхождение (гистогенетическая классификация).

Морфофункциональная классификация выделяет три типа мышечной ткани:

1. **Поперечно полосатая скелетная мышечная ткань.** Клетки скелетной ткани часто называют *волоконнами* из-за крупных размеров и большого количества ядер, поэтому их называют *миосимпластами*. В цитоплазме этих клеток под микроскопом видна исчерпанность. Поперечно-полосатая мышечная ткань также имеет названия: *скелетная мышечная ткань*, поскольку образует скелетные мышцы, большая часть которых хотя бы одним концом прикреплена к костям скелета, и *произвольная мышечная ткань*, поскольку ее функции (сокращение или расслабление) контролируются сознанием. Однако скелетная мышечная ткань может функционировать и без произвольного контроля. Так, например, без участия сознания находятся в состоянии частичного сокращения (тонуса) мышцы, поддерживающие голову.

2. **Поперечно-полосатая сердечная мышечная ткань** образует мышечную оболочку сердца (миокард) и входит в состав мышечных

оболочек устья кровеносных сосудов, связанных с сердцем (аорты, легочной и верхней поллой вен). Клетки сердечной мышечной ткани — *кардиомиоциты* — имеют поперечно-полосатую исчерченность, поэтому сердечная мышечная ткань относится к группе поперечно-полосатых мышечных тканей. Однако существенные отличия от скелетной мышечной ткани стали веским основанием для выделения ее в отдельную группу: во-первых, кардиомиоциты — это в большинстве случаев одноядерные или двоядерные клетки, во-вторых, деятельность этой ткани не контролируется сознанием.

3. **Гладкая мышечная ткань** широко распространена в организме: входит в состав стенок полых и трубчатых внутренних органов, кровеносных сосудов, капсул и трабекул некоторых паренхиматозных органов (селезенки, печени и др.), обнаруживается в коже, где образует мышцы, поднимающие волос. Из-за отсутствия поперечно-полосатой исчерченности клетки этой группы называются *гладкомышечными*, или *гладкими миоцитами*. Контроль сократительной активности этой ткани осуществляется автономной нервной системой и гуморальными механизмами, поэтому ее называют *непроизвольной мускулатурой*.

Многие авторы классифицируют мышечные ткани, подразделяя их на две группы:

а) поперечно-полосатые мышечные ткани, включая в эту группу скелетную мышечную ткань и сердечную мышечную ткань;

б) гладкая мышечная ткань.

Помимо описанных, существуют также несколько особых типов сокращающихся клеток. Для них принято общее название *контракtilные клетки* (от англ. *contractile cells*): миоэпителиальные клетки, мионейральные клетки, миофибробласты и эндокринные гладкие миоциты.

Миоэпителиальные клетки имеют эктодермальное происхождение и входят в состав концевых отделов и, частично, тонких выводных протоков слюнных, слезных, потовых и молочных желез. Это крупные клетки с отростками, обычно корзинчатой формы. Они окружают секреторные отделы и выводные протоки экзокринных желез, прикрепляясь с помощью полудесмосом к базальной мембране эпителиальных железистых клеток. Сокращаясь, эти клетки способствуют продвижению секрета из концевых отделов по выводным протокам желез. Сократительный аппарат миоэпителиальных клеток (комплекс сократимых белков, состоящий из актина, альфа-актинина и миозина) по своему строению и механизму сокращения сходен с таковым у гладкомышечных клеток. Сокращение миоэпителиальных клеток слезных желез стимулируется ацетилхолином, молочных желез в период лактации — окситоцином.

Мионейральные клетки имеют нейральное происхождение, образуются из клеток наружного слоя глазных бокалов. Это клетки мышц радужки глаза (мышцы, расширяющей зрачок, и мышцы, сужающей зрачок). Многие авторы описывают их как миоэпителиальные клетки.

Миофибробласты имеют мезенхимное происхождение и представляют собой видоизмененные фибробласты. Это веретеновидные клетки, способные секретировать, наряду с коллагеном, актин и десмин, что позволяет им сокращаться, подобно гладкомышечным клеткам. В нормальных тканях миофибробласты незаметны и обычно образуют неактивную клеточную популяцию, например, в альвеолярных перегородках легких или вокруг крипт в железах кишечника. При повреждении этих тканей миофибробласты становятся активными, начинают делиться. При заживлении раны часть фибробластов дифференцируется в миофибробласты и начинает синтезировать актин и миозин, характерные для гладкомышечных клеток. Их сокращения способствуют сближению раневых поверхностей. Миофибробласты также появляются при патологических процессах: фиброзах (новообразование фиброзной ткани, как результат хронического воспалительного или дистрофического процессов) печени, почек, легких.

Эндокринные гладкие миоциты (юктагломерулярные клетки) также имеют мезенхимное происхождение и являются видоизмененными гладкими мышечными клетками стенок артериол почечных клубочков, образуя так называемый **юктагломерулярный аппарат почек**. Эти клетки имеют хорошо развитый синтетический аппарат и редуцированный сократительный аппарат. Они синтезируют, накапливают в цитоплазматических гранулах и выводят в кровоток фермент **ренин**, участвующий в регуляции кровяного давления.

Скелетная мышечная ткань

Поперечно-полосатая скелетная мышечная ткань является структурно-функциональной основой скелетных мышц. Волокна скелетной мышечной ткани, **миосимпласты**, имеют форму длинного цилиндра с заостренными концами и крупные размеры. В зависимости от места локализации они достигают в длину 40—50 мм, при диаметре от 40 до 100 мкм. Их многочисленные ядра оттеснены на периферию, а центральная часть занята **миофибриллами**, образующими сократительный аппарат, и другими цитоплазматическими компонентами.

Эмбриональный источник поперечно-полосатой мышечной ткани — **миотомы**. Из этих эмбриональных структур миогенные клетки мигрируют в места закладки будущих мышц, дифференцируются в **миобласты**, проходят ряд митотических делений. На этой стадии своего развития они называются **митотическими миобластами**, или **G₁-миобластами**. Завершив последний митоз, они превращаются в так называемые **постмитотические**, или **G₀-миобласты**, и начинают синтезировать сократительные белки. G₀-миобласты выстраиваются в цепочку и сливаются, образуя симпласты — **мышечные трубочки**. Их ядра занимают характерное центральное положение. В мышечных трубочках проходит завершающий этап миогенной дифференцировки. По мере развития

цитоплазматических органелл и сборки **миофибрилл** (сократительных элементов мышечной клетки), которые постепенно заполняют внутреннюю часть симпласта, ядра мигрируют на периферию и располагаются непосредственно под плазматической мембраной. Миогенез завершается образованием поперечно-полосатых мышечных волокон, миосимпластов, строение которых мы подробно рассмотрим ниже.

Строение мышечного волокна

Плазматическая мембрана скелетного мышечного волокна называется **сарколеммой** (от греч. *sarx*, род. падеж *sarkos*, — мясо, плоть и *lemma* — кожица, скорлупа). Снаружи ее окружает **базальная мембрана**, которая, в свою очередь, отделяет мышечное волокно от **эндомизиса** (соединительно-тканых прослоек). Между сарколеммой и базальной пластинкой располагаются **клетки-сателлиты**, или **миосателлитоциты**.

Сарколемма вместе с окончанием аксона образует специализированные нервно-мышечные соединения — **синапсы** (см. главу 6). При поступлении нервного импульса к окончанию аксона в синаптическую щель высвобождается нейромедиатор **ацетилхолин**, который взаимодействует с рецепторами на постсинаптическом участке сарколеммы. Происходит деполяризация этого участка сарколеммы, возникает потенциал действия, который быстро распространяется по всей ее протяженности.

Сарколемма образует большое количество тонких трубчатых впячиваний внутрь клетки, которые называются **T-трубочками** и играют важную роль в инициации мышечного сокращения.

Цитоплазма скелетного мышечного волокна, **саркоплазма**, содержит саркоплазматический ретикулум, многочисленные митохондрии, сократительный аппарат — **миофибриллы** и включения — **гранулы гликогена**. В матриксе саркоплазмы растворен железосодержащий белок **миоглобин**, способный депонировать кислород и отдавать его по мере использования в митохондриях.

Окраска мышц зависит от количества содержащегося в них миоглобина:

- **красные мышечные волокна** (медленные, тонические, устойчивые к утомлению, окислительные, с небольшой силой сокращений) тоньше, содержат большее количество миоглобина, многочисленные митохондрии; способны к более длительным непрерывным нагрузкам; красные волокна относят к волокнам окислительного типа образования АТФ, в них глюкоза окисляется полностью до образования H₂O и CO₂, они интенсивно кровоснабжаются;

- **белые мышечные волокна** (быстрые, тетанические, быстро утомляющиеся, гликолитические, с большой силой сокращений) крупнее, большего диаметра, характеризуются относительно низким содержанием миоглобина и митохондрий, высоким содержанием гликогена,

большей силой и скоростью сокращений и быстрой утомляемостью; для белых волокон характерен анаэробный тип метаболизма (расщепление глюкозы до молочной кислоты).

Необходимо отметить, что в мышцах обычно присутствуют разные типы мышечных волокон. Тип мышцы определяют исходя из преобладания в ней того или иного типа волокон.

Саркоплазматический ретикулум является аналогом гладкого ЭПР других клеток и представляет собой сложную систему цистерн и каналов, связанных между собой в единую сеть. Вокруг миофибрилл саркоплазматический ретикулум образует регулярно повторяющиеся структуры типа манжет. Как показано на рис. 81, полости манжет соседних миофибрилл сообщаются между собой. Цистерны саркоплазматического ретикулума каждой манжеты вместе с Т-трубочками сарколеммы образуют *триады*, в которых Т-трубочки расположены в середине, а уплощенные цистерны ретикулума — по бокам. Саркоплазматический ретикулум депонирует ионы Ca^{++} и контролирует содержание Ca^{++} в саркоплазме. В состав его мембран входят специализированные белковые комплексы, которые в состоянии покоя перекачивают Ca^{++} из цитозоля внутрь цистерн ЭПР, и кальциевые каналы, которые открываются, когда волна деполяризации достигает Т-трубочек. При этом Ca^{++} выходит в цитозоль, и запускается процесс мышечного сокращения.

Митохондрии многочисленны, для мышечных сокращений необходимо огромное количество АТФ. В поперечно-полосатых мышечных волокнах гигантские разветвленные митохондрии, соединяясь друг с другом специализированными межмитохондриальными контактами, образуют трехмерную пространственную сеть, которая пронизывает весь объем миосимпласта и называется *митохондриальным ретикулумом*. В плоскости Z-полосок плотность разветвлений митохондрий особенно велика.

Сократительный аппарат скелетных мышечных волокон — это пучки *миофибрилл*, цилиндрических нитей толщиной 1—2 мкм, идущих от одного конца клетки до другого. Миофибриллы имеют характерную поперечно-полосатую исчерченность, обусловленную регулярным чередованием темных (анизотропных) участков, или *A-дисков*, и светлых (изотропных) участков, или *I-дисков*. Темные и светлые участки соседних миофибрилл располагаются друг под другом, обеспечивая поперечную исчерченность всей мышечной клетки. В центре I-диска проходит темная полоса, названная *Z-линией*, в ее состав входят белки α -актинин, десмин и виментин.

Часть миофибриллы, ограниченная соседними Z-линиями, называется *саркомером* (от греч. *sarkos* и *meros* — часть, доля) и является структурно-функциональной единицей миофибриллы (рис. 82). Каждый саркомер содержит A-диск и две половины I-дисков, таким образом, формулу саркомера можно записать следующим образом: $\frac{1}{2}I + A + \frac{1}{2}I$.

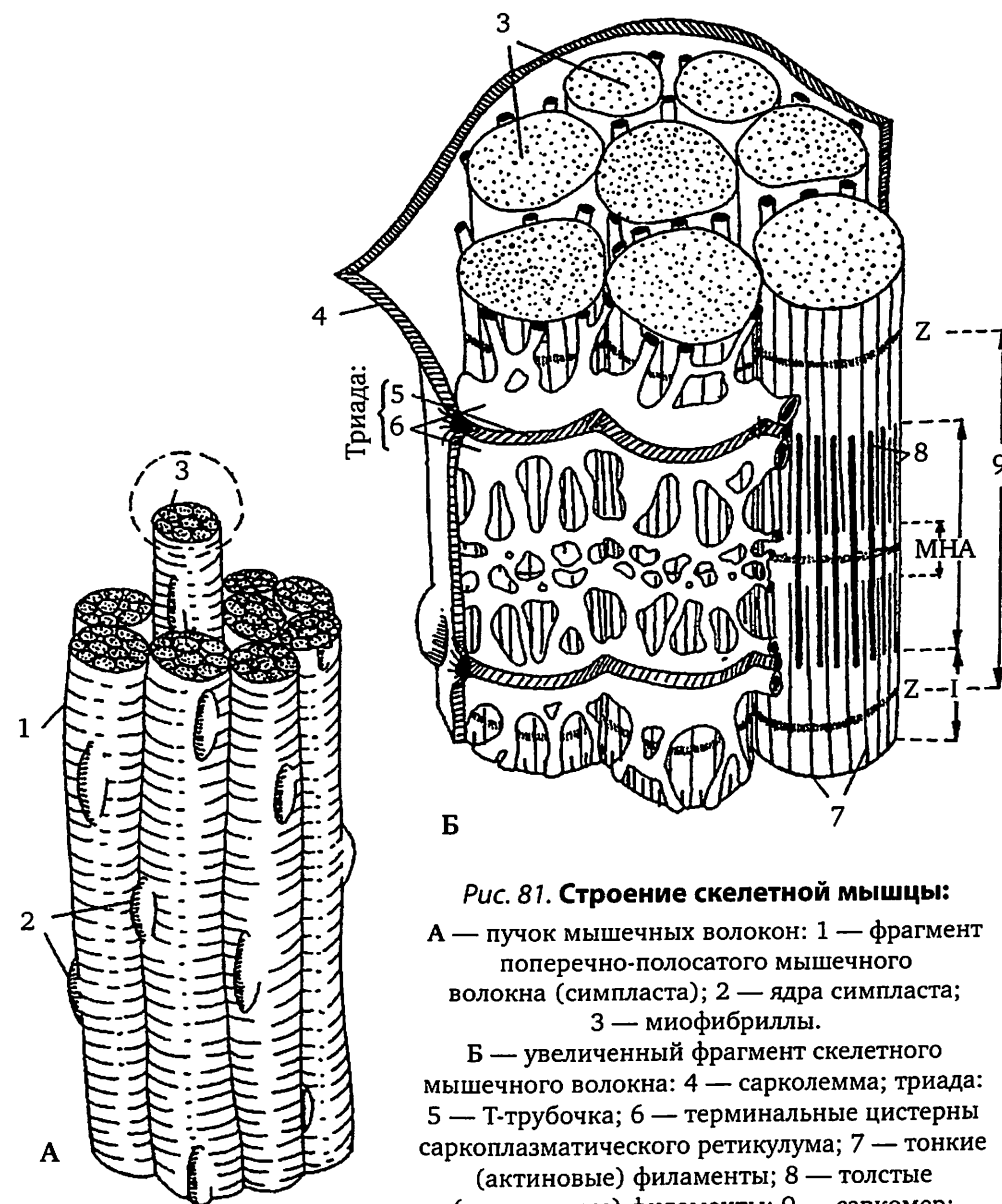


Рис. 81. Строение скелетной мышцы:

А — пучок мышечных волокон: 1 — фрагмент поперечно-полосатого мышечного волокна (симпласта); 2 — ядра симпласта; 3 — миофибриллы.

Б — увеличенный фрагмент скелетного мышечного волокна: 4 — сарколемма; триада: 5 — Т-трубочка; 6 — терминальные цистерны саркоплазматического ретикулума; 7 — тонкие (актиновые) филаменты; 8 — толстые (миозиновые) филаменты; 9 — саркомер: Z-линия, I-изотропный диск, A-анизотропный диск, M-линия, полоска H

Структура саркомера была расшифрована в 1953 г. благодаря серии электронно-микроскопических исследований, а в 1954 г. английский биолог Хью Хаксли предложил модель *скользящих нитей*, объяснившую механизм мышечного сокращения.

Каждый саркомер состоит из множества параллельных белковых нитей (филаментов) двух типов:

1) *толстые филаменты* (длиной около 1,6 мкм и толщиной 15 нм), состоящие из *миозина*, занимают центральную часть саркомера, они преобладают в темных A-дисках;

2) *тонкие филаменты* (длиной около 1 мкм и толщиной 8 нм), состоящие из *актина*, формируют 1-диск; они одним концом прикреплены к Z-полоске, а другой их конец направлен к середине саркомера и частично проникает между толстыми миозиновыми фибриллами.

Изучение поперечных срезов мышцы показало, что А-диски содержат перекрывающиеся тонкие и толстые филаменты, расположенные в виде регулярной гексагональной системы: каждый толстый филамент окружен шестью тонкими, также расположенными регулярно. Центральная часть А-диска (*полоска Н*) содержит толстые филаменты. По центру Н-полоски проходит темная *М-линия*, ее образуют белки *миомезин* (*М-белок*), соединяющий средние участки соседних толстых филаментов, и *креатинфосфокиназа*, способствующая быстрому восстановлению АТФ при сокращении мышц.

Каждый толстый филамент состоит из 300—400 молекул миозина и минорных белков, один из них *С-белок*. Миозин скелетных мышц — гексамер состоит из двух тяжелых цепей и четырех легких (рис. 82, А).

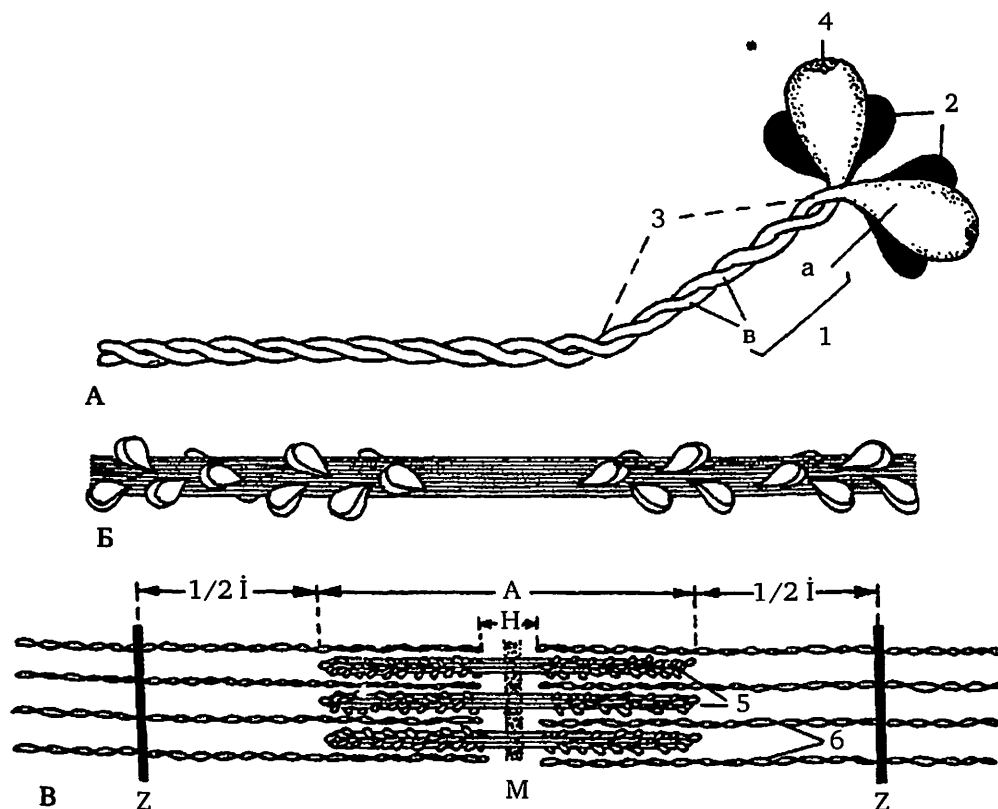


Рис. 82. Строение толстых (миозиновых) филаментов:

А — строение молекулы (гексамера) миозина: 1 — две тяжелые цепи (а — головки, в — скрученные в α -спираль хвосты); 2 — легкие цепи; 3 — шарнирные участки; 4 — актинсвязывающий участок.

Б — молекулы миозина, образующие толстый филамент. В — схема расположения толстых (5) и тонких (6) фибрилл в саркомере: Z-линия, М-линия, полоска Н, $1/2 I$ -диска, А-анизотропный диск

Тяжелые цепи — это две длинные, спирально закрученные полипептидные цепи, имеющие на концах две глобулярные головки, каждая из которых связана с двумя *легкими цепями*. Головки миозина при участии АТФ образуют с фибриллами актина способный сокращаться *актомиозиновый комплекс*. Каждый гексамер имеет два шарнирных участка, позволяющих молекуле менять свою конформацию. При участии С-белка молекулы миозина собираются в толстые нити «хвост в хвост». Причем фибриллярные хвосты этих молекул образуют стержень толстого филамента, а головки миозина располагаются спирально на его поверхности (рис. 82, В).

