Учебная литература
для студентов медицинских вузов

Гистология, цитология и эмбриология

Под редакцией
профессора Ю.И.Афанасьева
профессора Н.А.Юриной

Издание пятое,
переработанное и дополненное

Допущен Департаментом образовательных медицинских учреждений и кадровой политики Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве учебника для студентов медицинских вузов

Москва
"Медицина"
2002

УДК 616+091.8(075.8)
ББК 28.3
Г51

Федеральная программа книгоиздания России

Рецензенты:

Шубникова Е. А. — д-р биол. наук, проф.;

Яглов В. В. — д-р мед. наук, проф.

Г51 **Гистология:** Учебник/Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; Под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2002. — 744 с.: ил. (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов). ISBN 5-225-04523-5

В пятом издании (четвертое вышло в 1989 г.) на современном уровне изложены основы гистологии, цитологии и эмбриологии. Представлены новые сведения о строении клетки и ее производных, строении, функциях тканей и органов в возрастном аспекте. Все термины приведены в соответствии с международными гистологической и эмбриологической номенклатурами.

ББК 28.3

ISBN 5-225-04523-5

АВТОРЫ УЧЕБНИКА

АФАНАСЬЕВ *Юлий Иванович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии естественных наук, почетный член Богемословацкого медицинского общества им. Я. Е. Пуркинье.

ЮРИНА *Нина Алексеевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии Российского университета дружбы народов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии естественных наук, действительный член Нью-Йоркской академии наук, почетный член Богемословацкого медицинского общества им. Я. Е. Пуркинье.

АЛЕШИН *Борис Владимирович* — доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки СССР.

ВИННИКОВ *Яков Абрамович* — доктор биологических наук, профессор, действительный член немецкой Академии естествоиспытателей Леопольдина.

КАТИНАС *Георгий Сильвестрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова.

КОТОВСКИЙ *Евгений Федорович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

РАДОСТИНА
Адель Ивановна
доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии Российского университета дружбы народов.

ТОРБЕК
Виктория Эдуардовна
доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии Российского университета дружбы народов.

ЧЕНЦОВ
Юрий Сергеевич
доктор биологических наук, заслуженный профессор заведующий кафедрой цитологии и гистологии Московского Государственного университета им. М. В. Ломоносова, академик Российской академии естественных наук.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЯТОМУ ИЗДАНИЮ

Пятое издание учебника переработано с учетом современных достижений науки, организации учебного процесса и опыта преподавания гистологии, цитологии и эмбриологии в ведущих вузах России — Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Российском университете дружбы народов, санкт-петербургских медицинских вузах и др. Учебник написан в соответствии с программой по гистологии, цитологии и эмбриологии (1998), рекомендованной Министерством здравоохранения Российской Федерации для медицинских вузов и медицинских факультетов университетов, в составлении которой принимали активное участие авторы и редакторы настоящего учебника. В нем учтены пожелания и критические замечания, изложенные в опубликованных рецензиях и высказанные в беседах с коллегами-гистологами. В частности, авторы согласились с мнением о том, что глава XII «Общие принципы организации тканей» 4-го издания, которой заканчивался раздел по общей гистологии, «не работала» в учебной программе курса гистологии в медицинских вузах, поэтому была изъята из 5-го издания. Авторы согласились также с предложением рецензентов о целесообразности унификации названий глав по частной гистологии и ввели термины «система» вместо «органы» («Сенсорная система», «Мочевыделительная система» и др.), так как фактически в учебнике излагаются строение, функции и взаимодействие органов конкретной системы.

Многие главы: «Методы исследования в гистологии, цитологии и эмбриологии», «Эмбриология», «Кровь и кроветворение», «Соединительные ткани», «Нервная ткань» и др. — существенно переработаны. В главе по эмбриологии представлен материал, касающийся только развития человека, и она стала называться «Основы эмбриологии человека». Глава «Иммунная система и клеточные взаимодействия в иммунных реакциях» теперь следует за главой «Системы органов кроветворения и иммунной защиты».

В каждую главу внесены уточнения, важные в теоретическом и практическом отношении. Обновлен иллюстрационный материал, добавлены рисунки и электронные микрофотографии. Некоторые разделы содержат дополнительный материал смежных наук, позволяющий расширить представление о структуре и функциях рассматриваемых объектов.

В данном издании учебника произошли изменения в авторском коллективе. Большинство глав написано сотрудниками кафедры гистологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (проф. Ю. И. Афанась-

ев, проф. Е. Ф. Котовский) и Российского университета дружбы народов (проф. Н. А. Юрина, проф. А. И. Радостина, проф. В. Э. Торбек).

Авторы выражают благодарность всем коллегам — гистологам, цитологам и эмбриологам, предоставившим для включения в учебник оригинальные микрофотографии и схемы, позволившие продемонстрировать достижения отечественной науки.

Особенно хотим отметить огромную роль в подготовке данного учебника научных редакторов — профессора Е. А. Шубниковой и профессора В. В. Яглова, которые внесли ценные предложения по переработке учебника и вместе с титульными редакторами активно готовили учебник к изданию.

Мы глубоко признательны сотрудникам кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова: доцентам Л. П. Бобовой, Т. В. Боронихиной, В. Л. Горячкиной, ст. преподавателю Е. А. Хачатурян, ассистенту С. Б. Косаревич, ст. лаборанту Л. В. Комратовой, лаборанту А. Е. Калюжной, сотрудникам кафедры гистологии и эмбриологии Российского университета дружбы народов — доценту Т. И. Лебедевой, зав. лабораторией Т. М. Зиновой, учебному мастеру Л. А. Шадрину.

Заслуженный деятель науки РФ
профессор Ю. И. Афанасьев

Заслуженный деятель науки РФ
профессор Н. А. Юрина

Глава I

ГИСТОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ. ИХ СОДЕРЖАНИЕ, ЗАДАЧИ И СВЯЗЬ С ДРУГИМИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ НАУКАМИ. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Организм человека и животных представляет собой целостную систему, в которой можно выделить ряд иерархических уровней организации живой материи: клетки — ткани — морфофункциональные единицы органов — органы — системы органов. Каждый уровень структурной организации имеет морфофункциональные особенности, отличающие его от других уровней.

Гистология (от греч. histos — ткань, logos — учение) — наука о строении, развитии и жизнедеятельности тканей животных организмов.

Гистология вместе с другими фундаментальными медико-биологическими науками изучает закономерности структурной организации живой материи. В отличие от других биологических наук основным предметом гистологии являются именно ткани, представляющие собой систему следующей за клеточным уровнем организации живой материи в целостном организме. Тканям присущи общебиологические закономерности, свойственные живой материи, и вместе с тем собственные особенности строения, развития, жизнедеятельности, внутритканевые (внутриуровневые) и межтканевые (межуровневые) связи. Ткани служат элементами развития, строения и жизнедеятельности органов и их морфофункциональных единиц.

Ткани представляют собой систему клеток и неклеточных структур, объединившихся и специализировавшихся в процессе эволюции для выполнения важнейших функций в организме. Для каждой из 5 основных тканевых систем (нервная ткань, мышечная ткань, эпителиальная ткань, соединительная ткань, кровь) характерны присущие именно им особенности строения, развития и жизнедеятельности. Предметом общей гистологии, или собственно учения о тканях, являются общие закономерности, характерные для тканевого уровня организации и отличительные особенности конкретных тканей; предметом частной гистологии — закономерности строения, жизнедеятельности и взаимодействия различных тканей в органах на более высоких уровнях организации. Частная гистология служит основой для изучения микроскопического строения морфофункциональных единиц органов и органов в целом.

Курс гистологии включает в себя также цитологию — учение о клетке и эмбриологию — учение о зародыше. Эти самостоятельные в какой-то степени курсы предшествуют общей и частной гистологии.

Цитология (от греч. kytos — клетка, logos — учение) — наука о клетке. Она включает рассмотрение вопросов о строении и функциях клеток и их производных, их воспроизведении и взаимодействиях.

Цитология составляет необходимую часть гистологии, так как клетки являются основой развития, строения и функций тканей. В разделе общей цитологии рассматриваются общие принципы строения и физиологии клеточных структур. Частная цитология изучает особенности специализированных клеток в различных тканях и органах. Цитология в последние годы обогатилась многими научными открытиями, внесшими существенный вклад в развитие биологических и медицинских наук и в практику здравоохранения. Новые данные о структуре ядра, его хромосомного аппарата легли в основу цитодиагностики наследственных заболеваний, опухолей, болезней крови и многих других болезней. Раскрытие особенностей ультраструктуры и химического состава клеточных мембран является основой для понимания закономерностей взаимодействия клеток в тканевых системах, защитных реакциях и др. В медицинской практике широко используется цитодиагностика. Клетки здорового и больного организма изучаются в мазках крови и костного мозга, цереброспинальной жидкости, слюны, мочи, в образцах различных органов, взятых при биопсии.

Эмбриология (от греч. émbryon — зародыш, logos — учение) — учение о зародыше, закономерностях его развития, строения и функций.

В курсе эмбриологии, преподаваемом в медицинском вузе, основное внимание обращается на закономерности эмбрионального развития человека. Знакомство будущего врача с особенностями эмбриогенеза человека имеет большое значение для формирования его научного мировоззрения и для практической деятельности. Сравнительная эмбриология дает богатый фактический материал для понимания развития человека. Особое значение в курсе эмбриологии придается источникам развития и механизмам образования тканей (гистогенез) на определенном этапе эмбриогенеза. Закономерности гистогенеза определяют морфофункциональные особенности тканевых структур в постнатальном онтогенезе, в частности их способность к регенерации. Поэтому изучение основных этапов эмбрионального развития предшествует изучению тканей. Таким образом, объединение гистологии, цитологии и эмбриологии в один предмет не формально, а отражает внутренние естественные связи между ними.

Гистология с цитологией и эмбриологией, как и другие биологические науки, решает главную задачу — выяснение структурной организации процессов жизнедеятельности и в связи с этим — возможности целенаправленного воздействия на них.

Изучение каждой структуры должно проводиться с исторических позиций, основывающихся на эволюционном учении Ч. Дарвина, согласно которому все составные части человеческого организма рассматриваются как результат филогенетического развития. Теории развития тканей (параллель-

ных рядов А. А. Заварзина и дивергентного развития Н. Г. Хлопина) устанавливают основные закономерности формирования тканей в филогенезе.

Исследование различных уровней организации живой материи в целостном организме должно базироваться на системном анализе, так как всякая структура является сложной системой, взаимодействующей с другими структурными элементами одинакового или различного уровня организации. Системный анализ позволяет выявить корреляции, характерные для внутриклеточных, тканевых и органных систем, установить закономерности взаимодействия части и целого и др. Вот почему задачей гистологии является не только описание строения и функционального назначения структур, но и установление связей между ними, раскрытие закономерностей их развития.

Для познания закономерностей развития, строения, обмена и функции клеток, тканей и органов в современной гистологии широко применяются экспериментальные методы исследования, позволяющие вести наблюдения на живых объектах, моделировать различные процессы. Изучение микроструктур ведется на молекулярном, субклеточном, клеточном и тканевом уровнях с помощью микроскопирования в различных системах светооптических и электронных микроскопов, методов цито- и гистохимии, авторадиографии, биометрии. Количественный анализ структур включает применение математического моделирования, ЭВМ, специализированных автоматических устройств.

Современные гистология, цитология и эмбриология вносят существенный вклад в разработку теоретических и прикладных аспектов современной медицины и биологии.

К фундаментальным теоретическим проблемам относятся:

— изучение закономерностей цито- и гистогенеза, строения и функции клеток и тканей;
— изучение закономерностей дифференцировки и регенерации тканей;
— выяснение роли нервной, эндокринной, иммунной систем организма в регуляции процессов морфогенеза клеток, тканей и органов и их функционирования;
— исследование возрастных изменений клеток, тканей, органов;
— исследование адаптации клеток, тканей и органов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов;
— изучение процессов морфогенеза в системе мать — плод;
— исследование особенностей эмбриогенеза человека.

Актуальными прикладными проблемами являются исследование клеточной и тканевой совместимости при переливании крови, трансплантации тканей, при действии стрессовых факторов, изучение регенерационных возможностей тканей в различных условиях, разработка морфологических тестов для оценки возрастных изменений, цитодиагностики и др.

Прогресс современной гистологии в большей степени определяется тем, что она основывается на достижениях физики, химии, математики, кибернетики. Внедрение новейших методов исследования обусловило бурное развитие гистологии с цитологией и эмбриологией. Курс гистологии с цитологией и эмбриологией тесно связан с преподаванием других медико-

биологических наук — биологии, анатомии, физиологии, биохимии, патологической анатомии, а также клинических дисциплин. Так, раскрытие основных закономерностей структурной организации клеток является основой для изложения вопросов генетики в курсе биологии. С другой стороны, изложение вопросов, касающихся эволюции живой материи, в курсе биологии является необходимой предпосылкой для изучения различных уровней организации живой материи в организме человека. Изучение закономерностей развития и строения органов в курсе анатомии базируется на данных гистологического анализа. В настоящее время, когда исследования клеточных и тканевых структур ведутся на субклеточном и молекулярном уровнях с применением биохимических методов, отмечается особенно тесная связь гистологии, цитологии и эмбриологии с биохимией и молекулярной биологией. В преподавании, научных исследованиях и клинической диагностике широкое применение нашли цито- и гистохимические данные. Знание нормальной структуры клеток, тканей и органов является необходимым условием для понимания механизмов изменений в них в патологических условиях. Поэтому гистология с цитологией и эмбриологией тесно связана с патологической анатомией и многими клиническими дисциплинами (внутренние болезни, акушерство и гинекология и др.).

Таким образом, гистология с цитологией и эмбриологией занимает важное место в системе медицинского образования, закладывая основы научного структурно-функционального подхода в анализе жизнедеятельности организма человека в норме и при патологии.

Глава II

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ

Для прогресса гистологии, цитологии и эмбриологии большое значение имеет внедрение достижений физики и химии, новых методов смежных наук — биохимии, молекулярной биологии, генной инженерии.

Современные методы исследования позволяют изучать ткани не только как единое целое, но и выделять из них отдельные типы клеток для изучения их жизнедеятельности в течение длительного времени, выделять отдельные клеточные органеллы и составляющие их макромолекулы (например, ДНК), исследовать их функциональные особенности.

Такие возможности открылись в связи с созданием новых приборов и технологий — различных типов микроскопов, компьютерной техники, рентгеноструктурного анализа, применения метода ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), радиоактивных изотопов и авторадиографии, электрофореза и хроматографии, фракционирования клеточного содержимого с помощью ультрацентрифугирования, разделения и культивирования клеток, получения гибридов; использования биотехнологических методов — получения гибридом и моноклональных антител, рекомбинантных ДНК и др.

Таким образом, биологические объекты можно изучать на тканевом,

клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Несмотря на внедрение в естественные науки разнообразных биохимических, биофизических, физических и технологических методов, необходимых для решения многих вопросов, связанных с жизнедеятельностью клеток и тканей, гистология в основе своей остается морфологической наукой со своим набором методов. Последние позволяют охарактеризовать процессы, происходящие в клетках и тканях, их структурные особенности.

Главными этапами цитологического и гистологического анализа являются выбор объекта исследования, подготовка его для изучения в микроскопе, применение методов микроскопирования, качественный и количественный анализ изображений.

Объектами исследования служат живые и фиксированные клетки и ткани, их изображения, полученные в световых и электронных микроскопах или на телевизионном экране дисплея. Существует ряд методов, позволяющих проводить анализ указанных объектов.

Методы микроскопирования гистологических препаратов

Основными методами изучения биологических микрообъектов являются световая и электронная микроскопия, которые широко используются в экспериментальной и клинической практике.

Микроскопирование — основной метод изучения микрообъектов, используемый в биологии более 300 лет. С момента создания и применения первых микроскопов они постоянно совершенствовались. Современные микроскопы представляют собой разнообразные сложные оптические системы, обладающие высокой разрешающей способностью. Размер самой маленькой структуры, которую можно видеть в микроскопе, определяется наименьшим разрешаемым расстоянием (d_o), которое в основном зависит от длины волны света (λ) и длины волн электромагнитных колебаний потока электронов и др. Эта зависимость приближенно определяется формулой $d_o = {}^1/_2\lambda$. Таким образом, чем меньше длина волны, тем меньше разрешаемое расстояние и тем меньшие по размерам микроструктуры можно видеть в препарате. Для изучения гистологических препаратов применяют разнообразные виды световых микроскопов и электронные микроскопы.

Световая микроскопия. Для изучения гистологических микрообъектов применяют обычные световые микроскопы и их разновидности, в которых используются источники света с различными длинами волн. В обычных световых микроскопах источником освещения служит естественный или искусственный свет (рис. 1, А). Минимальная длина волны видимой части спектра равна примерно 0,4 мкм. Следовательно, для обычного светового микроскопа наименьшее разрешаемое расстояние равно приблизительно 0,2 мкм ($d_o = {}^1/_2 \cdot 0{,}4$ мкм = 0,2 мкм), а общее увеличение (произведение увеличения объектива на увеличение окуляра) может быть 1500—2500.

Таким образом, в световом микроскопе можно видеть не только отдельные клетки размером от 4 до 150 мкм, но и их внутриклеточные структуры — органеллы, включения. Для усиления контрастности микрообъектов применяют их окрашивание.

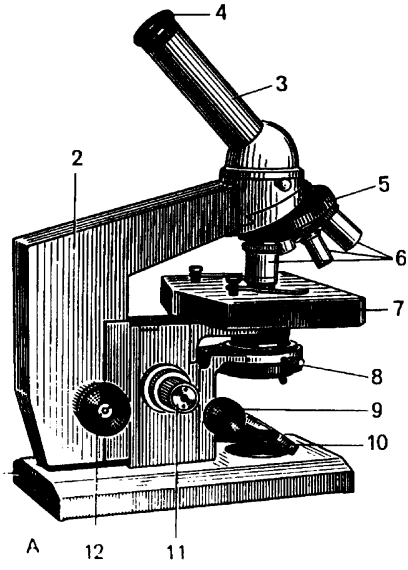
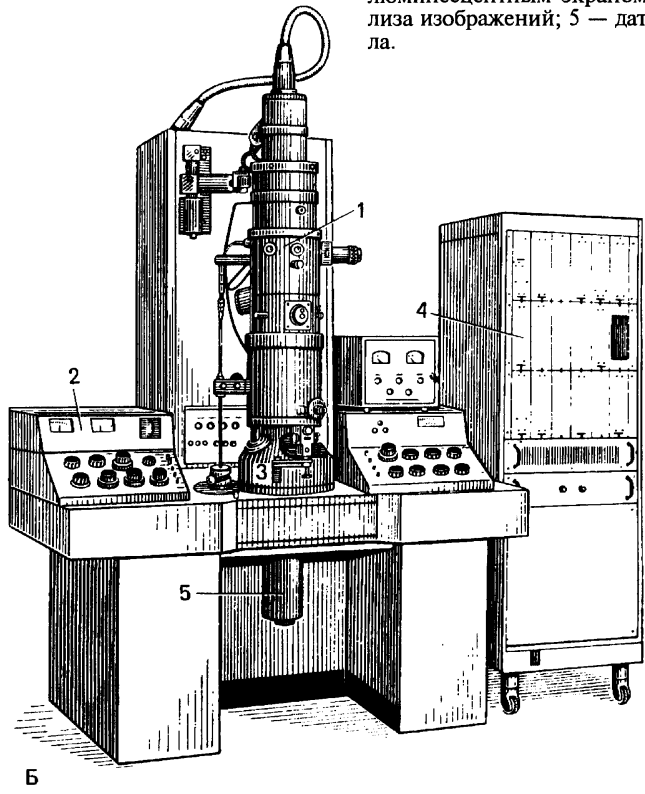


Рис. 1. Микроскопы для биологических исследований.

А — световой биологический микроскоп «Биолам-С»: 1 — основание; 2 — тубусодержатель; 3 — наклонный тубус; 4 — окуляр; 5 — револьвер; 6 — объективы; 7 — столик; 8 — конденсор с ирисовой диафрагмой; 9 — винт конденсора; 10 — зеркало; 11 — микрометрический винт; 12 — макрометрический винт. Б — электронный микроскоп ЭМВ—100АК с автоматизированной системой обработки изображений: 1 — колонка микроскопа (с электронно-оптической системой и камерой для образцов); 2 — пульт управления; 3 — камера с люминесцентным экраном; 4 — блок анализа изображений; 5 — датчик видеосигнала.



Ультрафиолетовая микроскопия. Это разновидность световой микроскопии. В ультрафиолетовом микроскопе используют более короткие ультрафиолетовые лучи с длиной волны около 0,2 мкм. Разрешаемое расстояние здесь в 2 раза меньше, чем в обычных световых микроскопах, и составляет приблизительно 0,1 мкм ($d_o = {}^1/_2 \cdot 0{,}2$ мкм = 0,1 мкм). Полученное в ультрафиолетовых лучах невидимое глазом изображение преобразуется в видимое с помощью регистрации на фотопластинке или путем применения специальных устройств (люминесцентный экран, электронно-оптический преобразователь).

Флюоресцентная (люминесцентная) микроскопия. Явления флюоресценции заключаются в том, что атомы и молекулы ряда веществ, поглощая коротковолновые лучи, переходят в возбужденное состояние. Обратный переход из возбужденного состояния в нормальное происходит с испусканием света, но с большей длиной волны. В флюоресцентном микроскопе в качестве источников света для возбуждения флюоресценции применяют ртутные или ксеноновые лампы сверхвысокого давления, обладающие высокой яркостью в области спектра 0,25—0,4 мкм (ближние ультрафиолетовые лучи) и 0,4—0,5 мкм (сине-фиолетовые лучи). Длина световой волны флюоресценции всегда больше длины волны возбуждающего света, поэтому их разделяют с помощью светофильтров и изучают изображение объекта только в свете флюоресценции. Различают собственную, или первичную, и наведенную, или вторичную, флюоресценцию. Любая клетка живого организма обладает собственной флюоресценцией, однако она часто бывает чрезвычайно слабой.

Первичной флюоресценцией обладают серотонин, катехоламины (адреналин, норадреналин), содержащиеся в нервных, тучных и других клетках, после фиксации тканей в парах формальдегида при 60—80 °С (метод Фалька).

Вторичная флюоресценция возникает при обработке препаратов специальными красителями — флюорохромами.

Существуют различные флюорохромы, которые специфически связываются с определенными макромолекулами (акридин оранжевый, родамин, флюоресцеин и др.). Например, при обработке препаратов чаще всего употребляется флюорохром акридиновый оранжевый. В этом случае ДНК и ее соединения в клетках имеют ярко-зеленое, а РНК и ее производные — ярко-красное свечение. Таким образом, спектральный состав излучения несет информацию о внутреннем строении объекта и его химическом составе. Вариант метода флюоресцентной микроскопии, при котором и возбуждение, и излучение флюоресценции происходят в ультрафиолетовой области спектра, получил название метода *ультрафиолетовой флюоресцентной микроскопии.*

Фазово-контрастная микроскопия. Этот метод служит для получения контрастных изображений прозрачных и бесцветных живых объектов, невидимых при обычных методах микроскопирования. Как уже указывалось, в обычном световом микроскопе необходимая контрастность структур достигается с помощью окрашивания. Метод фазового контраста обеспечивает контрастность изучаемых неокрашенных структур за счет специальной кольцевой диафрагмы, помещаемой в конденсоре, и так называемой фазовой пластинки, находящейся в объективе. Такая конструкция оптики микроскопа дает возможность преобразовать не воспринимаемые глазом фазовые

изменения прошедшего через неокрашенный препарат света в изменение его амплитуды, т.е. яркости получаемого изображения. Повышение контраста позволяет видеть все структуры, различающиеся по показателю преломления. Разновидностью метода фазового контраста является метод *фазово-темнопольного контраста,* дающий негативное по сравнению с позитивным фазовым контрастом изображение.

Микроскопия в темном поле. В темнопольном микроскопе только свет, который дает дифракцию структур в препарате, достигает объектива. Происходит это благодаря наличию в микроскопе специального конденсора, который освещает препарат строго косым светом; лучи от осветителя направляются сбоку. Таким образом, поле выглядит темным, а мелкие частицы в препарате отражают свет, который далее попадает в объектив. Разрешение этого микроскопа не может быть лучше, чем у светлопольного микроскопа, так как используется такая же длина волны. Но здесь достигается больший контраст. Он используется для изучения живых объектов, авторадиографических объектов, например зерен серебра, которые выглядят светлыми на темном поле. В клинике его применяют для изучения кристаллов в моче (мочевая кислота, оксалаты), для демонстрации спирохет, в частности treponema pallidum, вызывающей сифилис и др.

Интерференционная микроскопия. Разновидностями фазово-контрастного микроскопа являются интерференционный микроскоп, который предназначен для количественного определения массы ткани, и дифференциальный интерференционный микроскоп (с оптикой Номарского), который специально используют для изучения рельефа поверхности клеток и других биологических объектов.

В интерференционном микроскопе пучок света от осветителя разделяется на два потока: один проходит через объект и изменяет по фазе колебания, второй идет, минуя объект. В призмах объектива оба пучка соединяются и интерферируют между собой. В результате строится изображение, в котором участки микрообъекта разной толщины и плотности различаются по степени контрастности. Проведя количественную оценку изменений, определяют концентрацию и массу сухого вещества.

Фазово-контрастный и интерференционный микроскопы позволяют изучать живые клетки. В них используется эффект интерференции, возникающий при комбинации двух наборов волн, который создает изображение микроструктур. Преимуществом фазово-контрастной, интерференционной и темнопольной микроскопии является возможность наблюдать клетки в процессе движения и митоза. При этом регистрация движения клеток может производиться с помощью цейтраферной (покадровой) микрокиносъемки.