Основу тонких филаментов (рис. 83, А) поперечно-полосатых мышц составляют две спирально закрученные цепочки F-актина (фибриллярного актина), каждая из которых состоит из глобулярных субъединиц G-актина (глобулярного актина). Кроме актина, тонкие филаменты содержат тропомиозин и тропониновые комплексы. Полярные молекулы тропомиозина уложены одна за другой в желобке между цепочками F-актина.

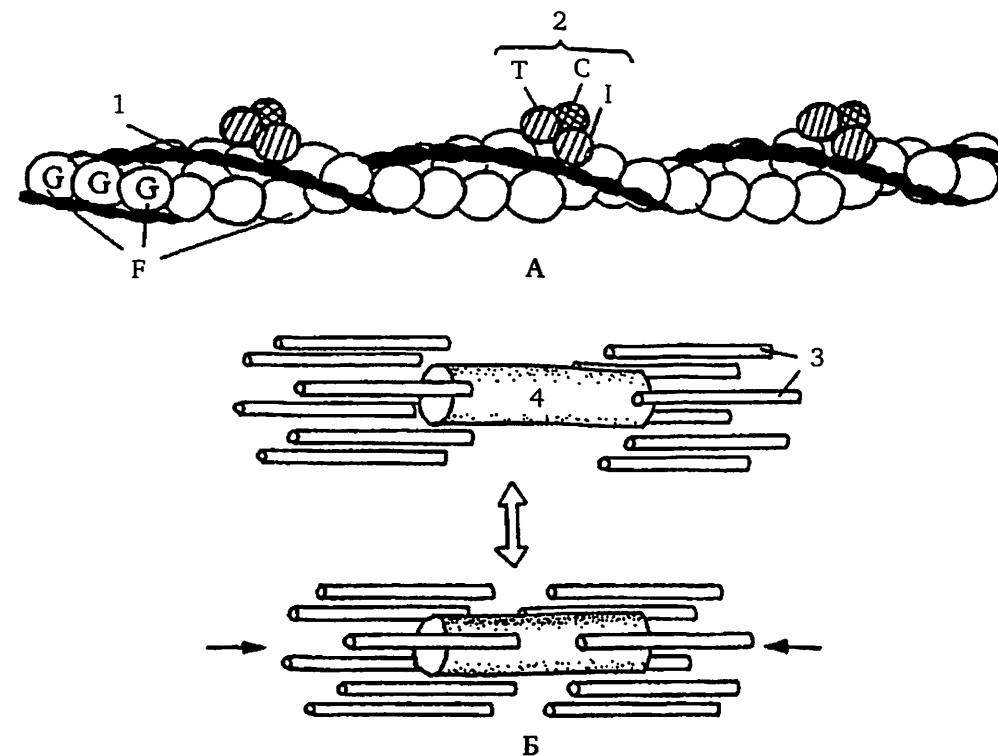


Рис. 83. Строение тонких (актиновых) филаментов:

А — тонкая нить: G — молекулы глобулярного актина (субъединицы); F — фибриллярный актин (надмолекулярный агрегат); 1 — тропомиозин; 2 — тропониновый комплекс, образованный молекулами Т-тропоина, С-тропоина и I-тропоина.

Б — схема мышечного сокращения (модель скользящих нитей Хаксли): 3 — актиновые (тонкие) нити; 4 — миозиновая (толстая) нить

Между молекулами тропомиозина на равном расстоянии (40 нм) располагаются комплексы, состоящие из трех субъединиц тропонина:

- 1) *тропонин-Т* имеет участки связывания с тропомиозином,
- 2) *тропонин-С* — Ca^{++} -связывающий белок,
- 3) *тропонин-І* препятствует взаимодействию актина с миозином.

Комплекс тропонинов и молекула тропомиозина действуют совместно как молекулярное запирающее устройство, блокирующее взаимодействие актина и миозина во время расслабления мышечного волокна. Ключом к этому устройству служат ионы Ca^{++} , которые во время нервной стимуляции мышечного волокна выходят в цитоплазму из полостей саркоплазматического ретикулума¹. Ионы Ca^{++} присоединяются к тропонину-С и вызывают конформационные (от англ. *conformation* — структура, форма) изменения тропомиозина, что в свою очередь приводит к разблокированию миозин-связывающих участков актина. Головки миозина присоединяются к этим участкам и меняют свою конформацию: головка миозина в шарнирном участке делает движение, подобное гребковому движению весла. В результате ее изгиба создается тянущее усилие, которое заставляет тонкие филаменты скользить вдоль толстых. Z-линии сближаются. Саркомы синхронно укорачиваются примерно на 20 % длины (рис. 83, В). Соответственно укорачивается все мышечное волокно.

Во взрослом организме рост и регенерация скелетной мышечной ткани происходят за счет популяции клеток-сателлитов. Эти клетки располагаются между сарколеммой миосимпласта и базальной мембраной, окружающей каждое мышечное волокно.

Клетки-сателлиты обособляются на стадии G₁-миобластов эмбрионального миогенеза и на протяжении всего жизненного цикла организма сохраняют способность к миогенной дифференцировке. В постнатальном онтогенезе человека мышечные волокна соразмерно росту скелета удлиняются, утолщаются, но их количество практически не увеличивается.

Утолщение поперечно-полосатых мышечных волокон происходит за счет увеличения в них количества миофибрилл и других органелл. Мышечные волокна могут также удлиняться в результате слияния с клетками-сателлитами.

При повреждении поперечно-полосатой мышцы клетки-сателлиты активируются, митотически делятся, сливаются и формируют новые миосимпласты. Т.е. повторяется последовательность событий эмбрионального миогенеза. Процессы регенерации в поперечно-полосатых мышцах протекают медленно, поэтому значительные дефекты скелетной мышечной ткани замещаются соединительнотканными рубцами.

В настоящее время в медицинской практике при остеомиелите, травмах и других заболеваниях используется метод трансплантации мышц.

На место поврежденной мышечной ткани пересаживают лоскут широчайшей мышцы спины вместе с собственными сосудами и нервом.

В скелетных мышцах волокна окружены базальной мембраной (или базальной пластинкой), отделяющей клетки мышц от соединительнотканых оболочек — эндомизия. По ним ко всем частям мышцы проникают нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Тонкие прослойки рыхлой соединительной ткани (*эндомизий*) образуют перегородки между всеми мышечными волокнами. Группы мышечных волокон формируют пучки, окруженные *перимизием*. Многочисленные пучки мышечных волокон, окруженные чехлом из плотной соединительной ткани, *эпимизием*, образуют мышцу. На концах мышцы ее соединительнотканые оболочки переходят в сухожилия. Сухожилия посредством коллагеновых волокон, называемых *шарпеевскими*, прикрепляют мышцу к кости или хрящу.

Сердечная мышечная ткань

Сердечная мышечная ткань, как и скелетная, имеет поперечно-полосатую исчерченность. Она образована кардиомиоцитами (сердечными миоцитами), основным функциональным свойством которых являются ритмические сокращения, регулируемые автономной нервной системой и чувствительные к действию гормонов.

Эмбриональный источник кардиомиоцитов — клетки *спланхноплевры*, внутреннего листка боковой пластинки мезодермы. После серии митотических делений *кардиомиобласты* прекращают делиться, начинают синтезировать белки сократительного аппарата и дифференцируются в кардиомиоциты. Все кардиомиоциты в раннем постнатальном онтогенезе теряют способность к полному митотическому делению. В то же время в кардиомиоцитах желудочков в течение 8—12 лет протекают процессы полиплоидизации. Предположительно, в результате незавершенного митоза некоторые из этих клеток становятся двуядерными. Кардиомиоциты выстраиваются в цепочки, но не сливаются, а образуют специализированные функциональные межклеточные соединения — *вставочные диски*.

По своему строению (рис. 84) кардиомиоциты взрослого организма — это удлиненные клетки с центрально расположенным ядром. Эти клетки выстроены в длинные цепочки и соединены между собой конец в конец посредством вставочных дисков, обеспечивающих прочность такой функциональной цепочки. Вставочные диски, хорошо различимые под микроскопом, представляют собой плотные зигзагообразные структуры, расположенные на границе двух соседних клеток. Они имеют ступенчатую форму: состоят из чередующихся поперечных и продольных участков. Выступ части вставочного диска со стороны одной клетки плотно входит в углубление со стороны соседней.

¹ Триады расположены вдоль границы между А и І дисками, именно в этих участках и происходит взаимодействие между головками миозина и актиновыми филаментами.

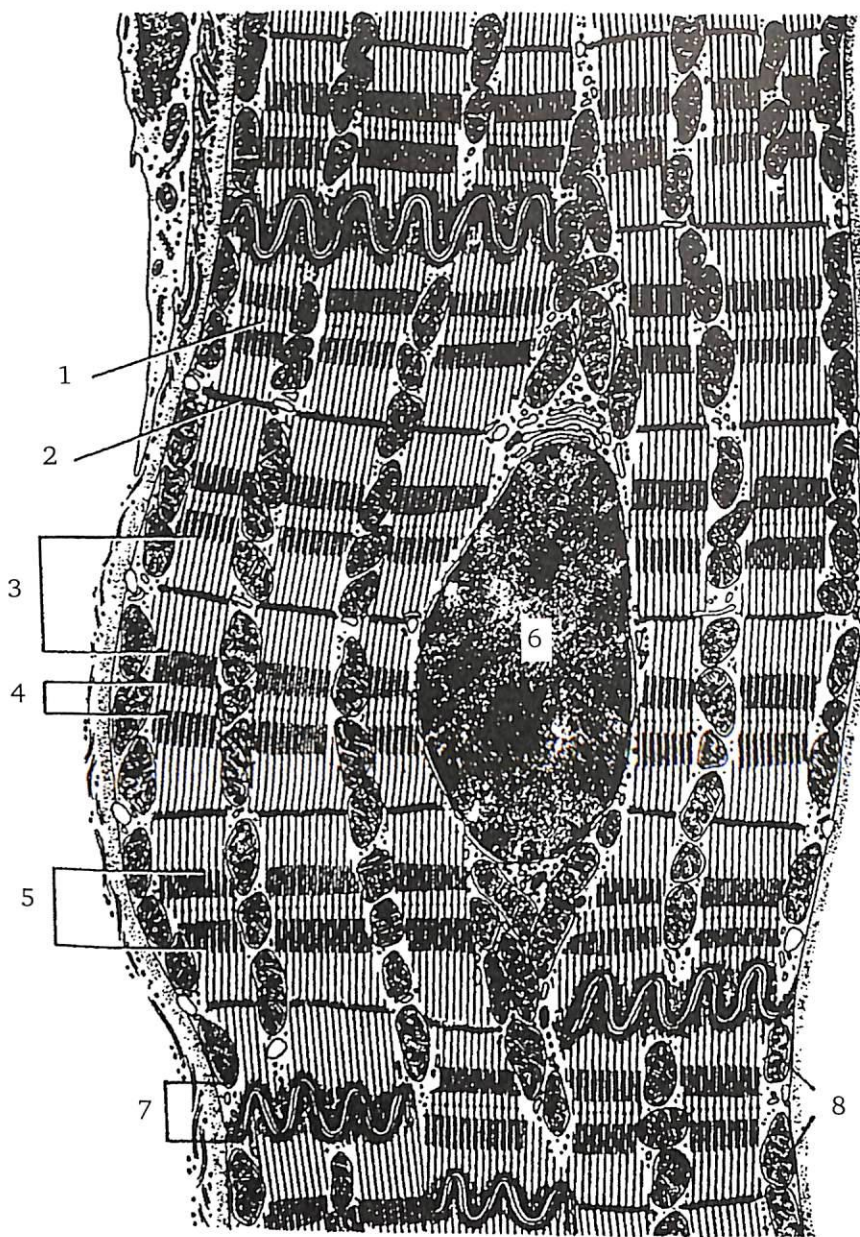


Рис. 84. Рабочий кардиомиоцит
(по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997):

1 — М-линия; 2 — Z-линия; 3 — светлый (I) диск; 4 — полоска H; 5 — темный (A) диск; 6 — ядро; 7 — вставочный диск; 8 — митохондрии

В зоне вставочных дисков сосредоточены межклеточные контакты трех типов:

1) *десмосомы* располагаются на поперечных участках вставочных дисков и прочно скрепляют соседние клетки; в образовании десмосом принимают участие промежуточные филаменты;

2) *адгезивные контакты* также располагаются на поперечных участках вставочных дисков, они предназначены для прикрепления актиновых фибрилл (тонких филаментов) двух соседних саркомеров, расположенных в смежных клетках, они выполняют роль Z-линий в этих саркомерах; благодаря таким контактам миофибриллы соседних кардиомиоцитов прочно соединены друг с другом и сокращаются как единое целое;

3) *щелевые контакты* располагаются на продольных участках вставочных дисков и обеспечивают быструю передачу возбуждения по всей функциональной цепочке кардиомиоцитов, а также синхронность сокращений такой цепочки, называемой *сердечным мышечным волокном*. Щелевые контакты здесь выполняют роль электрических синапсов (глава 6).

Сократительный аппарат кардиомиоцитов представлен миофибриллами, состоящими из саркомеров, по структуре и функциям аналогичных таковым в миосипластах скелетных мышц. Однако внутреннее строение кардиомиоцитов, взаимоотношения их органелл и сократительного аппарата имеют ряд особенностей.

Саркоплазматический ретикулум в клетках сердечной мышцы так же, как в скелетных мышечных волокнах, депонирует Ca^{++} и контролирует его содержание в цитоплазме, но развит значительно слабее. Он образует нерегулярную систему узких трубчатых цистерн.

Кардиомиоциты пронизаны многочисленными и более широкими, чем в скелетных мышцах, трубчатыми впячиваниями плазматической мембраны (Т-трубочками), которые проходят на уровне Z-линий миофибрилл и контактируют только с одной цистерной саркоплазматического ретикулума. Клетки сердечной мышцы образуют *диады*, а не триады, как в скелетных мышечных волокнах.

Митохондрии содержатся в кардиомиоцитах в огромном количестве и занимают до 35—40 % объема саркоплазмы, что значительно больше, чем в скелетных мышечных волокнах. Располагаясь параллельными рядами между миофибриллами, они образуют скопления вокруг ядер и на уровне I-дисков. Многочисленные исследования митохондрий кардиомиоцитов млекопитающих показали, что множество овальных небольших митохондрий объединяются в единую гигантскую трехмерную сеть с помощью *межмитохондриальных контактов*. Такая структура *хондриома* (совокупности всех митохондрий клетки) предназначена для объединения и координации их функций.

Саркоплазма содержит многочисленные гранулы гликогена. Кроме того, в саркоплазме встречаются липидные капли и отложения пигмента *липофусцина*, содержание которых увеличивается у пожилых людей.

Поверх сарколеммы располагается базальная мембрана. У кардиомиоцитов она проникает внутрь Т-трубочек.

В совокупности кардиомиоциты — это гетерогенная популяция клеток, внутри которой по структурным и функциональным критериям

можно выделить несколько категорий. Различают рабочие (сократительные), проводящие и секреторные кардиомиоциты.

Рабочие кардиомиоциты, объединяясь друг с другом межклеточными контактами, выстраиваются в длинные цепочки, которые называются *сердечные мышечные волокна*. Составляющие их клетки сокращаются синхронно, поэтому такие структуры иногда называют функциональным синцитием.

Проводящие кардиомиоциты образуют узлы и пучки проводящей системы сердца, генерируют и быстро проводят электрические импульсы, благодаря чему обеспечивают ритмические и координированные сокращения отделов сердца. Выделено несколько типов проводящих кардиомиоцитов: Р-клетки, переходные клетки, клетки Пуркинье и др.

Р-клетки (от англ. *pacemaker* — водитель ритма) — располагаются в специальных участках миокарда, которые служат главными источниками электрических импульсов и регулируют сокращения сердечной мышцы. Их называют *пейсмекерами*, или *водителями ритма*. Это — совокупность специализированных кардиомиоцитов, образующих тонкие волокна. Рыхлая соединительная ткань, окружающая пейсмекеры, интенсивно васкуляризована и содержит большое количество окончаний аксонов нейронов автономной нервной системы. Главное свойство водителей ритма — это спонтанная деполяризация сарколеммы. Возникающее возбуждение передается по волокнам проводящей системы сердца к рабочим кардиомиоцитам. Водителей ритма в миокарде человека несколько, *главный водитель ритма* — синусно-предсердный узел генерирует 60—90 импульсов в минуту. Другие пейсмекерные участки генерируют импульсы меньшей частоты.

Переходные клетки также образуют длинные многоклеточные волокна, главное назначение которых — проведение возбуждения от пейсмекеров к рабочим кардиомиоцитам. В проводящей системе сердца выделяют *пучок Гиса* (проводит возбуждение от водителей ритма к волокнам Пуркинье), *волокна Пуркинье* (проводят возбуждение к рабочим кардиомиоцитам) и дополнительные проводящие пути.

Проводящие кардиомиоциты волокон Пуркинье (*клетки Пуркинье*) — самые крупные клетки миокарда. Они в значительной степени утратили способность сокращаться и специализированы для быстрого проведения возбуждения. Эти клетки содержат большое количество митохондрий, включений гликогена, но миофибриллы в них развиты слабо, сарколемма не образует Т-трубочек, нет вставочных дисков. Между собой эти клетки соединяются с помощью десмосом и многочисленных щелевых контактов.

Секреторные (эндокринные) кардиомиоциты содержатся в миокарде предсердий. Это — отростчатые клетки, с редуцированным сократительным аппаратом, но значительно развитым синтетическим аппаратом, выраженным комплексом Гольджи, расположенным у одного из полюсов ядра и ассоциированными с ним секреторными гранулами, которые содержат гормон — *предсердный натриуретический фактор*

(*peptid*) — ПНФ, или ПНП. Этот гормон усиливает выведение натрия и воды почками, расширяет сосуды, снижает артериальное давление, угнетает секрецию гормонов надпочечников (альдостерона, кортизола) и вазопрессина. Известно, что у больных гипертонической болезнью и коронарной недостаточностью секреция ПНФ резко усиливается.

В отличие от скелетных мышц сердечная мышечная ткань не содержит клеток, способных к делению и замещению погибших кардиомиоцитов. Регенерация кардиомиоцитов осуществляется только на внутриклеточном уровне.

Репаративная регенерация миокарда у взрослого человека на тканевом и клеточном уровнях невозможна. На месте погибших кардиомиоцитов образуется соединительнотканый рубец, вследствие чего нарушается сократительная способность сердечной мышцы, ее проводимость и кровоснабжение. При поражении значительной части миокарда развивается сердечная недостаточность. В этом случае одним из компенсаторных механизмов, приспособляющих сердце к обеспечению нормального сердечного выброса крови, служит гипертрофия миокарда (увеличение размеров кардиомиоцитов), а также дополнительный выброс в кровь гормонов, вызывающих сосудосуживающий эффект (вазопрессина, ренина, ангиотензина).

Гладкая мышечная ткань

Гладкая мышечная ткань лишена поперечно-полосатой исчерченности. *Гладкомышечные клетки* (ГМК), или *гладкие миоциты*, имеют удлинённую веретеновидную форму, благодаря которой их нередко называют волокнами. Они содержат одно ядро, расположенное в центральной, расширенной части клетки. Сокращения гладких миоцитов сравнительно медленные и продолжительные, в результате их изменяется просвет трубчатых и объем полых органов, обеспечивается перистальтика кишечника, регулируется дыхание, кровоток и лимфоток.

Гладкая мышечная ткань входит в состав стенок кровеносных сосудов и внутренних полых органов, в которых клетки обычно образуют два слоя: внутренний — циркулярный и наружный — продольный. Иногда гладкомышечные клетки могут располагаться спирально. В стенках мочевого пузыря и матки нет четкого разграничения слоев, и клетки ориентированы в нескольких различных направлениях. Гладкие мышцы, в отличие от поперечно-полосатых, не контактируют со скелетными структурами.

Размеры гладкомышечных клеток варьируют в значительных пределах. Наиболее короткие клетки располагаются в стенках кровеносных сосудов (их длина около 10—20 мкм), а самые длинные — в стенке матки (во время беременности длина этих клеток достигает 0,5—1 мм). Длина ГМК мышечных оболочек желудочно-кишечного тракта обычно составляет около 200 мкм.

Две важные функциональные особенности отличают гладкую мускулатуру от поперечно-полосатой: 1) длительные периоды сокращения и релаксации, длительность сокращения может достигать 30 секунд и более; и 2) ритмичность работы.

Непроизвольная гладкая мускулатура, подобно сердечной, иннервируется автономной нервной системой и регулируется различными гуморальными факторами.

По характеру иннервации различают два типа мышечной ткани:

- 1) *висцеральная мускулатура* (от лат. *viscera* — внутренности);
- 2) *мускулатура с индивидуальной иннервацией волокон*.