Поляризационная микроскопия. Поляризационный микроскоп является модификацией светового микроскопа, в котором установлены два поляризационных фильтра — первый (поляризатор) между пучком света, и объектом, а второй (анализатор) между линзой объектива и глазом. Через первый фильтр свет проходит только в одном направлении, второй фильтр имеет главную ось, которая располагается перпендикулярно первому фильтру, и он не пропускает свет. Получается эффект темного поля. Оба фильтра могут вращаться, изменяя направление пучка света. Если анализатор повернуть на 90° по отношению к поляризатору, то свет проходить через них не будет. Структуры, содержащие продольно ориентированные молекулы (коллаген, микротрубочки, микрофиламенты), и кристаллические

структуры (в клетках Лейдига[1]) при изменении оси вращения проявляются как светящиеся. Способность кристаллов или паракристаллических образований к раздвоению световой волны на обыкновенную и перпендикулярную к ней называется двойным лучепреломлением. Такой способностью обладают фибриллы поперечнополосатых мышц.

Электронная микроскопия. Большим шагом вперед в развитии техники микроскопии были создание и применение электронного микроскопа (см. рис. 1, Б). В электронном микроскопе используется поток электронов с более короткими, чем в световом микроскопе, длинами волн. При напряжении 50 000 В длина волны электромагнитных колебаний, возникающих при движении потока электронов в вакууме, равна 0,0056 нм. Теоретически рассчитано, что разрешаемое расстояние в этих условиях может быть около 0,002 нм, или 0,000002 мкм, т.е. в 100 000 раз меньше, чем в световом микроскопе. Практически в современных электронных микроскопах разрешаемое расстояние составляет около 0,1—0,7 нм.

В настоящее время широко используются трансмиссионные (просвечивающие) электронные микроскопы (ТЭМ) и сканирующие (растровые) электронные микроскопы (СЭМ). С помощью ТЭМ можно получить лишь плоскостное изображение изучаемого микрообъекта. Для получения пространственного представления о структурах применяют СЭМ, способные создавать трехмерное изображение. Растровый электронный микроскоп работает по принципу сканирования электронным микрозондом исследуемого объекта, т. е. последовательно «ощупывает» остро сфокусированным электронным пучком отдельные точки поверхности. Для исследования выбранного участка микрозонд двигается по его поверхности под действием отклоняющих катушек (принцип телевизионной развертки). Такое исследование объекта называется сканированием (считыванием), а рисунок, по которому движется микрозонд, — растром. Полученное изображение выводится на телевизионный экран, электронный луч которого движется синхронно с микрозондом.

Главными достоинствами растровой электронной микроскопии являются большая глубина резкости, широкий диапазон непрерывного изменения увеличения (от десятков до десятков тысяч раз) и высокая разрешающая способность.

Электронная микроскопия по методу замораживания — скалывания применяется для изучения деталей строения мембран и межклеточных соединений. Для изготовления сколов клетки замораживают при низкой температуре (−160 °С). При исследовании мембраны плоскость скола проходит через середину бислоя липидов. Далее на внутренние поверхности полученных половинок мембран напыляют металлы (платина, палладий, уран), изучают их с помощью ТЭМ и микрофотографии.

Метод криоэлектронной микроскопии. Быстро замороженный тонкий слой (около 100 нм) образца ткани помещают на микроскопическую решетку и исследуют в вакууме микроскопа при −160 °С.

Метод электронной микроскопии «замораживание — травление» применяют для изучения внешней поверхности мембран клеток. После быстрого замораживания клеток при очень низкой температуре блок раскалывают лезвием ножа. Образующиеся кристаллы льда удаляют путем возгонки воды в вакууме. Затем участки клеток оттеняют, напыляя тонкую пленку тяжелого металла (например, платины). Метод позволяет выявлять трехмерную организацию структур.

---

[1] Гландулоциты яичка.

Таким образом, методы замораживания — скалывания и замораживания — травления позволяют изучать нефиксированные клетки без образования в них артефактов, вызываемых фиксацией.

Методы контрастирования солями тяжелых металлов позволяют исследовать в электронном микроскопе отдельные макромолекулы — ДНК, крупных белков (например, миозин). При негативном контрастировании изучают агрегаты макромолекул (рибосомы, вирусы) либо белковые филаменты (актиновые нити).

Электронная микроскопия ультратонких срезов, полученных методом криоультрамикротомии. При этом методе кусочки тканей без фиксации и заливки в твердые среды быстро охлаждают в жидком азоте при температуре −196 °С. Это обеспечивает торможение метаболических процессов клеток и переход воды из жидкой фазы в твердую. Далее блоки режут на ультрамикротоме при низкой температуре. Такой метод приготовления срезов обычно используют для определения активности ферментов, а также для проведения иммунохимических реакций. Для выявления антигенов применяют антитела, связанные с частицами коллоидного золота, локализацию которого легко выявить на препаратах.

Методы сверхвысоковольтной микроскопии. Используют электронные микроскопы с ускоряющим напряжением до 3 000 000 В. Преимущество этих микроскопов в том, что они позволяют исследовать объекты большой толщины (1—10 мкм), так как при высокой энергии электронов они меньше поглощаются объектом. Стереоскопическая съемка позволяет получать информацию о трехмерной организации внутриклеточных структур с высоким разрешением (около 0,5 нм).

Рентгеноструктурный анализ. Для изучения структуры макромолекул на атомарном уровне применяют методы с использованием рентгеновских лучей, имеющих длину волны около 0,1 нм (диаметр атома водорода). Молекулы, образующие кристаллическую решетку, изучают с помощью дифракционных картин, которые регистрируют на фотопластинке в виде множества пятен различной интенсивности. Интенсивность пятен зависит от способности различных объектов в решетке рассеивать излучение. Положение пятен в дифракционной картине зависит от положения объекта в системе, а их интенсивность свидетельствует о его внутренней атомной структуре.

Методы исследования фиксированных клеток и тканей

Исследование фиксированных клеток и тканей. Основным объектом исследования являются **гистологические препараты**, приготовленные из фиксированных структур. Препарат может представлять собой мазок (например, мазок крови, костного мозга, слюны, цереброспинальной жидкости и др.), отпечаток (например, селезенки, тимуса, печени), пленку из ткани (например, соединительной или брюшины, плевры, мягкой мозговой оболочки), тонкий срез. Наиболее часто для изучения используется срез ткани или органа. Гистологические препараты могут изучаться без специальной обработки. Например, приготовленный мазок крови, отпечаток, пленка или срез органа могут сразу рассматриваться под микроскопом. Но вследствие того, что структуры имеют слабый контраст, они плохо выявляются в обычном световом микроскопе и требуется использование специальных микроскопов (фазово-контрастные и др.). Поэтому чаще применяют специально обработанные препараты.

Процесс изготовления гистологического препарата для световой и электронной микроскопии включает следующие основные этапы: 1) взятие материала и его фиксация, 2) уплотнение материала, 3) приготовление срезов, 4) окрашивание или контрастирование срезов. Для световой микроскопии необходим еще один этап — заключение срезов в бальзам или

другие прозрачные среды (5). **Фиксация** обеспечивает предотвращение процессов разложения, что способствует сохранению целостности структур. Это достигается тем, что взятый из органа маленький образец либо погружают в фиксатор (спирт, формалин, растворы солей тяжелых металлов, осмиевая кислота, специальные фиксирующие смеси), либо подвергают термической обработке. Под действием фиксатора в тканях и органах происходят сложные физико-химические изменения. Наиболее существенным из них является процесс необратимой коагуляции белков, вследствие которого жизнедеятельность прекращается, а структуры становятся мертвыми, фиксированными. Фиксация приводит к уплотнению и уменьшению объема кусочков, а также к улучшению последующей окраски клеток и тканей.

Уплотнение кусочков, необходимое для приготовления срезов, производится путем пропитывания предварительно обезвоженного материала парафином, целлоидином, органическими смолами. Более быстрое уплотнение достигается применением метода замораживания кусочков, например в жидкой углекислоте.

Приготовление срезов производится на специальных приборах — *микротомах* (для световой микроскопии) и *ультрамикротомах* (для электронной микроскопии).

Окрашивание срезов (в световой микроскопии) или **напыление их солями металлов** (в электронной микроскопии) применяют для увеличения контрастности изображения отдельных структур при рассматривании их в микроскопе. Методы окраски гистологических структур очень разнообразны и выбираются в зависимости от задач исследования. Гистологические красители подразделяют на кислые, основные и нейтральные. В качестве примера можно привести наиболее известный основной краситель азур II, который окрашивает ядра в фиолетовый цвет, и кислый краситель — эозин, окрашивающий цитоплазму в розово-оранжевый цвет. Избирательное сродство структур к определенным красителям обусловлено их химическим составом и физическими свойствами. Структуры, хорошо окрашивающиеся кислыми красителями, называются *оксифильными* (ацидофильными, эозинофильными), а окрашивающиеся основными — *базофильными*. Структуры, воспринимающие как кислые, так и основные красители, являются *нейтрофильными* (гетерофильными). Окрашенные препараты обычно обезвоживают в спиртах возрастающей крепости и просветляют в ксилоле, бензоле, толуоле или некоторых маслах. Для длительного сохранения обезвоженный гистологический срез заключают между предметным и покровным стеклами в канадский бальзам или другие вещества. Готовый гистологический препарат может быть использован для изучения под микроскопом в течение многих лет. Для электронной микроскопии срезы, полученные на ультрамикротоме, помещают на специальные сетки, контрастируют солями марганца, кобальта и др., после чего просматривают в микроскопе и фотографируют. Полученные микрофотографии служат объектом изучения наряду с гистологическими препаратами.

Методы исследования живых клеток и тканей

Изучение живых клеток и тканей позволяет получить наиболее полную информацию об их жизнедеятельности — проследить движение, процессы

деления, разрушения, роста, дифференцировки и взаимодействия клеток, продолжительность их жизненного цикла, реактивные изменения в ответ на действие различных факторов.

Прижизненные исследования клеток в организме (in vivo). Одним из прижизненных методов исследования является наблюдение структур в живом организме. С помощью специальных просвечивающих микроскопов-иллюминаторов, например, можно изучать в динамике циркуляцию крови в микрососудах. После проведения анестезии у животного объект исследования (например, брыжейка кишечника) выводят наружу и рассматривают в микроскопе, при этом ткани должны постоянно увлажняться изотоническим раствором натрия хлорида. Однако длительность такого наблюдения ограничена. Лучшие результаты дает метод вживления прозрачных камер в организм животного.

Наиболее удобным органом для вживления таких камер и последующего наблюдения является ухо какого-либо животного (например, кролика). Участок уха с прозрачной камерой помещают на предметный столик микроскопа и в этих условиях изучают динамику изменения клеток и тканей в течение продолжительного времени. Таким образом могут изучаться процессы выселения лейкоцитов из кровеносных сосудов, различные стадии образования соединительной ткани, капилляров, нервов и другие процессы. В качестве естественной прозрачной камеры можно использовать глаз экспериментальных животных. Клетки, ткани или образцы органов помещают в жидкость передней камеры глаза в угол, образованный роговицей и радужкой, и могут наблюдаться через прозрачную роговицу. Таким образом была произведена трансплантация оплодотворенной яйцеклетки и прослежены ранние стадии развития зародыша. Обезьянам были пересажены небольшие кусочки матки и изучены изменения слизистой оболочки матки в различные фазы менструального цикла.

Широкое применение нашел метод трансплантации клеток крови и костного мозга от здоровых животных-доноров животным-реципиентам, подвергнутым смертельному облучению. Животные-реципиенты после трансплантации оставались живыми вследствие приживления донорских клеток, образующих в селезенке колонии кроветворных клеток. Исследование числа колоний и их клеточного состава позволяет выявлять количество родоначальных кроветворных клеток и различные стадии их дифференцировки. С помощью метода колониеобразования установлены источники развития для всех клеток крови.

Витальное и суправитальное окрашивание. При витальном (прижизненном) окрашивании клеток и тканей краситель вводят в организм животного, при этом он избирательно окрашивает определенные клетки, их органеллы или межклеточное вещество. Например, с помощью трипанового синего или литиевого кармина выявляют фагоциты, а с помощью ализарина — новообразованный матрикс кости.

Суправитальным окрашиванием называют окрашивание живых клеток, выделенных из организма. Таким способом выявляют молодые формы эритроцитов — ретикулоциты крови (краситель бриллиантовый крезиловый голубой), митохондрии в клетках (краситель зеленый янус), лизосомы (краситель нейтральный красный).

Исследования живых клеток и тканей в культуре (in vitro). Этот метод является одним из самых распространенных. Выделенные из организма человека или животных клетки, маленькие образцы тканей или органов помещают в стеклянные или пластмассовые сосуды, содержащие специаль-

ную питательную среду, — плазму крови, эмбриональный экстракт, а также искусственные среды. Различают суспензионные культуры (клетки взвешены в среде), тканевые, органные и монослойные культуры (эксплантированные клетки образуют на стекле сплошной слой). Обеспечиваются стерильность среды и температура, соответствующая температуре тела. В этих условиях клетки в течение длительного времени сохраняют основные показатели жизнедеятельности — способность к росту, размножению, дифференцировке, движению. Такие культуры могут существовать многие дни, месяцы и даже годы, если обновлять среду культивирования и пересаживать жизнеспособные клетки в другие сосуды. Некоторые виды клеток благодаря изменениям в их геноме могут сохраняться и размножаться в культуре, образуя непрерывные клеточные линии. В разработку методов культивирования клеток и тканей большой вклад внесли А. А. Максимов, А. В. Румянцев, Н. Г. Хлопин, А. Д. Тимофеевский, Ф. М. Лазаренко. В настоящее время получены клеточные линии фибробластов, миоцитов, эпителиоцитов, макрофагов и др., которые существуют многие годы.

Использование метода культивирования позволило выявить ряд закономерностей дифференцировки, злокачественного перерождения клеток, клеточных взаимодействий, взаимодействий клеток с вирусами и микробами. Показана возможность хрящевых клеток формировать в культуре межклеточное вещество и способность клеток надпочечников продуцировать гормоны. Культивирование эмбриональных тканей и органов дало возможность проследить развитие кости, кожи и других органов. Разработана методика культивирования нервных клеток.

Особую значимость метод культуры тканей имеет для проведения экспериментальных наблюдений на клетках и тканях человека. Взятые из организма человека клетки при пункции или биопсии могут в культуре тканей использоваться для определения пола, наследственных заболеваний, злокачественного перерождения, выявления действия ряда токсичных веществ.

В последние годы клеточные культуры широко применяются для гибридизации клеток.

Разработаны методы разделения тканей на клетки, выделение отдельных типов клеток и их культивирования.

Вначале ткань превращают в суспензию клеток путем разрушения межклеточных контактов и межклеточного матрикса с помощью протеолитических ферментов (трипсин, коллагеназа) и соединений, связывающих Ca^{2+} (с помощью ЭДТА — этилендиаминтетрауксусной кислоты). Далее полученную суспензию разделяют на фракции клеток различных типов с помощью центрифугирования, позволяющего отделить более тяжелые клетки от легких, большие от малых, или путем прилипания клеток к стеклу или пластмассе, способность к которому у различных типов клеток неодинакова. Для обеспечения специфического прилипания клеток к поверхности стекла используют антитела, специфически связывающиеся с клетками одного типа. Прилипшие клетки затем отделяют, разрушая матрикс ферментами, при этом получают взвесь однородных клеток. Более тонким методом разделения клеток является мечение антителами, связанными с флюоресцирующими красителями. Меченые клетки отделяются от немеченых с помощью сортера (электронного флюоресцентно-активируемого клеточного анализатора). Клеточный анализатор сортирует в 1 с около 5000 клеток. Выделенные клетки можно изучать в условиях культивирования.

Метод культивирования клеток позволяет изучать их жизнедеятельность, размножение, дифференцировку, взаимодействие с другими клетками, влияние гормонов, факторов роста и др.

Культуры обычно готовят из суспензии клеток, полученной вышеописанным методом диссоциации ткани. Большинство клеток неспособны расти в суспензии, им необходима твердая поверхность, в качестве которой используют поверхность пластиковой культуральной чашки, иногда с компонентами внеклеточного матрикса, например коллагена. *Первичными культурами* называют культуры, приготовленные непосредственно после первого этапа фракционирования клеток, *вторичными* — культуры клеток, пересаженные из первичных культур в новую среду. Можно последовательно перевивать клетки в течение недель и месяцев, при этом клетки сохраняют характерные для них признаки дифференцировки (например, клетки эпителия образуют слои). Исходным материалом для клеточных культур обычно служат эмбриональные ткани и ткани новорожденных.

В качестве питательных сред используют смеси солей, аминокислот, витаминов, лошадиной сыворотки, экстракт куриных эмбрионов, эмбриональную сыворотку и др. В настоящее время разработаны специальные среды для культивирования различных типов клеток. Они содержат один или несколько белковых факторов роста, необходимых клеткам для жизнедеятельности и размножения. Например, для роста нервных клеток необходим фактор роста нервов (ФРН).

У большинства клеток в культуре наблюдается определенное число делений (50—100), а затем они погибают. Иногда в культуре появляются мутантные клетки, которые размножаются бесконечно и образуют клеточную линию (фибробласты, эпителиоциты, миобласты и др.). Мутантные клетки отличаются от раковых клеток, также способных к непрерывному делению, но могущих расти без прикрепления к твердой поверхности. Раковые клетки в культуральных чашках образуют более плотную популяцию, чем популяции обычных клеток. Аналогичное свойство можно вызвать экспериментально у нормальных клеток путем трансформации их опухолеродными вирусами или химическими соединениями, при этом образуются неопластически трансформированные клеточные линии. Клеточные линии нетрансформированных и трансформированных клеток можно длительно сохранять при низких температурах (−70 °С). Генетическую однородность клеток усиливают клонированием, когда из одной клетки при ее последовательном делении получают большую колонию однородных клеток. Клон — это популяция клеток, происходящих из одной клетки-предшественника.

Клеточные гибриды. При слиянии двух клеток различных типов образуется гетерокарион — клетка с двумя ядрами. Для получения гетерокариона суспензию клеток обрабатывают полиэтиленгликолем или инактивированными вирусами для повреждения плазмолемм клеток, после чего клетки способны к слиянию. Например, неактивное ядро эритроцита курицы становится активным (синтез РНК, репликация ДНК) при слиянии клеток и переносе в цитоплазму другой клетки, растущей в культуре ткани. Гетерокарион способен к митозу, в результате чего образуется **гибридная клетка.** Оболочки ядер у гетерокариона разрушаются, и их хромосомы объединяются в одном большом ядре.

Клонирование гибридных клеток приводит к образованию гибридных клеточных линий, которые используются для изучения генома. Например, в гибридной клеточной линии «мышь — человек» установлена роль хромосомы 11 человека в синтезе инсулина.

Гибридомы. Клеточные линии гибридом используют для получения моноклональных антител. Антитела вырабатываются плазмоцитами, которые образуются из В-лимфоцитов при иммунизации. Определенный вид антител получают при иммунизации мышей конкретными антигенами. Если клонировать такие иммунизированные лимфоциты, то можно получить большое количество однородных антител. Однако время жизни В-лимфоцитов в культуре ограничено. Поэтому производят их слияние с «бессмертными» опухолевыми клетками (В-лимфомы). В результате образуются гибри-

домы (*гибрид*-клетка с геномом от двух разных клеток; *ома* — окончание в названиях опухолей). Такие гибридомы способны размножаться длительно в культуре и синтезировать антитела определенного вида. Каждый клон гибридомы является источником моноклональных антител. Все молекулы антител данного вида обладают одинаковой специфичностью связывания антигенов. Можно получать моноклональные антитела против любого белка, содержащегося в клетке, и использовать их для установления локализации белков в клетке, а также для выделения белка из смеси (очистка белков), что позволяет исследовать структуру и функцию белков. Моноклональные антитела применяют также в технологии клонирования генов.

Антитела можно использовать для изучения функции различных молекул, вводя их через плазмолемму непосредственно в цитоплазму клеток тонкой стеклянной пипеткой. Например, введение антител к миозину в цитоплазму оплодотворенной яйцеклетки морского ежа останавливает разделение цитоплазмы.

Технология рекомбинантных ДНК. Классические генетические методы позволяют изучать функцию генов, анализируя фенотипы мутантных организмов и их потомства. Технология рекомбинантных ДНК дополняет эти методы, позволяет проводить детальный химический анализ генетического материала и получать в больших количествах клеточные белки.

Методы гибридизации широко используют в современной биологии для изучения структуры генов и их экспрессий.

Методы исследования химического состава и метаболизма клеток и тканей

Для изучения химического состава биологических структур — локализации веществ, их концентрации и динамики в процессах метаболизма применяют специальные методы исследования.

Цито- и **гистохимические методы**. Эти методы позволяют выявлять локализацию различных химических веществ в структурах клеток, тканей и органов — ДНК, РНК, белков, углеводов, липидов, аминокислот, минеральных веществ, витаминов, активность ферментов. Эти методы основаны на специфичности реакции между химическим реактивом и субстратом, входящим в состав клеточных и тканевых структур, и окрашивании продуктов химических реакций. Для повышения специфичности реакции часто применяют ферментативный контроль. Например, для выявления в клетках рибонуклеиновой кислоты (РНК) часто используют галлоцианин — краситель с основными свойствами, а наличие РНК подтверждают контрольной обработкой рибонуклеазой, расщепляющей РНК. Галлоцианин окрашивает РНК в сине-фиолетовый цвет. Если срез предварительно обработать рибонуклеазой, а затем окрасить галлоцианином, то отсутствие окрашивания подтверждает наличие в структуре рибонуклеиновой кислоты. Описание многочисленных цито- и гистохимических методов дается в специальных руководствах.

В последние годы сочетание гистохимических методов с методом электронной микроскопии привело к развитию нового перспективного направления — электронной гистохимии. Этот метод позволяет изучать локализацию различных химических веществ не только на клеточном, но и на субклеточном и молекулярном уровнях.

Для изучения макромолекул клеток используют очень чувствительные методы с применением радиоактивных изотопов и антител, позволяющие обнаружить даже небольшое содержание молекул (менее 1000).

Радиоактивные изотопы при распаде ядра испускают заряженные частицы (электроны) или излучение (например, гамма-лучи), которые можно зарегистрировать в специальных приборах. Радиоактивные изотопы используют в методе радиоавтографии. Например, с помощью радиоизотопов ^{3}H-тимидина исследуют ДНК ядра, с помощью ^{3}H-уридина — РНК.

Метод радиоавтографии. Этот метод дает возможность наиболее полно изучить обмен веществ в разных структурах. В основе метода лежит использование радиоактивных элементов (например, фосфора — ^{32}P, углерода — ^{14}C, серы — ^{35}S, водорода — ^{3}H) или меченных ими соединений. Радиоактивные вещества в гистологических срезах обнаруживают с помощью фотоэмульсии, которую наносят на препарат и затем проявляют. В участках препарата, где фотоэмульсия соприкасается с радиоактивным веществом, происходит фотореакция, в результате которой образуются засвеченные участки (треки). Этим методом можно определять, например, скорость включения меченых аминокислот в белки, образование нуклеиновых кислот, обмен йода в клетках щитовидной железы и др.

Методы иммунофлюоресцентного анализа. Применение антител. Антитела — защитные белки, вырабатываемые плазмоцитами (производными В-лимфоцитов) в ответ на действие чужеродных веществ (антигенов). Количество различных форм антител достигает миллиона. Каждое антитело имеет участки для «узнавания» молекул, вызвавших синтез этого антитела. В связи с высокой специфичностью антител в отношении антигенов они могут быть использованы для выявления любых белков клетки. Для выявления локализации белков антитела окрашивают флюоресцирующими красителями, а затем клетки изучают с помощью флюоресцентной микроскопии. Антитела можно использовать также для изучения антигенов на ультраструктурном уровне с помощью электронного микроскопа. Для этого антитела метят электронно-плотными частицами (микросферы коллоидного золота). Для усиления специфичности реакции применяют моноклональные антитела, образуемые линией клеток, — клонами, полученной методом гибридом из одной клетки. Метод гибридом позволяет получать моноклональные антитела с одинаковой специфичностью и в неограниченных количествах.

Методы иммунофлюоресцентного анализа широко и эффективно используются в современной гистологии. Эти методы применяются для изучения процессов дифференцировки клеток, выявления в них специфических химических соединений и структур. Они основаны на реакциях антиген — антитело. Каждая клетка организма имеет специфический антигенный состав, который главным образом определяется белками. Продукты реакции можно окрашивать и выявлять в люминесцентном микроскопе, например выявление актина и тубулина в клетке с помощью метода иммунофлюоресцентного анализа (см. главу IV).

Современные методы исследований позволяют проводить анализ химического состава различных структурных компонентов клеток, как фиксированных, так и живых. Изучение отдельных внутриклеточных структур стало возможным после разработки технологий фракционирования клеточного содержимого.

Фракционирование клеточного содержимого

Фракционировать структуры и макромолекулы клеток можно различными методами — ультрацентрифугированием, хроматографией, электрофорезом. Подробнее эти методы описаны в учебниках биохимии.

Ультрацентрифугирование. С помощью этого метода клетки можно разделить на органеллы и макромолекулы. Вначале разрушают клетки осмотическим шоком, ультразвуком или механическим воздействием. При этом мембраны (плазмолемма, эндоплазматический ретикулум) распадаются на фрагменты, из которых формируются мельчайшие пузырьки, а ядра и органеллы (митохондрии, аппарат Гольджи, лизосомы и пероксисомы) сохраняются интактными и находятся в образующей суспензии.

Для разделения вышеуказанных компонентов клетки применяют высокоскоростную центрифугу (80 000—150 000 оборотов/мин). Вначале оседают (седиментируют) на дне пробирки более крупные части (ядра, цитоскелет). При дальнейшем увеличении скоростей центрифугирования надосадочных фракций последовательно оседают более мелкие частицы — сначала митохондрии, лизосомы и пероксисомы, затем микросомы и мельчайшие пузырьки и, наконец, рибосомы и крупные макромолекулы. При центрифугировании различные фракции оседают с различной скоростью, образуя в пробирке отдельные полосы, которые можно выделить и исследовать. Фракционированные клеточные экстракты (бесклеточные системы) широко используют для изучения внутриклеточных процессов, например для изучения биосинтеза белка, расшифровки генетического кода и др.

Хроматография широко используется для фракционирования белков.

Электрофорез позволяет разделить белковые молекулы с различным зарядом при помещении их водных растворов (или в твердом пористом матриксе) в электрическом поле.

Методы хроматографии и электрофореза применяют для анализа пептидов, получаемых при расщеплении белковой молекулы, и получения так называемых пептидных карт белков. Подробно эти методы описаны в учебниках биохимии.

Изучение химического состава живых клеток. Для изучения распределения веществ и их метаболизма в живых клетках используют методы ядерного магнитного резонанса и микроэлектродную технику.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) позволяет изучать малые молекулы низкомолекулярных веществ. Образец ткани содержит атомы в различных молекулах и в различном окружении, поэтому он будет поглощать энергию на различных резонансных частотах. Диаграмма поглощения на резонансных частотах для данного образца составит его спектр ЯМР. В биологии сигнал ЯМР от протонов (ядер водорода) широко используется для изучения белков, нуклеиновых кислот и др. Для изучения макромолекул внутри живой клетки часто применяют изотопы ^{3}H, ^{13}C, ^{35}K, ^{31}P для получения сигнала ЯМР и слежения за его изменением в процессе жизнедеятельности клетки. Так, ^{31}P используется для изучения мышечного сокращения — изменений содержания в тканях АТФ и неорганического фосфата. Изотоп ^{13}C позволяет с помощью ЯМР исследовать многие процессы, в которых участвует глюкоза. Использование ЯМР ограничено его низкой чувствительностью: в 1 г живой ткани должно содержаться не менее 0,2 мМ исследуемого вещества. Преимуществом метода является его безвредность для живых клеток.

Микроэлектродная техника. Микроэлектроды представляют собой стеклянные трубочки, заполненные электропроводным раствором (обычно раствор KCl в воде), диаметр конца которых измеряется долями микрона. Кончик такой трубочки можно вводить в цитоплазму клетки через плазмолемму и определять концентрацию ионов H^+, Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+}, разность потенциалов на плазмолемме, а также производить инъекцию молекул в клетку. Для определения концентрации конкретного иона используют ионселективные электроды, которые заполняют ионообменной смолой, проницаемой только для данного иона. В последние годы микроэлектродную технику применяют для изучения транспорта ионов через специальные ионные каналы (специализированные белковые каналы) в плазмолемме. При этом используют микроэлектрод с более толстым кончиком, который плотно прижимают к соответствующему участку плазмолеммы. Этот метод позволяет исследовать функцию одиночной белковой молекулы. Изменение концентрации ионов внутри клетки можно определить с помощью люминесцирующих индикаторов. Например, для изучения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} используют люминесцентный белок акварин (выделен из медузы), который излучает свет в присутствии ионов Ca^{2+} и реагирует на изменение концентрации последнего в пределах 0,5—10 мкМ. Синтезированы также флюоресцентные индикаторы, прочно связывающиеся с Ca^{2+}. Создание различных новых типов внутриклеточных индикаторов и современных способов анализа изображений позволяет точно и быстро определять внутриклеточную концентрацию многих низкомолекулярных веществ.

Количественные методы

В настоящее время наряду с качественными методами разработаны и применяются количественные гистохимические методы определения содержания различных веществ в клетках и тканях. Особенность количественно-гистохимических (в отличие от биохимических) методов исследования заключается в возможности изучения концентрации и содержания химических компонентов в конкретных структурах клеток и тканей.

Цитоспектрофотометрия — метод количественного изучения внутриклеточных веществ по их абсорбционным спектрам.

Цитоспектрофлюориметрия — метод количественного изучения внутриклеточных веществ по спектрам их флюоресценции или по интенсивности флюоресценции на одной заранее выбранной волне (цитофлюориметрия).

Современные микроскопы — *цитофлюориметры* позволяют обнаружить в различных структурах малые количества вещества (до 10^{-14}—10^{-16} г) и оценить локализацию исследуемых веществ в микроструктурах.

Интерферометрия. Этот метод позволяет оценить сухую массу и концентрацию плотных веществ в живой и фиксированной клетках. С помощью этого метода, например, можно установить суммарное содержание белков в живых и фиксированных клетках.

Методы анализа изображения клеточных и тканевых структур

Полученные изображения микрообъектов в микроскопе, на телевизионном экране дисплея, на электронных микрофотографиях могут подвергаться специальному анализу — выявлению морфометрических, денситометрических параметров и их статистической обработке.

Морфометрические методы позволяют определять с помощью специальных сеток (Е. Вейбеля, А. А. Глаголева, С. Б. Стефанова) число любых структур, их площади, диаметры и др. В частности, в клетках могут быть измерены площади ядер, цитоплазмы, их диаметры, ядерно-цитоплазматические отношения и др. Существуют ручная морфометрия и автоматизированная морфометрия, при которой все параметры измеряются и регистрируются в приборе автоматически.

В последние годы все большее распространение получают **автоматизированные системы обработки изображений (АСОИз)**, позволяющие наиболее эффективно реализовать перечисленные выше количественные методы для изучения клеток и тканей. При этом аналитические возможности количественной микроскопии дополняются методами анализа и распознавания образцов, основанными на обработке с помощью электронных вычислительных машин (ЭВМ) информации, извлекаемой из изображений клеток и тканей. По существу можно говорить об устройствах, не только усиливающих оптические возможности зрительного анализатора человека, но и многократно расширяющих его аналитические возможности. Высказывается мнение, что АСОИз совершает такой же переворот в морфологии, какой около 300 лет назад произошел благодаря изобретению светового, а около 50 лет назад — электронного микроскопа, поскольку они не только неизмеримо повышают производительность труда исследователя и не только объективизируют наблюдения, но и позволяют получать новую информацию о невыявляемых ранее процессах, численно моделировать и прогнозировать их развитие в клетках и тканях.

Вместе с тем участие в эксперименте ЭВМ требует от исследователя нового подхода к его проведению, владения навыками составления алгоритмов процесса исследования, точности рассуждений и в конечном итоге повышения научно-методического уровня исследования.

Одним из методов, существенно расширивших число решаемых морфологических задач, является **оптико-структурный машинный анализ (ОСМА)**, предложенный в 1965 г. К.М.Богдановым. В 1978 г. автор метода был удостоен Государственной премии СССР. С появлением ОСМА сделан качественно новый шаг в разработке единой методологии количественного анализа микроструктур на основе статистических характеристик. В последнее время ОСМА нашел эффективное применение в исследовательской практике и народном хозяйстве.

На рис. 2 представлена созданная в нашей стране фирмой «ЛОМО» автоматизированная система обработки изображений «Протва-М11». Система предназначена для проведения комплексных исследований клеток и тканей с использованием методов абсорбционной, флюоресцентной микроскопии и радиоавтографии.

Входящий в состав системы специальный сканирующий оптический или электронный микроскоп осуществляет последовательный просмотр изображения препарата по двум координатам, преобразуя его в цифровую форму, и вводит в ЭВМ, которая в свою очередь производит цифровую обработку изображения и выдает информацию о геометрических и других характеристиках анализируемого объекта.

С помощью цветного дисплея исследователь может «препарировать» изображение, выделяя лишь те структурные составляющие, которые его интересуют. Входящие в состав ЭВМ емкие накопители информации на магнитных дисках или лентах

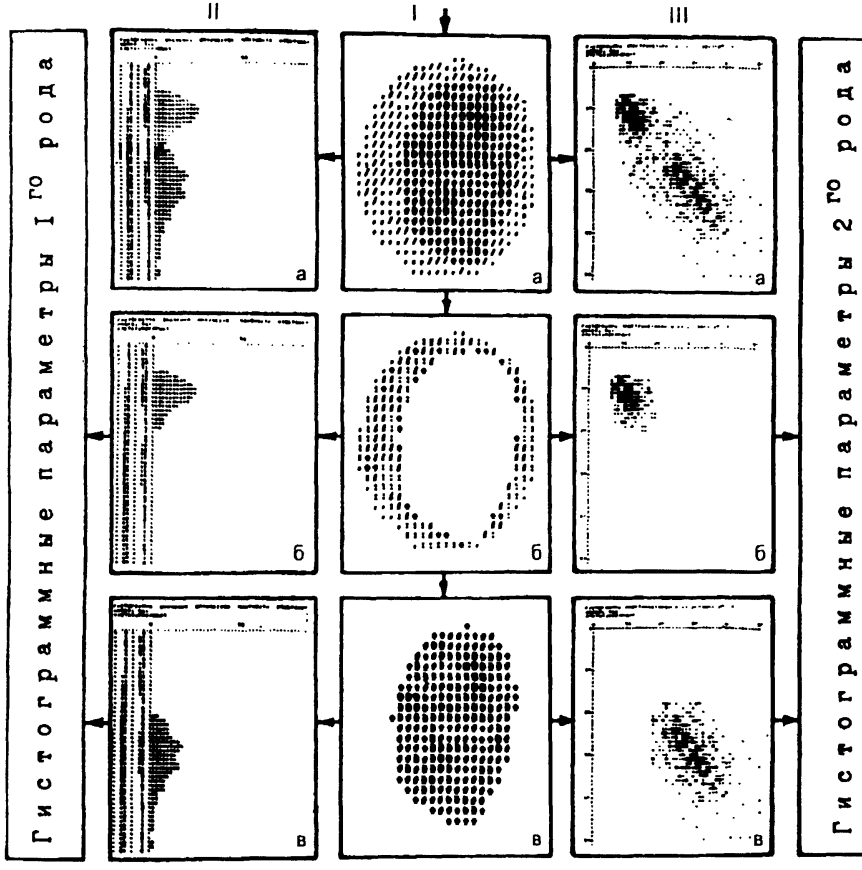


Рис. 3. Автоматизированная обработка изображения клетки (схема).

Изображение лейкоцита (а), его цитоплазмы (б) и ядра (в). I — цифровое изображение; II — гистограммы оптической плотности; III — двухмерные гистограммы зависимости значений оптической плотности.

Полученные таким образом параметры представляют многомерный «портрет» клетки и имеют конкретное числовое выражение. Они могут быть подвергнуты различным методам статистической обработки, позволяют предельно точно классифицировать микрообъекты, выявлять особенности их структуры, необнаруживаемые визуально.

Таким образом, применение новых методов исследований в гистологии, цитологии и эмбриологии позволяет выяснить общие закономерности организации тканей и клеток, структурные основы биохимических процессов, определяющих функцию конкретных структурных компонентов клетки.

Глава III

КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ

Становление гистологии, цитологии и эмбриологии как наук

Развитие гистологии. Успехи гистологии как науки о строении и происхождении тканей и их компонентов прежде всего связаны с развитием техники, оптики и методов микроскопирования. Микроскопические исследования позволили накопить данные по тонкому строению организма и на этом основании сделать теоретические обобщения. В истории учения о тканях и микроскопическом строении органов следует различать три периода: **1-й — домикроскопический** (продолжительностью около 2000 лет), **2-й — микроскопический** (около 300 лет), **3-й — современный**, сочетающий достижения в области электронной микроскопии, иммуноцитохимии, цитофотометрии и др. (с середины XX столетия).

Первый период, наиболее продолжительный (с IV в. до н.э. и до середины XVII в.), является собственно предысторией гистологической науки, основанной на макроскопической технике. В этот период фактически создавались лишь общие представления о тканях как об «однородных» частях организма, отличающихся друг от друга физическими свойствами («твердые», «мягкие»), удельным весом («тонущие в воде», «нетонущие») и пр. Но так как представления о тканях в то время складывались лишь на основании анатомического расчленения трупов, то все классификации тканей строились на их внешнем сходстве и различиях. Вследствие этого в одну группу попадали иногда такие различные ткани, как нервная и соединительная (нерв и сухожилие), поэтому в середине XVII в., когда английским физиком Р. Гуком был усовершенствован микроскоп[1] (1665), позволивший изучить тонкое строение тканей растений и животных, начинается **второй период** в учении о тканях. С этого времени усилились разработка технических методов исследования невидимых невооруженным взглядом структурных единиц тканей и накопление фактического материала об их строении. В этот период «зуд познания», по выражению М. Мальпиги, и «желание постичь дела творца» (Н. Грю) побуждали многих исследователей к микроскопическим исследованиям.

Первые микроскописты второй половины XVII в. — физик Р. Гук, анатом М. Мальпиги, ботаник Н. Грю, оптик-любитель А. Левенгук и др. с помощью микроскопа описали строение кожи, селезенки, крови, мышц, семенной жидкости и др. Каждое исследование по существу являлось открытием, которое плохо уживалось с метафизическим взглядом на природу, складывавшимся веками. Случайный характер открытий, несовершенство микроскопов, метафизическое мировоззрение не позволили в течение 100 лет (с середины XVII в. до середины XVIII в.) сделать существенные

[1] Создание первой модели микроскопа относится ко второму десятилетию XVII в.

шаги вперед в познании закономерностей строения животных и растений, хотя и делались попытки обобщений (теории «волокнистого» и «зернистого» строения организмов и др.).

В конце XVIII — начале XIX в. трудами многих отечественных (петербургских), а также голландских ученых и мастеров были созданы *ахроматические микроскопы*, которые сделали более достоверными микроскопические наблюдения и позволили перейти к систематическому изучению структурных элементов самых разнообразных животных и растительных организмов.

Применение ахроматического микроскопа в научных исследованиях послужило новым импульсом к развитию гистологии. В начале XIX в. сделано первое изображение ядер растительных клеток. Я. Пуркинье (в 1825—1827 гг.) описал ядро в яйцеклетке курицы, а затем ядра в клетках различных тканей животных. Позднее им было введено понятие «протоплазма» (цитоплазма) клеток, охарактеризованы форма нервных клеток, строение желез и др. Р. Броун сделал заключение о том, что ядро является обязательной частью растительной клетки. Таким образом, постепенно стал накапливаться материал о микроскопической организации животных и растений и строении «клеток» (cellula), увиденных впервые Р. Гуком.

Завершением этого периода являются исследования А.Дютроше, П. Ф. Горянинова, Г. Валентина (ученика Я. Пуркине), Я. Генле (ученика И. Мюллера), М. Шлейдена и особенно Т. Шванна, который обобщил все предыдущие исследования и сформулировал клеточную теорию (1838—1839). Т. Шванн рассматривал клетку как универсальный структурный компонент животного и растительного мира. Это поставило на материалистическую основу биологию и патологию.

Создание клеточной теории оказало огромное прогрессивное влияние на развитие биологии и медицины. В середине XIX в. начался период бурного развития описательной гистологии. На основе клеточной теории были изучены состав различных органов и тканей, их развитие, что позволило уже тогда создать в основных чертах микроскопическую анатомию и уточнить классификацию тканей с учетом их микроскопического строения (А. Кёлликер и др.). Но научная мысль во второй половине XIX в. не могла плодотворно развиваться без дальнейших успехов гистологической техники и методов микроскопического исследования. В этот период были введены в практику и усовершенствованы водные и масляные иммерсионные объективы, изобретен микротом, применены новые фиксаторы (формалин, осмиевая кислота, хромовая кислота). Весьма плодотворным оказался метод импрегнации солями серебра, разработанный итальянским ученым К. Гольджи, описавшим внутриклеточный сетчатый аппарат (аппарат Гольджи). Этот метод и его модификации позволили провести фундаментальные исследования нервной системы (Р. Кахаль) и создать основы нейрогистологии. Признанием научных заслуг К. Гольджи и Р. Кахаля явилось присуждение им в 1906 г. Нобелевской премии. В последней четверти XIX в. были открыты и другие органеллы клетки.

Благодаря успехам, достигнутым в области изучения строения клетки, в конце XIX в. были заложены основы цитологии. Но микроскопирование фиксированных клеток не позволяло говорить о процессах жизнедеятельности в них. Поэтому внимание ученых привлекли методы культивирования клеток и тканей (И. П. Скворцов, Р. Гаррисон, А. Каррель и др.).

Методы прижизненного введения красителей, примененные многими исследователями в то время, введение инородных тел в организм и другие методы сделали возможным изучение физиологии гистологических структур. В 1900 г. Н. М. Гайдуковым был предложен метод микроскопирования живых объектов в темном поле. В это же время был изобретен микроманипулятор, с помощью которого можно было производить операции на отдельных клетках (удаление ядер, разрезы клеток и др.) в целях выяснения роли и значения их в жизнедеятельности организма.

Развитие эмбриологии. Эмбриология, изучающая закономерности пренатального развития организмов, имеет еще более продолжительную историю своего формирования как науки. Тайна зарождения, развития и становления различных живых существ, возможности создания условий для проявления этих процессов (по крайней мере у птиц) возникали еще в древности. Так, упоминания о выведении цыплят в искусственных условиях (инкубаторы) в Древнем Египте, а затем в Индии, Китае имеются в трудах греческих философов. Задолго до нашей эры появились упоминание о плаценте в связи с рождением ребенка и некоторые другие сведения.

Однако первые медицинские эмбриологические наблюдения и формирование важных эмбриологических представлений, по-видимому, принадлежат Гиппократу (IV в. до н. э.) и его последователям («О природе женщины», «О семимесячном плоде», «О сверхоплодотворении», «О семени», «О природе ребенка» и др.). Многие высказывания врачей того этапа развития медицины, скорее всего, представляли умозрительные заключения, которые тем не менее были близки к истине. Например, утверждение «о высыхании» зародыша по мере его развития, т.е. об уменьшении содержания воды в нем, или о необходимости смешения мужского и женского семени (мужские и женские половые клетки были обнаружены с помощью микроскопа соответственно лишь в XVII и XIX столетиях).

Современник Гиппократа Аристотель в своих сочинениях «О возникновении животных» и др. по существу положил начало общей и сравнительной эмбриологии. Предложенная им классификация животных по эмбриологическим признакам явилась итогом научного анализа рассматриваемых им в 5 книгах вопросов («О происхождении семени», «О формах матки у различных животных», «О живорождении и яцеророждении» и др.). Следует заметить, что уже Аристотелем был поднят вопрос о механике развития и сформировано положение об эпигенезе (от греч. epi — над и genesis — происхождение). Отстаивая идею развития, Аристотель основывался на неверных умозрительных заключениях о том, что зародыш развивается из женской крови («материи») и внесенного мужчиной семени («души»), одухотворившего эту кровь. Подобные идеалистические рассуждения о нематериальном факторе (энтелехии) существовали долго и после Аристотеля в связи с сильным влиянием теологии на мировоззрение ученых, пытавшихся разобраться в причинности развития и конечной цели.

До середины XVII в. история эмбриологии не была ознаменована существенными достижениями, хотя известно, что некоторые конкретные описания зародышей, их временных и постоянных органов были сделаны к этому времени в разных странах.

В эпоху Возрождения определенный вклад в эмбриологию внес В. Гарвей — автор открытия кровообращения, который, проанализировав развитие зародышей, описал их в книге «Зарождение животных» (1651). Он выс-

казал ряд принципиально важных утверждений. В частности, Гарвей отрицал возможность самозарождения и утверждал тезис о развитии животных только из яйца («Живое — из яйца»). Он первый высказал предположение, которое позже было подтверждено, что «пятно» на желтке яйца птиц «есть начало цыпленка», а прыгающая «кровяная точка» является зачатком сердца. Гарвей правильно в принципе трактовал значение раннего развития крови как элемента, обеспечивающего трофику зародыша. «Жизнь заключается в крови, а кровь возникает прежде, чем начинает существовать какая-либо часть тела, и она является перед всеми прочими частями плода перворожденной», — утверждал Гарвей. Несмотря на то что Гарвей тяготел к витализму, он стремился проникнуть в причинно-следственные отношения. Он писал: «В порождении животных всякое исследование надо вести от причин, в особенности от материальной и действующей».

Острая борьба мировоззрений разыгралась во второй половине XVII в., когда с диссертацией «Теория зарождения» (1759) выступил молодой немецкий ученый К. Ф. Вольф (1733—1794). Он подверг резкой критике взгляды преформистов и обосновал теорию эпигенеза. Согласно теории преформизма, развитие по существу представляло развертывание в пространстве заложенных при сотворении жизни готовых частей организма. Теория же эпигенеза, напротив, отстаивала новообразование органов, полностью отрицая предопределенность, или преформацию. К. Ф. Вольф впервые наблюдал у зародышей животных образование органов из листовидных пластинок (зародышевых листков), описал развитие сердца у цыпленка, развитие почки (ряд структур назван его именем) и др. Несмотря на то что первая работа К. Ф. Вольфа была враждебно встречена в академических кругах, прогрессивные идеи ее нашли позднее отражение в трудах российского эмбриолога Х. И. Пандера (1794—1858), К. Э. Бера (1792—1876) и в эволюционном учении Дарвина, появившемся 100 лет спустя (1859) после опубликования диссертации К. Ф. Вольфа. В 1768 г. К. Ф. Вольф по приглашению Петербургской академии переехал из Германии в Россию, где и протекала вся его дальнейшая деятельность.

Однако эти теории представляли две противоположные крайности и объективно отображали лишь определенные стадии эмбриогенеза, хотя в развитии зародыша имеют место как периоды полипотентности (от лат. poly — много, potentio — возможность), так и жесткой предопределенности (преформации) развития клеток и тканей.

Соотечественник К. Ф. Вольфа А. Галлер, занимавшийся широким кругом научных проблем в области эмбриологии и физиологии, придерживался представлений, утверждавших преформизм в процессе эмбрионального развития (1750—1767). Вместе с тем А. Галлер и его сотрудники провели тщательные морфометрические исследования растущего зародыша. Впоследствии использование морфометрических показателей стало одним из распространенных объективных подходов для изучения тканей и органов.

В развитии эмбриологии, как и гистологии, начиная с XVII в., значительную роль сыграли успехи в технике исследования, в новых методических приемах, позволивших подняться над схоластикой. В частности, использование увеличительных стекол, микроскопов во второй половине XVII в. существенно обогатило науку. Так, Р. де-Грааф и Я. Сваммердам описали в 1670 г. шаровидные полости в яичнике («граафовы пузырьки»), которые ими были неправильно отождествлены с яйцеклетками, а вскоре (1677) любоз-

нательный человек и искусный шлифовальщик увеличительных стекол А. Левенгук и студент-медик Гам описали мужские половые клетки, назвав их «семенными животными» — сперматозоидами.

С помощью микроскопа вновь были изучены, описаны и зарисованы стадии развития цыпленка. Однако небольшие увеличения микроскопа, а главное — метафизический характер мышления и предвзятость были характерны для ряда исследователей (М. Мальпиги, Н. Мальбранш, Я. Сваммердам и др.).

Гистология и эмбриология как предмет преподавания. Отечественные гистологические школы второй половины XIX — начала XX в.

Отечественная гистология и эмбриология формировались в тесной связи с развитием мировой науки, с прогрессом техники микроскопических исследований.

Если не считать отдельных гистологических исследований, проведенных соотечественниками на заре развития микроскопии, то началом русской гистологии надо признать 30—40-е годы XIX в. Сначала гистология преподавалась в виде курса в программе смежных дисциплин — анатомии, физиологии, а в 60-х годах XIX в. были учреждены кафедры гистологии и эмбриологии одновременно в Московском (1864) и Петербургском (1864) университетах, а несколько позднее в Харьковском (1867), Казанском (1868) и Киевском (1868) университетах.

Очень скоро все эти кафедры стали центрами крупных гистологических исследований и школами подготовки кадров. Первыми руководителями кафедр и основоположниками российской гистологии как самостоятельной науки были А. И. Бабухин, Ф. В. Овсянников, Н. М. Якубович, М. Д. Лавдовский, К. А. Арнштейн, П. И. Перемежко, Н. А. Хржоншевский.

Московская школа гистологов была создана одним из крупных представителей материалистического направления в естествознании второй половины XIX в. *А. И. Бабухиным* (1827—1891). Большое внимание в ней уделялось вопросам гистогенеза и гистофизиологии различных тканей, особенно мышечной и нервной, вопросам теории микроскопа. А. И. Бабухину принадлежат открытие происхождения и выяснение гистофизиологии электрических органов рыб; им проводились исследования развития и строения сетчатки глаза, развития осевых цилиндров нервных волокон и др. Позднее под руководством *И. Ф. Огнева* (1855—1927), ученика и преемника А. И. Бабухина, в круг изучаемых кафедрой вопросов были включены исследования по влиянию различных внешних и внутренних факторов (лучистая энергия, темнота, голодание) на гистоструктуру и физиологию клеток, тканей и органов. Это гистофизиологическое направление, положенное в основу исследований московской школы гистологов, дало много ценного для понимания развития и функций тканей и органов. Тесная связь гистологии и физиологии выгодно характеризует развитие научной медицинской мысли в России во второй половине XIX в. Оно особенно проявилось в связи с критикой чисто морфологического «целлюлярного» направления в зарубежной науке и развитием идей нервизма в России.

2) *девиацию* — отклонение в развитии на промежуточной стадии (например, развитие перьев у птиц и волос у млекопитающих); 3) *архаллаксис* — изменение первичных зачатков органа, при котором с самого начала онтогенез идет иначе, чем у предков (например, образование из эктодермы нервной трубки у хордовых животных или появление многослойности эпидермиса у позвоночных).

Отклонения в темпах последовательного индивидуального развития органов по сравнению с очередностью эволюционного развития, по мнению академика П. К. Анохина, обусловлено развитием функциональных систем организма первоочередной важности, обеспечивающих кровообращение, акт приема пищи и др.