Клетки первого типа представлены широко, они располагаются в стенках полых органов (желудочно-кишечный, респираторный, уrogenитальный тракты, протоки различных желез) и кровеносных сосудов. Они образуют пучки, в которых клетки своими острыми удлинёнными концами проникают друг между другом и образуют плотно упакованную структуру. Пучки окружены рыхлой соединительной тканью, по которой к гладкомышечным клеткам подходят кровеносные и лимфатические капилляры и нервные окончания. Клетки внутри пучков связаны друг с другом многочисленными щелевыми контактами. Для этого типа мускулатуры характерно то, что нервно-мышечными синапсами снабжены лишь отдельные клетки пучка. Нервные импульсы, стимулирующие сокращения, через щелевые контакты передаются от одной клетки к другой. В результате синхронно сокращается весь пучок. Между мышечными пучками нет четких границ, волокна одного переплетаются с волокнами другого и функционируют совместно.

Клетки висцеральной мускулатуры способны к двум видам сокращений:

- *ритмичным волнообразным сокращениям* (перистальтика кишечника, мочеточников, яйцеводов);
- *поддержанию тонуса* (состояния длительного частичного сокращения), необходимого для сохранения и регуляции величины просвета трубчатых структур.

Кроме того, сокращения висцеральной гладкой мышечной ткани могут быть вызваны действием гистамина, гормона окситоцина и других веществ, к которым гладкомышечные клетки имеют специфические рецепторы на своей поверхности.

Второй тип гладких мышц, который отличается от первого по характеру иннервации, это *мышцы с индивидуальной иннервацией волокон*. Они названы так потому, что каждая индивидуальная гладкомышечная клетка получает двигательный стимул от отдельного нервного окончания и отвечает на него быстрым локальным сокращением. Мышцы этого типа располагаются в коже (мышцы, поднимающие волос), стенках семявыносящих протоков, к ним также относятся ресничные мышцы и т. д. Индивидуальную иннервацию также имеют мионейральные клетки радужки глаза.

Эмбриональным источником гладкомышечных клеток в основном является мезенхима — зародышевая соединительная ткань. Висцеральная мускулатура развивается из клеток спланхнотома, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов — из мезенхимы, окружающей кровяные островки. В местах закладки гладкомышечной ткани миобласты пролиферируют, синтезируют белки сократительного аппарата, приобретают характерную веретеновидную форму и превращаются в гладкомышечные клетки. Во взрослом организме ГМК находятся в G_1 -периоде клеточного цикла и в отличие от других типов мышечных клеток сохраняют способность к делению.

Плазматическая мембрана гладкомышечных клеток образует многочисленные впячивания, напоминающие по форме пиноцитозные пузырьки. Ряды таких пузырьков — *кавеол* (от лат. *caveolae* — мелкие пузырьки) внутри клетки примыкают к узким трубочкам саркоплазматического ретикулума. Вместе с ЭПР, выполняющим функцию депонирования кальция, кавеолы регулируют концентрацию ионов Ca^{++} в цитоплазме. Кавеолы открываются на поверхности мышечной клетки. Их считают функциональными аналогами Т-трубочек поперечно-полосатых мышечных клеток.

На внутренней поверхности сарколеммы расположены так называемые *плотные тельца*, содержащие белки α -актинин и десмин. Плотные тельца служат для прикрепления тонких актиновых филаментов и являются аналогами Z-линий поперечнополосатых мышц.

Сократительный аппарат в гладкомышечных клетках также состоит из актино-миозинового комплекса. Он содержит как тонкие, так и толстые филаменты, ориентированные вдоль длинной оси клетки. Однако расположены они не столь упорядоченно, как в клетках скелетной и сердечной мускулатуры, и не образуют миофибрилл. Комплексы сократительных белков, пересекаясь в цитоплазме, проходят через всю гладкомышечную клетку и присоединяются к плотным тельцам сарколеммы.

Актин и миозин гладкомышечных клеток по некоторым параметрам отличаются от этих белков скелетной и сердечной мышечных тканей.

Для взаимодействия актина и миозина в гладких миоцитах также необходимо фосфорилирование миозина, которое регулируется ионами кальция. Ионы Ca^{2+} , выходя в цитоплазму из полостей эндоплазматического ретикулума и связываются с белком *кальмодулином* (кальцийсвязывающим белком — функциональным аналогом тропонина С скелетной мышечной ткани). Начинается взаимодействие актиновых и миозиновых филаментов. Сокращение гладкомышечных клеток обеспечивает механизм, единый для всех типов мышечной ткани: скольжение тонких и толстых фибрилл друг относительно друга. В результате сокращения актино-миозиновые цепочки укорачиваются, уменьшается расстояние между плотными тельцами, на которых они заякорены. И клетка изменяет свою форму — становится более округлой и короткой (рис. 85).

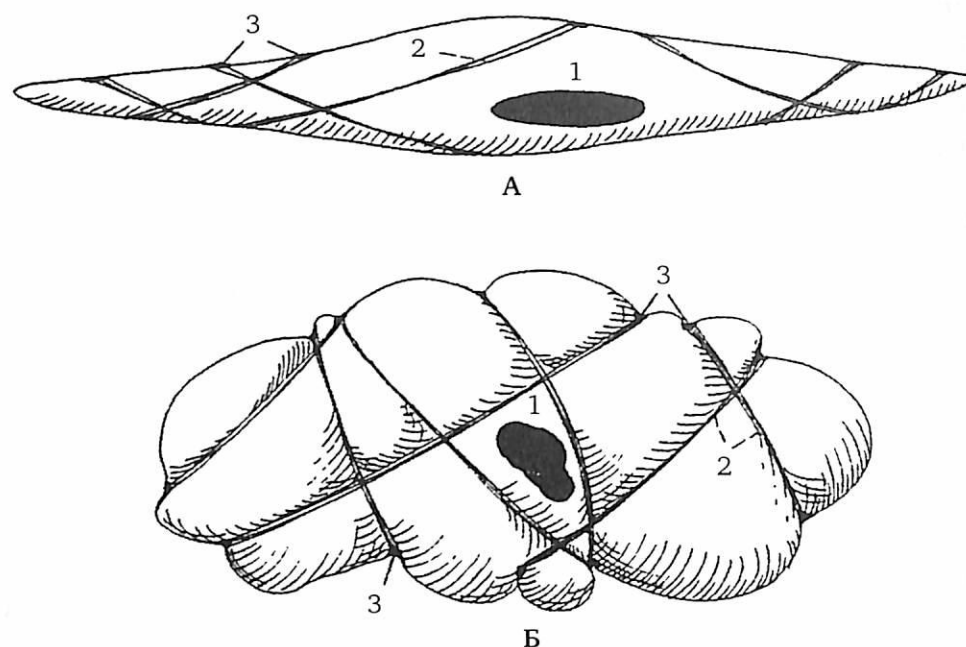


Рис. 85. Схема сокращения гладкого миоцита:

А — гладкомышечная клетка в расслабленном состоянии: 1 — ядро; 2 — актино-миозиновые цепочки; 3 — плотные тельца. Б — изменение формы ГМК во время сокращения

В цитоплазме гладкомышечных клеток содержатся многочисленные митохондрии, которые имеют тенденцию локализоваться вдоль цистерн ЭПР. Рибосомы, аппарат Гольджи, немногочисленные элементы гранулярного ЭПР и включения сосредоточены в околоядерной зоне, свободной от сократительных филаментов.

Для гладкомышечных клеток также характерна секреторная активность. В зависимости от местоположения они могут продуцировать коллаген, эластин и другие компоненты внеклеточного матрикса, в котором располагаются волокна.

Гладкомышечные клетки, как и клетки других типов мышечной ткани, окружены наружной базальной пластинкой. Межклеточное пространство заполнено соединительной тканью.

Во взрослом организме гладкомышечные клетки сохраняют способность к физиологической и репаративной регенерации. Так, например, при беременности клетки мышечной оболочки матки могут увеличиваться в размерах (*гипертрофия*) и делиться, увеличивая свое количество (*гиперплазия*). Число ГМК может возрастать и при некоторых патологических процессах, например, при атеросклерозе сосудов. При нарушении целостности стенок кровеносных сосудов гладкомышечные клетки образуются из двух источников: во-первых, за счет активации и деления самих гладких миоцитов, во-вторых, из *перници-тов* рыхлой соединительной ткани (см. главу 6).

Глава 6 НЕРВНАЯ ТКАНЬ

Нервная ткань — это функционально ведущая ткань нервной системы, состоящая из *нейронов*¹, или *нейроцитов*, и *глиоцитов*, или клеток *нейроглии* (от греч. *glia* — клей), которые поддерживают нейроны, их отростки и выполняют ряд вспомогательных функций (трофическую, опорную, защитную, секреторную, барьерную), создавая для нервных клеток микроокружение.

Строение и функции нервной ткани активно изучают представители разных биологических и медицинских дисциплин, которые сегодня объединяются в фундаментальную, комплексную науку о мозге — *нейробиологию*. Накоплен большой объем информации о свойствах и строении нервных клеток. Можно утверждать, что они изучены гораздо подробнее и лучше других клеток нашего организма. Достаточно полно охарактеризованы молекулярные механизмы функциональной активности нейронов, что позволило объяснить клеточные и молекулярные основы простейших поведенческих реакций, приблизиться к пониманию деятельности отдельных частей нервной системы. Однако понять и объяснить сложнейшие механизмы, лежащие в основе человеческого мышления, памяти, творческих процессов, пока не представляется возможным. Как это ни парадоксально, но мозг остается самым загадочным органом нашего тела. На протяжении многих лет ученые задают себе вопрос: «Сможет ли мозг познать сам себя?».

Нервная система осуществляет объединение всех частей организма в единое целое, обеспечивает быструю связь между ними, регулирует и координирует физиологические процессы в организме, функции всех его органов и тканей, обеспечивает связь с внешним миром и адаптацию организма к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Кроме того, нервная система человека лежит в основе сложнейших эмоциональных и интеллектуальных процессов, обеспечивающих индивидуальность человеческой личности.

Функции, выполняемые нервной системой, можно объединить в две группы:

1) *фундаментальные*, основные, базисные функции, к ним относятся: восприятие экзогенных (внешних) и эндогенных (внутренних) раздражений, преобразование этих раздражений в нервный импульс,

¹ Термин «нейрон» ввел в гистологию в прошлом веке немецкий анатом В. Вальдейер.

направление импульса в нервный центр, переработка и анализ поступивших сигналов, генерация сигналов, обеспечивающих адекватные ответные реакции, проведение генерированных импульсов к эффекторным органам (мышцам);

2) *функции высшего порядка* — это координация и интеграция всех функций организма, мышление, память, обучение.

Нервная система человека содержит не менее 10^{12} нейронов, образующих единую пространственную сеть с бесчисленным количеством связей, и около 10^{13} глиальных клеток.

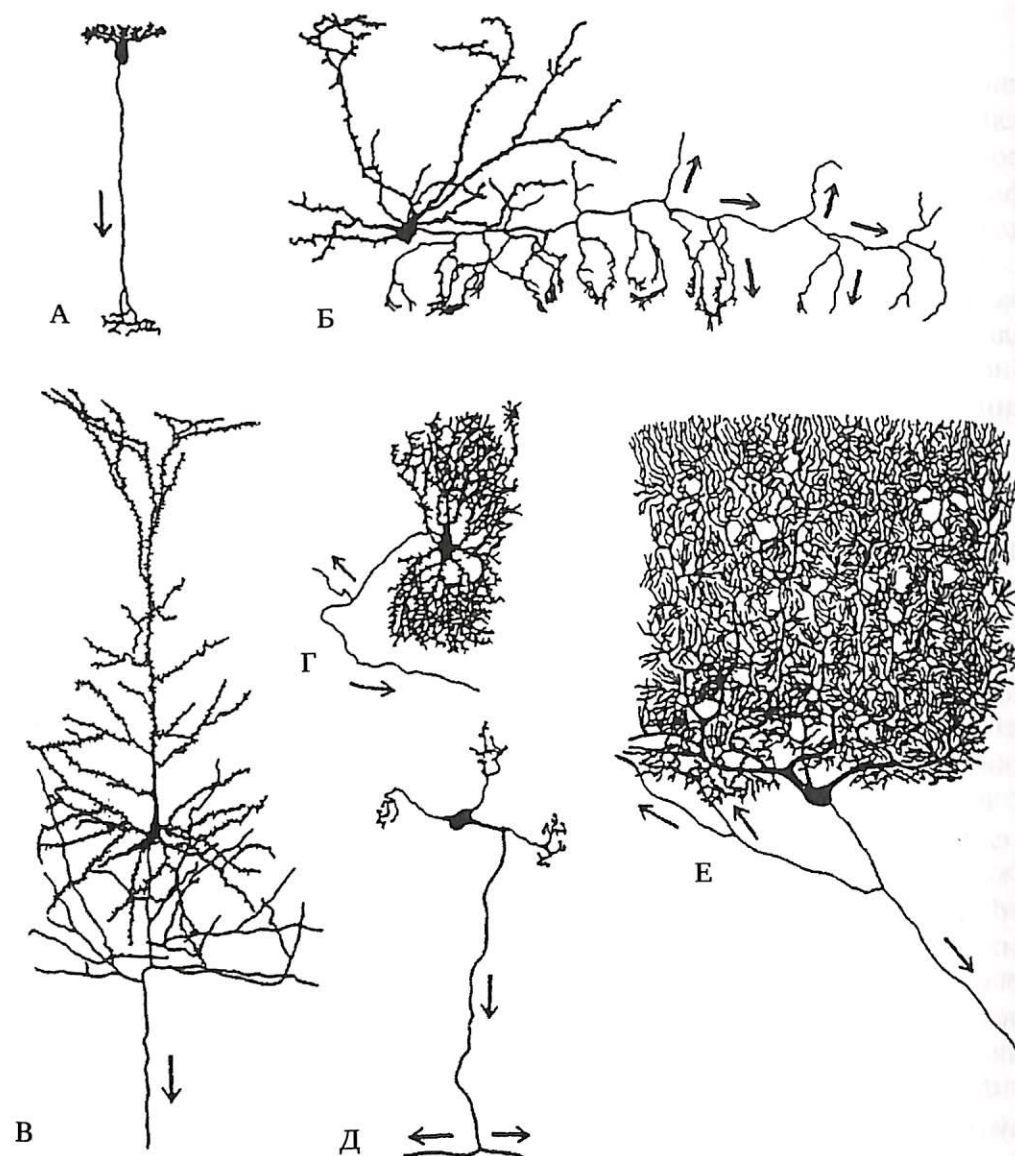


Рис. 86. Морфологические типы нейронов, окраска по Гольджи:

А — биполярный нейрон сетчатки; Б — корзинчатая клетка мозжечка; В — пирамидная клетка коры больших полушарий; Г — нейрон ствола мозга человека; Д — одна из клеток-зерен мозжечка; Е — клетка Пуркинье мозжечка

Нейрон является основной структурной и функциональной единицей нервной системы. Нейрон, наряду с общими для всех клеток организма чертами строения, имеет ряд характерных особенностей, позволяющих выполнять свои фундаментальные функции (прием, передача, преобразование сигналов и их интеграция). К таким характеристикам относятся: 1) форма, отличающаяся наличием большого количества специализированных ветвящихся отростков, 2) крупные размеры (длина отростков некоторых нейронов взрослого человека достигает одного метра, а у крупных млекопитающих, например у слона, — трех метров), 3) продолжительность жизни, равная продолжительности жизни всего организма; 4) все нейроны образуют многочисленные связи и формируют единую сеть.

Нейроны необыкновенно разнообразны по своему строению и размерам (рис. 86). Описано около ста их типов. Строение и классификация нейронов будут подробно рассмотрены ниже в специальном разделе.



Рис. 87. Нейроглия:

1 — нейрон; 2 — астроцит; 3 — ножки астроцита; 4 — олигодендроцит, образующий миелиновые оболочки (5) вокруг аксона (6) и его коллатералей (7); 8 — микроглиальная клетка; 9 — эпендима; 10 — кровеносный капилляр

В понятие нейроглии, введенное в XIX веке основателем патологической гистологии немецким анатомом Рудольфом Вирховом, включена *эпендимная глия*, или *эпендима* (выстилка желудочков мозга и центрального спинно-мозгового канала), *макроглия*, включающая *олигодендроглию* и *астроглию*, и *микроглия* (к этой группе относятся небольшие свободно живущие клетки — фагоциты, относящиеся к макрофагальной линии кроветворной дифференцировки, которые активируются в ответ на повреждения различного характера). Клетки макроглии и эпендимы имеют общее происхождение с нейронами, но отличаются от последних тем, что сохраняют способность к делению и не могут проводить нервный импульс. Все компоненты нейроглии изображены на рисунке 87, более подробно их происхождение, строение и функции мы опишем в следующем разделе.

Онтогенез нервной ткани

Нервная ткань образуется из *нейроэктодермы*, дифференцирующейся в:

1) *нервную трубку* зародыша, которая дает начало всем элементам (нейронам и клеткам нейроглии) центральной нервной системы (ЦНС), а также ряду структур периферической нервной системы (ПНС);

2) *нервный гребень*, или *ганглиозная пластинка*, образуется при смыкании нервной трубки в области нервных валиков, в виде симметричного скопления клеток между нервной трубкой и кожной эктодермой; клетки нервного гребня мигрируют по всему телу зародыша и дают начало нейронам сенсорной, симпатической и парасимпатической нервных систем, шванновским клеткам, пигментным клеткам кожи (меланоцитам), клеткам мозгового вещества надпочечников, синтезирующим адреналин, С-клеткам щитовидной железы, клеткам диффузной эндокринной системы, соединительнотканным и скелетным структурам головы;

3) *нейральные плакоды* (от греч. *plax* — пластинка) — утолщенные части эктодермы в краниальной части зародыша, расположенные по краям нервной трубки, их производными являются некоторые клетки органов чувств (слуха, равновесия, вкуса), а также эпителий хрусталика.

Нервная трубка, играющая главную роль в развитии нервной ткани, исходно образована одноклеточным слоем *нейрального эпителия*, клетки которого интенсивно делятся. В результате формируется многослойная структура, в которой зона интенсивной пролиферации локализована вокруг просвета нервной трубки. А завершившие последний митоз клетки мигрируют к ее периферии, где и происходит их дальнейшая дифференцировка.

Гистогенез нейрального эпителия показан на рис. 88. Его результатом является образование следующих клеточных линий.

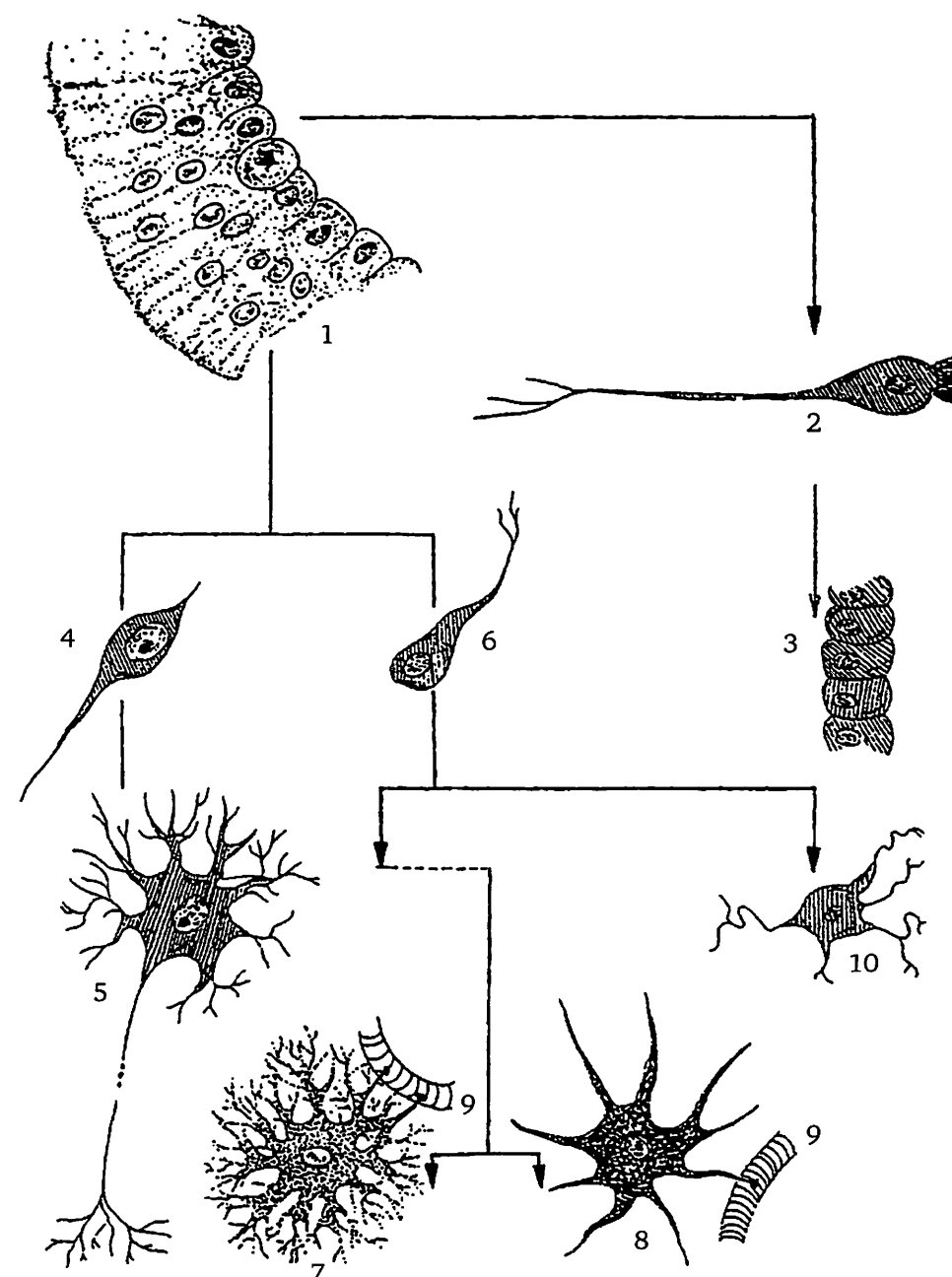


Рис. 88. Гистогенез нервной ткани (по Хэму и Кормаку, 1983):

1 — стенка нервной трубки; 2 — немигрирующие спонгиобласты эпендимы; 3 — эпендима; 4 — нейробласты; 5 — нейроны; 6 — свободные спонгиобласты; 7 — протоплазматический астроцит серого вещества мозга; 8 — фибриллярный астроцит белого вещества; 9 — кровеносный капилляр; 10 — олигодендроцит

1. Нейробласты, мигрирующие в средний (*плащевой*) слой нервной трубки, дают начало всем нейронам ЦНС. Положение, которое занимают молодые нейроны в слоях формирующейся нервной трубки, и определяет направление их дальнейшей специализации. Нейроны

образуют отростки, аксоны и дендриты, и с их помощью устанавливают между собой связи — специализированные контакты, называемые *синапсами*. Именно в них происходит передача сигналов от клетки к клетке с участием специальных химических веществ — *нейромедиаторов*. На этом начальном этапе развития зародыша осуществляются два важнейших морфогенетических процесса, обеспечивающих жесткость организации мозга: *адресная миграция* нервных клеток и *направленный рост их отростков*. Таким образом формируется сложная упорядоченная система, в которой каждый элемент индивидуален и «знает» свое место.

Первоначально стенка нервной трубки образована одним слоем клеток призматической формы. Они интенсивно делятся и мигрируют из внутреннего, *эпендимного слоя*, окружающего ее просвет, к периферии. В результате нервная трубка утолщается и в ее толще формируются три клеточных слоя:

1) *эпендимный*¹, или *вентрикулярный*², или *матричный слой* интенсивно пролиферирующих камбиальных клеток; клетки, мигрирующие из него в толщу нервной трубки, дифференцируются и образуют другие ее слои; клетки, не покинувшие этот слой (*немигрирующие спонгиобласты*³), выстилают полость нервной трубки, а затем желудочков развивающегося мозга и дают начало *эпендимной глие*;

2) *плащевой, мантийный слой* формируется в средней части нервной трубки и пополняется за счет мигрирующих сюда нейробластов и *спонгиобластов*, этот слой является источником развития серого вещества мозга;

3) *краевой слой*, или *краевая вуаль*, содержит отростки нейронов, которые в ходе дальнейшего развития глиальные клетки заключают в миелиновые футляры, а сам краевой слой станет источником развития белого вещества головного и спинного мозга.

В головном мозге трехмесячного плода в области формирующихся больших полушарий и мозжечка направленная миграция клеток, их дифференциальный рост и избирательная клеточная гибель вызывают модификацию описанной трехзонной структуры нервной трубки, формируя вблизи ее наружной границы *примордиальный кортекс*, который в будущем разовьется в сложно организованную экранную структуру — кору головного мозга. В области больших полушарий *новая кора, неокортекс*, подразделяется на шесть слоев, содержащих тела нейронов. В мозжечке развивается трехслойная кора. Нейробласты глубоких слоев нервной трубки образуют скопления нейронов, называемые *ядрами*.

В программу раннего нейроонтогенеза входит массовая гибель нейронов, причины которой объясняют по-разному. Наиболее вероятной

причиной, по-видимому, является конкуренция, в результате которой выживают только активно участвующие в межклеточных взаимодействиях нейроны. Гибель нейронов в эмбриогенезе осуществляется механизмом апоптоза и охватывает 40—85 % клеток в различных участках формирующейся нервной системы. Ошибки в реализации программы раннего нейроонтогенеза обычно приводят к гибели зародыша либо к появлению дефектов развития. В результате нормальной реализации этой программы формируется нервная система, ее основу составляет статическая популяция нейронов, которые навсегда теряют способность к делению и обновлению. Гибель нейронов наблюдается и в зрелом организме (ее также называют физиологической), но происходит она в значительно меньшем объеме, чем в эмбриогенезе. В среднем у взрослого человека за год погибает около 10 миллионов нервных клеток. Гибель нейронов значительно ускоряется в старости. При заболеваниях нервной системы, таких как болезни Альцгеймера, Крейпфельда-Якоба, паркинсонизм и др., ненормально высокая активность апоптоза приводит к большим потерям нейронов в разных участках мозга, в том числе и в коре больших полушарий.

2. *Свободные спонгиобласты* также образуются из клеток пролиферативной эпендимной зоны, мигрируют в периферические слои нервной трубки и в дальнейшем дифференцируются в клетки макроглии. Макроглия подразделяется на *астроцитарную глию*, состоящую из астроцитов, и *олигодендроглию*, состоящую, соответственно, из олигодендроцитов.

Астроциты свое название клетки получили из-за большого количества отростков, отходящих от их тел подобно лучам звезды (от греч. *astron* — звезда). Они представлены двумя типами: *протоплазматические астроциты* серого вещества мозга и *фибрилярные астроциты* белого вещества. Астроциты выполняют многочисленные функции. Эти клетки обеспечивают микроокружение нейронов, заполняют промежутки между нервными клетками и их отростками, выполняя при этом опорную и трофическую роль. Они могут делиться и заполнять участки ткани, которые занимали погибшие нейроны. Известно также, что астроциты регулируют состав межклеточной жидкости, участвуют в метаболизме нейромедиаторов. Концевые участки их отростков расширяются и образуют специализированные структуры — *астроцитарные ножки*, которые, соединяясь друг с другом плотными контактами, образуют *пограничные глиальные мембраны* вокруг кровеносных капилляров, под эпендимным слоем, выстилающим желудочки мозга, и вдоль базальной мембраны, отделяющей мозг от мягкой мозговой оболочки. Пограничные глиальные мембраны контролируют доступ различных веществ к мозгу из крови и цереброспинальной жидкости (*ликвора*). Эти структуры входят в состав *гематоэнцефалического барьера*, отделяющего нейроны ЦНС от крови и тканей внутренней среды, и *нейроликворного барьера*, изолирующего нейроны мозга от цереброспинальной жидкости. Кроме того, астроциты окружают и изолируют рецептив-

¹ От греч. *ependyma* — верхняя одежда, здесь — выстилка.

² От лат. *ventriculus* — желудочек, уменьшительная форма от *ventris* — брюхо, желудок.

³ От греч. *spongia* — губка и *blastos*.

ные поверхности нейронов. В раннем онтогенезе астроциты направляют миграцию недифференцированных нейронов в коре большого мозга и мозжечка, а также выделяют вещества, способствующие росту аксонов, например, *фактор роста нервов*. Астроциты подразделяются на две группы: *протоплазматические астроциты* серого вещества ЦНС и *волокнистые, фиброзные астроциты* белого вещества мозга.

Олигодендроциты (от греч. *oligos* — мало, *dendron* — дерево) — это небольшие клетки с малым количеством отростков, они формируют миелиновые (от греч. *myelos* — мозг) оболочки нервных волокон (аксонов) в ЦНС, на периферии эту функцию выполняют *шванновские клетки*. Аксоны, заключенные в миелиновые футляры (своеобразные электроизоляторы), носят название миелинизированных, или мякотных, нервных волокон и составляют большую часть белого вещества головного и спинного мозга. Подробнее строение и образование миелиновых оболочек описано ниже.

3. Немигрирующие спонгиобласты остаются в слое клеток, выстилающих просвет нервной трубки. Этот исходный слой после образования второго, плащевое, слоя называется *эпендимным*. После завершения митотических и миграционных процессов в нервной трубке его клетки формируют эпителиоподобный пласт, выстилающий желудочки мозга и центральный спинномозговой канал. За ним сохраняется название *эпендима*. Клетки эпендимы имеют хорошо развитые реснички, большое количество мелких везикул в цитоплазме. Между собой клетки соединены плотными и щелевыми контактами. Эпендима входит в состав *гематоликворного барьера*, контролирующего обмен веществ между кровью и спинномозговой жидкостью и *нейроликворного барьера*, в составе которого эпендима совместно с астроцитами изолирует нейроны мозга от ликвора.

Строение нейрона

В нервной клетке выделяют три отдела: перикарион, или сома, или тело нейрона, аксон и дендриты (рис. 89). От тел нейронов отходит множество дендритов (от греч. *dendron* — дерево), получающих разнообразные входные сигналы от других нервных клеток, и один аксон (от греч. *акхон* — ось), передающий сигнал от нервной клетки к другим нейронам или эффекторным органам. На своем протяжении аксон обычно не ветвится, но дает многочисленные концевые разветвления — *терминали*, окончания которых образуют синапсы на дендритах, аксонах и телах других нейронов или на мышечных клетках.

Рассмотрим подробнее строение отделов нейрона.

Перикарион включает ядро и окружающую его цитоплазму. К перикариону не относится цитоплазма, входящая в состав отростков. Тело нейрона имеет внутреннее строение, характерное для активно функционирующей, белоксинтезирующей клетки. Этот отдел нейрона содержит ядро, гранулярный эндоплазматический ретикулум, аппарат

Гольджи, митохондрии, лизосомы, многочисленные цитоплазматические пузырьки и цитоскелет.

Ядро нервной клетки содержит в основном деконденсированный мелкодисперсный хроматин (эухроматин) и четко обозначенные ядрышки (одно или несколько). Некоторые крупные нейроны, такие как клетки Пуркинье мозжечка, пирамидные нейроны коры большого

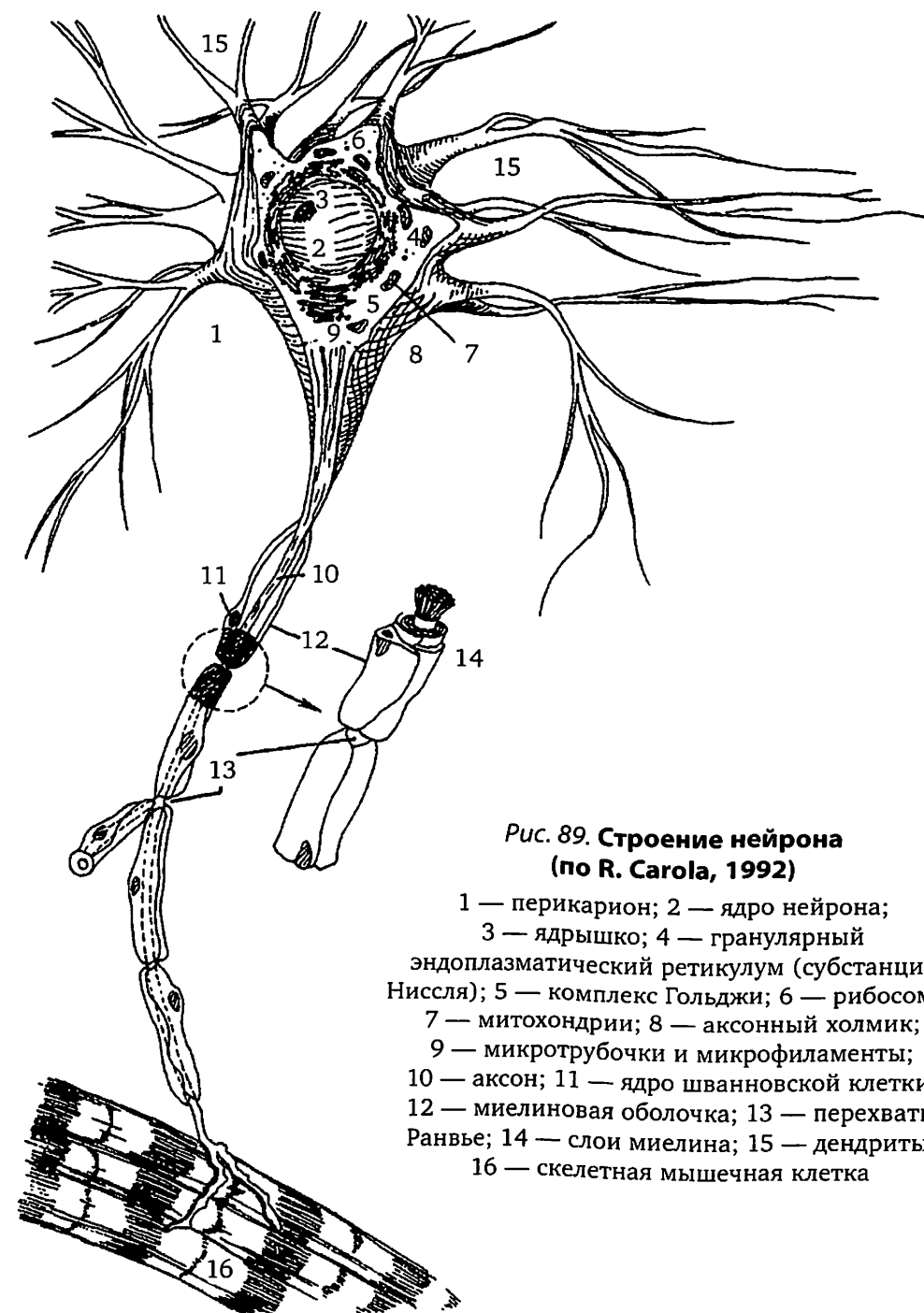


Рис. 89. Строение нейрона
(по R. Carola, 1992)

- 1 — перикарион; 2 — ядро нейрона;
- 3 — ядрышко; 4 — гранулярный
- эндоплазматический ретикулум (субстанция
- Ниссля); 5 — комплекс Гольджи; 6 — рибосомы;
- 7 — митохондрии; 8 — аксонный холмик;
- 9 — микротрубочки и микрофиламенты;
- 10 — аксон; 11 — ядро шванновской клетки;
- 12 — миелиновая оболочка; 13 — перехваты
- Ранвье; 14 — слой миелина; 15 — дендриты;
- 16 — скелетная мышечная клетка

мозга, мотонейроны передних рогов спинного мозга, полиплоидны. Обычно они имеют тетраплоидный набор ДНК. Для поверхности ядра нейрона характерно большое количество инвагинаций, увеличивающих площадь ядерной оболочки, и большое количество ядерных пор. Эти особенности строения ядра отражают высокую активность процессов транскрипции.

Как упоминалось выше, ядро нейрона всегда находится в G_0 -периоде клеточного цикла. В этих клетках работают внутриклеточные генные механизмы, блокирующие переход к G_1 -периоду, а также антиапоптотные механизмы. Биологическое значение этого феномена можно объяснить тем, что «запрет» на деление нервных клеток сохраняет уникальную неврологическую индивидуальность, которая сложилась в процессе развития организма как результат устойчивых многочисленных связей нейронов между собой и исполнительными органами.

Цитоплазма перикариона, а также *проксимальные* (прилежащие к соме) части дендритов заполнены скоплениями цистерн *гранулярного ЭПР*, которые интенсивно окрашиваются базофильными красителями, например метиленовым синим, и в световой микроскоп видны как глыбки базофильного материала, называемого *субстанцией Ниссля*, или *хроматофильной субстанцией*, или *тигроидом*. Рисунок цитоплазмы при ком окрашивании действительно напоминает шкуру дикой кошки.

Белковые продукты, синтезированные в гранулярном ЭПР, далее поступают в *аппарат Гольджи*, который особенно хорошо развит в крупных нейронах. Характерная особенность расположения диктиосом в нейроне — это их преимущественная концентрация в зоне между ядром и *аксонным холмиком*, утолщенном участке перикариона, от которого берет начало аксон. Отсюда в аксон поступают синтезированные белковые продукты (пузырьки с нейромедиатором, белки цитоскелета, мембранные пузырьки, необходимые для роста отростка, и т. д.).

Среди других органоидов цитоплазмы нервных клеток необходимо отметить многочисленные *митохондрии*, которые обеспечивают высокие энергетические потребности перикариона. Потребность нейронов в кислороде также велика. Это обусловлено высоким уровнем метаболизма. Нервные клетки очень чувствительны к гипоксии. Особенно высока плотность митохондрий в таких участках нейрона, как аксонный холмик, рецепторные окончания, синапсы, узлы ветвления дендритов и др. Митохондрии нейронов имеют короткий жизненный цикл, характеризуются быстрым изнашиванием и обновлением.

Цитоскелет нейронов хорошо развит, представлен микротрубочками (*нейротрубочками*), промежуточными филаментами (*нейрофиламентами*) и микрофиламентами. Они образуют трехмерную опорно-сократительную сеть, которая служит для поддержания формы нейрона и его отростков, а также для направленного транспорта органелл и многочисленных цитоплазматических пузырьков.

Помимо описанных выше компонентов цитоплазмы, нервные клетки содержат *лизосомы* (аппарат внутриклеточного переваривания), *гранулы гликогена* (как запасной энергетический субстрат), липидные капли и *пигменты*. Так, желто-коричневый пигмент *липофусцин* (его называют пигментом старения, или изнашивания) накапливается в нейронах ЦНС с возрастом. Однако некоторое его количество обнаруживается даже в нейронах плода. Другой темно-коричневый пигмент *нейромеланин* связан с метаболизмом нейромедиаторов дофамина и серотонина. Он присутствует в нейронах черной субстанции среднего мозга и голубого пятна.

Строение отростков нейронов. Наличие отростков — характерная морфологическая особенность нервных клеток, которая запрограммирована генетически и начинает проявляться у нейробласта достаточно рано. В начале дифференцировки эти клетки образуют множество отростков, но затем их число уменьшается и остаются только те из них, которые нашли своих партнеров — отростки (или сому) других клеток, т. е. образовали межнейрональные связи. Остальные же отростки редуцируются. В связи с этим интересно наблюдать поведение нейробластов в культуре ткани. Они быстро начинают формировать отростки и образовывать связи с другими клетками. Клетки, не образовавшие связей, стареют и погибают.

Аксоны и дендриты по своему строению и выполняемым функциям имеют ряд принципиальных отличий. Вначале дифференцировки молодые нейроны образуют короткие отростки, которые потенциально могут стать как аксоном, так и дендритом. В настоящее время выделен специфичный для аксона белок *нейромодулин*, он синтезируется в теле нейрона и транспортируется в отросток, который станет аксоном. Все остальные отростки нейрона станут дендритами.

Сравнительная морфологическая характеристика аксонов и дендритов приведена в таблице 6.

Таблица 6

Аксон	Дендриты
1. В нейроне аксон всегда один	Дендритов может быть несколько, некоторые клетки имеют до 10000 дендритов
2. Обычно аксоны имеют значительную длину, аксоны клеток Гольджи I типа достигают 1 метра в длину и даже более	Длина дендритов обычно не превышает 1,5—2 мм
3. Аксон отходит от аксонного холмика перикариона под прямым углом к телу нейрона и по своему ходу отдает коллатерали, которые тоже отходят от ствола аксона под прямым углом. Коллатерали в свою очередь распадаются на тонкие веточки — <i>телодендрии</i> .	Дендриты плавно отходят от перикариона в любом направлении, многократно ветвятся и часто образуют <i>дендритное дерево</i>

Аксона	Дендриты
Оканчиваются ветвления аксона <i>терминалями</i> (нервными окончаниями) на других нейронах или сократимых клетках	
4. Аксон сохраняет постоянный диаметр на значительном своем протяжении	Дендриты по мере удаления от перикариона становятся тоньше
5. Характер ветвлений окончаний аксонов зависит от расположения эффекторных клеток, к которым несут импульс терминали (конечные ответвления аксона)	Нейроны одного морфологического типа имеют постоянный рисунок дендритного дерева
6. Аксоны не имеют гранул Ниссля, соответственно, в них не происходит синтез белка	Проксимальные (ближние к перикариону) отделы дендритов и узлы их ветвления содержат субстанцию Ниссля
7. Аксоны имеют миелиновые оболочки	Дендриты не миелинизируются. Исключение составляют <i>дендроны</i> псевдоуниполярных чувствительных нейронов
8. Пресинаптическая мембрана — это всегда мембрана окончания аксона, а при образовании аксо-аксональных связей аксолема приобретает постсинаптическую специализацию	Мембрана дендритов имеет постсинаптическую специализацию
9. Аксоны никогда не имеют типиков.	Дендриты млекопитающих имеют специализированные структуры в контактных зонах, т. н. <i>типики</i> , участвующие в образовании синапсов
10. Аксон имеет развитый цитоскелет (микротрубочки, нейрофиламенты и актиновые микрофиламенты), хорошо организованную структуру микротрубочек для транспортировки мембранных пузырьков и органелл	Цитоскелет в дендритах также развит хорошо, в основном представлен микротрубочками

Аксона, или *нейрит*, обычно длинный отросток нейрона. Он берет начало от специализированного утолщенного участка перикариона — *аксонного холмика*, плазмалемма которого генерирует нервные импульсы. Аксон проводит генерированный нервный импульс от тела клетки к другому нейрону или клеткам эффекторного органа без изменения. Цитоплазма аксона (*аксоплазма*) заполнена пучками микротрубочек, ориентированных вдоль его длинной оси. Микротрубочки направляют транспорт различных веществ и органелл вдоль аксона к его терминалям. В крупных двигательных нейронах аксоплазма составляет

до 99 % объема цитоплазмы нейрона. На всем своем протяжении аксон покрыт миелиновой оболочкой. Передача нервного импульса от одного нейрона к другому осуществляется в синапсах, с участием специальных химических посредников — *нейромедиаторов* (*медиаторов*).