Большое значение в развитии эмбриологии сыграли работы *Д. П. Филатова* (1876—1943) и *П. П. Иванова* (1872—1942). Д. П. Филатов изучал значение обмена веществ в ускорении органогенезов, гетерогенную индукцию конечностей и ее значение для теории органогенезов. П. П. Иванов внес вклад в разработку ряда важнейших эмбриологических проблем, таких как взаимодействие эмбрионального развития и регенерации, влияние факторов среды на дифференцировку тканевых зачатков. Он показал наличие двух организаторов, стимулирующих органогенез зародыша, — головного и туловищного, создал теорию развития сегментированных животных. Эти и другие положения нашли отражения в его фундаментальном учебнике по общей и сравнительной эмбриологии (1937, 1945).

П. Г. Светлов (1892—1974) — ученик и последователь П. П. Иванова, уделил внимание изучению роли ряда экологических факторов (температура, голодание, ионизирующая радиация и др.) в ходе эмбриогенеза. Им установлены критические периоды развития у всех животных (включая млекопитающих), во время которых зародыши оказываются легкоранимыми (см. гл. V). Теория критических периодов, разработанная П.Г.Светловым, имеет большое значение для биологии и медицины, так как позволяет прогнозировать возможность возникновения патологии развития и уродств.

Отечественный эмбриолог *А. Г. Кнорре* (1914—1981) внес ценный вклад в учение о эмбриональных гистогенезах, изложенное в одноименной известной монографии и в учебнике по эмбриологии. Под редакцией А. Г. Кнорре в середине 70-х годов XX в. вышел атлас по эмбриологии, подготовленный *Л. И. Фалиным* и содержащий более 1000 иллюстраций разных стадий развития человека.

Вопросы гистогенеза в эмбрионе и внезародышевых органах (плацента, амнион и др.), выяснение роли трофобласта плаценты человека и животных успешно разрабатывались в Новосибирске (*М. Я. Субботин* и др.).

Современный период развития гистологии, цитологии и эмбриологии характеризуется широким и комплексным использованием многих методов исследования, и прежде всего электронной микроскопии, метода замораживания — скалывания, электронно-микроскопической цитохимии, количественных методов и др.

Научно-технический прогресс, успехи развития методов исследования позволили дойти до анализа макромолекулярного уровня организации клеток и неклеточных структур, уточнить представления о процессах дифференцировки, регенерации, передаче наследственных признаков и др. Благодаря этому были созданы основы ультрамикроскопической цитологии и гистологии и разрабатываются проблемы молекулярной биологии.

Глава IV

УЧЕНИЕ О КЛЕТКЕ (ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ЦИТОЛОГИИ)

Основой строения эукариотических организмов[1] является наименьшая единица живого — клетка (cellula).

Клетка — это ограниченная активной мембраной, упорядоченная структурированная система биополимеров, образующих ядро и цитоплазму, участвующих в единой совокупности метаболических и энергетических процессов, осуществляющих поддержание и воспроизведение всей системы в целом.

Кроме клеток, в организме находятся их производные, которые не имеют клеточного строения (симпласт, синцитий, межклеточное вещество).

Содержимое клетки отделено от внешней среды или от соседних клеток *плазматической мембраной (плазмолеммой)*. Все эукариотические клетки состоят из двух основных компонентов: *ядра* и *цитоплазмы*. В ядре различают *хроматин (хромосомы), ядрышки, ядерную оболочку, нуклеоплазму (кариоплазму)* и *ядерный белковый остов (матрикс)*. Цитоплазма неоднородна по своему составу и строению и включает в себя *гиалоплазму (матрикс)*, в которой находятся органеллы; каждая из них выполняет обязательную функцию. Часть органелл имеет *мембранное строение: эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, пероксисомы* и *митохондрии. Немембранные органеллы* цитоплазмы представлены *рибосомами, клеточным центром, ресничками, жгутиками* и *цитоскелетом*. Кроме того, в гиалоплазме могут встретиться и иные структуры или *включения* (жировые капли, пигментные гранулы и др.). Такое разделение клетки на отдельные компоненты не означает их структурной и функциональной обособленности. Все эти компоненты выполняют отдельные внутриклеточные функции, необходимые для существования клетки как целого, как элементарной живой единицы. Изучением общих черт строения и функционирования клеток занимается наука цитология или, как ее теперь называют, биология клетки. Она исследует отдельные клеточные структуры, их участие в общеклеточных физиологических процессах, пути регуляции этих процессов, воспроизведение клеток и их компонентов, приспособление клеток к условиям среды, реакции на действие различных факторов, патологические изменения клеток.

[1] *Эукариотические*, собственно ядерные организмы — основная масса животных и растений, за исключением бактерий и сине-зеленых водорослей, не имеющих оформленного ядра, — *прокариотических* организмов.

Изучение цитологии имеет большое значение для медицины, так как практически все заболевания организма человека являются результатом различных клеточных поражений или нарушений функций клеток различных органов.

Клеточная теория

История вопроса. Клеточная теория — это обобщенное представление о строении клеток как единиц живого, об их воспроизведении и роли в формировании многоклеточных организмов.

Появлению и формулированию отдельных положений клеточной теории предшествовал довольно длительный (более 300 лет) период накопления знаний о строении различных одноклеточных и многоклеточных организмов, растений и животных. Этот период связан с применением и усовершенствованием различных оптических методов исследований.

Первым, кто наблюдал наименьшие единицы в составе многоклеточных, был Роберт Гук (1665). С помощью увеличительных линз в срезе пробки он обнаружил «ячейки», или «клетки». Его описания послужили толчком для появления систематических исследований строения растений и животных. В 1671 г. М. Мальпиги, Н. Грю, Ф. Фонтана подтвердили наблюдения Р. Гука и показали, что разнообразные части растений состоят из тесно расположенных «пузырьков», или «мешочков». Но эти и другие многочисленные исследования в течение последующих 150 лет не привели в то время к пониманию универсальности клеточного строения животных и растений и к правильным представлениям об организации клетки. Прогресс в изучении морфологии клетки связан с успехами микроскопирования в XIX в., когда были описаны ядро и протоплазма (Я. Пуркинье, Р. Броун и др.). К тому времени изменились взгляды на строение клеток. Многочисленные данные, касающиеся строения животных и растений, позволили подойти к обобщениям, которые впервые были сделаны Т. Шванном (1838) и легли в основу сформулированной им клеточной теории. Его главным достижением является утверждение, что клетки, из которых состоят как растения, так и животные, сходны между собой и возникают единообразным путем. Заслуга Т.Шванна заключалась не в том, что он открыл клетки как таковые, а в том, что он оценил их значение как основного структурного компонента организма. Дальнейшее развитие и обобщение эти представления получили в работах немецкого патолога Р. Вирхова (1858).

Создание клеточной теории стало важнейшим событием в биологии, одним из решающих доказательств единства происхождения всей живой природы. Клеточная теория оказала значительное влияние на развитие биологии и медицины, послужила главным фундаментом для становления таких дисциплин, как эмбриология, гистология. Принятие принципа клеточного строения организма оказало огромное влияние на физиологию, переведя ее на изучение реально функционирующих единиц — клеток. Она дала основы для научного понимания жизни, объяснения эволюционной взаимосвязи организмов, понимания индивидуального развития.

Основные положения клеточной теории сохранили свое значение и в настоящее время, хотя за более чем 150-летний период были получены новые сведения о структуре и жизнедеятельности клеток. В настоящее время

клеточная теория гласит: 1) клетка является наименьшей единицей живого, 2) клетки разных организмов принципиально сходны по своему строению, 3) размножение клеток происходит путем деления исходной клетки, 4) многоклеточные организмы представляют собой сложные ансамбли клеток и их производных, объединенные в целостные интегрированные системы тканей и органов, подчиненные и связанные между собой межклеточными, гуморальными и нервными формами регуляции.

1. Клетка — наименьшая единица живого. Представление о клетке как о наименьшей самостоятельной живой единице было известно из работ Т.Шванна и др. Р.Вирхов (1858) считал, что каждая клетка несет в себе полную характеристику жизни: «Клетка есть последний морфологический элемент всех живых тел, и мы не имеем права искать настоящей жизнедеятельности вне ее». Согласно одному из современных определений, живые организмы представляют собой открытые (т.е. обменивающиеся с окружающей средой веществами и энергией), саморегулирующиеся и самовоспроизводящиеся системы, важнейшими функционирующими компонентами которых являются белки и нуклеиновые кислоты. Все проявления жизни связаны с белками. Белки — функционирующие молекулы, обладающие сложной организацией и строгой функциональной специфичностью, которая определяется нуклеиновыми кислотами, несущими в себе информацию о строении тех или других белков. Живому свойствен ряд совокупных признаков: способность к воспроизведению (репродукции), использование и трансформация энергии, метаболизм, чувствительность, адаптация, изменчивость. Такую совокупность этих признаков впервые можно обнаружить только на клеточном уровне. Именно клетка как таковая является наименьшей единицей, обладающей всеми свойствами, отвечающими определению «живое».

У животных организмов, кроме отдельных клеток, встречаются неклеточные структуры — так называемые симпласты, синцитии и межклеточное вещество. *Симпласты* — это крупные образования, состоящие из цитоплазмы (протоплазмы) с множеством ядер. Примерами симпластов могут быть мышечные волокна позвоночных, наружный слой трофобласта плаценты и др. Они возникают вторично в результате слияния отдельных клеток или же при делении одних ядер без разделения цитоплазмы (цитотомии).

Синцитии (соклетия) характеризуются тем, что после деления исходной клетки дочерние остаются связанными друг с другом с помощью тонких цитоплазматических перемычек. Такие синцитии можно наблюдать при развитии сперматогониев (см. главу XXI).

Среди неклеточных структур различают еще *межклеточное вещество* (см. с. 212).

Существуют безъядерные клетки, например эритроциты млекопитающих, утратившие ядра в процессе развития (см. главу VII), а вместе с этим и способность к самообновлению и саморепродукции.

2. Сходство клеток разных организмов по строению. Клетки могут иметь самую разнообразную внешнюю форму: шаровидную (лейкоциты), многогранную (клетки железистого эпителия), звездчатую и разветвленно-отростчатую (нервные и костные клетки), веретеновидную (гладкие мышечные клетки, фибробласты), призматическую (кишечный эпителиоцит), уплощенную (эндотелиоцит, мезотелиоцит) и др. Однако

промежуточных филаментов в клеточных отростках. Вся совокупность этих отличительных черт нервной клетки связана с ее специализацией — генерацией и передачей нервного импульса. Однако и микротрубочки, и фибриллярные компоненты можно обнаружить практически в любых клетках, хотя там они и не так обильны. Каким образом возникает структурное разнообразие, еще до конца неясно.

Несмотря на то что потомки родоначальной клетки зародыша должны обладать одинаковыми генетическими потенциями, полного и точного копирования генетического материала (ДНК хромосом) не происходит, и по мере развития зародыша его клетки все больше и больше отличаются друг от друга как по свойствам, так и по строению. Это связано с тем, что в разных клетках организма одинаковая генетическая информация реализуется не полностью.

Индивидуальное развитие, от одной клетки до многоклеточного зрелого организма, — результат последовательного, избирательного включения работы разных генов в различных клетках. Это приводит к появлению клеток со специфическими для них структурами и особыми функциями, к процессу, называемому *дифференцировкой*. Дифференцировка обусловлена активностью разных генов в разных клетках, проявляемой по мере развития многоклеточного организма. Другими словами, сходство в строении клеток как данного организма, так и разных организмов определяется сходством общеклеточных функций, направленных на поддержание жизни самих клеток и их размножение. Разнообразие же в строении клеток — это результат их функциональной специализации, дифференцировки в процессе развития.

3. Размножение клеток путем деления исходной клетки. Т. Шванн в своих обобщениях подчеркивал одинаковость принципа развития клеток как у животных, так и у растений. Однако следует заметить, что первоначальная разработка этого принципа основывалась на ложном тезисе о развитии клеток из неклеточной «бластемы». Сформулированное позднее Р. Вирховым положение «всякая клетка от клетки» можно считать биологическим законом. Размножение клеток, прокариотических и эукариотических, происходит только путем деления исходной клетки, которому предшествует воспроизведение ее генетического материала (репродукция ДНК). У эукариотических клеток единственно полноценным способом деления является *митоз*, или непрямое деление. При этом образуется специальный аппарат клеточного деления, клеточное веретено, с помощью которого равномерно и точно по двум дочерним клеткам распределяют хромосомы, до этого удвоившиеся в числе. Митоз наблюдается у всех эукариотических, как растительных, так и животных клеток. Современная наука отвергает иные пути образования клеток и увеличения их числа.

4. Клетки как части целостного организма. Каждое проявление деятельности целого организма, будь то реакция на раздражение или движение, иммунные реакции и многое другое, осуществляется специализированными клетками. Однако, хотя клетка и является единицей функционирования в многоклеточном организме, деятельность ее не обособлена от других клеток и от межклеточного вещества.

Многоклеточные организмы представляют собой сложные ансамбли специализированных клеток, объединенных в целостные, интегрированные системы тканей и органов, подчиненные и связанные межклеточными, гуморальными и нервными формами регуляции. Вот почему мы говорим об орга-

низме как о целом, а о клетках — как об элементарных единицах его, специализированных на выполнении строго определенных функций, осуществляющих их в комплексе со всеми элементами, входящими в состав сложно организованной живой системы многоклеточного единого организма.

Структурные компоненты клетки

Цитоплазма

Цитоплазма (cytoplasma), отделенная от окружающей среды *плазмолеммой*, включает в себя *гиалоплазму*, находящиеся в ней обязательные клеточные компоненты — *органеллы*, а также различные непостоянные структуры — *включения*.

Гиалоплазма

Гиалоплазма (от греч. hyálinos — прозрачный), или матрикс цитоплазмы, представляет собой очень важную часть клетки, ее истинную внутреннюю среду.

В электронном микроскопе матрикс цитоплазмы имеет вид гомогенного или тонкозернистого вещества с низкой электронной плотностью. Гиалоплазма является сложной коллоидной системой, включающей в себя различные биополимеры: белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и др. Эта система способна переходить из золеобразного (жидкого) состояния в гелеобразное и обратно. В организованной, упорядоченной многокомпонентной системе гиалоплазмы отдельные зоны могут менять свое агрегатное состояние в зависимости от условий или от функциональной задачи; в бесструктурной на взгляд гиалоплазме могут возникать и распадаться различные фибриллярные, нитчатые комплексы белковых молекул. В состав гиалоплазмы входят главным образом различные глобулярные белки. Они составляют 20—25 % общего содержания белков в эукариотической клетке. К важнейшим ферментам гиалоплазмы относятся ферменты метаболизма сахаров, азотистых оснований, аминокислот, липидов и других важных соединений. В гиалоплазме располагаются ферменты активации аминокислот при синтезе белков, транспортные (трансферные) РНК (тРНК). В гиалоплазме при участии рибосом и полирибосом (полисом) происходит синтез белков, необходимых для собственно клеточных нужд, для поддержания и обеспечения жизни данной клетки. Осмотические и буферные свойства клетки в значительной степени определяются составом и структурой гиалоплазмы. Важнейшая роль гиалоплазмы заключается в том, что эта полужидкая среда объединяет все клеточные структуры и обеспечивает химическое взаимодействие их друг с другом. Через гиалоплазму осуществляется большая часть внутриклеточных транспортных процессов: перенос аминокислот, жирных кислот, нуклеотидов, сахаров. В гиалоплазме идет постоянный поток ионов к плазматической мембране и от нее к митохондриям, к ядру и вакуолям. Гиалоплазма является основным вместилищем и зоной перемещения массы молекул АТФ. В гиалоплазме происходит отложение запасных продуктов: гликогена, жировых капель, некоторых пигментов.

Органеллы

Органеллы — постоянно присутствующие и обязательные для всех клеток микроструктуры, выполняющие жизненно важные функции.

Классификация органелл. Различают мембранные и немембранные органеллы. Мембранные органеллы представлены цитоплазматической сетью (эндоплазматическим ретикулумом), пластинчатым комплексом (аппаратом Гольджи), митохондриями, лизосомами, пероксисомами[1]. К немембранным органеллам относят рибосомы (полирибосомы), клеточный центр и элементы цитоскелета (микротрубочки, микрофиламенты и промежуточные филаменты).

Мембранные органеллы

Структурно-химическая характеристика мембран клеток

К клеточным мембранам относятся *плазмолемма, кариолемма, мембраны митохондрий, эндоплазматической сети, аппарата Гольджи, лизосом, пероксисом.* Общей чертой всех мембран клетки является то, что они представляют собой тонкие (6—10 нм) пласты липопротеидной природы (липиды в комплексе с белками) (рис. 5). Основными химическими компонентами клеточных мембран являются липиды (40 %) и белки (60 %); кроме того, во многих мембранах обнаружены углеводы (5—10 %).

К *липидам* относится большая группа органических веществ, обладающих плохой растворимостью в воде (гидрофобность) и хорошей растворимостью в органических растворителях и жирах (липофильность). Состав липидов в разных мембранах неодинаков. Например, плазматическая мембрана в отличие от мембран эндоплазматической сети и митохондрий обогащена холестерином. Характерными представителями липидов, встречающихся в клеточных мембранах, являются фосфолипиды (глицерофосфатиды), сфингомиелины и из стероидных липидов — холестерин.

Особенностью липидов является разделение их молекул на две функционально различные части: гидрофобные неполярные, не несущие зарядов («хвосты»), состоящие из жирных кислот, и гидрофильные, заряженные полярные «головки». Это определяет способность липидов самопроизвольно образовывать двухслойные (билипидные) мембранные структуры толщиной 5—7 нм.

Мембраны различаются и набором белковых молекул. Многие мембранные *белки* состоят из двух частей — участков, богатых полярными (несущими заряд) аминокислотами, и участков, обогащенных неполярными аминокислотами: глицином, аланином, валином, лейцином. Такие белки в липидных слоях мембран располагаются так, что их неполярные участки как бы погружены в «жирную» часть мембраны, где находятся гидрофобные участки липидов. Полярная (гидрофильная) же часть этих белков взаимодействует с головками липидов и обращена в сторону водной фазы. Эти белки как бы пронизывают мембрану, их называют интегральными белка-

[1] К категории мембранных структур также относят ядерную оболочку (кариолемму), плазмолемму вместе с ее производными — эндоцитозными вакуолями.

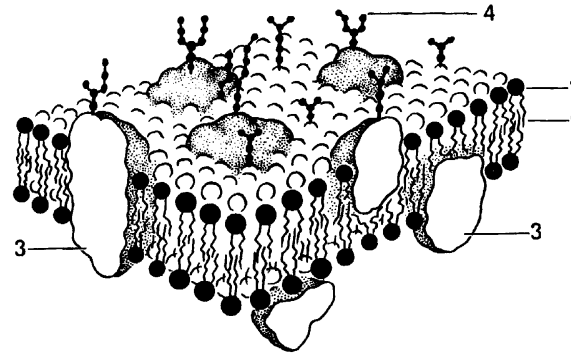


Рис. 5. Строение клеточной мембраны (схема).

1 — липиды; 2 — гидрофобная зона бислоя липидных молекул; 3 — интегральные белки мембраны; 4 — полисахариды гликокаликса.

ми мембран. Кроме интегральных белков, существуют белки, частично встроенные в мембрану, — полуинтегральные и примембранные, не встроенные в билипидный слой. По биологической роли белки мембран можно разделить на белки-ферменты, белки-переносчики, рецепторные и структурные белки.

Углеводы мембран входят в их состав не в свободном состоянии, они связаны с молекулами липидов или белков. Такие вещества называются соответственно гликолипидами и гликопротеидами. Количество их в мембранах обычно невелико.

Как бы ни было велико различие между мембранами по количеству и составу их липидов, белков и углеводов, мембраны обладают рядом общих свойств, определяемых их основной структурой. Все мембраны являются барьерными структурами, резко ограничивающими свободную диффузию веществ между цитоплазмой и средой, с одной стороны, и между матриксом и содержимым мембранных органелл, с другой. Особенность же специфических функциональных нагрузок каждой мембраны определяется свойствами и особенностями белковых компонентов, большая часть из которых представляет собой ферменты или ферментные системы. Большую роль в функционировании мембран играют гликолипиды и гликопротеиды надмембранного слоя.

Плазмолемма. Барьерно-рецепторная и транспортная системы клетки

Плазмолемма (plasmalemma), или внешняя клеточная мембрана, среди различных клеточных мембран занимает особое место. Это поверхностная периферическая структура, не только ограничивающая клетку снаружи, но и обеспечивающая ее непосредственную связь с внеклеточной средой, а следовательно, и со всеми веществами и стимулами, воздействующими на клетку.

Химический состав плазмолеммы. Основу плазмолеммы составляет липопротеиновый комплекс. Она имеет толщину около 10 нм и, таким образом, является самой толстой из клеточных мембран.

Снаружи от плазмолеммы располагается надмембранный слой — *гликокаликс* (glycocalyx). Толщина этого слоя около 3—4 нм, он обнаружен прак-

тически у всех животных клеток, но степень его выраженности различна. Гликокаликс представляет собой ассоциированный с плазмолеммой гликопротеиновый комплекс, в состав которого входят различные углеводы. Углеводы образуют длинные, ветвящиеся цепочки полисахаридов, связанные с белками и липидами, входящими в состав плазмолеммы (см. рис. 5). При использовании специальных методов выявления полисахаридов (краситель рутениевый красный) видно, что они образуют как бы чехол поверх плазматической мембраны.

В гликокаликсе могут располагаться белки, не связанные непосредственно с билипидным слоем. Как правило, это белки-ферменты, участвующие во внеклеточном расщеплении различных веществ, таких как углеводы, белки, жиры и др.

Функции плазмолеммы. Эта мембрана выполняет ряд важнейших клеточных функций, ведущими из которых являются функция разграничения цитоплазмы с внешней средой, функции рецепции и транспорта различных веществ как внутрь клетки, так и из нее.

Рецепторные функции связаны с локализацией на плазмолемме специальных структур, участвующих в специфическом «узнавании» химических и физических факторов. Клеточная поверхность обладает большим набором компонентов — рецепторов, определяющих возможность специфических реакций с различными агентами. Рецепторами на поверхности клетки могут служить гликопротеиды и гликолипиды мембран (см. рис. 5). Считается, что такие чувствительные к отдельным веществам участки могут быть разбросаны по всей поверхности клетки или собраны в небольшие зоны. Существуют рецепторы к биологически активным веществам — гормонам, медиаторам, к специфическим антигенам разных клеток или к определенным белкам и др.

С плазмолеммой связана локализация специфических рецепторов, отвечающих за такие важные процессы, как взаимное распознавание клеток, развитие иммунитета, рецепторов, реагирующих на физические факторы. Так, в плазмолемме светочувствительных клеток животных расположена специальная система фоторецепторных белков (родопсин), с помощью которых световой сигнал превращается в химический, что в свою очередь приводит к генерации электрического импульса.

Выполняя *транспортную функцию*, плазмолемма обеспечивает пассивный перенос ряда веществ, например воды, ряда ионов и некоторых низкомолекулярных соединений. Другие вещества проникают через мембрану путем активного переноса против градиента концентрации с затратой энергии за счет расщепления АТФ. Так транспортируются многие органические молекулы (сахара, аминокислоты и др.). Эти процессы могут быть сопряжены с транспортом ионов, в них участвуют белки-переносчики.

Крупные молекулы биополимеров практически не проникают сквозь плазмолемму. В ряде случаев макромолекулы и даже их агрегаты, а часто и крупные частицы попадают внутрь клетки в результате процесса эндоцитоза (рис. 6). *Эндоцитоз* формально разделяют на *фагоцитоз* (захват и поглощение клеткой крупных частиц, например бактерий или фрагментов других клеток) и *пиноцитоз* (захват отдельных молекул и макромолекулярных соединений).

Эндоцитоз начинается с сорбции на поверхности плазмолеммы поглощаемых веществ. Связывание их с плазмолеммой определяется наличием на

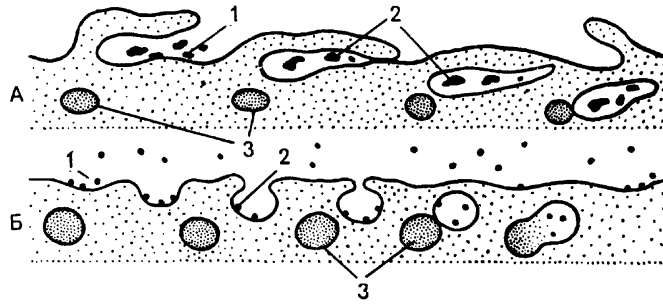


Рис. 6. Эндоцитоз. Разные типы образования пиноцитозных пузырьков (А, Б).

1 — сорбция частиц на поверхности плазматической мембраны; 2 — погружение частиц в цитоплазму; 3 — первичные лизосомы.

ее поверхности рецепторных молекул. После сорбции веществ на поверхности плазмолемма начинает образовывать сначала небольшие впячивания внутрь клетки. Эти впячивания могут иметь вид еще не замкнутых округлых пузырьков или представлять собой глубокие инвагинации, впячивания внутрь клетки. Затем такие локальные впячивания отшнуровываются от плазмолеммы и в виде пузырьков свободно располагаются под ней.

В дальнейшем эндоцитозные пузырьки или *эндосомы* могут сливаться друг с другом, расти и в их внутренней полости, кроме поглощенных веществ, начинают обнаруживаться гидролитические ферменты (гидролазы), поступающие сюда из *лизосом* (см. ниже). Эти ферменты расщепляют биополимеры до мономеров, которые в результате активного транспорта через мембрану пузырька переходят в гиалоплазму. Таким образом, поглощенные молекулы внутри мембранных вакуолей, образовавшихся из элементов плазмолеммы, подвергаются внутриклеточному пищеварению.

Плазмолемма принимает участие в выведении веществ из клетки (*экзоцитоз*). В этом случае внутриклеточные продукты (белки, мукополисахариды, липопротеиды и др.), заключенные в вакуоли или пузырьки и отграниченные от гиалоплазмы мембраной, подходят к плазмолемме. В местах контактов плазмолемма и мембрана вакуоли сливаются, и содержимое вакуоли поступает в окружающую среду.