Синапс (от греч. *synapsis* — соединение, связь) — специализированные межклеточные контакты в нервной ткани. Различают химические синапсы и электрические.

Химические синапсы — это наиболее распространенный тип синапсов у млекопитающих. Посредниками при передаче нервного импульса в синапсах этого типа служат нейромедиаторы. Нейромедиаторы синтезируются и упаковываются в мембранные пузырьки в теле нейрона и транспортируются по аксону к его окончаниям. В химическом синапсе различают *пресинаптическую* и *постсинаптическую* части, разделенные *синаптической щелью*. Схема строения типичного химического синапса и классификация синапсов этого типа представлена на рисунке 90. На электронных микрофотографиях в пресинаптических расширениях аксонов хорошо видны транспортные пузырьки и митохондрии. Постсинаптическая мембрана содержит специфические рецепторы к нейромедиаторам, связанные с мембранными ионными каналами. Синаптическая щель шириной 20—30 нм разделяет пресинаптическую и постсинаптическую мембраны и заполнена специализированным гликокаликсом, который в свою очередь обеспечивает адгезивные связи обеих мембран и направляет диффузию медиаторов. Передача сигналов в химических синапсах осуществляется строго в одном направлении: от аксона передающего нейрона к постсинаптической клетке.

Механизм передачи нервного импульса в химическом синапсе. Когда нервный импульс достигает аксонной терминали и пресинаптическая мембрана деполяризуется, в ней открываются потенциал-зависимые¹ кальциевые каналы. Ток ионов Ca^{2+} устремляется внутрь окончания аксона. В присутствии катионов Ca^{2+} происходит экзоцитоз синаптических пузырьков и выброс молекул нейромедиаторов в синаптическую щель. Молекулы медиатора связываются со своими рецепторами на постсинаптической мембране. В результате этого взаимодействия открываются лигандзависимые² ионные каналы постсинаптической мембраны, что вызывает изменение ее электрического потенциала: либо *деполяризацию* и возникновение *постсинаптического потенциала действия* при воздействии возбуждающих нейромедиаторов, таких как ацетилхолин, норадреналин, дофамин и др., либо *гиперполяризацию* при воздействии тормозных медиаторов, таких как ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и глицин. При деполяризации возбуждение быстро распространяется по воспринимающей мембране.

¹ Потенциалзависимые ионные каналы открываются в ответ на изменение мембранного потенциала.

² Каналообразующие белки формируют в плазматической мембране *лигандзависимые каналы*, связанные с рецепторами для сигнальных молекул — *лигандов*. В данном случае лигандом является молекула нейромедиатора.

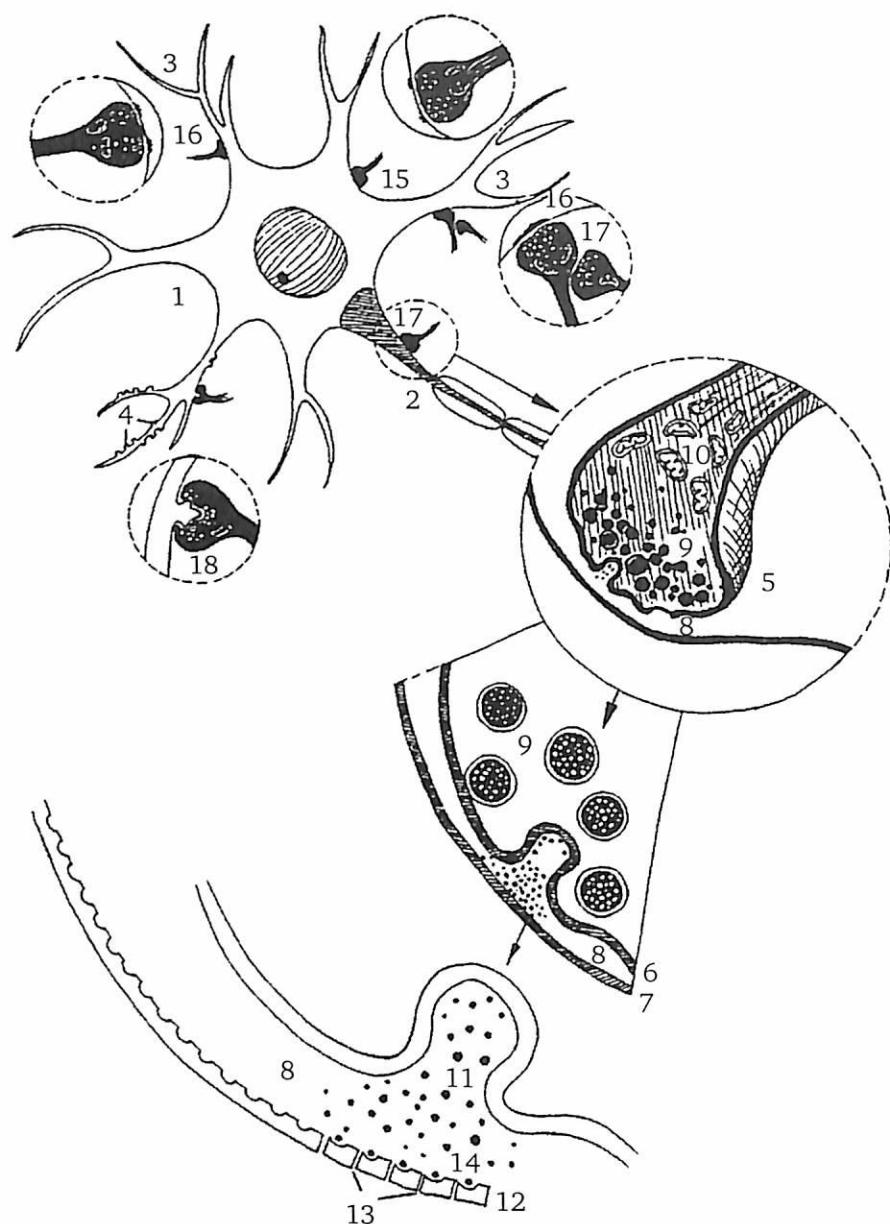


Рис. 90. Строение и типы синапсов:

1 — тело нейрона; 2 — аксон; 3 — дендриты; 4 — типики; 5 — окончание аксона; 6 — пресинаптическая мембрана; 7 — постсинаптическая мембрана; 8 — синаптическая щель; 9 — пузырьки с нейромедиатором; 10 — митохондрии; 11 — выделение нейромедиатора в синаптическую щель (экзоцитоз); 12 — рецепторы постсинаптической мембраны; 13 — мембранные ионные каналы; 14 — молекулы нейромедиатора; 15 — аксо-соматический синапс; 16 — аксо-дендритический синапс; 17 — аксо-аксональные синапсы; 18 — аксо-шипикивый синапс

После взаимодействия медиатора с рецепторами постсинаптической мембраны значительную часть его молекул захватывает пресинаптическая мембрана путем эндоцитоза. Часть молекул медиатора рассе-

ивается в межклеточном пространстве и захватывается астроцитами. Некоторые нейромедиаторы, например ацетилхолин, специальными ферментами расщепляются на компоненты, которые затем также поглощаются пресинаптическими окончаниями путем эндоцитоза и могут использоваться повторно.

Дендриты и тело нейрона принимают множество различных возбуждающих и тормозных сигналов (рис. 91), которые подвергаются пространственной и временной суммации. Затем с помощью системы ионных каналов на мембране аксонного холмика формируется потенциал действия, который без изменения пройдет по аксоле (мембране аксона) к синаптическим окончаниям.

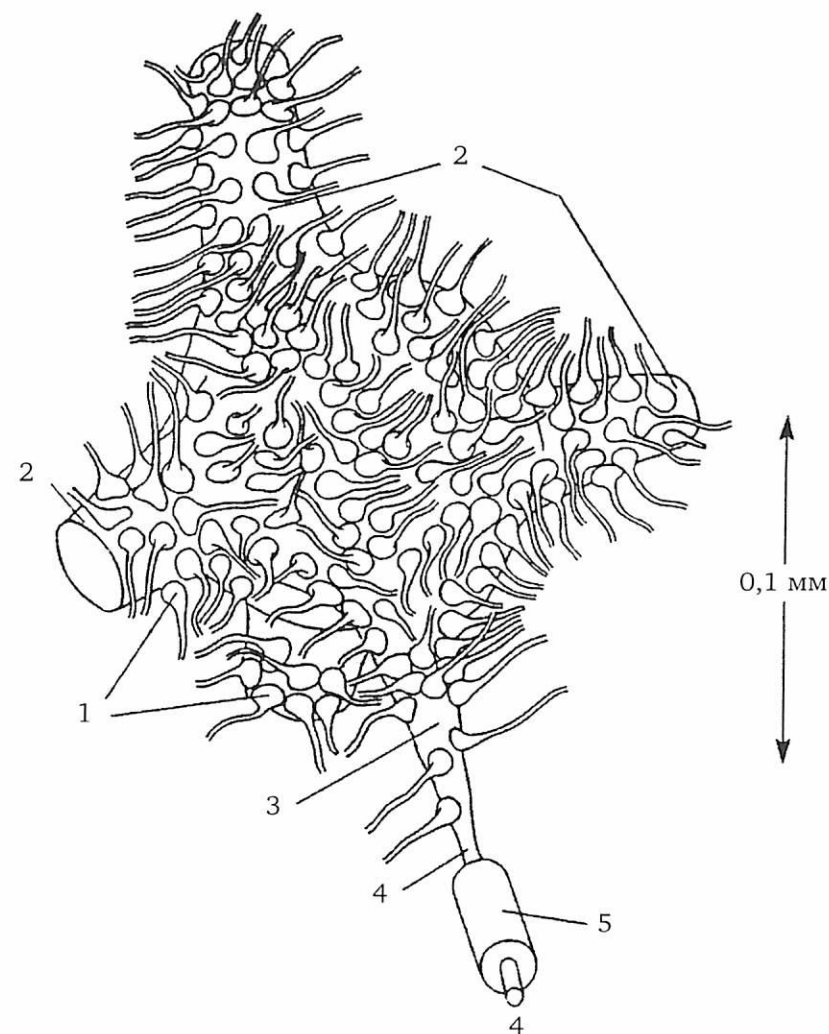


Рис. 91. Тело и начальные отделы аксона и дендритов мотонейрона спинного мозга (по Б. Альбертс и др., 1994):

1 — пресинаптические окончания; 2 — дендриты; 3 — аксонный холмик; 4 — аксон; 5 — миелиновая оболочка.

На рисунке показана лишь небольшая часть многих тысяч окончаний аксонов, образующих синапсы на теле и отростках одного нейрона

Природа всех сигналов, принимаемых и передаваемых нейронами, одинакова — это изменение электрического потенциала, распространяющееся по плазматической мембране нейрона в виде бегущей волны. Скорость распространения нервного импульса по аксону достигает 100—120 м/сек. Мембранный потенциал (разность потенциалов между внутренней и наружной сторонами плазмалеммы) может изменяться в результате деполяризации какого-либо участка этой мембраны. При этом открываются специфические ионные каналы, по которым ток катионов Na^+ устремляется внутрь клетки, вызывая сдвиг мембранного потенциала. Благодаря проводниковым свойствам мембраны нервной клетки локальный ток ионов Na^+ приводит к возникновению продольных токов, деполяризующих смежные участки мембраны, что, в свою очередь, вызывает открытие в них потенциалзависимых ионных каналов. Таким образом электрический импульс быстро распространяется по мембране. Затем через короткий промежуток времени (около 10⁻ сек) открываются K^+ — каналы, и выходящий из клетки поток ионов K^+ возвращает мембранный потенциал в равновесное состояние — происходит *реполяризация* мембраны. В состоянии покоя мембранные насосные каналы постоянно откачивают из нейрона ионы Na^+ и накачивают в цитоплазму нейрона ионы K^+ (рис. 5, гл. 1).

Обычно во всех синапсах одного нейрона выделяются нейромедиаторы одного типа. У некоторых нейронов терминали содержат одновременно два типа нейромедиаторов. В зависимости от вызываемых эффектов нейромедиаторы (и, соответственно, синапсы, в которых они выделяются) подразделяются на *возбуждающие* и *тормозные*. Ацетилхолин, глутамат, норадреналин, аспартат — примеры нейромедиаторов, участвующих в возбуждающих синапсах. Связываясь с рецепторами, они открывают лигандзависимые каналы, проницаемые для катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{++}). В результате происходит деполяризация мембраны, т. е. возникают быстрые возбуждающие постсинаптические потенциалы. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин — основные тормозные нейромедиаторы ЦНС. Они открывают лигандзависимые каналы, проницаемые для анионов Cl^- , в результате возникает гиперполяризация мембраны. Ее возбудимость уменьшается и потенциалы действия не генерируются, т. е. возникают быстрые тормозные постсинаптические потенциалы.

Синапсы классифицируют по их положению на воспринимающем нейроне (рис. 90): *аксо-дендрические* (их наибольшее количество), *аксо-соматические*, *аксо-аксональные* (расположенные на аксонном холмике или на концевых участках аксона). Синапсы, расположенные на мышечных клетках, называют *нервно-мышечными* соединениями. Часто используется их старое морфологическое название — *моторная бляшка*.

Кроме описанных выше химических синапсов, существуют еще и *электрические*, или безмедиаторные, *синапсы*, в которых нервный импульс передается непосредственно от клетки к клетке через щелевые

контакты (см. описание гл. 1, рис. 40). Когда потенциал действия достигает области щелевого контакта, электрический ток пассивно перетекает от одной клетки к другой. Через электрические синапсы нервный импульс передается в обоих направлениях практически без задержки. Синапсы этого вида менее приспособлены для регулирования и адаптации. В зрелом организме электрические синапсы встречаются крайне редко. В эмбриогенезе между нейронами вначале устанавливаются электрические контакты, но позже они замещаются химическими.

С возрастом количество синапсов увеличивается. В зрелом организме на дендритах и телах нейронов практически нет свободных от контактов участков. К старости количество таких контактов уменьшается. При этом страдают в основном дистальные (отдаленные от тел) участки дендритов. По насыщенности контактами у стариков они напоминают дендриты ребенка.

Важную роль в проведении нервного импульса по аксону играют миелиновые оболочки. Аксон, заключенный в такую оболочку, называется *миелинизированным нервным волокном*. Существует еще одно название для этой структуры — *мякотное волокно*. Миелиновые футляры изолируют аксон и предотвращают утечку ионов.

На периферии миелиновые оболочки аксонов образуют *шванновские клетки*, или *леммситы* (рис. 89), а в мозге — *олигодендроциты* (рис. 87). Плазматическая мембрана этих клеток концентрическими слоями наматывается на аксон, образуя компактную пластинчатую структуру — *миелин*, включающую в себя до 300 слоев. 70 % массы миелина составляют липиды. Олигодендроциты белого вещества мозга располагаются рядами между нервными волокнами и миелинизируют одновременно оболочки нескольких аксонов. Именно миелин и придает белому веществу мозга характерный цвет. Шванновская клетка миелинизирует один аксон, формируя часть его оболочки длиной примерно в 1 мм. Между такими сегментами образуются узкие участки шириной около 0,5 мкм, свободные от миелина. Их называют *перехватами Ранвье*. Они играют большую роль в распространении нервного импульса по аксону. Перехваты Ранвье считаются зонами электрической активности, поскольку именно в них сосредоточена большая часть Na^+ -каналов. Это значительно ускоряет проведение электрического сигнала, который распространяется по аксону, «перескакивая» от одного перехвата к другому, т. е. *сальтаторно*.

Необходимо отметить, что, помимо перехватов Ранвье, от миелиновых оболочек свободны аксонные холмики и синаптические окончания аксонов. Кроме того, в автономной нервной системе имеются *безмиелиновые* (*безмякотные*) нервные волокна. В этом случае шванновские клетки окружают один или несколько цилиндров аксонов складками своей цитоплазмы, без образования концентрических миелиновых слоев.

Миелинизация аксонов в ЦНС и на периферии начинается после формирования устойчивых контактов между нейронами и протекает

довольно долго. У человека этот процесс полностью заканчивается к 10—12 годам. Важным условием нормального функционирования нервной системы человека является стабильность и сохранность миелиновых оболочек. Демиелинизация (ее вызывают генные мутации, недостаток витамина В₁₂, продолжительная гипоксия и различные заболевания), расслоение миелиновых оболочек или повреждения их иного характера становятся причиной многих тяжелых патологий (различного рода невропатии, лейкодистрофии, лейкоэнцефалиты, множественный склероз и др.).

Для завершения характеристики аксона необходимо описать еще одно его важнейшее свойство — аксонный транспорт¹, обеспечивающий передвижение митохондрий, мембранных пузырьков с нейромедиаторами и различных белков от места их образования (перикарион) к месту их использования (синаптические окончания). В настоящее время с помощью методов радиоавтографии и электронной микроскопии аксонный транспорт исследован детально (рис. 92). Существует два вида аксонного транспорта:

- *Антероградный* — транспорт продуктов от тела клетки к синапсам. Он, в свою очередь, подразделяется на секторы быстрого и медленного транспорта. С помощью *быстрого антероградного транспорта* перемещаются пузырьки с нейромедиаторами и митохондрии. Они движутся вдоль микротрубочек при помощи специальных моторных белков — *кинезинов* со скоростью 100—1000 мм в сутки. Механизм *медленного антероградного транспорта* пока неясен. Известно только, что этим путем белки цитоскелета, белки цитозоля и различные ферменты перемещаются по аксону со скоростью 1—5 мм в сутки. Подобный вид транспорта имеется и в дендритах. Объем антероградного транспорта в период развития клетки, интенсивного роста ее отростков очень большой и преобладает над обратным — ретроградным транспортом. В зрелом, не растущем нейроне противоположные транспортные потоки уравниваются.

- *Ретроградный* транспорт осуществляется в обратном направлении — к перикариону. Механизм двух встречных видов транспорта аналогичен, но ретроградный транспорт происходит медленнее. Его скорость около 200—300 мм в сутки. Моторные белки, передвигающие пузырьки и митохондрии вдоль микротрубочек, здесь другие — *динеины*. Благодаря ретроградному транспорту поддерживается связь между окончаниями и телом нейрона. Так, к телу клетки доставляются стареющие, отработавшие органеллы и пузырьки с метаболитами нейромедиаторов, захваченных путем эндоцитоза из синаптической щели. Ретроградный транспорт также служит для утилизации различ-

ных веществ, образующихся в результате работы нервных окончаний. Помимо этого, ретроградный транспорт обеспечивает обратную связь между иннервируемой тканью и нейронами ЦНС, что крайне важно для поддержания нормального функционального состояния соответствующих отделов мозга.

Дендриты составляют примерно третью часть всего объема нервных клеток. Они служат для восприятия и первичной переработки поступивших нервных импульсов. Дендриты являются наиболее лабильной и наиболее изменчивой частью нейрона. Клетки мозга формируют огромное количество дендритов, которые ветвятся и простираются (иногда на большие расстояния) навстречу передающим структурам, образуя сложное *дендритное дерево*. Увеличение и усложнение геометрии дендритного дерева четко прослеживается в филогенезе позвоночных.

Основные черты строения дендритов и их отличие от аксонов показаны в таблице 6. Нервный импульс распространяется по дендритам медленнее, чем по аксону. Его скорость составляет примерно 0,2—0,6 м/сек.