Процесс эндоцитоза и экзоцитоза осуществляется при участии связанной с плазмолеммой системы фибриллярных компонентов цитоплазмы, таких как микротрубочки и сократимые микрофиламенты. Последние, соединяясь с определенными участками плазмолеммы, могут, изменяя свою длину, втягивать мембрану внутрь клетки, что приводит к отделению от плазмолеммы эндоцитозных вакуолей. Часто, непосредственно примыкая к ней, микрофиламенты образуют сплошной, так называемый кортикальный слой.

Плазмолемма многих клеток животных может образовывать выросты различной структуры. У ряда клеток такие выросты включают в свой состав специальные компоненты цитоплазмы (микротрубочки, фибриллы), что приводит к развитию немембранных органелл — *ресничек, жгутиков* и др.

Наиболее часто встречаются на поверхности многих животных клеток *микроворсинки*. Это выросты цитоплазмы, ограниченные плазмолеммой, имеющие форму цилиндра с закругленной вершиной. Микроворсинки ха-

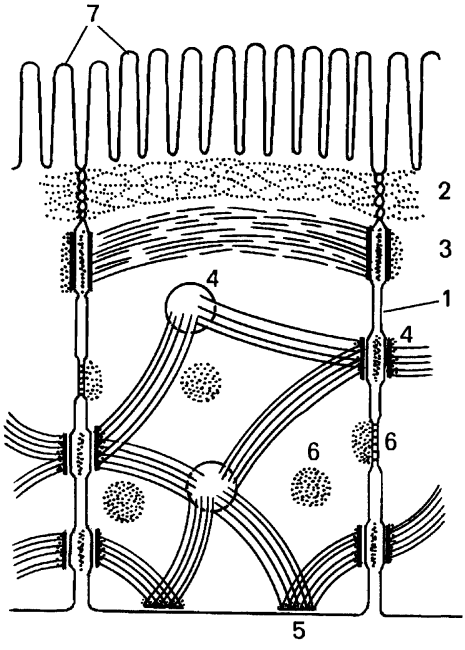


Рис. 7. Расположение различных межклеточных соединений в клетках кишечного эпителия (схема).

1 — простое соединение; 2 — плотное соединение (изолирующее); 3 — адгезивный поясок (заякоривающее соединение); 4 — десмосома (заякоривающее соединение); 5 — полудесмосома; 6 — щелевое (коммуникационное) соединение; 7 — микроворсинки.

рактерны для клеток эпителия, но обнаруживаются и у клеток других тканей. Диаметр микроворсинок около 100 нм. Число и длина их различны у разных типов клеток. Возрастание числа микроворсинок приводит к резкому увеличению площади клеточной поверхности. Это особенно важно для клеток, участвующих во всасывании. Так, в кишечном эпителии на 1 мм^2 поверхности насчитывается до $2 \cdot 10^8$ микроворсинок.

Межклеточные соединения

Плазмолемма многоклеточных животных организмов принимает активное участие в образовании специальных структур — межклеточных *контактов*, или соединений (junctiones intercellulares), обеспечивающих межклеточные взаимодействия. Различают несколько типов таких структур (рис. 7). Общим для этих клеток является то, что на их поверхности располагаются специальные углеводные части интегральных белков, гликопротеидов, которые специфически взаимодействуют и соединяются с соответствующими белками на поверхности соседних клеток.

Межклеточные соединения делятся на простые и сложные.

Простое межклеточное соединение (junctio intercellularis simplex) — сближение плазмолемм соседних клеток на расстояние 15—20 нм (рис. 8). При этом происходит взаимодействие слоев гликокаликса соседних клеток. Гликопротеиды соседних клеток при образовании простого контакта «узнают» клетки одного типа. Наличие этих белков-рецепторов (кадгерины, интегрины и др.) характерно для определенных тканей. Они реагируют только с соответствующими им клетками. Например, Е-кадгерины участвуют в образовании контактов только между эпителиальными клетками, обеспечивая их соединение практически по всей поверхности контактирующих клеток.

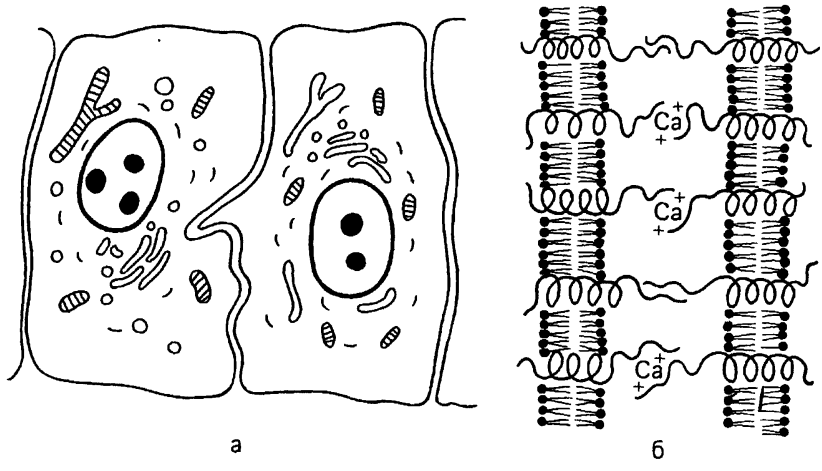


Рис. 8. Простое межклеточное соединение (схема).

а — простое соединение двух эпителиальных клеток; б — связывание интегральными гликопротеидами (интегринами и кадгеринами) плазматических мембран соседних клеток.

Сложные межклеточные соединения представляют собой небольшие парные специализированные участки плазматических мембран двух соседних клеток. Они подразделяются на запирающие (изолирующие), сцепляющие (заякоривающие) и коммуникационные (объединяющие) контакты (см. рис. 7).

К запирающим (изолирующим) относится *плотный контакт* (запирающая зона — zona occuludens). В этом соединении принимают участие специальные интегральные белки, расположенные на поверхности соседних клеток, образующие подобие ячеистой сети (рис. 9). Эта ячеистая сеть окружает в виде пояска весь периметр клетки, соединяясь с такой же сетью на поверхности соседних клеток. Эта область непроницаема для макромолекул и ионов и, следовательно, она запирает, отграничивает межклеточные щели (и вместе с ними собственно внутреннюю среду организма) от внешней среды. Этот тип соединений характерен для клеток однослойных эпителиев и эндотелия.

К сцепляющим, или заякоривающим, соединениям относятся *адгезивный* (сцепляющий) *поясок* и *десмосомы*. Общим для этой группы соединений является то, что к участкам плазматических мембран со стороны цитоплазмы подходят фибриллярные элементы цитоскелета, которые как бы заякориваются на их поверхности.

Адгезивный (сцепляющий) поясок (zonula adherens) — парное образование в виде ленты, опоясывающей апикальную часть клетки однослойных эпителиев (рис. 10). Здесь клетки связаны друг с другом интегральными гликопротеидами, к которым со стороны цитоплазмы и той и другой клетки примыкает слой примембранных белков, включающих характерный белок винкулин. К этому слою подходит и связывается с ним пучок актиновых микрофиламентов. Кооперативное сокращение актиновых микрофиламентов во многих соседствующих клетках может привести к изменению рельефа всего эпителиального пласта.

К сцепляющим соединениям может быть отнесен так называемый *фо-*

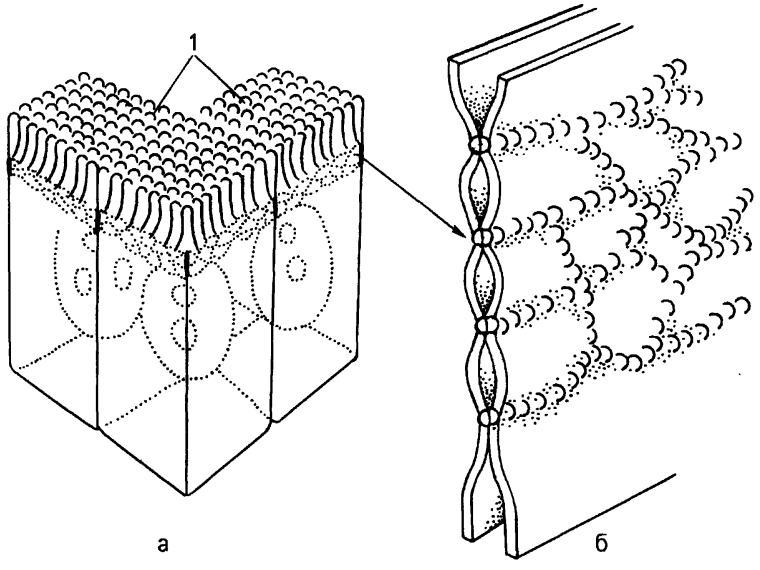


Рис. 9. Плотное соединение.

а — расположение плотного соединения (вставочная пластинка) на клетках кишечного эпителия; б — трехмерная схема участка плотного соединения; 1 — микроворсинки.

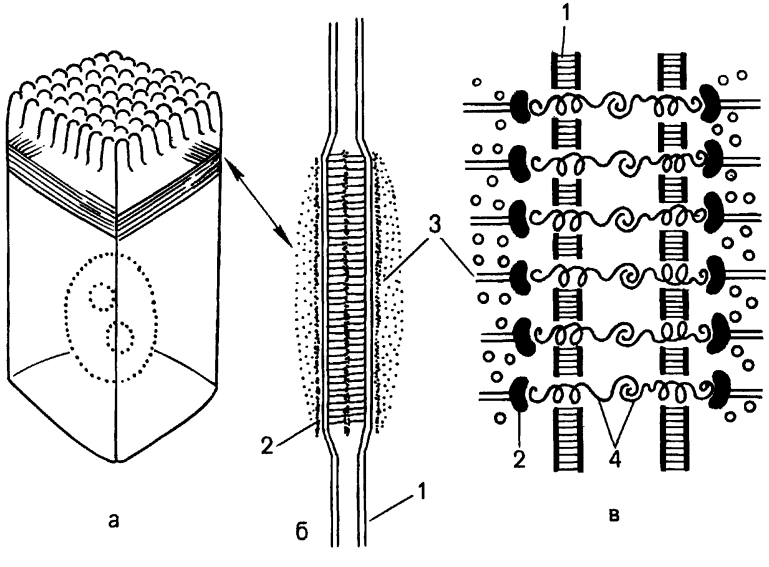


Рис. 10. Адгезивный (сцепляющий) поясок.

а — расположение его в клетке; б — вид на срезе; в — схема молекулярной организации; 1 — плазмолемма; 2 — слой белков сцепления; 3 — актиновые микрофиламенты; 4 — линкерные гликопротеиды.

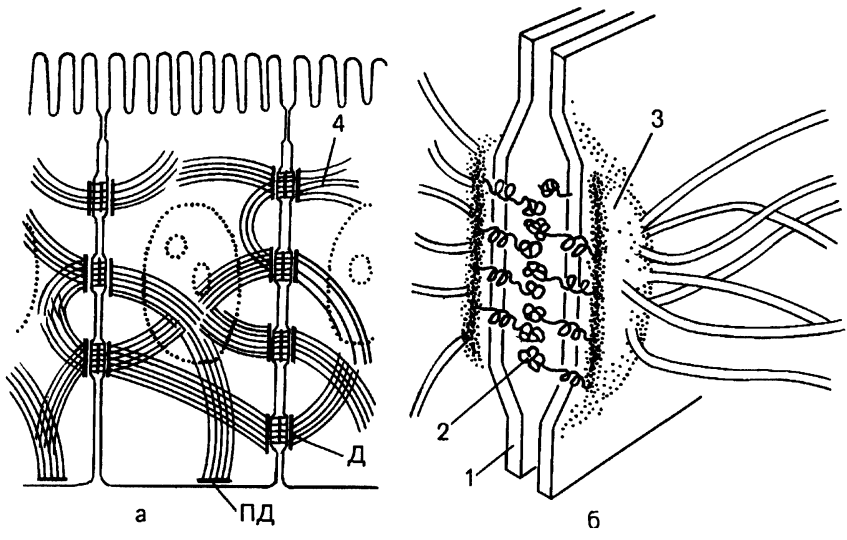


Рис. 11. Десмосома.

а — расположение в клетке; б — схема ультраструктуры; 1 — плазмолемма; 2 — десмоглеиновый слой; 3 — слой десмоплакина; 4 — промежуточные филаменты; Д — десмосома; ПД — полудесмосома.

кальный контакт, характерный для фибробластов. В этом случае клетка соединяется не с соседней клеткой, а с элементами внеклеточного субстрата. В образовании фокального контакта также принимают участие актиновые микрофиламенты. К заякоривающим межклеточным соединениям относятся и *десмосомы* (рис. 11). Это тоже парные структуры, представляющие собой небольшую площадку или пятно диаметром около 0,5 мкм. Со стороны цитоплазмы к плазматической мембране прилежит слой белков, в состав которого входят десмоплакины. В этом слое заякореваются пучки цитоплазматических промежуточных филаментов. С внешней стороны плазмолеммы соседних клеток в области десмосом соединяются с помощью трансмембранных доменов белков — десмоглеинов. Каждая клетка эпидермиса кожи (см. *с.* 108) может иметь до нескольких сотен десмосом.

Функциональная роль десмосом заключается главным образом в механической связи между клетками. Десмосомы связывают друг с другом клетки в различных эпителиях, в сердечных и гладких мышцах. *Полудесмосомы* связывают эпителиальные клетки с базальной мембраной.

Коммуникационные соединения в клетках животных представлены так называемыми *щелевыми контактами и синапсами* (рис. 12).

Щелевое соединение, или *нексус* (nexus), представляет собой область протяженностью 0,5—3 мкм, где плазмолеммы разделены промежутком в 2—3 нм (см. рис. 12). Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается, но в структуре плазмолемм соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы (коннексоны), которые образуют как бы каналы из одной клетки в другую. Этот тип соединения встречается во всех группах тканей.

Функциональная роль щелевого соединения заключается в переносе

(первичное глюкозилирование), и конденсация синтезированных белков с образованием крупных агрегатов — секреторных гранул.

В гранулярной эндоплазматической сети на ее рибосомах происходит синтез мембранных интегральных белков, которые встраиваются в толщу мембраны. Здесь же со стороны гиалоплазмы идет синтез липидов и их встраивание в мембрану. В результате этих двух процессов наращиваются сами мембраны эндоплазматической сети и другие компоненты вакуолярной системы.

Итак, роль гранулярной эндоплазматической сети заключается в синтезе на ее рибосомах экспортируемых белков, в их изоляции от содержимого гиалоплазмы внутри мембранных полостей, в транспорте этих белков в другие участки клетки, в химической модификации таких белков и в их локальной конденсации, а также в синтезе структурных компонентов клеточных мембран.

Агранулярная (гладкая) эндоплазматическая сеть (reticulum endoplasmaticum nongranulosum) также представлена мембранами, образующими мелкие вакуоли, трубки, канальцы, которые могут ветвиться, сливаться друг с другом. В отличие от гранулярной эндоплазматической сети на мембранах гладкой эндоплазматической сети нет рибосом. Диаметр вакуолей и канальцев гладкой эндоплазматической сети обычно около 50—100 нм.

Гладкая эндоплазматическая сеть возникает и развивается на основе гранулярной эндоплазматической сети. В отдельных участках гранулярной эндоплазматической сети образуются новые липопротеидные мембранные участки, лишенные рибосом. Эти участки могут разрастаться, отщепляться от гранулярных мембран и функционировать как самостоятельная вакуолярная система.

Деятельность гладкой эндоплазматической сети связана с метаболизмом липидов и некоторых внутриклеточных полисахаридов. Гладкая эндоплазматическая сеть участвует в заключительных этапах синтеза липидов. Она сильно развита в клетках, секретирующих такие категории липидов, как стероиды, например, в клетках коркового вещества надпочечников, в сустентоцитах семенников.

Тесная топографическая связь гладкой эндоплазматической сети с отложениями гликогена (запасной внутриклеточный полисахарид животных) в гиалоплазме различных клеток (клетки печени, мышечные волокна) указывает на ее возможное участие в метаболизме углеводов.

В поперечнополосатых мышечных волокнах гладкая эндоплазматическая сеть способна депонировать ионы кальция, необходимые для функции мышечной ткани (см. *главу* IX).

Очень важна роль гладкой эндоплазматической сети в дезактивации различных вредных для организма веществ за счет их окисления с помощью ряда специальных ферментов. Особенно четко она проявляется в клетках печени. Так, при некоторых отравлениях в клетках печени появляются ацидофильные зоны (не содержащие РНК), сплошь заполненные гладким эндоплазматическим ретикулумом.

Пластинчатый комплекс

Пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи) был открыт в 1898 г. К. Гольджи. Автор, используя свойства связывания тяжелых металлов (ос-

которыми находятся тонкие прослойки гиалоплазмы. Каждая цистерна имеет переменную толщину: в центре ее мембраны могут быть сближены (до 25 нм), а на периферии иметь расширения — ампулы, ширина которых непостоянна. Кроме плотно расположенных плоских цистерн, в зоне комплекса Гольджи наблюдается множество мелких пузырьков (*везикул*), которые встречаются главным образом в его периферических участках. Иногда они отшнуровываются от ампулярных расширений на краях плоских цистерн. Принято различать в зоне диктиосомы проксимальный (cis) и дистальный (trans) участки. В секретирующих клетках обычно аппарат Гольджи поляризован: его проксимальная часть обращена к ядру, в то время как дистальная — к поверхности клетки.

В клетках отдельные диктиосомы могут быть связаны друг с другом системой везикул и цистерн, примыкающих к дистальному концу скопления плоских мешков, так что образуется рыхлая трехмерная сеть, выявляемая в световом и электронном микроскопах («транс-сеть» аппарата Гольджи).

Аппарат Гольджи участвует в сегрегации и накоплении продуктов, синтезированных в цитоплазматической сети, в их химических перестройках, созревании; в его цистернах происходят синтез полисахаридов, их комплексирование с белками, что приводит к образованию сложных комплексов пептидогликанов, и, главное, с помощью элементов аппарата Гольджи осуществляется процесс выведения готовых секретов за пределы секреторной клетки. Кроме того, пластинчатый комплекс обеспечивает формирование клеточных лизосом. Мембраны комплекса образуются путем отщепления мелких вакуолей от гранулярного эндоплазматического ретикулума. Эти вакуоли поступают в проксимальный отдел аппарата Гольджи, где и сливаются с его мембранами. Следовательно, в аппарат Гольджи поступают новые порции мембран и продуктов, синтезированных в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме. В мембранных цистернах аппарата Гольджи происходят вторичные изменения в структуре белков, синтезированных в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме. Эти изменения, модификации, связаны с перестройкой олигосахаридных цепочек синтезированных гликопротеидов. Внутри полостей аппарата Гольджи с помощью различных ферментов (трансглюкозидаз) по-разному модифицируются лизосомные белки и белки секретов: происходят последовательная замена и наращивание олигосахаридных цепочек. Это отмечается в разных «этажах» аппарата Гольджи. Модифицирующиеся белки переходят от цистерны проксимальной цис-части в цистерны дистальной части путем эстафетного переноса мелких вакуолей, содержащих транспортируемый белок. В дистальной (trans) части происходит сортировка белков: на внутренних поверхностях мембран цистерн располагаются белковые рецепторы, узнающие или секреторные белки или белки, входящие в состав лизосом (гидролазы). В результате от дистальных транс-участков диктиосом отщепляются два типа мелких вакуолей: вакуоли, содержащие гидролазы — первичные лизосомы, и вакуоли, содержащие белки, предназначенные для выноса из клетки, — секреторные белки.

Секреторная функция аппарата Гольджи заключается в том, что синтезированный на рибосомах экспортируемый белок, отделяющийся и накапливающийся внутри цистерн эндоплазматической сети, транспортируется в вакуоли пластинчатого аппарата (рис. 15). Затем накопленный белок может конденсироваться, образуя секреторные белковые гранулы (как это наблю-

чески очень трудно отличить от мелких везикул на периферии зоны аппарата Гольджи, которые также содержат кислую фосфатазу. Местом ее синтеза является гранулярная эндоплазматическая сеть, затем этот фермент появляется в проксимальных участках диктиосом, а затем в мелких везикулах по периферии диктиосом и, наконец, в первичных лизосомах. Таким образом, весь путь образования первичных лизосом очень сходен с образованием секреторных (зимогенных) гранул в клетках поджелудочной железы, за исключением последнего этапа.

Вторичные лизосомы, или внутриклеточные пищеварительные вакуоли, формируются при слиянии первичных лизосом с фагоцитарными или пиноцитозными вакуолями, образуя *фаголизосомы*, или *гетерофагосомы*, а также с измененными органеллами самой клетки, подвергающимися перевариванию (*аутофагосомы*). При этом ферменты первичной лизосомы получают доступ к субстратам, которые они и начинают расщеплять. Вещества, попавшие в состав вторичной лизосомы, расщепляются гидролазами до мономеров, которые транспортируются через мембрану лизосомы в гиалоплазму, где они реутилизируются, т.е. включаются в различные обменные процессы.

Однако расщепление, переваривание биогенных макромолекул внутри лизосом может идти в ряде клеток не до конца. В этом случае в полостях лизосом накапливаются непереваренные продукты. Такая лизосома носит название «*телолизосома*», или *остаточное тельце* (corpusculum residuale). Остаточные тельца содержат меньше гидролитических ферментов, в них происходит уплотнение содержимого, его перестройка. Часто в остаточных тельцах наблюдается вторичная структуризация неперевариваемых липидов, которые образуют слоистые структуры. Там же откладываются пигментные вещества. Например, у человека при старении организма в клетках мозга, печени и в мышечных волокнах в телолизосомах происходит отложение «*пигмента старения*» — *липофусцина*.

При участии лизосом в переваривании внутриклеточных элементов (аутолизосомы) они могут обеспечивать модификацию продуктов, приготавливаемых самой клеткой. Так, с помощью гидролаз лизосом в клетках щитовидной железы гидролизуется тироглобулин, что приводит к образованию гормона тироксина, который затем выводится в кровеносное русло.

В *аутофагосомах* обнаруживаются фрагменты или даже целые цитоплазматические структуры, например митохондрии, элементы цитоплазматической сети, рибосомы, гранулы гликогена и др., что является доказательством их определяющей роли в процессах деградации.

Функциональное значение аутофагоцитоза еще неясно. Есть предположение, что этот процесс связан с отбором и уничтожением измененных, поврежденных клеточных компонентов. В этом случае лизосомы выполняют роль внутриклеточных «чистильщиков», убирающих дефектные структуры. Интересно, что в нормальных условиях число аутофагосом увеличивается при метаболических стрессах, например при гормональной индукции активности клеток печени. Значительно возрастает число аутофагосом при различных повреждениях клеток; в этом случае аутофагоцитозу могут подвергаться целые зоны внутри клеток.

Увеличение числа аутолизосом в клетках при патологических процессах — обычное явление.

Разновидностью патологического процесса, связанного с активностью лизосом, являются так называемые болезни накопления. При этом во многих клетках происходят необычные отложения различных веществ, например гликогена, муцинов и др. Такие формы клеточной патологии связаны с дефектностью активности лизосомных ферментов или с нарушениями сортировки белков в цистернах аппарата Гольджи. Эти нарушения являются результатом генных мутаций, а заболевания часто носят наследственный характер.

Пероксисомы

Пероксисомы (peroxysomae) — небольшие (размером 0,3—1,5 мкм) овальной формы тельца, ограниченные мембраной, содержащие гранулярный матрикс, в центре которого часто видны кристаллоподобные структуры, состоящие из фибрилл и трубок (сердцевина). Пероксисомы особенно характерны для клеток печени, почек. Во фракции пероксисом обнаруживаются ферменты окисления аминокислот, при работе которых образуется перекись водорода, а также выявляется фермент каталаза, разрушающий ее. Каталаза пероксисом играет важную защитную роль, так как H_2O_2 является токсичным веществом для клетки.

Таким образом, одномембранные органеллы клетки, составляющие вакуолярную систему, обеспечивают синтез и транспорт внутриклеточных биополимеров, продуктов секреции, выводимых из клетки, что сопровождается биосинтезом всех мембран этой системы. Лизосомы и пероксисомы участвуют в деградации экзогенных и эндогенных субстратов клетки.

Митохондрии

Митохондрии (mitochondriae) — энергетическая система клетки, органеллы синтеза АТФ. Их основная функция связана с окислением органических соединений и использованием освобождающейся при распаде этих соединений энергии для синтеза молекул АТФ. Исходя из этого, митохондрии часто называют энергетическими станциями клетки, или органеллами клеточного дыхания.

Термин «митохондрия» был введен Бенда в 1897 г. для обозначения зернистых и нитчатых структур в цитоплазме разных клеток. Митохондрии можно наблюдать в живых клетках, так как они обладают достаточно высокой плотностью. В живых клетках митохондрии могут перемещаться, сливаться друг с другом, делиться.

Форма и размеры митохондрий животных клеток разнообразны, но в среднем толщина их около 0,5 мкм, а длина — от 1 до 10 мкм. Подсчеты показывают, что количество их в клетках сильно варьирует — от единичных элементов до сотен. Так, в клетке печени они составляют более 20 % общего объема цитоплазмы и содержат около 30—35 % общего количества белка в клетке. Площадь поверхности всех митохондрий печеночной клетки в 4—5 раз больше поверхности ее плазматической мембраны.

Во многих случаях отдельные митохондрии могут иметь гигантские размеры и представлять собой разветвленную сеть — митохондриальный рети-

Матрикс митохондрий имеет тонкозернистое строение (рис. 17, Б), в нем иногда выявляются тонкие нити (толщиной около 2—3 нм) и гранулы размером около 15—20 нм. Нити матрикса митохондрий представляют собой молекулы ДНК, а мелкие гранулы — митохондриальные рибосомы.