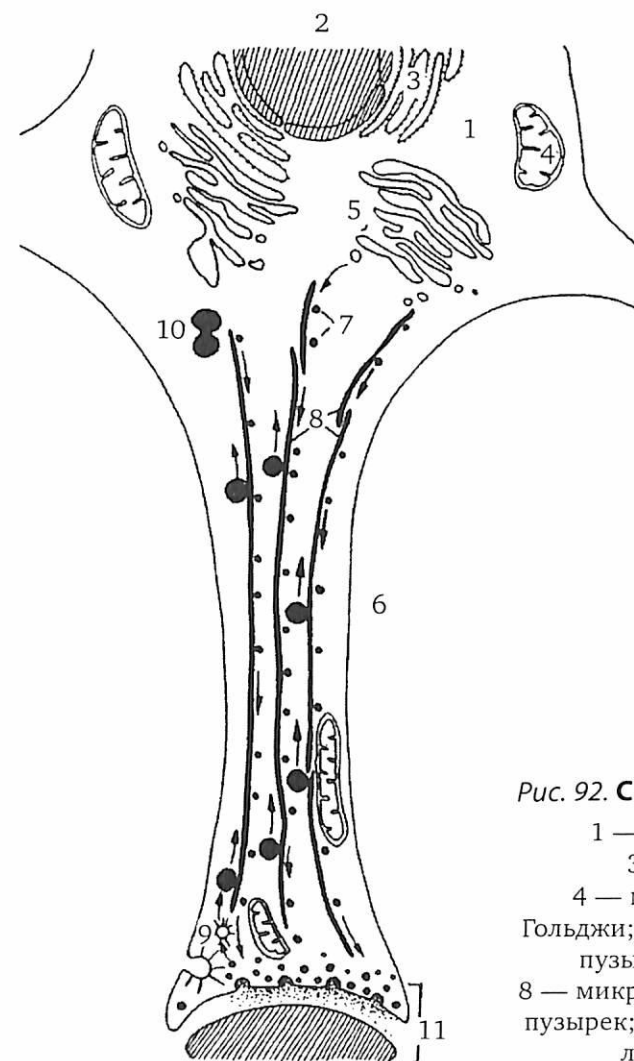


Рис. 92. Схема аксонного транспорта:

- 1 — тело нейрона; 2 — ядро;
- 3 — гранулярный ЭПР;
- 4 — митохондрии; 5 — аппарат Гольджи; 6 — аксон; 7 — транспортные пузырьки с нейромедиатором;
- 8 — микротрубочка; 9 — эндоцитозный пузырек; 10 — образование вторичной лизосомы; 11 — синапс

¹ Наличие аксонного транспорта было показано еще в 1941 году в эксперименте П. Вейса, который заключался в следующем: механически пережимали нерв и наблюдали набухание его участка со стороны тела нейрона. Транспортируемые от тела клетки вещества, не имеющие возможности продвигаться дальше, накапливались в этих участках.

Дендритные типики (рис. 93) являются филогенетически самыми молодыми структурами мозга. Они характерны для млекопитающих. По своему строению это грибовидные выпячивания рецептивных поверхностей дендритов головного мозга, специально предназначенные для усиления эффективности синаптических контактов. Шипики значительно увеличивают площадь контактов с окончаниями, а так называемый *шипиковый аппарат*, по-видимому, необходим для первичной обработки принятых сигналов. Компоненты шипикового аппарата (набора цитоплазматических органелл, расположенных внутри головки шипика) всегда постоянны. Их называют триадой шипикового аппарата: стопки уплощенных цистерн ЭПР, митохондрии и гранулы гликогена. Дендритные шипики очень чувствительны к действию экстремальных факторов (гипоксии, токсических веществ и т. д.). Дендриты активно функционирующих нейронов головного мозга достаточно плотно покрыты шипиками, что значительно увеличивает их принимающую поверхность. Нобелевский лауреат Ф. Крик выдвинул гипотезу, что форма типиков может меняться в зависимости от функционального состояния мозга. Есть специальное название для этой группы аксо-дендрических синапсов — *аксо-шипиковые* (рис. 93).

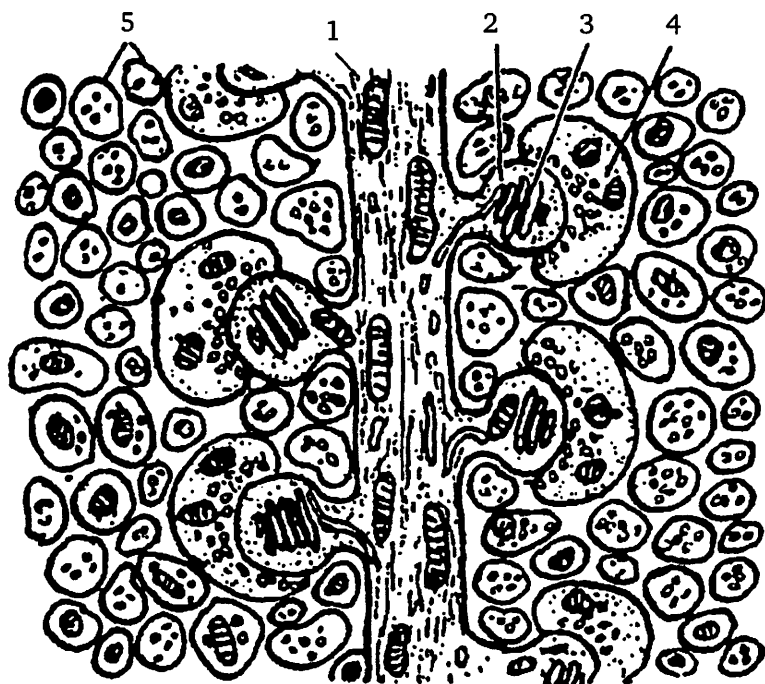


Рис. 93. Аксо-шипиковые синапсы в коре мозжечка (по Быкову В. Л., 1997):

- 1 — дендрит клетки Пуркинье; 2 — шипик; 3 — шипиковый аппарат; 4 — расширенное пресинаптическое окончание аксона (параллельного волокна) клетки-зерна; 5 — перпендикулярно срезанные пучки аксонов, проходящие через молекулярный слой коры мозжечка (параллельные волокна), к которым простираются дендриты клеток Пуркинье (1)

Суммируя вышесказанное, необходимо особо подчеркнуть, что специфическое гистологическое строение нервной ткани, ультраструктура нейрона и его отростков обеспечивают максимальные возможности для осуществления межнейрональных взаимодействий (основной фундаментальной функции нервной системы). В связи с этим приведем один вывод, сделанный классиком нейробиологии Рамон-и-Кахалем еще в начале века: «Гениальность человека определяется не размером нервных клеток и не числом их, а способом их взаимодействий».

Таким образом, нейрон обладает следующими отличительными признаками:

- образует многочисленные цитоплазматические отростки, с помощью которых устанавливает контакты (синапсы) с другими нейронами или эффекторными клетками;
- синтезирует и выделяет нейромедиатор;
- выделяет нейромедиатор в квантовой форме в специализированных секреторных контактных зонах (синапсах) при деполяризации мембраны;
- мембрана нейрона содержит рецепторы медиаторов;
- при присоединении молекул нейромедиаторов к рецепторам возникают потенциалы (постсинаптический возбуждающий потенциал или постсинаптический тормозный потенциал).

Итак, мы рассмотрели общие черты строения всех нейронов, теперь необходимо остановиться на их отличиях. В организме человека описано около 100 типов нервных клеток, отличающихся по своему строению и функциям.

Классификации нейронов

Существует несколько классификаций нейронов в зависимости от признака, положенного в их основу.

1. По количеству отростков все нейроны делятся на три группы (рис. 94):

- *мультиполярные нейроны* имеют много дендритов и один аксон — это основная масса нейронов ЦНС, например, мотонейроны спинного мозга, пирамидные клетки коры больших полушарий;
- *биполярные нейроны* имеют аксон и один ветвящийся дендрит, например, обонятельные рецепторные нейроны, нейроны чувствительных ганглиев;
- *униполярные нейроны* — имеют один отросток (аксон), по мнению большинства авторов в нервной системе человека они не встречаются. Некоторые авторы все же относят к этой группе амакринные нейроны сетчатки глаза и межклубочковые нейроны обонятельной луковицы. К этой группе относят *псевдоуниполярные* нейроны спинно-мозговых узлов. Аксон и дендрит этих нейронов отходят от сомы единым выростом. Ряд авторов относят эти нейроны к группе биполярных

на том основании, что в раннем нейроонтогенезе их отростки закладываются на разных полюсах клетки, а затем сближаются.

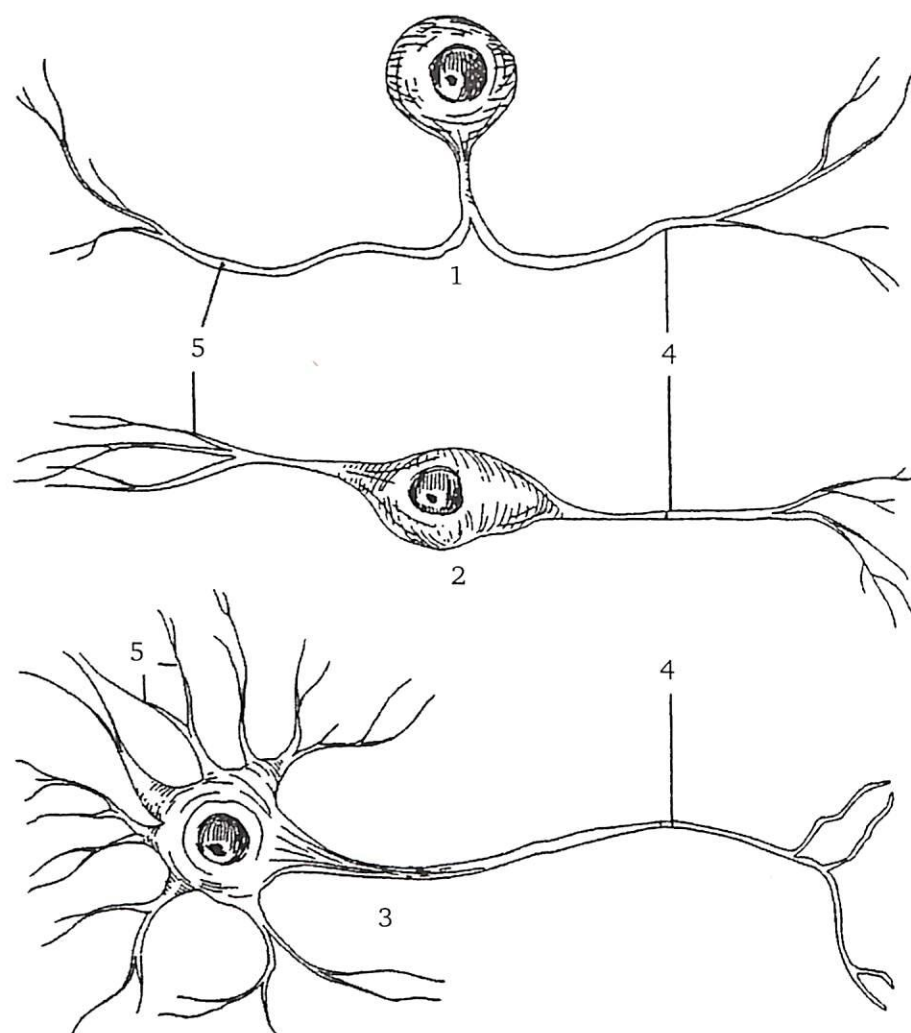


Рис. 94. Типы нейронов:

1 — псевдоуниполярный нейрон; 2 — биполярный нейрон;
3 — мультиполярный нейрон; 4 — аксон; 5 — дендрит

II. По длине основного отростка нейрона — аксона мультиполярные нейроны делят на две группы:

- клетки Гольджи первого типа — длинноаксонные клетки, их аксон выходит далеко за пределы клеточного тела,
- клетки Гольджи второго типа — короткоаксонные клетки, их аксон не уходит далеко за пределы клеточного тела и имеет многочисленные ветвления вблизи своего нейрона.

III. Функциональная классификация нейронов. Нервные клетки в зависимости от их местоположения в рефлекторной дуге, определяющей функции, делятся на:

- чувствительные (сенсорные) — так называются нейроны, которые воспринимают сигнал из внешней или внутренней среды и преобразуют энергию внешнего стимула в нервный импульс;

- вставочные (переключательные, ассоциативные или интернейроны) — составляют основную массу клеток мозга, служат для анализа и переработки поступивших импульсов; кора больших полушарий, многие подкорковые ядра целиком состоят из переключательных нейронов;

- двигательные нейроны служат для иннервации сократительных и секреторных клеток, их аксоны идут к исполнительным органам — мышцам или железам.

В филогенезе нервной ткани, на его раннем этапе одни и те же клетки и воспринимают раздражение, и передают нервный сигнал мышечному волокну. Далее, в ходе эволюционного развития происходит разделение функций: одна клетка воспринимает раздражение (чувствительный нейрон) и передает сигнал другому нейрону (двигательному), который по своему аксону посылает импульс мышце. Третьим этапом филогенеза нервной ткани считается появление вставочных нейронов (нейронов-посредников, переключателей), которые анализируют воспринимаемые сигналы, трансформируют их и направляют либо в другие отделы ЦНС, либо к эффекторным нейронам.

IV. По направлению возбуждения различают:

- афферентные нейроны, несущие импульс к центру (головному и спинному мозгу), например, все чувствительные нейроны — нейроны восходящих путей;

- эфферентные нейроны, проводят нервный импульс от центра к периферии. Это нейроны двигательных путей, нисходящих проводящих трактов (например, пирамидной и экстрапирамидной систем).

V. По данным электрофизиологии. Согласно этой классификации нервные клетки делятся на возбуждающие и тормозные. Тормозные — это, как правило, вставочные нейроны, секретирующие тормозные нейромедиаторы — гаммааминомасляную кислоту (ГАМК) или глицин, возбуждающие нейроны секретируют в синаптическую щель возбуждающие нейромедиаторы — ацетилхолин, норадреналин, дофамин и др.

VI. Химическая классификация нейронов основана на химическом строении выделяемых ими нейромедиаторов:

- холинергические, основной медиатор ацетилхолин, в головном мозге эти нейроны располагаются в трех локусах: ствол мозга (средний мозг и варолиев мост), двигательная кора больших полушарий и гиппокамп; в спинном мозге это — двигательные нейроны передних рогов спинного мозга (ацетилхолин выделяется в нервно-мышечных синапсах), а также к этой группе относятся нейроны автономной нервной системы (ацетилхолин содержат преганглионарные волокна симпатической нервной системы и все нейроны парасимпатической нервной системы);

- *адренергические*, основной медиатор *норадреналин*, к ним относятся, например, постганглионарные нейроны симпатической нервной системы, нейроны голубого пятна, варолиева моста, лимбических отделов переднего мозга;

- *дофаминергические*, основной медиатор дофамин, содержится в окончаниях аксонов многих нейронов ЦНС (черная субстанция, средний мозг, гипоталамус);

- *ГАМК-эргические* — тормозные нейроны (например, базальных ядер, мозжечка), ГАМК — это один из основных тормозных медиаторов ЦНС;

- *глицинергические* — тормозные нейроны спинного и продолговатого мозга;

- *пуринаергические* — образуют медиаторы: АТФ и ее производные;

- *серотонинергические* — многие нейроны ствола мозга, расположенные, например, в ядрах шва в продолговатом мозге, среднем мозге, варолиевом мосту;

- *пептидергические*, выделяющие *нейропептиды*, такие как *энкефалины*, *эндорфины*, *вазоактивный интерстициальный пептид*, вещество Р и другие. К этой группе относятся многие нейроны ЦНС: нейроны коры больших полушарий, гипоталамуса, таламуса, мозжечка и т. д.

VII. Морфологическая классификация нейронов включает около 80 типов, имеющих характерную форму перикариона, рисунок дендритного дерева, характер ветвления аксона (рис. 86); к этой группе относятся, например, *пирамидные*, *веретеновидные*, *звездчатые нейроны*, *клетки Пуркинье*, *зернистые нейроны* и т. д.

VIII. По характеру воспринимаемого сигнала чувствительные нейроны подразделяются на *механорецепторы*, *зрительные*, *обонятельные*, *вкусовые* и *температурные*.

Строение нервной системы

Нейроны составляют единую нервную систему организма посредством образования многочисленных межнейронных связей. Для понимания гистологического строения нервной ткани принципиальным является тот факт, что нервные клетки живут и работают только внутри этой системы. Отсоединенные от нее нейроны погибают.

На нефиксированном срезе мозга можно увидеть структуры двух типов: серое и белое вещество. Серое вещество — это скопления нейронов. Они наблюдаются прежде всего в коре больших полушарий (поэтому кора серого цвета), а также в ядрах мозга. Белое вещество — это проводящие системы мозга, которые состоят из нервных волокон, покрытых миелином.

Тела нейронов объединяются в структуры трех типов.

1. *Сетевидные сплетения* — это филогенетически самая древняя форма объединения нейронов, представленная диффузной сетью,

в которой нейроны своими отростками соединяются друг с другом в разных направлениях. Сетевидную нервную систему имеют кишечнорастворимые. У млекопитающих такая форма организации нервных клеток существует в виде так называемых *интрамуральных сплетений* в стенках многих внутренних органов (в сердце, кишечнике, печени, матке и т. д.) и *экстрамуральных сплетений*, вынесенных из ЦНС и из самих внутренних органов (солнечное сплетение — его старое название «брюшной мозг», верхнее и нижнее брыжеечные, тазовое и т. д.). Они принадлежат парасимпатическому и симпатическому отделам автономной нервной системы, и, получая импульсы из ЦНС, могут передавать сигналы непосредственно на гладкомышечные клетки внутренних органов. Высшие центры автономной нервной системы находятся в гипоталамусе.

2. *Ядерный (узловой, или ганглионарный) тип* — это скопления нервных клеток, отростки которых образуют пучки, имеющие определенное направление и способные объединяться в нервные стволы. Такой тип организации нервной системы появляется у червей и характерен для беспозвоночных животных. У высших позвоночных к этому типу скоплений нервных клеток относятся ядра серого вещества головного и спинного мозга, а также периферические нервные ганглии.

3. *Экранный тип* — высшая форма организации нервных центров. Нейроны, выполняющие сходные функции, образуют *мантийный слой*, или *кору*, покрывающую полушария конечного мозга и мозжечка. Таким же образом располагаются нейроны сетчатки глаза. В коре мозга представлены рецептивные поля, на которые, как на экран, проецируются нервные импульсы. В толще коры нейроны одного или нескольких типов располагаются слоями, между которыми имеется множество ассоциативных связей. Этот тип нервных центров филогенетически самый новый, он появляется у позвоночных. У рыб возникает *древняя кора*, *палеопаллиум*, или *палеокортекс*, функционирующая как обонятельный центр. В связи с переходом к наземному существованию происходит дальнейшее развитие и усложнение коры. У высших рыб и амфибий появляется *старая кора*, *архипаллиум*, или *архикортекс*. У земноводных, птиц и низших рептилий архипаллиум покрывает древнюю кору. У высших рептилий появляется группа нейронов, образующих *новую кору*, *неопаллиум*, или *неокортекс*. У млекопитающих неокортекс интенсивно развивается, оттесняя старую кору, и становится преобладающим в коре головного мозга. У человека неокортекс достигает наибольшего развития и становится высшей иерархической структурой нервной системы, центром обучения, памяти, интеллекта, главным центром управления всем организмом. У млекопитающих сохраняется участок архикортекса — *гиппокамп*, который отвечает за сексуальное и агрессивное поведение, а также участвует в процессах сохранения памяти. Небольшой участок палеокортекса располагается на базальной поверхности больших полушарий и входит в систему обонятельного анализатора.

Рассмотрим кратко гистологическое строение органов нервной системы на примере спинного мозга, коры мозжечка и коры больших полушарий.

Спинной мозг развивается в онтогенезе из заднего отдела нервной трубки. Он расположен в позвоночном канале и представляет собой длинный тяж (45 см — у мужчин и 41—42 см у женщин), несколько сплюснутый спереди назад, который сверху (*краниально*) переходит в продолговатый мозг, а внизу (*каудально*) заканчивается коническим заострением. Спинной мозг человека имеет сегментарное строение, состоит из 31—32 сегментов: восемь шейных, двенадцать грудных, пять поясничных, пять крестцовых и 1—2 копчиковых. Нервный сегмент — это поперечный отрезок спинного мозга и связанные с ним правый и левый спинномозговые нервы.

Гистологическое строение спинного мозга удобно рассматривать на поперечных срезах. Необходимо отметить, что сегменты разных отделов имеют некоторые отличия, но общий план строения сохраняется (рис. 95).

Спинной мозг состоит из двух симметричных половин, разделенных спереди глубокой *срединной щелью*, а со спинной стороны — поверхностной *срединной бороздой*. Серое вещество спинного мозга сосредоточено вокруг центрального канала, заполненного *ликвором*, или цереброспинальной жидкостью. Белое вещество расположено по периферии.

По рисунку своего расположения серое вещество напоминает бабочку или букву «Н». Парные задние (*дорсальные*) рога серого вещества содержат тела вставочных нейронов, принимающих нервные сигналы от чувствительных нейронов, расположенных в спинальных ганглиях. Поэтому задние рога спинного мозга часто называют *чувствительными*, или *сенсорными*. Передние рога (*вентральные*) содержат тела моторных нейронов, аксоны которых миелинизируются, в составе передних корешков выходят из спинного мозга и доставляют нервные сигналы к соответствующим мышечным клеткам. Передние рога поэтому называют *двигательными*, или *моторными*. Таким образом, серое вещество состоит из тел нейронов, группирующихся в ядра, и так называемого *нейропиля*, войлокоподобной структуры, состоящей из дендритов, частей аксонов и расположенных между ними глиальных клеток.