Основной функцией митохондрий является синтез АТФ, происходящий в результате процессов окисления органических субстратов и фосфорилирования АДФ. Начальные этапы этих сложных процессов совершаются в гиалоплазме. Здесь происходит первичное окисление субстратов (например, сахаров) до пировиноградной кислоты (пирувата) с одновременным синтезом небольшого количества АТФ. Эти процессы совершаются в отсутствие кислорода (анаэробное окисление, гликолиз). Все последующие этапы выработки энергии — аэробное окисление и синтез основной массы АТФ — осуществляются с потреблением кислорода и локализуются внутри митохондрий. При этом происходит дальнейшее окисление пирувата и других субстратов энергетического обмена с выделением CO_2 и переносом протонов на их акцепторы. Эти реакции осуществляются с помощью ряда ферментов так называемого цикла трикарбоновых кислот, которые локализованы в матриксе митохондрии.

В мембранах крист митохондрии располагаются системы дальнейшего переноса электронов и сопряженного с ним фосфорилирования АДФ (окислительное фосфорилирование). При этом происходит перенос электронов от одного белка-акцептора электронов к другому и, наконец, связывание их с кислородом, вследствие чего образуется вода. Одновременно с этим часть энергии, выделяемой при таком окислении в цепи переноса электронов, запасается в виде макроэргической связи при фосфорилировании АДФ, что приводит к образованию большого числа молекул АТФ — основного внутриклеточного энергетического эквивалента. Именно на мембранах крист митохондрии происходит процесс окислительного фосфорилирования с помощью расположенных здесь белков цепи окисления и фермента фосфорилирования АДФ, АТФ-синтетазы.

Выявлено, что в матриксе митохондрии локализуется автономная система митохондриального белкового синтеза. Она представлена молекулами ДНК, свободными от гистонов, что сближает их с ДНК бактериальных клеток. На этих ДНК происходит синтез молекул РНК разных типов: информационных, трансферных (транспортных) и рибосомных. В матриксе митохондрий наблюдается образование рибосом, отличных от рибосом цитоплазмы. Эти рибосомы участвуют в синтезе ряда митохондриальных белков, не кодируемых ядром. Однако такая система белкового синтеза не обеспечивает всех функций митохондрии, поэтому автономию митохондрий можно считать ограниченной, относительной. Малые размеры молекул митохондриальных ДНК не могут определить синтез всех белков митохондрий. Показано, что подавляющее большинство белков митохондрий находится под генетическим контролем клеточного ядра и синтезируется в цитоплазме. Митохондриальная ДНК кодирует лишь 13 митохондриальных белков, которые локализованы в мембранах и представляют собой структурные белки, ответственные за правильную интеграцию в митохондриальных мембранах отдельных функциональных белковых комплексов.

Митохондрии в клетках могут увеличиваться в размерах и числе. В последнем случае происходит деление перетяжкой или фрагментация исходных

крупных митохондрий на более мелкие, которые в свою очередь могут расти и снова делиться. Митохондрии очень чувствительны к изменениям проницаемости мембран, что может приводить к их обратимому набуханию.

Немембранные органеллы

Рибосомы

Рибосомы (ribosomae) — элементарные аппараты синтеза белковых, полипептидных молекул — обнаруживаются во всех клетках. Рибосомы — это сложные рибонуклеопротеиды, в состав которых входят белки и молекулы рибосомальных РНК (рРНК) примерно в равных весовых отношениях. Размер функционирующей рибосомы эукариотических клеток 25×20×20 нм. Такая рибосома состоит из большой и малой субъединиц. Каждая из субъединиц построена из рибонуклеопротеидного тяжа, где рРНК взаимодействует с разными белками и образует тело рибосомы.

Различают единичные рибосомы и комплексы рибосом (полисомы). Рибосомы могут располагаться свободно в гиалоплазме или быть связанными с мембранами эндоплазматической сети. В малоспециализированных и быстрорастущих клетках в основном обнаруживаются свободные рибосомы. В специализированных клетках рибосомы располагаются в составе гранулярной эндоплазматической сети. Синтетическая деятельность свободных рибосом направлена в основном на собственные нужды клетки. Связанные рибосомы обеспечивают синтез белков «на экспорт», т.е. на обеспечение нужд организма. Содержание РНК и соответственно степень белковых синтезов коррелируют с интенсивностью базофилии цитоплазмы, т.е. со способностью окрашиваться основными красителями.

Цитоскелет

Цитоскелет — опорно-двигательная система клетки, включающая немембранные белковые нитчатые образования, выполняющие как каркасную, так и двигательную функции в клетке. Эти нитчатые или фибриллярные структуры являются динамическими образованиями, они могут быстро возникать в результате полимеризации их элементарных молекул и так же быстро разбираться, исчезать при деполимеризации. К этой системе относятся фибриллярные структуры и микротрубочки.

Фибриллярные структуры цитоплазмы. К фибриллярным компонентам цитоплазмы эукариотических клеток относятся *микрофиламенты* (microfilamenti) толщиной 5—7 нм и так называемые *промежуточные филаменты*, или *микрофибриллы* (microfibrillae), толщиной около 10 нм (рис. 18).

Микрофиламенты встречаются практически во всех типах клеток. Они располагаются в кортикальном слое цитоплазмы, непосредственно под плазмолеммой, пучками или слоями. Их можно видеть в псевдоподиях амеб или в движущихся отростках фибробластов, в микроворсинках кишечного эпителия. Микрофиламенты часто образуют пучки, направляющиеся в клеточные отростки.

С помощью иммунофлюоресцентных методов четко показано, что в состав микрофиламентов кортикального слоя и пучков входят сократительные белки: главным образом актин, миозин, тропомиозин, α-актинин. Сле-

довательно, микрофиламенты не что иное, как внутриклеточный сократительный аппарат, обеспечивающий не только подвижность клеток при активном амебоидном их перемещении, но, вероятно, и большинство внутриклеточных движений, таких как токи цитоплазмы, движение вакуолей, митохондрий, деление клетки. Кроме того, актиновые микрофиламенты выполняют и каркасную роль. Соединяясь с рядом стабилизирующих белков, они могут образовывать временные или постоянные (как в микроворсинках кишечного эпителия) пучки или сети, играющие большую роль в структурировании цитоплазмы.

Промежуточные филаменты, или *микрофибриллы*, тоже белковые структуры. Это тонкие (10 нм) неветвящиеся, часто располагающиеся пучками нити. Характерно, что их белковый состав различен в разных тканях. В эпителии в состав промежуточных филаментов входит кератин. Пучки кератиновых промежуточных филаментов в эпителиальных клетках образуют так называемые тонофибриллы, которые подходят к десмосомам. В состав промежуточных филаментов клеток мезенхимальных тканей (например, фибробластов) входит другой белок — виментин, в мышечных клетках — десмин, в нервных клетках в состав их нейрофиламентов также входит особый белок. Роль промежуточных микрофиламентов, скорее всего, опорно-каркасная; эти фибриллярные структуры не так лабильны, как микротрубочки и микрофиламенты.

В последнее время с помощью иммуноморфологических методов стало возможным определить тканевое происхождение тех или иных опухолей именно по белкам их промежуточных филаментов, что очень важно для диагностики и правильного выбора типа химиотерапевтических противоопухолевых препаратов.

Микротрубочки. В клетках микротрубочки принимают участие в создании ряда временных (*цитоскелет интерфазных клеток, веретено деления*) или постоянных (*центриоли, реснички, жгутики*) структур.

Микротрубочки представляют собой прямые, неветвящиеся длинные полые цилиндры (см. рис. 18). Их внешний диаметр составляет около 24 нм, внутренний просвет имеет ширину 15 нм, а толщина стенки — 5 нм. Стенка микротрубочек построена за счет плотно уложенных округлых субъединиц диаметром около 5 нм. В электронном микроскопе на поперечных сечениях микротрубочек видны большей частью 13 субъединиц, выстроенных в виде однослойного кольца. Микротрубочки, выделенные из разных источников (реснички простейших, клетки нервной ткани, веретено деления), имеют сходный состав и содержат белки — тубулины.

Очищенные тубулины способны при определенных условиях собираться в микротрубочки с такими же параметрами, какие характерны для микротрубочек внутри клеток. Добавление алкалоида колхицина предотвращает самосборку микротрубочек или приводит к разборке уже существующих. Деполимеризация тубулинов или торможение их полимеризации также вызывается понижением температуры, но после повышения температуры до 37 °С снова происходит самосборка микротрубочек. Деполимеризация тубулинов и исчезновение микротрубочек происходят и при действии на живую клетку колхицина или охлаждения.

Микротрубочки (цитоскелет) интерфазных клеток. Практически во всех эукариотических клетках в гиалоплазме можно видеть длинные неветвящиеся микротрубочки. В больших количествах они обнаруживаются в цито-

плазматических отростках нервных клеток, фибробластов и других изменяющих свою форму клеток. Они могут быть выделены сами или можно экстрагировать образующие их белки: это те же тубулины со всеми их свойствами (см. рис. 18, А, Б). Одно из функциональных значений таких микротрубочек цитоплазмы заключается в создании эластичного, но одновременно устойчивого внутриклеточного каркаса (цитоскелета), необходимого для поддержания формы клетки.

Действие колхицина, вызывающего деполимеризацию тубулинов, сильно меняет форму клеток. Так, если отростчатую и плоскую клетку в культуре фибробластов обработать колхицином, то она теряет полярность и сжимается. Точно так же ведут себя другие клетки: колхицин прекращает рост клеток хрусталика, отростков нервных клеток, образование мышечных трубок и др.
Создавая внутриклеточный скелет, микротрубочки могут быть факторами ориентированного движения клетки в целом и ее внутриклеточных компонентов, задавать своим расположением векторы для направленных потоков разных веществ и для перемещения крупных структур. Разрушение микротрубочек колхицином нарушает транспорт веществ в аксонах нервных клеток, приводит к блокаде секреции и т.д.

По цитоплазматическим интерфазным микротрубочкам, как по рельсам, могут передвигаться различные мелкие вакуоли, например синаптические пузырьки, содержащие нейромедиаторы, в аксоне нервной клетки или митохондрии. Эти перемещения основываются на связи микротрубочек со специальными белками — транслокаторами (динеины и кинезины), которые в свою очередь связываются с транспортируемыми структурами. Микротрубочки являются составной частью *клеточного центра, ресничек* и *жгутиков*. О роли микротрубочек в митозирующих клетках будет сказано далее. Система микротрубочек развивается в связи с *центриолью*, которая является местом, где происходят начальная полимеризация тубулинов и рост микротрубочек цитоскелета.

Клеточный центр

Клеточный центр (центросома) состоит из *центриолей* и связанных с ними микротрубочек — *центросферы*. Термин «центриоли» был предложен Т. Бовери в 1895 г. для обозначения очень мелких телец, размер которых находится на границе разрешающей способности светового микроскопа. В некоторых объектах удавалось видеть, что мелкие плотные тельца — *центриоли* (centriolum), обычно расположенные в паре — *диплосома* (diplosoma), окружены зоной более светлой цитоплазмы, от которой отходят радиально тонкие фибриллы. Эти органеллы в делящихся клетках принимают участие в формировании веретена деления и располагаются на его полюсах. В неделящихся клетках центриоли часто определяют полярность клеток эпителия и располагаются вблизи комплекса Гольджи.

Тонкое строение центриолей удалось изучить только с помощью электронного микроскопа. Основой строения центриолей являются расположенные по окружности 9 *триплетов микротрубочек* (triplomicrotubuli), образу-

ления. Центриоль — центр роста микротрубочек аксонемы ресничек или жгутиков. Наконец, она сама индуцирует полимеризацию тубулинов новой процентриоли, возникающей при ее дупликации.

Реснички и жгутики

Это специальные органеллы движения, встречающиеся в некоторых клетках различных организмов. В световом микроскопе эти структуры выглядят как тонкие выросты клетки. В основании *ресничек* (cilium) и *жгутика* (flagellum) в цитоплазме видны хорошо красящиеся мелкие гранулы — *базальные тельца* (corpusculum basale). Длина ресничек 5—10 мкм, а длина жгутиков может достигать 150 мкм (см. рис. 41, В).

Ресничка представляет собой тонкий цилиндрический вырост цитоплазмы с постоянным диаметром 300 нм. Этот вырост от основания до самой его верхушки покрыт плазматической мембраной. Внутри выроста расположена аксонема («осевая нить») — сложная структура, состоящая в основном из микротрубочек. Проксимальная часть реснички (*базальное тело*) погружена в цитоплазму. Диаметры аксонемы и базального тельца одинаковы (около 200 нм).

Базальное тельце по своей структуре очень сходно с центриолью. Оно также состоит из 9 триплетов микротрубочек. Часто в основании реснички лежит пара базальных телец, располагающихся под прямым углом друг к другу, подобно диплосоме — центриоли.

Аксонема (filamentum axiale) в своем составе имеет в отличие от базального тельца или центриоли 9 дублетов микротрубочек, образующих стенку цилиндра аксонемы и связанных друг с другом с помощью белковых выростов — «ручек». Кроме периферических дублетов микротрубочек, в центре аксонемы располагается пара центральных микротрубочек. В целом систему микротрубочек реснички описывают как (9×2)+2 в отличие от (9×3)+0 системы центриолей и базальных телец. Базальное тельце и аксонема структурно связаны друг с другом и составляют единое целое: две микротрубочки триплетов базального тельца являются микротрубочками дублетов аксонемы.

Свободные клетки, имеющие реснички и жгутики, обладают способностью двигаться, а неподвижные клетки движением ресничек могут перемещать жидкость и корпускулярные частицы. При движении ресничек и жгутиков длина их не уменьшается, поэтому неправильно называть это движение сокращением. Траектория движения ресничек очень разнообразна. В различных клетках это движение может быть маятникообразным, крючкообразным или волнообразным.

Основной белок ресничек — тубулин — неспособен к сокращению, укорочению. Движение ресничек осуществляется за счет активности белка динеина, локализованного в «ручках» дублетов микротрубочек. Незначительные смещения дублетов микротрубочек друг относительно друга вызывают изгиб всей реснички, а если такое локальное смещение будет происходить вдоль жгутика, то возникает волнообразное его движение. Дефекты ресничек могут приводить к различным видам патологии, например к наследственному рецидивирующему бронхиту и хроническому синуситу, возникающим в результате нарушений функции ресничного эпителия. Дефекты жгутиков встречаются при различных формах наследственного мужского бесплодия.

шиваться этот компонент ядра и получил название «хроматин» (от греч. chroma — цвет, краска). Такими же свойствами обладают и хромосомы, которые отчетливо видны как плотные окрашивающиеся тельца во время митотического деления клеток. В неделящихся (интерфазных) клетках хроматин, выявляемый в световом микроскопе, может более или менее равномерно заполнять объем ядра или же располагаться отдельными глыбками.

В состав хроматина входит ДНК в комплексе с белками. Хроматин интерфазных ядер представляет собой хромосомы, которые, однако, теряют в это время свою компактную форму, разрыхляются, деконденсируются. Степень такой деконденсации хромосом может быть различной. Зоны полной деконденсации хромосом и их участков морфологи называют *эухроматином* (euchromatinum). При неполном разрыхлении хромосом в интерфазном ядре видны участки *конденсированного хроматина*, иногда называемого *гетерохроматином* (heterochromatinum). Степень деконденсации хромосомного материала — хроматина в интерфазе может отражать функциональную нагрузку этой структуры. Чем «диффузнее» распределен хроматин в интерфазном ядре, тем интенсивнее в нем синтетические процессы.

Максимально конденсирован хроматин во время митотического деления клеток, когда он обнаруживается в виде плотных телец — *хромосом*. В этот период хромосомы не выполняют никаких синтетических функций, в них не происходит включения предшественников ДНК и РНК.

Таким образом, хромосомы клеток могут находиться в двух структурно-функциональных состояниях: в активном, рабочем, частично или полностью деконденсированном, когда с их участием в интерфазном ядре происходят процессы транскрипции и редупликации, и в неактивном, в состоянии метаболического покоя при максимальной их конденсированности, когда они выполняют функцию распределения и переноса генетического материала в дочерние клетки.

Наблюдения за структурой хроматина с помощью электронного микроскопа показали, что как в препаратах выделенного интерфазного хроматина или выделенных митотических хромосом, так и в составе ядра на ультратонких срезах всегда видны элементарные хромосомные фибриллы толщиной 20—25 нм.

В химическом отношении фибриллы хроматина представляют собой сложные комплексы дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП), в состав которых входят ДНК и специальные хромосомные белки — гистоновые и негистоновые. В составе хроматина обнаруживается также РНК. Количественные отношения ДНК, белка и РНК составляют 1:1,3:0,2. Обнаружено, что длина индивидуальных линейных молекул ДНК может достигнуть сотен микрометров и даже сантиметров. Среди хромосом человека самая большая первая хромосома содержит ДНК с общей длиной до 4 см. Суммарная длина молекул ДНК во всех хромосомах одной клетки человека составляет около 170 см, что соответствует $6 \cdot 10^{-12}$ г.

В хромосомах существует множество мест независимой репликации, т.е. удвоения ДНК — *репликонов*. ДНК эукариотических хромосом представляют собой линейные молекулы, состоящие из тандемно (друг за другом) расположенных репликонов разного размера. Средний размер репликона около 30 мкм. В составе генома человека должно встречаться более 50 000 репликонов, участков ДНК, которые синтезируются как независимые единицы. Синтез ДНК как на участках отдельной хромосомы, так и среди разных

хромосом идет неодновременно, асинхронно. Так, например, в некоторых хромосомах человека (1, 3, 16) репликация наиболее интенсивно начинается в плечах хромосом и заканчивается (при высокой интенсивности включения метки) в центромерном районе (см. ниже). Наиболее поздно репликация заканчивается в хромосомах или в их участках, находящихся в компактном, конденсированном состоянии. Таким примером может являться поздняя репликация генетически инактивированной Х-хромосомы у женщин, формирующей в ядре компактное тельце полового хроматина.

Белки хроматина составляют 60—70 % от его сухой массы. К ним относятся так называемые гистоны и негистоновые белки. Негистоновые белки составляют 20 % от количества гистонов. Гистоны — щелочные белки, обогащенные основными аминокислотами (главным образом лизином и аргинином). Очевидна структурная роль гистонов, которые не только обеспечивают специфическую укладку хромосомной ДНК, но и имеют значение в регуляции транскрипции. Гистоны расположены по длине молекулы ДНК не равномерно, а в виде блоков. В один такой блок входят 8 молекул гистонов, образуя так называемую *нуклеосому*. Размер нуклеосомы около 10 нм. При образовании нуклеосом происходит компактизация, сверхспирализация ДНК, что приводит к укорачиванию длины хромосомной фибриллы примерно в 7 раз. Сама же хромосомная фибрилла имеет вид нитки бус или четок, где каждая бусина — нуклеосома. Такие фибриллы толщиной 10 нм дополнительно продольно конденсируются и образуют основную элементарную фибриллу хроматина толщиной 25 нм.

В интерфазе фибриллы хроматина образуют петли. Эти петли собраны в розетки, где основания нескольких петель связаны друг с другом негистоновыми белками ядерного матрикса. Такие петлевые группы (петлевые домены) при падении активности хроматина могут конденсироваться, уплотняться, образуя так называемые *хромомеры* или *хромоцентры* интерфазных ядер. Хромомеры выявляются также в составе митотических хромосом.

В ядрах, кроме хроматиновых участков и матрикса, обнаруживаются перихроматиновые фибриллы, перихроматиновые и интерхроматиновые гранулы. Они содержат РНК и встречаются практически во всех активных ядрах, представляют собой информационные РНК, связанные с белками, — рибонуклеопротеиды (информосомы). Матрицами для синтеза этих РНК являются разные гены, разбросанные по деконденсированным участкам хромосомных (хроматиновых) фибрилл.

Особый тип матричной ДНК, а именно ДНК для синтеза рибосомной РНК, собран обычно в нескольких компактных участках, входящих в состав ядрышек интерфазных ядер.

Ядрышко

Практически во всех живых клетках эукариотических организмов в ядре видно одно или несколько обычно округлой формы телец величиной 1—5 мкм, сильно преломляющих свет, — это *ядрышко*, или *нуклеола* (nucleolus). К общим свойствам ядрышка относится способность хорошо окрашиваться различными красителями, особенно основными. Такая базофилия определяется тем, что ядрышки богаты РНК. Ядрышко — самая плотная структура ядра — является производным хромосомы, одним из ее

локусов с наиболее высокой концентрацией и активностью синтеза РНК в интерфазе. Оно не является самостоятельной структурой или органеллой.

В настоящее время известно, что ядрышко — это место образования рибосомных РНК (рРНК) и рибосом, на которых происходит синтез полипептидных цепей в цитоплазме.

Образование ядрышек и их число связаны с активностью и числом определенных участков хромосом — ядрышковых организаторов, которые расположены большей частью в зонах вторичных перетяжек; количество ядрышек в клетках данного типа может изменяться за счет слияния ядрышек или за счет изменения числа хромосом с ядрышковыми организаторами. ДНК ядрышкового организатора представлена множественными (несколько сотен) копиями генов рРНК: на каждом из этих генов синтезируется высокомолекулярный предшественник РНК, который превращается в более короткие молекулы РНК, входящие в состав субъединиц рибосомы.

Схему участия ядрышек в синтезе цитоплазматических белков можно представить следующим образом: на ДНК ядрышкового организатора образуется предшественник рРНК, который в зоне ядрышка одевается белком, здесь происходит сборка рибонуклеопротеидных частиц — субъединиц рибосом; субъединицы, выходя из ядрышка в цитоплазму, организуются в рибосомы и участвуют в процессе синтеза белка.

Ядрышко неоднородно по своему строению: в световом микроскопе можно видеть его тонковолокнистую организацию. В электронном микроскопе выявляются два основных компонента: гранулярный и фибриллярный (рис. 22, Б). Диаметр гранул около 15—20 нм, толщина фибрилл — 6—8 нм.

Фибриллярный компонент может быть сосредоточен в виде центральной части ядрышка, а *гранулярный* — по периферии. Часто гранулярный компонент образует нитчатые структуры — *нуклеолонемы* толщиной около 0,2 мкм. Фибриллярный компонент ядрышек представляет собой рибонуклеопротеидные тяжи предшественников рибосом, а гранулы — созревающие субъединицы рибосом. В зоне фибрилл можно выявить участки ДНК ядрышковых организаторов. Они представлены так называемыми фибриллярными центрами, по периферии которых происходит синтез рРНК.

Ультраструктура ядрышек зависит от активности синтеза РНК: при высоком уровне синтеза рРНК в ядрышке выявляется большое число гранул, при прекращении синтеза количество гранул снижается, ядрышки превращаются в плотные фибриллярные тельца базофильной природы.

Действие многих веществ (актиномицин, митомицин, ряд канцерогенных углеводородов, циклогексимид, гидрооксимочевина и др.) вызывает в клетках падение интенсивности ряда синтезов и в первую очередь активности ядрышек. При этом возникают изменения в структуре ядрышек: их сжатие, обособление фибриллярных и гранулярных зон, потеря гранулярного компонента, распад всей структуры. Эти изменения отражают степень повреждения ядрышковых структур, связанных главным образом с подавлением синтеза рРНК.

Ядерный белковый матрикс

Негистоновые белки интерфазных ядер образуют внутри ядра структурную сеть, которая носит название *ядерный белковый матрикс*, представляющий собой основу, определяющую морфологию и метаболизм ядра. Ядер-

ный белковый матрикс хорошо выявляется в интерфазных ядрах после растворения хроматина, экстракции ДНК и РНК. Он представлен периферическим фибриллярным слоем, подстилающим ядерную оболочку, — *ламиной*. Кроме того, матрикс образует внутриядерную сеть, к которой крепятся фибриллы хроматина.

Функциональная роль матрикса заключается в поддержании общей формы ядра, в организации не только пространственного расположения в ядре многочисленных и деконденсированных хромосом, но и в организации их активности. На элементах ядерного матрикса располагаются ферменты синтеза РНК и ДНК. Белки ядерного матрикса участвуют в дальнейшей компактизации ДНК в интерфазных и митотических хромосомах.

Ядерная оболочка

Ядерная оболочка (nucleomembrana), или кариолемма, состоит из *внешней ядерной мембраны* (m.nuclearis externa) и *внутренней мембраны оболочки* (m.nuclearis interna), разделенных *перинуклеарным пространством*. Ядерная оболочка содержит многочисленные *ядерные поры* (pori nucleares).

Из многих свойств и функциональных нагрузок ядерной оболочки следует подчеркнуть ее роль как барьера, отделяющего содержимое ядра от цитоплазмы, ограничивающего свободный доступ в ядро крупных агрегатов биополимеров, регулирующего транспорт макромолекул между ядром и цитоплазмой.

Мембраны ядерной оболочки в морфологическом отношении не отличаются от остальных внутриклеточных мембран. В общем виде ядерная оболочка может быть представлена как полый двухслойный мешок, отделяющий содержимое ядра от цитоплазмы.

Внешняя мембрана ядерной оболочки, непосредственно контактирующая с цитоплазмой клетки, имеет ряд структурных особенностей, позволяющих отнести ее к собственно мембранной системе эндоплазматической сети: на ней со стороны гиалоплазмы расположены многочисленные полирибосомы, а сама внешняя ядерная мембрана может прямо переходить в мембраны эндоплазматической сети. Одной из важных функций ядерной оболочки следует считать ее участие в создании внутриядерного порядка — в фиксации хромосомного материала в трехмерном пространстве ядра. В интерфазе часть хроматина структурно связана с внутренней ядерной мембраной. Эта связь опосредуется с помощью подмембранного слоя фибриллярных белков, ламины. В состав этого слоя входят белки, родственные промежуточным филаментам цитоплазмы. С этими белками специфически связываются фибриллы хроматина.