Белое вещество спинного мозга окружает серое и состоит из миелиновых нервных волокон, образующих восходящие и нисходящие проводящие пути спинного мозга (*тракты*). Последние обеспечивают связь головного мозга со спинным, а также связывают между собой сегменты спинного мозга.

Мозжечок человека состоит из *двух полушарий* с большим количеством бороздок и извилин на поверхности и *червя* — узкой срединной части. Необходимо отметить, что полушария мозжечка возникают только у млекопитающих и наибольшего своего развития достигают

у человека. Это связано с прямохождением и совершенными, сложными движениями руки.

Функции мозжечка — это координация движений, поддержание равновесия, мышечного тонуса, а также контроль за сложными автоматическими движениями. Мозжечок интегрирует сокращения скелетных мышц друг относительно друга в связи с их участием в движении или серии движений. Мозжечок уравнивает действие каждой группы мышц, тонко и точно регулируя степень их натяжения и тонус. Важно,

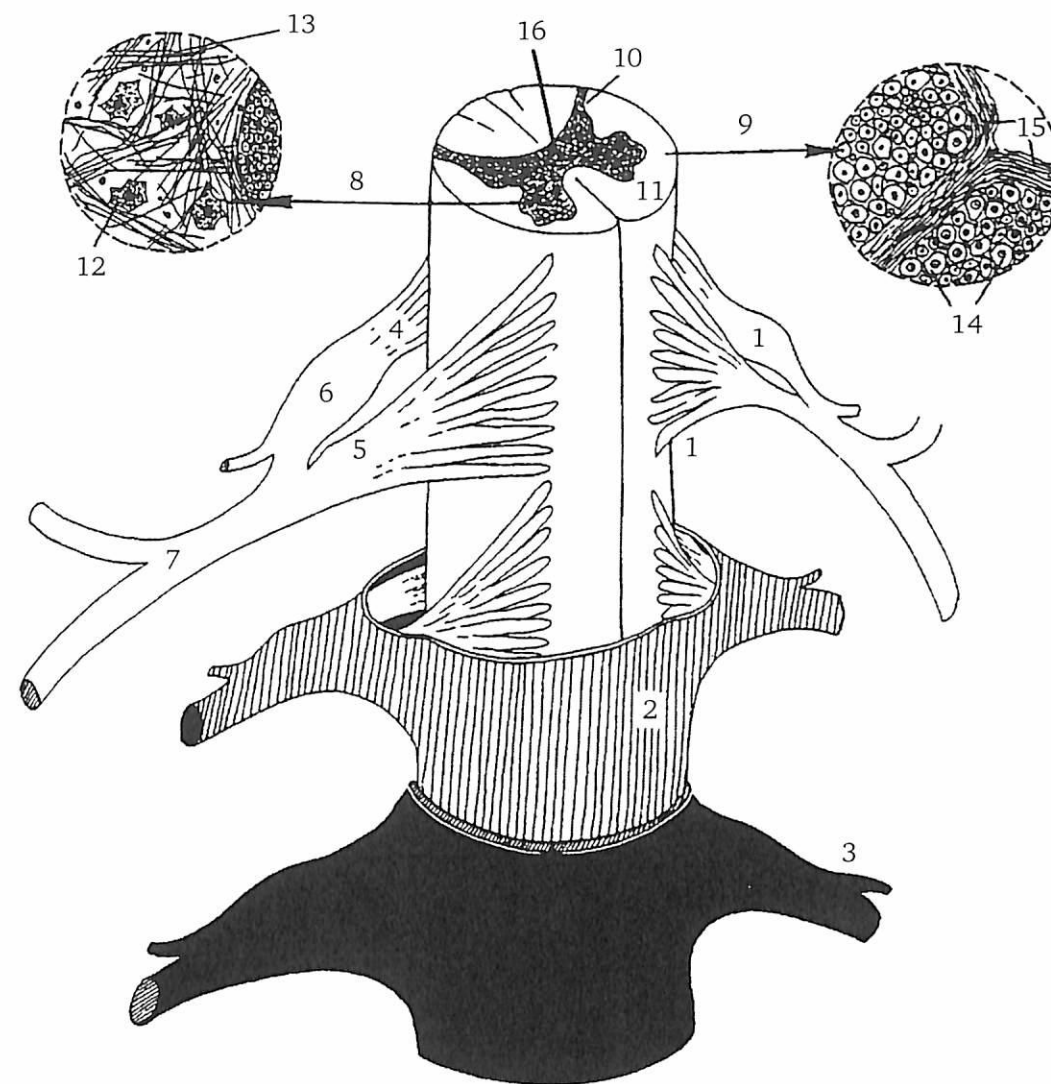


Рис. 95. Строение спинного мозга:

- 1 — спинной мозг; 2 — паутинная оболочка; 3 — твердая оболочка;
- 4 — дорсальные корешки; 5 — вентральные корешки; 6 — спинальный ганглий; 7 — спинальный нерв; 8 — серое вещество; 9 — белое вещество;
- 10 — задние рога; 11 — передние рога спинного мозга; 12 — тела мотонейронов;
- 13 — нейропил; 14 — пучки миелинизированных аксонов; 15 — мягкая мозговая оболочка; 16 — центральный спинномозговой канал

что сам мозжечок не инициирует никаких движений, но участвует в координации каждого движения. Мозжечок полностью контролирует сенсорный вход от мышц, сухожилий, связок и вестибулярных органов.

Поверхность мозжечка покрыта тонким слоем *серого вещества* — *корой*, состоящей из тел нейронов. Основная масса мозжечка — *белое вещество*, среди которого лежат скопления серого вещества — *ядра мозжечка*.

Кора мозжечка является нервным центром экранного типа и образована разными типами нейронов, лежащими в три слоя, нервными волокнами и глиальными клетками (рис. 96):

- *Молекулярный слой* — наружный слой коры содержит так называемые *параллельные волокна*, *звездчатые* и *корзинчатые* клетки. Параллельные волокна идут вдоль поверхности извилины. Они представляют собой пучки аксонов зернистых клеток, поднимающиеся сюда через всю толщу коры из третьего (зернистого) слоя. Глубже под ними располагаются тела звездчатых, а затем и корзинчатых клеток. *Звездчатые клетки* — мелкие нейроны, их дендриты образуют синапсы с параллельными волокнами, а терминали их аксонов образуют тормозные синапсы на дендритах *клеток Пуркинье* (крупных нейронов, тела которых образуют второй — ганглионарный слой коры мозжечка). Корзинчатые клетки — мелкие неправильной формы мультиполярные нейроны с многочисленными и относительно малоразветвленными дендритами — также принимают нервные импульсы от параллельных волокон, а их длинные аксоны направляются вдоль поверхности извилины, отдавая через определенные интервалы коллатерали, которые спускаются в следующий — ганглионарный слой и, разветвляясь, оплетают тела гигантских грушевидных клеток, образуя подобие корзинок, отсюда и их название. Терминали этих ответвлений образуют тормозные аксосоматические синапсы на телах клеток Пуркинье.

- *Ганглионарный слой* образован телами клеток Пуркинье — крупных нейронов грушевидной формы, которые образуют сплошной пласт — второй слой коры. В молекулярный слой клетки Пуркинье простирают свое сильно разветвленное дендритное дерево. Конечные ответвления их дендритов достигают поверхности молекулярного слоя. На них находится огромное количество типиков (до 100 тысяч), с которыми параллельные волокна образуют возбуждающие синапсы (рис. 93). В ганглионарный слой из белого вещества мозжечка поднимаются афферентные нервные волокна, называемые *лазящими*, или *лиановидными*. Они подходят к телам клеток Пуркинье, оплетают их, распадаясь на несколько тонких веточек, и образуют возбуждающие синапсы на телах и проксимальных дендритах клеток Пуркинье, расположенных близко к телам и не выходящих за пределы этого второго слоя. С каждой клеткой Пуркинье обычно контактирует одно лазающее волокно. Аксоны клеток Пуркинье отходят от основания их тел, покрываются миелиновой оболочкой, проникают через зернистый (третий) слой коры и входят в белое вещество мозжечка. Аксоны клеток Пурки-

нье — единственные *эфферентные пути коры мозжечка*. Они выносят из коры суммированный тормозной сигнал, отсылая его к нейронам ядер мозжечка. Небольшая их часть достигает вестибулярного ядра продолговатого мозга. По ходу аксон может отдавать коллатерали, которые возвращаются к телам соседних клеток Пуркинье и образуют на них тормозные синапсы. Они также образуют тормозные синапсы на лежащих в нижнем, третьем (зернистом) слое *клетках Гольджи*. Клетки Пуркинье относятся к самым крупным и самым активным

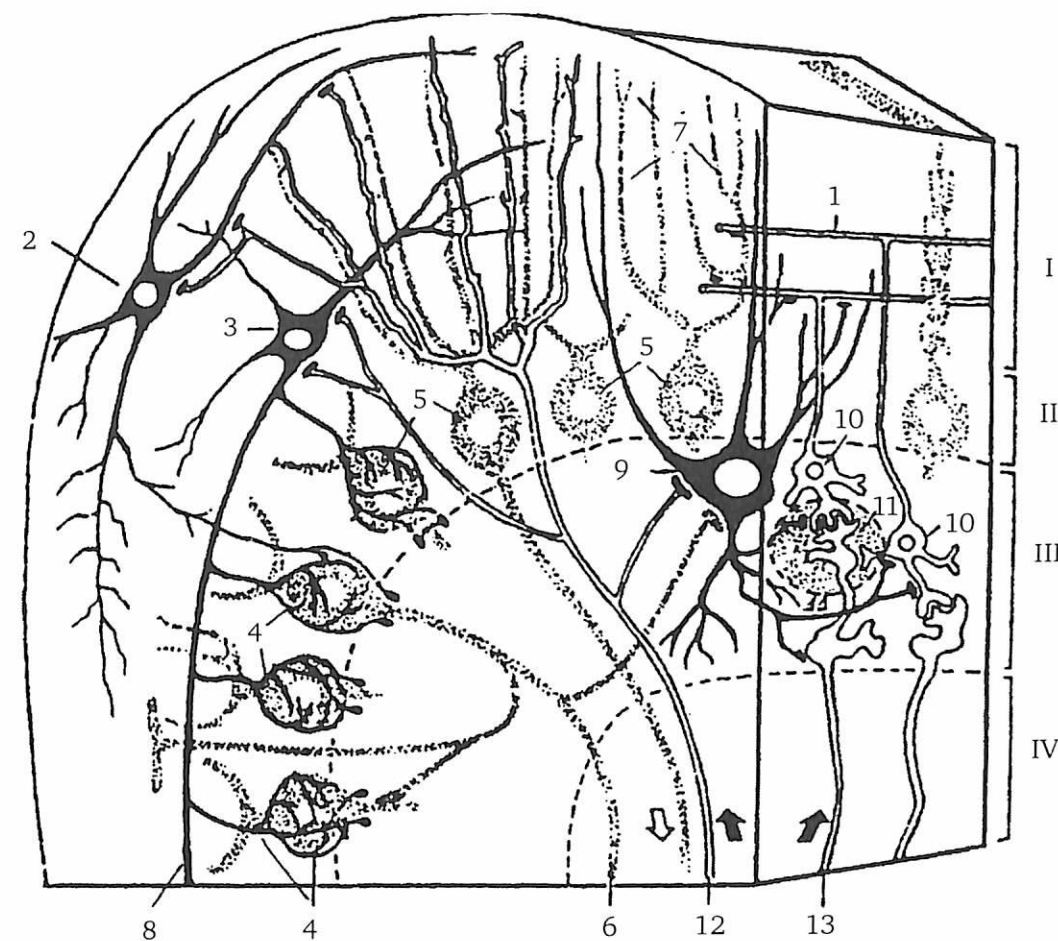


Рис. 96. Строение и межнейрональные связи в коре мозжечка (по В. Л. Быкову, 1997):

- I — молекулярный слой; II — ганглионарный слой; III — зернистый слой; IV — белое вещество. 1 — параллельные волокна (аксоны клеток-зерен); 2 — звездчатые клетки; 3 — корзинчатые клетки; 4 — терминали аксона корзинчатой клетки, образующие «корзинку» вокруг тела клетки Пуркинье; 5 — перикарион клетки Пуркинье; 6 — аксон клетки Пуркинье (эфферентное волокно); 7 — дендритное дерево клетки Пуркинье; 8 — аксон корзинчатой клетки; 9 — клетка Гольджи (большая клетка-зерно); 10 — клетка-зерно; 11 — клубочек мозжечка; 12 — лазающее, или лиановидное, афферентное волокно; 13 — моховидное, или мшистое, афферентное волокно

нейронам нашего организма. Они образуют фантастическое множество связей. Безусловно, трудно подсчитать общее количество синапсов, образованных разными отделами этих клеток. Но, по оценкам некоторых авторов, через дендритное дерево только одной клетки Пуркинье проходят десятки тысяч параллельных волокон, которые с дендритами каждой клетки Пуркинье образуют до 100 тысяч синапсов. Аксон одной зернистой клетки, идущий в составе параллельных волокон, образует синапсы с дендритами 250—500 клеток Пуркинье. Известно, что заметное уменьшение числа клеток Пуркинье при старении является одной из причин нарушений функции мозжечка у пожилых людей (от 40—50 лет к 70—90 годам их количество падает примерно на 20—40 %).

• *Зернистый слой* — самый глубокий слой коры мозжечка, содержит клетки-зерна, клетки Гольджи и моховидные волокна. *Моховидные, или мишистые, волокна* — это окончания аксонов, которые проникают в кору мозжечка через белое вещество по афферентным путям из спинного и заднего мозга. Моховидные волокна оканчиваются расширениями — розетками, густо усеянными синапсами, которые они образуют с дендритами клеток-зерен и аксонами клеток Гольджи. Каждая такая контактная зона отделена от окружающей нервной ткани капсулой, образованной ножками астроцитов, и называется *клубочек мозжечка*. *Клетки-зерна* — это многочисленные мелкие нейроны. Концевые разветвления нескольких коротких дендритов этих клеток образуют многочисленные синапсы в клубочках мозжечка с моховидными волокнами. Аксоны клеток-зерен поднимаются к поверхности молекулярного слоя, где Т-образно делятся на две ветви и далее распространяются по молекулярному слою параллельно его поверхности. Это и есть описанные выше *параллельные волокна*. Они образуют возбуждающие синапсы на дендритах клеток Пуркинье, корзинчатых клеток, звездчатых клеток и на дендритах *клеток Гольджи*. Тела и аксоны последних находятся в зернистом слое, а длинные дендриты поднимаются в молекулярный слой, где ветвятся и образуют синаптические связи с параллельными волокнами. Эти клетки значительно крупнее зернистых, поэтому их еще называют *большие клетки-зерна*. Они относятся к типу Гольджи II — короткоаксонные клетки, за ними сохраняется название «клетки Гольджи» без обозначения типа II. Располагаются эти клетки непосредственно под ганглионарным слоем. По количеству их гораздо меньше, чем зернистых клеток. Аксоны клеток Гольджи в составе клубочков мозжечка образуют аксо-аксональные синапсы на моховидных волокнах или здесь же, в пределах клубочков, на дендритах клеток-зерен. Клетки Гольджи оказывают угнетающее действие на активность клеток-зерен. Кроме того, на клетках Гольджи заканчивается часть коллатералей аксонов клеток Пуркинье.

Таким образом, описывая строение трех слоев коры мозжечка мы проследили их основные межнейронные связи, сложное многообразие которых обеспечивает переработку поступающей в кору моз-

жечка сенсорной информации (по афферентным путям: моховидным и лазящим волокнам)¹ и формирование командных нервных импульсов (эфферентные сигналы), уходящих из коры мозжечка по аксонам клеток Пуркинье. Как мы уже упоминали выше, эти аксоны образуют тормозные синапсы на нейронах ядер мозжечка. Последние выступают в роли переключательного релейного пункта на пути нервных сигналов от мозжечка к продолговатому и спинному мозгу, а далее к эффекторным органам (мышцам).

Кора больших полушарий представляет собой высший, сложно организованный нервный центр экранного типа, деятельность которого обеспечивает многообразие всех функций организма и сложные формы поведения. Кора образована равномерным слоем серого вещества толщиной 3—5 мм, который носит название *плащ, или мантия*. Поверхность плаща имеет сложный рисунок, состоящий из складок — *борозд* и *валиков* между ними, называемых *извилинами*. Общая площадь коры 1500—2500 см², примерно 70 % серого вещества лежит в глубине борозд и около 30 % — на поверхности извилин. Величина и форма борозд подвержены значительным индивидуальным колебаниям, вследствие чего не только мозг разных людей, но и даже полушария одного человека по рисунку борозд могут несколько различаться. Глубокие постоянные борозды разделяют каждое полушарие на большие участки — *доли*, последние в свою очередь разделяются на *дольки*. Каждое полушарие делится на пять долей: *лобная, теменная, височная, затылочная* и *долька, скрытая на дне латеральной борозды — островок*.

В состав лобной доли входит сенсомоторная область, в височной доле локализован слуховой отдел, в затылочной — зрительный отдел.²

Функционально **кора больших полушарий** — это совокупность корковых представительств анализаторов и ассоциативных отделов между ними. Максимальное развитие ассоциативных областей наблюдается у приматов и человека. Они разделяют зрительные, сенсомоторные и слуховые отделы. Благодаря ассоциативным полям происходит не только восприятие, но и взаимосвязь корковых концов анализаторов. Это составляет основу сложных произвольных реакций, интеграции функций. Развитие и усложнение психических процессов связывают с развитием вторичных и третичных зон корковых анализаторов и собственно ассоциативных областей. Поражение ассоциативных отделов не затрагивает рефлекторные реакции, но при этом страдают психические функции.

¹ Мозжечок, кроме того, имеет обширные двусторонние связи с корой больших полушарий. Они сложны и многообразны и рассматриваются в специальной литературе.

² Представление о локализации функций в коре головного мозга связано с понятием о *корковом центре* как о мозговом конце *анализатора*. По И. П. Павлову: «Анализатор есть сложный нервный механизм, начинающийся наружным воспринимающим аппаратом и кончающийся в мозгу».

В настоящее время на основании различий клеточного состава горизонтальных слоев (*цитоархитектоника*), хода нервных волокон (*миелоархитектоника*) и функциональных особенностей различных участков коры в ней выделяют 52 нерезко разграниченных поля¹. Составлены специальные карты коры больших полушарий человека, в которых эти поля имеют свои номера.

Мы рассмотрим цитоархитектонику, или шестислойное клеточное строение, коры больших полушарий. Необходимо отметить, что шестислойный тип строения характерен только для преобладающей у человека новой коры (неокортекса). На нижней и медиальной поверхностях полушарий сохраняются небольшие участки старой и древней коры, которые имеют двух- и трехслойное строение.

Огромное количество мультиполярных нейронов (около 15 миллиардов), из которых состоит кора, подразделяют на 60 клеточных типов, отличных по размерам и формам перикарионов, длине, количеству и характеру ветвления их отростков. Кроме того, в сером веществе работают около 100 миллиардов клеток глии.

Среди многообразия нейронов коры большого мозга, составляющих шесть ее клеточных слоев, особого внимания заслуживает один тип — *пирамидные клетки*. Это специфический для коры больших полушарий тип нервных клеток, к которому по разным оценкам относятся от 50 до 90 % всех нейронов коры. Эти клетки имеют конусовидное тело, верхушкой обращенное к поверхности коры. Отсюда отходит длинный (апикальный), покрытый шипиками дендрит, направляется в наружный (молекулярный) слой коры, где многократно ветвится. От базальной и латеральных поверхностей тел пирамидных нейронов расходятся 5—16 коротких (латеральных) дендритов, которые ветвятся и распространяются в пределах своего слоя. От центра базальной поверхности, основания, перикариона отходит длинный и тонкий аксон, который миелинизируется, направляется в белое вещество и на расстоянии 60—90 мкм начинает отдавать коллатерали. Размеры пирамидных нейронов варьируют в широких пределах от 10 до 140 мкм. Внутри этого типа выделяют *гигантские, крупные, средние и малые пирамидные клетки*. Основные функции пирамидных клеток — это *интеграция импульсации внутри коры*, которая осуществляется средними и малыми пирамидными нейронами, и *образование эфферентных путей*, которое обеспечивают гигантские и крупные пирамидные клетки.