Наиболее характерными структурами ядерной оболочки являются *ядерные поры*. Они образуются за счет слияния двух ядерных мембран. Формирующиеся при этом округлые сквозные *отверстия поры* (annulus pori) имеют диаметр около 90 нм. Эти отверстия в ядерной оболочке заполнены сложноорганизованными глобулярными и фибриллярными структурами. Совокупность мембранных перфораций и этих структур называют *комплексом поры* (complexus pori) (рис. 23). Такой сложный комплекс поры имеет октагональную симметрию. По границе округлого отверстия в ядерной оболочке располагаются три ряда гранул по 8 в каждом: один ряд лежит со стороны ядра, другой — со стороны цитоплазмы, третий расположен в

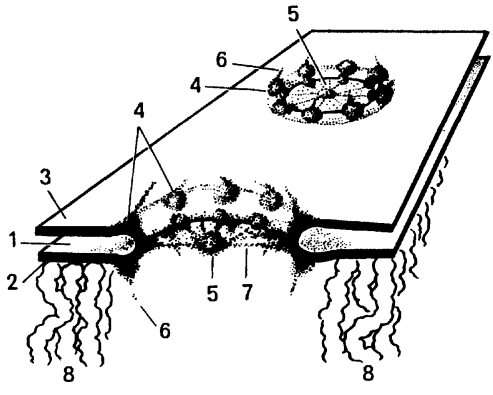


Рис. 23. Строение комплекса поры (схема).

1 — перинуклеарное пространство; 2 — внутренняя ядерная мембрана; 3 — наружная ядерная мембрана; 4 — периферические гранулы; 5 — центральная гранула; 6 — фибриллы, отходящие от гранул; 7 — диафрагма поры; 8 — фибриллы хроматина.

центральной части поры. Размер гранул около 25 нм. От этих гранул отходят фибриллярные отростки. Размеры пор данной клетки стабильны, так же как стабилен размер ядерных пор клеток разных организмов.

Комплекс ядерной поры в функциональном отношении представляет собою сложную систему, которая активно участвует не только в рецепции транспортируемых макромолекул (белков и нуклеопротеидов), но и собственно в актах их переноса, транслокации, при которых используется АТФ. В состав каждого комплекса ядерной поры входит несколько сотен различных белков.

Число ядерных пор зависит от метаболической активности клеток: чем интенсивнее синтетические процессы в клетках, тем больше пор на единицу поверхности клеточного ядра. Так, у эритробластов (клеток-предшественников ядерных эритроцитов) низших позвоночных животных во время интенсивного синтеза и накопления гемоглобина обнаруживается в ядре около 30 ядерных пор на 1 мкм^2. После того как эти процессы заканчиваются, в ядрах зрелых клеток — эритроцитов прекращается синтез ДНК и РНК и количество пор снижается до 5 на 1 мкм^2. В ядерных оболочках полностью зрелых сперматозоидов поры не обнаруживаются. В среднем на одно ядро приходится несколько тысяч поровых комплексов.

Воспроизведение клеток

Клеточный цикл

Один из постулатов клеточной теории гласит, что увеличение числа клеток, их размножение происходят путем деления исходной клетки. Делению клеток предшествует редупликация их хромосомного аппарата, синтез ДНК. Это правило является общим для прокариотических и эукариотических клеток. Время существования клетки как таковой, от деления до деления или от деления до смерти, обычно называют клеточным циклом (cyclus cellularis).

Во взрослом организме высших позвоночных клетки различных тканей и органов имеют неодинаковую способность к делению. Встречаются популяции клеток, полностью потерявшие свойство делиться. Это большей частью специализированные, дифференцированные клетки (например, зерни-

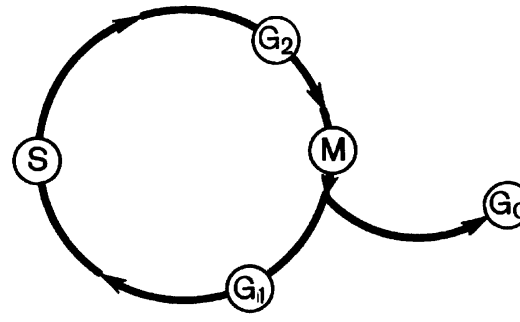


Рис. 24. Клеточный цикл (схема). Объяснение в тексте.

стые лейкоциты крови). В организме есть постоянно обновляющиеся ткани — различные эпителии, кроветворные ткани. В таких тканях существует часть клеток, которые постоянно делятся, заменяя отработавшие или погибающие клеточные типы (например, клетки базального слоя покровного эпителия, клетки крипт кишечника, кроветворные клетки костного мозга). Многие клетки, не размножающиеся в обычных условиях, приобретают вновь это свойство при процессах репаративной регенерации органов и тканей. Размножающиеся клетки обладают разным количеством ДНК в зависимости от стадии клеточного цикла. Это наблюдается при размножении как соматических, так и половых клеток.

Как известно, половые мужские и женские клетки несут единичный (гаплоидный) набор хромосом и, следовательно, содержат ДНК в 2 раза меньше, чем все остальные клетки организма. Такие половые клетки (сперматозоиды и ооциты) с единичным набором хромосом называют гаплоидными. Плоидность обозначают буквой n. Так, клетки с 1 n гаплоидны, с 2 n диплоидны, с 3 n триплоидны и т.д. Соответственно количество ДНК на клетку (c) зависит от ее плоидности: клетки с 2 n числом хромосом содержат 2 c количества ДНК. При оплодотворении происходит слияние двух клеток, каждая из которых несет 1 n набор хромосом, поэтому образуется диплоидная (2 n, 2 c) клетка-зигота. В дальнейшем в результате деления диплоидной зиготы и последующего деления диплоидных клеток разовьется организм, клетки которого (кроме зрелых половых) будут диплоидными.

При изучении клеточного цикла диплоидных клеток в их популяции встречаются как диплоидные (2 n), так и тетраплоидные (4 n) и интерфазные клетки с промежуточным количеством ДНК. Такая гетерогенность определяется тем, что удвоение ДНК происходит в строго определенный период интерфазы (periodus intermitoticus), а собственно к делению клетки приступают только после этого процесса.

Весь клеточный цикл состоит из 4 отрезков времени: собственно митоза (M), пресинтетического (G_1), синтетического (S) и постсинтетического (G_2) периодов интерфазы (рис. 24). В G_1-периоде, наступающем сразу после деления, клетки имеют диплоидное содержание ДНК на одно ядро (2 c). После деления в период G_1 в дочерних клетках общее содержание белков и РНК вдвое меньше, чем в исходной родительской клетке. В период G_1 начинается рост клеток главным образом за счет накопления клеточных белков, что обусловлено увеличением количества РНК на клетку. В этот период начинается подготовка клетки к синтезу ДНК (S-период).

Обнаружено, что подавление синтеза белка или иРНК в G_1-периоде предотвращает наступление S-периода, так как в течение G_1-периода происходят синтезы ферментов, необходимых для образования предшественников ДНК (например, нуклеотидфосфокиназ), ферментов метаболизма РНК и белка. Это совпадает с увеличением синтеза РНК и белка. При этом резко повышается активность ферментов, участвующих в энергетическом обмене.

В следующем, S-периоде происходит удвоение количества ДНК на ядро и соответственно удваивается число хромосом. В разных клетках, находящихся в S-периоде, можно обнаружить разные количества ДНК — от 2 до 4 с. Это связано с тем, что исследованию подвергаются клетки на разных этапах синтеза ДНК (только приступившие к синтезу и уже завершившие его). S-период является узловым в клеточном цикле. Без прохождения синтеза ДНК неизвестно ни одного случая вступления клеток в митотическое деление.

Единственным исключением является второе деление созревания половых клеток в мейозе, когда между двумя делениями нет синтеза ДНК.

В S-периоде уровень синтеза РНК возрастает соответственно увеличению количества ДНК, достигая своего максимума в G_2-периоде.

Постсинтетическая (G_2) фаза называется также премитотической. В данной фазе происходит синтез иРНК, необходимый для прохождения митоза. Несколько ранее этого синтезируется рРНК. Среди синтезирующихся в это время белков особое место занимают тубулины — белки митотического веретена.

В конце G_2-периода или в митозе по мере конденсации митотических хромосом синтез РНК резко падает и полностью прекращается во время митоза. Синтез белка во время митоза понижается до 25 % от исходного уровня и затем в последующих периодах достигает своего максимума в G_2-периоде, в общем повторяя характер синтеза РНК.

В растущих тканях растений и животных всегда есть клетки, которые находятся как бы вне цикла. Такие клетки принято называть клетками G_0-периода.

Это клетки, которые после митоза не вступают в пресинтетический период (G_1). Именно они представляют собой так называемые покоящиеся, временно или окончательно переставшие размножаться клетки. В некоторых тканях такие клетки могут находиться длительное время, не изменяя особенно своих морфологических свойств: они сохраняют в принципе способность к делению. Это камбиальные клетки (например, стволовые в кроветворной ткани). Чаще потеря (хотя бы и временная) способности делиться сопровождается специализацией и дифференцировкой. Такие дифференцирующиеся клетки выходят из цикла, но в особых условиях могут снова входить в цикл. Например, большинство клеток печени находится в G_0-периоде; они не синтезируют ДНК и не делятся. Однако при удалении части печени у экспериментальных животных многие клетки начинают подготовку к митозу (G_1-период), переходят к синтезу ДНК и могут митотически делиться. В других случаях, например в эпидермисе кожи, после выхода из цикла размножения и дифференцировки клетки некоторое время функционируют, а затем погибают (ороговевшие клетки покровного эпителия). Многие клетки теряют полностью способность возвращаться в митотический цикл. Так, например, нейроны головного мозга и кардиомиоциты постоянно находятся в G_0-периоде (до смерти организма).

Деление клеток: митоз

Митоз (mitosis), кариокинез, или непрямое деление, — универсальный способ деления любых эукариотических клеток. При этом конденсированные и уже редуплицированные хромосомы переходят в компактную форму митотических хромосом, образуется веретено деления, участвующее в сегрегации и переносе хромосом (ахроматиновый митотический аппарат), происходят расхождение хромосом к противоположным полюсам клетки и деление тела клетки (цитокинез, цитотомия).

Морфология митотических хромосом

Как интерфазные, так и митотические хромосомы состоят из элементарных хромосомных фибрилл — молекул ДНП. В последнее время принято считать, что на каждую хромосому приходится одна гигантская фибрилла ДНП, сложно уложенная в относительно короткое тельце — собственно митотическую хромосому. Фибриллы хроматина в митотической хромосоме образуют многочисленные розетковидные петлевые домены (хромомеры), которые при дальнейшей конденсации хроматина образуют видимую в светооптическом микроскопе митотическую хромосому.

Морфологию митотических хромосом лучше всего изучать в момент их наибольшей конденсации, в метафазе и в начале анафазы. Хромосомы в этом состоянии представляют собой палочковидные структуры разной длины с довольно постоянной толщиной. У большинства хромосом удается легко найти зону *первичной перетяжки* (центромеры), которая делит хромосому на два плеча (рис. 25). Хромосомы с равными или почти равными плечами называют *метацентрическими*, с плечами неодинаковой длины — *субметацентрическими*. Палочковидные хромосомы с очень коротким, почти незаметным вторым плечом называют *акроцентрическими*. В области первичной перетяжки расположен *кинетохор* — сложная белковая структура, имеющая форму овальной пластинки, связанной с ДНК центромерного района хромосомы. К этой зоне во время митоза подходят микротрубочки клеточного веретена, связанные с перемещением хромосом при делении клетки. Некоторые хромосомы имеют, кроме того, *вторичные перетяжки*, располагающиеся вблизи одного из концов хромосомы и отделяющие маленький участок — *спутник хромосомы*. Вторичные перетяжки называют, кроме того, *ядрышковыми организаторами*, так как именно на этих участках хромосом в интерфазе происходит образование ядрышка. В этих местах локализована ДНК, ответственная за синтез рибосомных РНК.

Плечи хромосом оканчиваются *теломерами* — конечными участками. Размеры хромосом, как и их число, у разных организмов варьируют в широких пределах.

Совокупность числа, размеров и особенностей строения хромосом называется кариотипом данного вида.

При специальных методах окраски хромосомы неравномерно воспринимают красители: вдоль их длины наблюдается чередование окрашенных и неокрашенных участков — дифференциальная неоднородность хромосомы. Важно то, что каждая хромосома имеет свой, неповторимый рисунок такой дифференциальной окраски. Применение методов дифференциальной окраски позволило детально изучить строение хромосом. Хромосомы

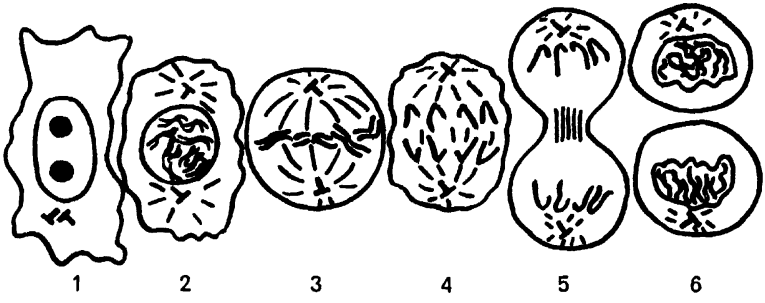


Рис. 26. Митоз клетки (схема).

1 — интерфаза; 2 — профаза; 3 — метафаза; 4 — анафаза; 5 — телофаза; 6 — ранняя интерфаза.

Однако морфологически регистрировать удвоение числа хромосом в этой стадии не всегда удается. Собственно хромосомы как нитевидные плотные тела начинают обнаруживаться микроскопически в начале процесса деления клетки, а именно в профазе митотического деления клетки. Если попытаться подсчитать число хромосом в профазе, то их количество будет равно 2 n. Но это ложное впечатление, потому что в профазе каждая из хромосом двойная, что является результатом их редупликации в интерфазе. В профазе эти сестринские хромосомы тесно соприкасаются друг с другом, взаимно спирализуясь одна относительно другой, поэтому трудно увидеть двойственность всей структуры в целом. Позднее хромосомы в каждой такой паре начинают обособляться, раскручиваться. Двойственность хромосом в митозе наблюдается у живых клеток в конце профазы, когда видно, что общее их число в начинающей делиться клетке равно 4 n. Следовательно, уже в начале профазы хромосомы состояли из двух сестринских хромосом, или, как их еще называют, хроматид. Число их (4 n) в профазе точно соответствует количеству ДНК (4 c).

Параллельно конденсации хромосом в профазе происходят исчезновение и дезинтеграция ядрышек в результате инактивации рибосомных генов в зоне ядрышковых организаторов.

Одновременно с этим в середине профазы начинается разрушение ядерной оболочки: исчезают ядерные поры, оболочка распадается сначала на фрагменты, а затем на мелкие мембранные пузырьки.

В это время меняются и структуры, связанные с синтезом белка. Происходит уменьшение количества гранулярного эндоплазматического ретикулума, он распадается на короткие цистерны и вакуоли, количество рибосом на его мембранах резко падает. Значительно (до 25 %) редуцируется число полисом как на мембранах, так и в гиалоплазме, что является признаком общего падения уровня синтеза белка в делящихся клетках.

Второе важнейшее событие при митозе тоже происходит во время профазы — это образование веретена деления. В профазе уже репродуцировавшиеся в S-периоде центриоли начинают расходиться к противоположным концам клетки, где будут позднее формироваться полюса веретена. К каждому полюсу отходит по двойной центриоли, диплосоме. По мере расхождения диплосом начинают формироваться микротрубочки, отходящие от периферических участков одной из центриолей каждой диплосомы.

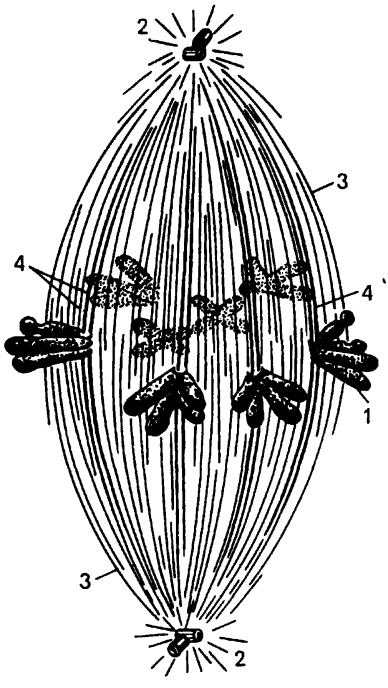


Рис. 27. Строение митотического веретена (схема).

1 — хромосомы; 2 — клеточный центр; 3 — центриолярные микротрубочки; 4 — кинетохорные микротрубочки.

Сформированный аппарат деления в животных клетках имеет веретеновидную форму и состоит из нескольких зон: двух зон центросфер с центриолями внутри них и промежуточной между ними зоны волокон веретена. Во всех этих зонах имеется большое число микротрубочек (рис. 27).

Микротрубочки в центральной части этого аппарата, в собственном веретене деления, так же как микротрубочки центросфер, возникают в результате полимеризации тубулинов в зоне центриолей. Эти микротрубочки достигают кинетохоров, расположенных в области центромерных перетяжек хромосом, и связываются с ними. В веретене деления различают два типа микротрубочек: идущие от полюса к центру веретена и хромосомные, соединяющие хромосомы с одним из полюсов.

Метафаза занимает около трети времени всего митоза. Во время метафазы заканчивается образование веретена деления, а хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости веретена, образуя так называемую метафазную пластинку хромосом, или *материнскую звезду*. К концу метафазы завершается процесс обособления друг от друга сестринских хроматид. Их плечи лежат параллельно друг другу, между ними хорошо видна разделяющая их щель. Последним местом, где контакт между хроматидами сохраняется, является центромера.

Анафаза. Хромосомы все одновременно теряют связь друг с другом в области центромер и синхронно начинают удаляться друг от друга по направлению к противоположным полюсам клетки. Скорость движения хромосом равномерная, она может достигать 0,2—0,5 мкм/мин. Анафаза — самая короткая стадия митоза (несколько процентов от всего времени), но за это время происходит ряд событий. Главными из них являются обособление двух идентичных наборов хромосом и перемещение их в противоположные концы клетки. Расхождение хромосом по направлению к полюсам происходит одновременно с расхождением самих полюсов.

Доказано, что расхождение хромосом связано с одной стороны с укорачиванием, деполимеризацией микротрубочек в районе кинетохоров хромосом и с работой белков-транслокаторов, перемещающих хромосомы. Дополнительное расхождение полюсов в анафазе обеспечивается за счет скольжения относительно друг друга межполюсных микротрубочек, которое обеспечивается работой другой группы белков-транслокаторов.

Телофаза начинается с остановки разошедшихся диплоидных (2 n) наборов хромосом (ранняя телофаза) и кончается началом реконструкции

нового интерфазного ядра (поздняя телофаза, ранний G_1-период) и разделением исходной клетки на две дочерние (цитокинез, цитотомия). В ранней телофазе хромосомы, не меняя своей ориентации (центромерные участки — к полюсу, теломерные — к центру веретена), начинают деконденсироваться и увеличиваться в объеме. В местах их контактов с мембранными пузырьками цитоплазмы образуется новая ядерная оболочка. После замыкания ядерной оболочки начинается формирование новых ядрышек. Клетка переходит в новый G_1-период.

Важное событие телофазы — разделение клеточного тела, цитотомия, или цитокинез, который происходит у клеток животных путем образования перетяжки в результате впячивания плазматической мембраны внутрь клетки. При этом в кортикальном, подмембранном слое цитоплазмы располагаются сократимые элементы типа актиновых фибрилл, ориентированные циркулярно в зоне экватора клетки. Сокращение такого кольца приводит к впячиванию плазматической мембраны в области этого кольца, что завершается разделением клетки перетяжкой на две.

При повреждении митотического аппарата (действие холода или агентов, вызывающих деполимеризацию тубулинов) может произойти или задержка митоза в метафазе, или рассеивание хромосом. При нарушениях репродукции центриолей могут возникать многополюсные и асимметричные митозы и т.д. Нарушения цитотомии приводят к появлению гигантских ядер или многоядерных клеток.

Полиплоидия

Полиплоидия — образование клеток с повышенным содержанием ДНК. Такие полиплоидные клетки появляются в результате полного отсутствия или незавершенности отдельных этапов митоза. Появление полиплоидных соматических клеток может наблюдаться при блокаде деления клеточного тела. В печени взрослых млекопитающих встречаются, кроме диплоидных, тетра- и октаплоидные (4 n и 8 n) клетки, а также двуядерные клетки разной степени плоидности. Процесс полиплоидизации этих клеток происходит следующим образом. После S-периода клетки, обладающие 4 с количеством ДНК, вступают в митотическое деление, проходят все его стадии, включая телофазу, но не приступают к цитотомии. Таким образом, образуется двуядерная клетка (2×2 n). Если она снова проходит S-период, то оба ядра в такой клетке будут содержать по 4 с ДНК и 4 n хромосом. Такая двуядерная клетка входит в митоз, на стадии метафазы происходит объединение хромосомных наборов (общее число хромосом равно 8 n), а затем — нормальное деление, в результате которого образуются две тетраплоидные клетки. Этот процесс попеременного появления двуядерных и одноядерных клеток приводит к появлению ядер с 8 n, 16 n и даже 32 n количеством хромосом. Подобным способом образуются полиплоидные клетки в печени, в эпителии мочевого пузыря, в пигментном эпителии сетчатки, в ацинарных отделах слюнных и поджелудочной желез, мегакариоциты красного костного мозга. Необходимо отметить, что полиплоидизация соматических клеток встречается на терминальных периодах развития клеток, тканей и органов. Она большей частью характерна для специализированных, дифференцированных клеток и не встречается при генеративных процессах, таких

как эмбриогенез (исключая провизорные органы) и образование половых клеток; нет полиплоидии среди стволовых клеток.

Особый способ полиплоидизации — *эндоредупликация*. При этом в клетке происходит несколько циклов редупликации ДНК без последующего образования митотических хромосом и митоза. Это приводит к прогрессивному увеличению количества ДНК в ядре. В некоторых случаях интерфазные реплицированные хромосомы остаются связанными друг с другом, в результате чего внутри интерфазного ядра видны так называемые *политенные* (многонитчатые) хромосомы. Такие полиплоидные ядра с политенными хромосомами обнаруживаются среди клеток плаценты млекопитающих и человека.

Патология митоза

Процесс митотического деления клеток очень чувствителен к действию самых разнообразных факторов. Наиболее часто встречается остановка митоза на стадии метафазы. Это происходит в результате изменений веретена деления. Многие вещества, останавливающие митоз, например такие цитостатики, как колхицин и колцемид, препятствуют полимеризации тубулинов. В результате этого новые микротрубочки веретена не образуются, а готовые полностью разбираются. При этом митотические хромосомы собираются в центре клетки, но не образуют метафазную пластинку, а располагаются без всякого порядка (К-митоз). К сходным результатам приводит действие на клетку ингибиторов синтеза АТФ (динитрофенол, олигомицин) и ряда ядовитых веществ (меркаптоэтанол). Если действие этих факторов кратковременное, то возможны восстановление микротрубочек веретена и клеточное деление. При умеренных воздействиях клетки могут не погибнуть, а без митоза вступать в следующий клеточный цикл. В этом случае неразошедшиеся хромосомы деконденсируются, образуются новая ядерная оболочка, и новое, но уже тетраплоидное ядро, которое переходит в G_1-фазу. Так возникают полиплоидные клетки при действии колхицина.

К аномалиям деления клеток относятся и многополюсные митозы. В этом случае в метафазе образуется не биполярное веретено, а веретено с тремя или четырьмя полюсами. Такая аномалия связана с нарушениями функций центриолей: диплосома распадается на две активные моноцентриоли. Эти изменения могут происходить спонтанно (что характерно для опухолевых клеток) или после воздействия различных ингибиторов митотического деления. Такие аномальные трех- и четырехполюсные митотические фигуры могут вступать в анафазу и участвовать в расхождении хромосом к полюсам, вслед за чем может наступить цитотомия с образованием 3 или 4 клеток. В этих случаях не происходит равномерного распределения хромосом, а образовавшиеся клетки содержат случайные и уменьшенные наборы хромосом. Клетки с ненормальным числом хромосом называют *анэуплоидными*. Эти клетки обычно быстро погибают.

Нарушения митотического деления могут быть связаны со структурными изменениями самих хромосом. Так воздействие различными формами лучистой энергии (ультрафиолетовый свет, рентгеновские лучи и т.д.) или разными алкилирующими соединениями (иприт и др.) может привести к нарушениям структуры хромосом и изменениям хода митоза. В результате таких воздействий возникают так называемые *хромосомные*

аберрации. При разрыве хромосомы та ее часть, которая не несет центромеры, не участвует в хромосомном делении, отстает от основной массы хромосом и случайно оказывается в одной из дочерних клеток. Такой фрагмент хромосомы в интерфазе покрывается собственной ядерной оболочкой (возникает дополнительное микроядро). Ясно, что при этом обе дочерние клетки будут анэуплоидными.

В других случаях в результате объединения двух поврежденных хромосом возникает одна, но с двумя центромерами, которые растягиваются к противоположным полюсам. При этом между двумя группами хромосом в анафазе и в телофазе виден «мост», возникает растянутая аберрантная хромосома.

Аномалии митотического деления могут быть связаны с нарушениями цитотомии. В этом случае возникают двуядерные и многоядерные клетки, что связано с подавлением образования актиновых микрофиламентов, участвующих в образовании клеточной перетяжки в конце телофазы.