Все остальные нейроны (их называют *непирамидными*) размещаются во всех слоях коры и служат для восприятия поступающих афферентных сигналов и интеграции нейронных цепей внутри коры. Все эти нейроны образуют сложные и многообразные связи в пределах коры между собой и пирамидными нейронами. Переработанная информа-

ция передается на крупные и гигантские пирамидные клетки. Непирамидные нейроны весьма разнообразны, но преимущественно являются разновидностями *звездчатых клеток*. Внутри этой группы выделяют много типов, например, *шиповые звездчатые клетки, корзинчатые клетки*; некоторые из них имеют необычные поэтические названия: *клетки-«канделябры», клетки с двойным букетом дендритов*; или названы именами известных нейробиологов: *горизонтальные клетки Кахаля, клетки Мартинонни* и др.

В коре больших полушарий выявлено более десяти различных нейромедиаторов и рецепторов к ним (*норадреналин, ацетилхолин, глутамат, серотонин* и др.).

Каким же образом разнообразные нейроны коры располагаются внутри ее слоев? Приведем краткое описание клеточного состава всех шести слоев (рис. 97), которые нумеруются снаружи римскими цифрами и имеют следующие морфологические названия.

I — *молекулярный слой* располагается под мягкой мозговой оболочкой, содержит относительно небольшое количество мелких нейронов, называемых *горизонтальными клетками Кахаля*, длинные ветвящиеся дендриты отходят в горизонтальной плоскости от их веретеновидных тел. Их аксоны образуют *тангенциальное сплетение волокон*. В этом же слое находятся образующие межнейрональные связи многочисленные дендриты и аксоны клеток более глубоких слоев.

II — *наружный зернистый слой* образован многочисленными *мелкими звездчатыми клетками* и небольшим количеством *пирамидных клеток*, их дендриты ветвятся и поднимаются в молекулярный слой, а аксоны либо образуют дугу и тоже направляются в молекулярный слой, либо уходят в белое вещество.

III — *пирамидный слой*, в нем преобладают в основном *пирамидные клетки*, размеры которых увеличиваются вглубь слоя от *мелких до крупных*. Апикальные дендриты пирамидных клеток направляются в молекулярный слой, а латеральные образуют синапсы с клетками этого же слоя. Аксоны либо оканчиваются в пределах серого вещества, либо направляются в белое. Этот слой содержит также и *непирамидные нейроны*. Ширина этого слоя варьирует и зависит от того, на территории какого поля он располагается: она максимальна в ассоциативных полях и незначительная в двигательных областях. Функции этого слоя в основном ассоциативные. Он связывает либо *колонки* (см. ниже) одного полушария, либо симметричные участки обоих полушарий.

IV — *внутренний зернистый слой* образован в основном *звездчатыми клетками*. Здесь заканчивается основная часть таламических афферентных волокон. Аксоны клеток этого слоя образуют межнейрональные связи с клетками выше- и нижележащих слоев коры. Толщина этого слоя также зависит от принадлежности к определенному полю: в зрительных и слуховых полях коры этот слой достаточно широкий, а в двигательных зонах он развит незначительно.

¹ Впервые теорию разнокачественности участков коры больших полушарий выдвинул В. А. Бец. В 1874 году он выступил с докладом о том, что каждый участок коры отличается по своему строению и функциям от других участков.

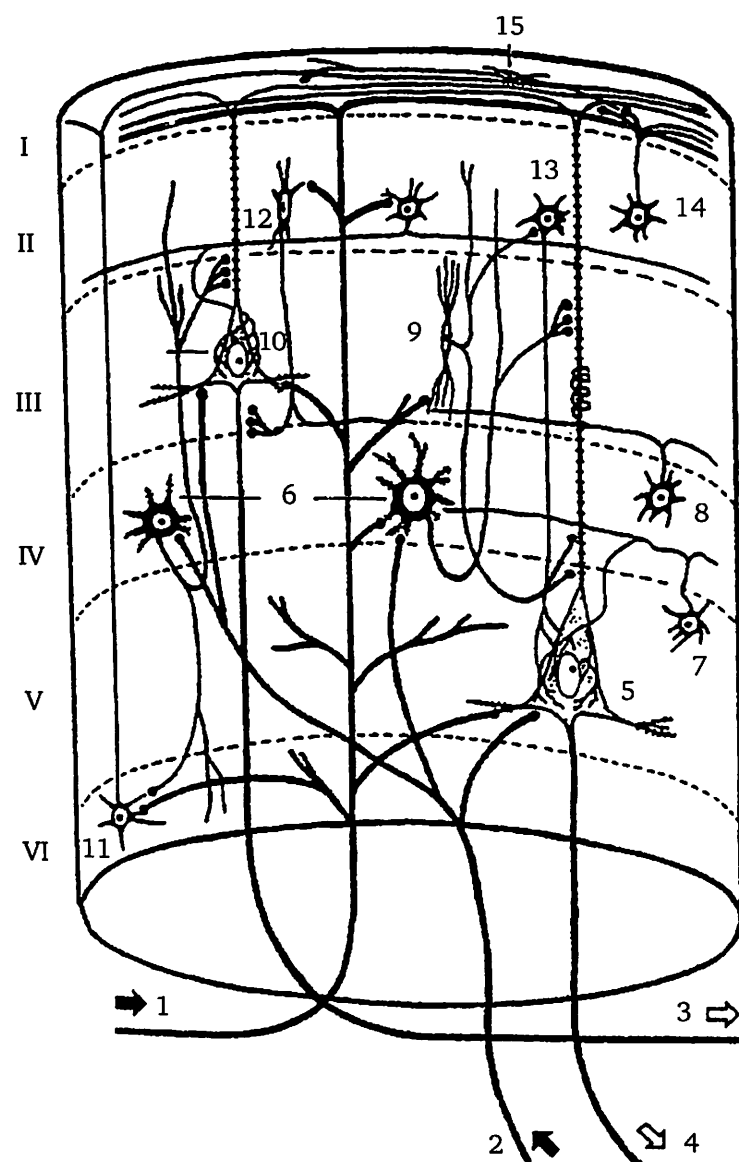


Рис. 97. Строение модуля (колонки) коры больших полушарий (по В. Л. Быкову, 1997):

- I — молекулярный слой; II — наружный зернистый слой; III — пирамидный слой; IV — внутренний зернистый слой; V — ганглионарный слой; VI — слой полиморфных клеток.
- 1 — кортико-кортикальное афферентное волокно; 2 — кортико-таламическое афферентное волокно; 3 — ассоциативное эфферентное волокно; 4 — проекционное эфферентное волокно; 5 — гигантская пирамидная клетка (клетка Беца); 6 — шипиковая звездчатая клетка; 7 — корзинчатая клетка; 8 — клетка-канделябр; 9 — клетка с двойным букетом дендритов; 10 — пирамидная клетка; 11 — клетка Мартинотти; 12 — аксо-аксонная клетка; 13 — колонковая корзинчатая клетка; 14 — клетка с аксональным пучком; 15 — горизонтальная клетка Кахаля

V — ганглионарный слой образован крупными, а в области моторной коры (прецентральной извилины) — гигантскими пирамидными клетками, называемыми клетками Беца. Длинные апикальные дендриты этих нейронов достигают I слоя, образуя там верхушечные букеты, а латеральные дендриты распространяются в пределах своего слоя. Аксоны гигантских пирамидных нейронов миелинизируются, проникают сквозь шестой слой коры в белое вещество и образуют пирамидный тракт (пирамидную систему). Пирамидная система обеспечивает связь коры больших полушарий со всеми отделами головного и спинного мозга.

VI — слой полиморфных клеток, образован нейронами самой разной формы: веретеновидными, звездчатыми. Аксоны этих клеток уходят в белое вещество в составе эфферентных путей, а дендриты поднимаются в молекулярный слой. Аксоны мелких клеток Мартинотти поднимаются вертикально в молекулярный слой коры, отдавая коллатерали во всех слоях.

В зависимости от толщины, клеточного состава и выполняемых функций различают гранулярный и агранулярный типы коры большого мозга. Гранулярный тип характерен для чувствительных полей, при этом значительно выражены зернистые слои (II и IV). Агранулярный тип характерен для моторных центров, при этом преимущественно развиты пирамидные слои (III и V), а также VI слой коры.

В коре больших полушарий выделяют повторяющиеся структуры — модули, или колонки. Это вертикальные цилиндрические образования нейронов, пронизывающие кору, диаметр которых приблизительно равен 0,1—0,2 мм. Такие модули рассматривают как морфофункциональные единицы коры больших полушарий. Они видны при некоторых видах окрашивания. Благодаря внутренним связям между нейронами такие модули обладают одинаковыми функциональными свойствами. Каждая колонка содержит от 5 до 100 тысяч нейронов. Модули образуют связи друг с другом, что обеспечивает координацию их деятельности.

Таким образом, вход сенсорной информации в кору больших полушарий обеспечивают афферентные волокна:

1) таламо-кортикальные афферентные волокна приходят в кору из подкорковых отделов головного мозга, они поднимаются до IV слоя коры;

2) кортико-кортикальные афферентные волокна — либо соединяют разные модули коры одного полушария, либо приходят из противоположного полушария; они проникают через все слои и в I слое формируют пучки тангенциальных волокон, а также пучки волокон во II, IV и V слоях серого вещества.

Эфферентные пути образуют аксоны пирамидных нейронов и частично клетки полиморфного слоя. Они связывают кору большого мозга с подкорковыми структурами, направляясь вниз, входят в состав нисходящих нервных трактов (например, пирамидные пути). Ассоциативные

эфферентные волокна направляются в соседние области коры своего или противоположного полушария.

Эти восходящие и нисходящие проводящие пути конечного мозга образованы параллельными пучками миелинизированных аксонов, которые в совокупности с клетками нейроглии составляют белое вещество большого мозга.

Рекомендуемая литература

1. Афанасьев, Ю. И. Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии : учеб. пособие для студентов мед. вузов / Ю. И. Афанасьев, Л. П. Бобова, В. Л. Горячкина [и др.] ; под ред. Ю. И. Афанасьева, А. Н. Яцковского. — М. : Медицина, 2004.
2. Баранов, В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова. — СПб. : Издательство Н—Л, 2007.
3. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций / под ред. В. И. Шумакова, Н. А. Онищенко. — М. : ЛАВР, 2009.
4. Болдырев, А. А. Нейрохимия : учеб. пособие / А. А. Болдырев, Н. Д. Ещенко, В. А. Илюха, Е. И. Кяйвярайнен. — М. : Дрофа, 2010.
5. Быков, В. Л. Частная гистология человека / В. Л. Быков. — СПб. : СОТИС, 1999.
6. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология: функциональная морфология клеток и тканей человека : учебник для студентов медицинских институтов / В. Л. Быков. — СПб. : СОТИС, 2008.
7. Быков, В. Л. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас / В. Л. Быков, С. И. Юшканцева. — М. : ГЭОТАР — Медиа, 2015.
8. Галактионов, В. Г. Эволюционная иммунология / В. Г. Галактионов. — М. : Академкнига, 2005.
9. Гарстукова, Л. Г. Наглядная гистология. Общая и частная / Л. Г. Гарстукова, С. Л. Кузнецов, В. Г. Деревянко. — М. : Медицинское информационное агентство, 2008.
10. Гистология, эмбриология, цитология : учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский [и др.] ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. — М. : ГЭОТАР—Медиа, 2016.
11. Гистология, эмбриология, цитология / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. — М. : ГЭОТА-Медиа, 2012.
12. Дубынин В. А. Регуляторные системы организма человека / В. А. Дубынин, М. Р. Сапин, В. И. Сивоглазов, А. А. Каменский. — М. : Дрофа, 2010.
13. Дуэйн, Х. Нейроанатомия. Атлас структур, срезов и систем / Х. Дуэйн ; пер. с англ., под ред. М. Ю. Бобыловой. — М. : Логосфера, 2008.
14. Заварзин, А. А. Избранные труды : в 4 т. / А. А. Заварзин. — М. ; Л. : Изд-во Академии наук СССР, 1953.
15. Каменский, А. А. Гормоны правят миром: Популярная эндокринология / А. А. Каменский. — М. : АСТ-Пресс, 2010.

16. Косицын, Н. С. Нервная клетка — здоровая и больная / Н. С. Косицын. — М. : Знание, 1987.
17. Костанди, М. Мозг человека / М. Костанди ; пер. с англ. Ш. Мартыновой. — М. : Фантом Пресс, 2015.
18. Крылов, Ю. В. Основы патологической анатомии : учеб. пособие / Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов. — М. : Мед. лит. 2011.
19. Кузнецов, С. Л. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для медицинских вузов / С. Л. Кузнецов. — М. : Медицинское информационное агентство, 2007.
20. Курцвейл, Р. Эволюция разума / Р. Курцвейл ; пер. с англ. Т. П. Мосоловой. — М. : Э, 2015.
21. Кюнель, В. Цветной атлас по цитологии, гистологии и микроскопической анатомии : пер. с англ. / В. Кюнель. — М. : АСТ, 2007.
22. Мозг, познание, разум. Введение в когнитивные нейронауки : в 2 ч. / под ред. Б. Баарса, Н. Гейдж, В. В. Шульговского ; пер. с англ. В. В. Шульговского. — М. : Бином, 2014.
23. Молекулярная биология клетки : в 3 т. / Б. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, П. Уолтер. — М. : Регулярная и хаотическая динамика, Институт компьютерных исследований, 2013.
24. Пальцев, М. А. Патологическая анатомия : в 2 т. : учебник для медицинских вузов / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. — М. : Медицина, 2001.
25. Пальцев, М. А. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков, М. Г. Рыбакова. — М. : Медицина, 2002.
26. Пальцев, М. А. Патология. Руководство / М. А. Пальцев, В. С. Пауков, Э. Г. Улумбеков. — М. : ГЭОТАР Медицина, 2002.
27. Патологическая анатомия : в 2 т. / под ред. В. С. Паукова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
28. Пауков, В. С. Патологическая анатомия. Атлас / В. С. Пауков, В. В. Серов, Н. Е. Ярыгин. — М. : МИА, 2015.
29. Писменская, В. Н. Анатомия и физиология сельскохозяйственных животных : учебник и практикум для прикладного бакалавриата / В. Н. Писменская, Е. М. Ленченко, Л. А. Голицына. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2018.
30. Рамачандран, В. Мозг рассказывает. Что нас делает людьми / В. Рамачандран ; пер. с англ. Е. Чепель ; под ред. К. Шипковой. — М. : Карьера Пресс, 2014.
31. Самусев, Р. П. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии : учеб. пособие для студентов высш. мед. учеб. заведений / Р. П. Самусев, Г. И. Пупышева, А. В. Смирнов ; под ред. Р. П. Самусева. — М. : ОНИКС 21 век ; Мир и Образование, 2004.
32. Серов, В. В. Патологическая анатомия. Атлас : учеб. пособие / В. В. Серов, Н. Е. Ярыгин, В. С. Пауков. — М. : Медицина, 1986.
33. Скопичев, В. Г. Физиология репродуктивной системы млекопитающих : в 2 ч. : учебник для вузов / В. Г. Скопичев, И. О. Боголюбова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2018.
34. Струков, А. И. Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. проф. В. С. Паукова. — 6-е изд. перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
35. Узбеков, Р. Э. Центромсомы: история изучения и новые открытия / Р. Э. Узбеков, И. Б. Алиева ; под ред. Е. С. Надеждиной. — М. : Изд-во Московского университета, 2013.
36. Хэм, А. Гистология : в 5 т. : пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. — М. : Мир, 1982.
37. Ченцов, Ю. С. Введение в клеточную биологию / Ю. С. Ченцов. — М. : Академкнига, 2005.
38. Ченцов, Ю. С. Цитология с элементами клеточной патологии : учеб. пособие для университетов и медицинских вузов / Ю. С. Ченцов. — М. : Медицинское информационное агентство, 2010.
39. Шубникова, Е. А. Функциональная морфология тканей : учеб. пособие / Е. А. Шубникова. — М. : Изд-во МГУ, 1981.
40. Шубникова, Е. А. Мышечные ткани : учеб. пособие / Е. А. Шубникова. — М. : Медицина, 2001.
41. Шубникова, Е. А. Эпителиальные ткани / Е. А. Шубникова. — М. : Изд-во МГУ, 1996.
42. Шульговский, В. В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии : учеб. пособие / В. В. Шульговский. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Академия, 2008.
43. Шульговский, В. В. Основы нейрофизиологии : учеб. пособие / В. В. Шульговский. — М. : Аспект Пресс, 2000.
44. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
45. Ярыгин, Н. Е. Атлас патологической гистологии : учеб. пособие / Н. Е. Ярыгин, В. В. Серов ; под ред. А. И. Струкова. — М. : Медицина, 1968.
46. Bloom and Fawcett: Concise histology / D. W. Fawcett, R. P. Jensh. — 2nd Ed., International Thomson Publishing, 2002.
47. David, H. Cormack Essential Histology / H. David. — Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
48. Fundamental Neuroscience / Ed. by L. R. Squire. — 4th Ed. — Academic press, 2012.
49. Scott, F. G. Developmental Biology / F. G. Scott. — 9th Ed. — Palgrave, 2013.
50. Carola, R. Human anatomy / R. Carola, J. P. Harley, C. R. Noback. — McGraw-Hill, Inc., 1992.
51. Marieb, E. N. Human Anatomy & Physiology / E. N. Marieb, K. N. Hoehn. — 10th Ed. — 2015.
52. Gartner, L. P. Hiatt: Color Atlas and Text of Histology / L. P. Gartner, L. James. — 6th Ed. — Wolters Kluwer business, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
53. Wilson, J. Molecular Biology of the Cell, Fifth Edition. The Problems Book / J. Wilson, T. Hunt. — 5th Ed. — Garland Science, 2008.

Новые издания по дисциплине «Гистология» и смежным дисциплинам

1. *Ленченко, Е. М.* Цитология, гистология и эмбриология : учебник для академического бакалавриата / Е. М. Ленченко. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2017.

2. *Прошкина, Е. Н.* Молекулярная биология: стресс-реакции клетки : учеб. пособие для вузов / Е. Н. Прошкина, И. Н. Юранева, А. А. Москалев. — М. : Издательство Юрайт, 2018.

Наши книги можно приобрести:

Учебным заведениям и библиотекам:
в отделе по работе с вузами
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: vuz@urait.ru

Частным лицам:
список магазинов смотрите на сайте urait.ru
в разделе «Частным лицам»

Магазинам и корпоративным клиентам:
в отделе продаж
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: sales@urait.ru
Отзывы об издании присылайте в редакцию
e-mail: gred@urait.ru

Новые издания и дополнительные материалы доступны
на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru,
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»

Учебное издание

**Золотова Татьяна Евгеньевна,
Аносов Иван Павлович**

ГИСТОЛОГИЯ

Учебное пособие для вузов

Формат 70×100 ¹/₁₆.
Гарнитура «Charter». Печать цифровая.
Усл. печ. л. 21,57

ООО «Издательство Юрайт»
111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 4а.
Тел.: (495) 744-00-12. E-mail: izdat@urait.ru, www.urait.ru



Юрайт.Библиотека

Установите мобильное приложение и читайте книги даже без доступа к интернету



Медиаучебники

Интерактивные курсы с использованием видео и аудиоматериалов позволяют успешнее освоить дисциплину



Умное тестирование

Проверьте, усвоен ли материал учебника с помощью онлайн-тестирования. Система сама предложит материалы для повторения



Шаблоны рабочих программ

Генерируйте и скачивайте рабочие программы к самым популярным и востребованным учебникам

Получите доступ к подписке вашего учебного заведения

1 Зарегистрируйтесь на urait.ru



2 Подтвердите свою принадлежность к организации



3 Читайте книги из коллекции организации с компьютера и мобильного телефона!



Подробнее на <https://urait.ru/info/how-to-read>

Нет подписки? Отправьте заявку!

Авторизуйтесь на urait.ru и перейдите в каталог

Выберите нужную книгу и нажмите «В заявку»

В разделе «Заявка» укажите количество книг или электронных доступов

Выберите ваше учебное заведение и отправьте заявку в библиотеку



urait.ru
ebs@urait.ru

ГИСТОЛОГИЯ



ЗОЛотоВА Татьяна Евгеньевна

кандидат биологических наук, младший научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.



АНОСОВ Иван Павлович

доктор педагогических наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека и животных химико-биологического факультета Мелитопольского государственного педагогического университета имени Б. Хмельницкого.

«К несомненным плюсам работы следует отнести многочисленные схемы, наглядно демонстрирующие учащимся теоретические представления, излагаемые в учебном пособии, а также обобщающие обширный теоретический материал таблицы»

И. Б. Алиева, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова

В учебном пособии рассмотрены вопросы строения, функции и происхождения эпителиальных тканей, тканей внутренней среды, мышечной и нервной тканей. Приведены сведения о строении клетки и ранних этапах индивидуального развития организма человека.

Издание содержит сведения о механизмах развития и регенерации тканей, взаимодействии клеток, регуляторных механизмах, обеспечивающих структурную и функциональную целостность организма.

КУПИТЬ
ЭЛЕКТРОННУЮ
КНИГУ В  **ЮРАЙТ**
электронная
библиотека
biblio-online.ru

ISBN 978-5-534-07283-9



9 785534 072839