Реакция клеток на внешние воздействия

Организм и его клетки постоянно подвергаются воздействию самых разнообразных химических, физических или биогенных факторов. Эти факторы могут вызывать первичное нарушение одной или нескольких клеточных структур, что в свою очередь приводит к функциональным нарушениям. В зависимости от интенсивности поражения, его длительности и характера судьба клетки может быть различна. Измененные в результате повреждения клетки могут адаптироваться, приспособиться к воздействующему фактору, восстанавливаться, реактивироваться после снятия повреждающего воздействия или измениться необратимо и погибнуть. Исходя из этого функциональные и морфологические картины клеток в этих состояниях очень разнообразны. На различные факторы при обратимом повреждении клетки отвечают рядом изменений. Одним из проявлений общеклеточной реакции на повреждение является изменение способности клетки связывать различные красители. Так, нормальные клетки, поглощая из внеклеточной среды растворенные в ней красители, откладывают их в виде гранул. Такое гранулообразование происходит в цитоплазме, ядро при этом остается бесцветным. При повреждении клеток многими физическими (нагревание, давление) или химическими факторами (изменение pH среды, добавление спирта или какого-либо иного денатурирующего агента) гранулообразование прекращается, цитоплазма и ядро диффузно окрашиваются проникшим в клетку красителем. Если действие фактора обратимо и при устранении его клетка возвращается к норме, то снова восстанавливается ее способность к гранулообразованию. При различных повреждениях клеток значительно падает окислительное фосфорилирование: прекращается синтез АТФ и растет потребление кислорода. Для поврежденных клеток характерны усиление гликолитических процессов, падение количества АТФ, активация протеолиза. Совокупность неспецифических обратимых изменений цитоплазмы, возникающих под воздействием различных агентов, была обозначена термином «паранекроз» [Насонов Д. Н., Александров В. Я., 1940].

При различных воздействиях на клетку наиболее частым изменением

структуры ядра является конденсация хроматина, что может отражать падение ядерных синтетических процессов. При гибели клетки происходят агрегация хроматина, собирание его в грубые сгустки внутри ядра (пикноз), что часто завершается распадом на части (кариорексис) или растворением ядра (кариолизис). Ядрышки при подавлении синтеза рРНК уменьшаются в размерах, теряют гранулы, фрагментируются.

К наиболее часто встречающимся изменениям ядерной оболочки относятся расширение (отечность) перинуклеарного пространства, извитость контура ядерной оболочки, что нередко сочетается с пикнозом ядра. На ранних этапах повреждения клетки часто приобретают шаровидную форму и теряют многочисленные клеточные выросты и микроворсинки. В дальнейшем, наоборот, изменения плазмолеммы сводятся к появлению на поверхности клеток различных выростов или мелких пузырей. На начальных стадиях нарушения окислительного фосфорилирования происходят сжатие митохондриального матрикса и некоторое расширение межмембранного пространства. В дальнейшем этот тип реакции митохондрий может смениться их набуханием, что особенно часто встречается при самых различных патологических изменениях клеток. Митохондрии при этом принимают сферическую форму и увеличиваются в размерах, происходит обводнение матрикса, он становится светлым. Набухание митохондрий, как правило, сопровождается редукцией числа и размера крист. При необратимом повреждении митохондрий происходит разрыв их мембран, матрикс смешивается с гиалоплазмой.

Система эндоплазматического ретикулума чаще всего подвергается вакуолизации и распаду на мелкие пузырьки. При этом на мембранах гранулярного ретикулума уменьшается число рибосом, что однозначно указывает на падение белкового синтеза. Цистерны аппарата Гольджи также могут увеличиваться в объеме или распадаться на мелкие вакуоли. В поврежденных клетках происходит активация их лизосом, увеличивается число аутофагосом. При тяжелых клеточных повреждениях мембраны лизосом разрываются и лизосомные гидролазы начинают разрушать сами клетки — происходит лизис клеток.

Поврежденные клетки резко снижают митотическую активность, часто задерживаются на разных стадиях митоза, главным образом из-за нарушения митотического аппарата, очень чувствительного к изменениям внутриклеточной среды.

Если изменения в клетке не зашли слишком далеко, происходят репарация клеточных повреждений, возврат клетки к нормальному функциональному уровню. Процессы восстановления внутриклеточных структур называют внутриклеточной регенерацией.

Репарация клеток бывает полной, когда восстанавливаются все свойства данных клеток, или неполной. В последнем случае после снятия действия повреждающего фактора нормализуется ряд функций клеток, но через некоторое время они уже без всякого воздействия погибают. Особенно часто это наблюдается при поражениях клеточного ядра.

Повреждение клеток внешними и внутриорганизменными факторами может привести к нарушениям регуляции их метаболизма. При этом происходит интенсивное отложение или же, наоборот, резорбция ряда клеточных включений. Кроме того, наблюдается нарушение регуляции проницаемости клеточных мембран, что приводит к вакуолизации мембранных органелл. В патологической анатомии такие изменения в структуре клеток назы-

Гибель клеток

Различают две формы гибели клеток — некроз и апоптоз (рис. 28).

Некроз вызывается главным образом различными внешними факторами, химическими или физическими, которые прямо или опосредованно влияют на проницаемость мембран или на клеточную энергетику. Во всех этих случаях наблюдается достаточно монотонная последовательность нарушения клеточных функций и структур. Общим является то, что в клетке происходит изменение ионного состава, наблюдаются набухание мембранных компартментов, прекращение синтеза АТФ, белков, нуклеиновых кислот, деградация ДНК, активация лизосомных ферментов, что в конечном итоге приводит к растворению клетки — лизису.

Апоптоз может происходить без первичного нарушения клеточного метаболизма. При этом в результате воздействия различных стимулов происходит активация в ядре некоторых генов, ответственных за самоуничтожение клетки. Это гены как бы запрограммированной гибели клетки. Программа такого самоуничтожения может включаться в результате воздействия на клетку сигнальных молекул (часто это различные белковые факторы или различные гормоны). Так, некоторые лейкоциты погибают сами по себе при действии на них глюкокортикоидов. К активации генов самоуничтожения может приводить прекращение регулирующего сигнала. Например, после удаления семенников полностью погибают клетки предстательной железы. Такая гибель как бы без причины встречается очень часто при нормальном эмбриональном развитии организма. Клетки тканей хвоста головастиков погибают в результате активации этого процесса гормонами типа тиреоидного. Гибнут клетки эмбриональных закладок, например клетки протока первичной почки, нейробласты периферических ганглиев и др. Во взрослом организме апоптозу подвергаются клетки молочной железы при ее инволюции, клетки желтого тела яичника и т. д.

Процесс апоптоза значительно отличается от некроза. На ранних его стадиях происходит возрастание уровня кальция в цитоплазме, но при этом мембранные органеллы не изменяются, синтез РНК и белка не падает. Позднее в ядре происходит активация специальных эндонуклеаз, происходит расщепление ДНК на нуклеосомные фрагменты, хроматин характерно конденсируется, образуя грубые скопления по периферии ядра. Ядра начинают фрагментироваться, распадаться на «микроядра», каждое из которых покрыто ядерной оболочкой. Затем или одновременно с этим цитоплазма также начинает фрагментироваться. От клетки отшнуровываются крупные фрагменты, часто содержащие «микроядра». Это так называемые апоптические тельца. При этом клетка как бы рассыпается. *Апоптические тельца* в норме поглощаются фагоцитами или же претерпевают вторичные некротические изменения и в конце концов лизируются.

Глава V
ОСНОВЫ ЭМБРИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Эмбриология (от греч. embryon — зародыш, logos — учение) — наука о закономерностях развития зародышей.

Медицинская эмбриология изучает закономерности развития зародыша человека. Особое внимание в курсе гистологии с эмбриологией обращается на источники и механизмы развития тканей, метаболические и функциональные особенности системы мать — плацента — плод, позволяющие устанавливать причины отклонений от нормы, что имеет большое значение для медицинской практики.

Знание эмбриологии человека необходимо всем врачам, особенно работающим в области акушерства. Это помогает в постановке диагноза при нарушениях в системе мать — плод, выявлении причин уродств и заболеваний детей после рождения.

В настоящее время знания по эмбриологии человека используются для раскрытия и ликвидации причин бесплодия, рождения «пробирочных» детей, трансплантации фетальных органов, разработки и применения противозачаточных средств. В частности, актуальность приобрели проблемы культивирования яйцеклеток, экстракорпорального оплодотворения и имплантации зародышей в матку.

Процесс эмбрионального развития человека является результатом длительной эволюции и в определенной степени отражает черты развития других представителей животного мира. Поэтому некоторые ранние стадии развития человека очень сходны с аналогичными стадиями эмбриогенеза более низко организованных хордовых животных[1].

Эмбриогенез человека — часть его онтогенеза, включающая следующие основные стадии: I — оплодотворение и образование зиготы; II — дробление и образование бластулы (бластоцисты); III — гаструляцию — образование зародышевых листков и комплекса осевых органов; IV — гистогенез и органогенез зародышевых и внезародышевых органов; V — системогенез.

Эмбриогенез тесно связан с прогенезом (развитие и созревание половых клеток) и ранним постэмбриональным периодом. Так, формирование тканей начинается в эмбриональном периоде (эмбриональный гистогенез) и продолжается после рождения ребенка (постэмбриональный гистогенез).

[1] Подробное описание стадий развития различных представителей животного мира — см. в курсе биологии.

Прогенез

Это период развития и созревания половых клеток — яйцеклеток и сперматозоидов. В результате прогенеза в зрелых половых клетках возникает гаплоидный набор хромосом, формируются структуры, обеспечивающие их способность к оплодотворению и развитию нового организма. Подробно процесс развития половых клеток рассмотрен в главах, посвященных мужской и женской половым системам (см. главу XXI).

Основные характеристики зрелых половых клеток человека

Мужские половые клетки

Сперматозоиды (спермии) человека образуются в течение всего активного полового периода в больших количествах. Продолжительность развития зрелых сперматозоидов из родоначальных клеток — сперматогоний — составляет около 72 дней. Подробное описание процессов сперматогенеза — см. главу XXI.

Подвижность сперматозоидов обусловлена наличием жгутиков. Скорость их движения у человека 30—50 мкм/с. Целенаправленному движению способствуют *хемотаксис* (движение к химическому раздражителю или от него) и *реотаксис* (движение против тока жидкости). Благодаря высокой подвижности сперматозоиды при оптимальных условиях могут попадать через 30—60 мин в полость матки, а через $1^1/_2$—2 ч — в дистальную (ампулярную) часть маточной трубы, где происходят их встреча с яйцеклеткой и оплодотворение. Спермии сохраняют оплодотворяющую способность до 2 сут.

Строение. Мужские половые клетки человека — *сперматозоиды*, или *спермии*, длиной около 70 мкм, имеют головку и хвост (рис. 29). Сперматозоид покрыт цитолеммой, которая в переднем отделе содержит рецептор — гликозилтрансферазу, обеспечивающую узнавание рецепторов яйцеклетки.

Головка сперматозоида (caput spermatozoidi) включает небольшое плотное ядро с гаплоидным набором хромосом, содержащее нуклеопротамины и нуклеогистоны. Передняя половина ядра покрыта плоским мешочком, составляющим *чехлик* сперматозоида. В нем располагается *акросома* (от греч. acron — верхушка, soma — тело). Акросома содержит набор ферментов, среди которых важное место принадлежит гиалуронидазе и протеазам, способным растворять при оплодотворении оболочки, покрывающие яйцеклетку. Чехлик и акросома являются производными комплекса Гольджи.

В ядре сперматозоида человека содержится 23 хромосомы, одна из которых является половой (X или Y), остальные — аутосомами. В 50 % сперматозоидов содержится X-хромосома, в 50 % — Y-хромосома. Масса X-хромосомы несколько больше массы Y-хромосомы, поэтому, видимо, сперматозоиды, содержащие X-хромосому, менее подвижны, чем сперматозоиды, содержащие Y-хромосому.

За головкой имеется кольцевидное сужение, переходящее в хвостовой отдел.

Хвостовой отдел (flagellum) сперматозоида состоит из промежуточной (связующей), главной и терминальной частей. В *связующей части* (pars conjungens), или *шейке* (cervix), располагаются центриоли — проксималь-

та пара микротрубочек, которая лежит в плоскости, параллельной двум центральным).

При исследовании спермы в клинической практике проводят подсчет различных форм сперматозоидов в окрашенных мазках, подсчитывая их процентное содержание (спермиограмма).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормальными характеристиками спермы человека являются следующие показатели: концентрация 20—200 млн/мл, содержание более 60 % нормальных форм. Наряду с нормальными формами в сперме человека всегда присутствуют аномальные — двужгутиковые, с дефектными размерами головки (макро- и микроформы), с аморфной головкой, со сросшимися головками, незрелые формы (с остатками цитоплазмы в области шейки и хвоста), с дефектами жгутика.

В эякуляте здоровых мужчин преобладают типичные сперматозоиды (рис. 30). Количество различных видов атипичных сперматозоидов не должно превышать 30 %. Кроме того, встречаются незрелые формы половых клеток — сперматиды, сперматоциты (до 2 %), а также соматические клетки — эпителиоциты, лейкоциты.

Среди сперматозоидов в эякуляте должно содержаться живых клеток 75 % и более, а активно подвижных — 50 % и более. Установленные нормативные параметры необходимы для оценки отклонений от нормы при различных формах мужского бесплодия и других патологиях.

В кислой среде сперматозоиды быстро утрачивают способность к движению и оплодотворению. Способность к оплодотворению зависит также от концентрации сперматозоидов в семенной жидкости, продолжительности их пребывания в эякуляте и др. Обездвиженные спермии склеиваются.

Женские половые клетки

Яйцеклетки, или овоциты (от лат. ovum — яйцо), созревают в неизмеримо меньшем количестве, чем сперматозоиды. У женщины в течение полового цикла (24—28 дней) созревает, как правило, одна яйцеклетка. Таким образом, за детородный период образуются около 400 зрелых яйцеклеток.

Выход овоцита из яичника называется *овуляцией*. Вышедший из яичника овоцит окружен венцом фолликулярных клеток, число которых достигает 3—4 тыс. Он подхватывается бахромками маточной трубы (яйцевода) и продвигается по ней. Здесь заканчивается созревание половой клетки (см. главу XXI). Яйцеклетка имеет шаровидную форму, больший, чем у спермия, объем цитоплазмы, не обладает способностью самостоятельно передвигаться.

Классификация яйцеклеток основывается на признаках наличия, количества и распределения желтка (lecithos), представляющего собой белково-липидное включение в цитоплазме, используемое для питания зародыша. Различают *безжелтковые (алецитальные), маложелтковые (олиголецитальные), среднежелтковые (мезолецитальные), многожелтковые (полилецитальные)* яйцеклетки. Маложелтковые яйцеклетки подразделяются на первичные (у бесчерепных, например у ланцетника) и вторичные (у плацентарных млекопитающих и человека).

расположены около желточного ядра, где идет интенсивный синтез желтка, клеточный центр отсутствует. Аппарат Гольджи на ранних стадиях развития располагается около ядра, а в процессе созревания яйцеклетки смещается на периферию цитоплазмы. Здесь располагаются производные этого комплекса — *кортикальные гранулы* (granula corticalia), число которых достигает около 4000, а размеры 1 мкм. Они содержат гликозаминогликаны и различные ферменты (в том числе протеолитические), участвуют в кортикальной реакции, защищая яйцеклетку от полиспермии.

Из включений ооплазмы особого внимания заслуживают *желточные гранулы*, содержащие белки, фосфолипиды и углеводы. Каждая гранула желтка окружена мембраной, имеет плотную центральную часть, состоящую из фосфовитина (фосфопротеин), и более рыхлую периферическую часть, состоящую из липовителлина (липопротеин). Белки фосфовитин и липовителлин синтезируются в эндоплазматической сети и, расщепляясь ферментами лизосом (катепсин), используются для питания.

Прозрачная, или *блестящая*, *зона* (zona pellucida — Zp) состоит из гликопротеинов и гликозаминогликанов — хондроитинсерной, гиалуроновой и сиаловой кислот. Установлено, что гликопротеины представлены тремя фракциями — Zp1, Zp2, Zp3. Фракции Zp2 и Zp3 образуют нити длиной 2—3 мкм и толщиной 7 нм, которые соединены между собой с помощью фракции Zp1. Фракция Zp3 является рецептором для спермиев, а Zp2 препятствует полиспермии. В блестящей зоне содержатся десятки миллионов молекул гликопротеина Zp3, каждая из которых имеет более 400 аминокислотных остатков, соединенных с многими олигосахаридными ветвями (остатки простых сахаров). В образовании этой зоны принимают участие фолликулярные клетки: отростки фолликулярных клеток проникают через прозрачную зону, направляясь к цитолемме яйцеклетки. Цитолемма яйцеклетки имеет микроворсинки, располагающиеся между отростками фолликулярных клеток (см. рис. 31). Фолликулярные клетки выполняют трофическую и защитную функции.

Эмбриогенез

В процессе эмбрионального развития человека сохраняются общие закономерности развития и стадии, характерные для позвоночных животных. Вместе с тем появляются особенности, отличающие развитие человека от развития других представителей позвоночных. Процесс внутриутробного развития зародыша человека продолжается в среднем 280 сут (10 лунных месяцев). Эмбриональное развитие человека принято делить на три периода: начальный (1-я неделя), зародышевый (2—8-я неделя), плодный (с 9-й недели развития до рождения ребенка). К концу зародышевого периода заканчивается закладка основных эмбриональных зачатков тканей и органов и зародыш приобретает основные черты, характерные для человека[1]. К 9-й неделе развития (начало 3-го месяца) длина зародыша составляет 40 мм, а масса около 5 г.

[1] Процессы формирования систем органов у плода подробно рассматриваются в курсе анатомии.

Оплодотворение и образование зиготы

Оплодотворение (*fertilisatio)* — слияние мужской и женской половых клеток, в результате чего восстанавливается диплоидный набор хромосом, характерный для данного вида животных, и возникает качественно новая клетка — *зигота* (оплодотворенная яйцеклетка, или одноклеточный зародыш).

У человека объем эякулята — извергнутой спермы — в норме составляет около 3 мл. Для обеспечения оплодотворения общее количество сперматозоидов в сперме должно быть не менее 150 млн, а концентрация их в 1 мл — 20—200 млн[1], хотя в яйцеклетку проникает только один из них, а остальные подготавливают условия для оплодотворения. В половых путях женщины после копуляции их число уменьшается по направлению от влагалища к дистальному концу маточной трубы.

В процессе оплодотворения различают три фазы: 1) дистантное взаимодействие и сближение гамет; 2) контактное взаимодействие и активизация яйцеклетки; 3) вхождение сперматозоида в яйцо и последующее слияние — сингамия.

Первая фаза — дистантное взаимодействие — обеспечивается хемотаксисом — совокупностью специфических факторов, повышающих вероятность столкновения половых клеток. Важную роль в этом играют *гамоны* — химические вещества, вырабатываемые половыми клетками (рис. 32).

Установлено, что яйцеклетки выделяют пептиды, способствующие привлечению сперматозоидов.

Сразу после эякуляции спермии неспособны к проникновению в яйцеклетки до тех пор, пока не произойдет капацитация — приобретение спермиями оплодотворяющей способности под действием секрета женских половых путей, которое длится 7 ч. В процессе капацитации с плазмолеммы спермия в области акросомы удаляются гликопротеины и протеины семенной плазмы, что способствует акросомальной реакции.

В механизме капацитации большое значение принадлежит гормональным факторам, прежде всего прогестерону (гормон желтого тела), активизирующему секрецию железистых клеток яйцеводов. Во время капацитации происходят связывание холестерина цитолеммы спермия альбуминами женских половых путей и обнажение рецепторов половых клеток.

Оплодотворение происходит в ампулярной части яйцевода. Оплодотворению предшествует осеменение — взаимодействие и сближение гамет (дистантное взаимодействие), обусловленное хемотаксисом.

Вторая фаза оплодотворения — контактное взаимодействие, во время которого сперматозоиды вращают яйцеклетку. Многочисленные спермии приближаются к яйцеклетке и вступают в контакт с ее оболочкой. Яйцеклетка начинает совершать вращательные движения вокруг своей оси со скоростью 4 вращения в минуту. Эти движения обусловлены влиянием биения жгутиков сперматозоидов и продолжаются около 12 ч. В процессе взаимодействия мужской и женской половых клеток в спермиях происходит акросомальная реакция. Она заключается в слиянии наружной мембраны акросомы с передними $^2/_3$ плазмолеммы спермия. Затем

[1] По данным ВОЗ.

(погружение) — внедрение зародыша в ткани слизистой оболочки матки. На 7-е сутки в трофобласте и эмбриобласте происходят изменения, связанные с подготовкой к имплантации. Бластоциста сохраняет оболочку оплодотворения. В трофобласте увеличивается количество лизосом с ферментами, обеспечивающими разрушение (лизис) тканей матки и тем самым способствующими внедрению зародыша в толщу слизистой оболочки матки. Появляющиеся в трофобласте микроворсинки постепенно разрушают оболочку оплодотворения. *Зародышевый узелок* уплощается и превращается в *зародышевый щиток*, в котором начинается подготовка к первой стадии гаструляции.

Имплантация продолжается около 40 ч (см. рис. 37; рис. 38). Одновременно с имплантацией происходит и начало гаструляции (образование зародышевых листков). Это первый критический период развития.

В первой стадии трофобласт прикрепляется к слизистой оболочке матки и в нем начинают дифференцироваться два слоя — *цитотрофобласт* и *симпластотрофобласт*, или *плазмодиотрофобласт*. Во второй фазе симпластотрофобласт, продуцируя протеолитические ферменты, разрушает слизистую оболочку матки. Формирующиеся при этом ворсинки трофобласта, внедряясь в матку женщины, последовательно разрушают ее эпителий, затем подлежащую соединительную ткань и стенки сосудов, и трофобласт вступает в непосредственный контакт с кровью материнских сосудов. Образуется *имплантационная ямка*, в которой вокруг зародыша появляются участки кровоизлияний. Трофобласт вначале (первые 2 нед) потребляет продукты распада материнских тканей (гистиотрофный тип питания), затем питание зародыша осуществляется непосредственно из материнской крови (гематотрофный тип питания). Из крови матери зародыш получает не только все питательные вещества, но и кислород, необходимый для дыхания. Одновременно в слизистой оболочке матки усиливается образование из клеток соединительной ткани, богатых гликогеном, *децидуальных клеток*. После полного погружения зародыша в имплантационную ямку отверстие, образовавшееся в слизистой оболочке матки, заполняется кровью и продуктами разрушения ткани слизистой оболочки матки. В последующем дефект слизистой оболочки покрывается регенерирующим эпителием.

Гематотрофный тип питания, сменяющий гистиотрофный, сопровождается переходом к качественно новому этапу эмбриогенеза — второй фазе гаструляции и закладке внезародышевых органов.

Гаструляция

Гаструляция (от лат. gaster — желудок) — сложный процесс химических и морфогенетических изменений, сопровождающийся размножением, ростом, направленным перемещением и дифференцировкой клеток, в результате чего образуются зародышевые листки: наружный (*эктодерма*), средний (*мезодерма*) и внутренний (*энтодерма*) — источники зачатков тканей и органов, комплексы осевых органов.

Гаструляция у человека совершается двумя способами: путем расщепления, или деламинации (от лат. lamina — пластинка) зародышевого узелка, а также путем иммиграции.

Гаструляция у человека осуществляется в две стадии. Первая стадия (деламинация) приходится на 7-е сутки, а вторая стадия (иммигра-

ция) — на 14—15-е сутки. При деламинации образуются два листка: наружный листок — первичная эктодерма, или *эпибласт* (включает материал вторичной эктодермы, мезодермы и хорды), обращенный к трофобласту, и внутренний — *гипобласт* (включает материал зародышевой и внезародышевой энтодермы), обращенный в полость бластоцисты. Эпибласт в дальнейшем образует нижнюю стенку *амниотического пузырька*, который начинает формироваться на 8-е сутки.

Гипобласт представляет собой верхнюю стенку начинающего формироваться *желточного пузырька*.

Вслед за деламинацией отмечается выселение клеток из наружного и внутреннего листков в полость бластоцисты, что знаменует формирование *внезародышевой мезодермы (мезенхимы)*. К 11-м суткам она заполняет полость бластоцисты.

Мезенхима подрастает к трофобласту и внедряется в него. При этом формируется *хорион* — ворсинчатая оболочка зародыша с первичными хориальными ворсинками (см. рис. 38, А, Б).

Вторая стадия гаструляции происходит путем перемещения (иммиграция) клеток в начале 3-й недели развития (рис. 39). Перемещение клеток происходит в области дна амниотического пузырька (первичная эктодерма) по направлению спереди назад, к центру и вглубь в результате размножения клеток (см. рис. 38). При этом образуется *первичная полоска* — источник формирования *мезодермы*. В головном конце первичная полоска утолщается, образуя *первичный*, или *головной, узелок* (рис. 40), откуда берет свое начало головной отросток — *хорда*, являющаяся основанием для формирования осевого скелета. По мере развития осевого скелета хорда подвергается инволюции. Клеточный материал, выселяемый из первичной полоски, располагается в виде мезодермальных крыльев парахордально. В результате зародыш приобретает трехслойное строение в виде плоского диска, состоящего из эктодермы, мезодермы и энтодермы.

Факторы, влияющие на механизмы гаструляции. Способы и скорость гаструляции определяются рядом факторов: дорсовентральным метаболическим градиентом, обусловливающим асинхронность размножения, дифференцировки и перемещения клеток; поверхностным натяжением клеток и межклеточными контактами, способствующими смещению групп клеток. Важную роль при этом играют индуктивные факторы. Согласно теории организационных центров, предложенной Г. Шпеманом, в определенных участках зародыша возникают *индукторы* (организующие факторы), которые оказывают индуцирующее влияние на другие участки зародыша, обусловливая их развитие в определенном направлении. Существуют индукторы (организаторы) нескольких порядков, действующих последовательно. Например, доказано, что организатор I порядка индуцирует развитие нервной пластинки из первичной эктодермы. В нервной пластинке возникает организатор II порядка, способствующий превращению участка нервной пластинки в глазной бокал и т.д.

В настоящее время выяснена химическая природа многих индукторов (белки, нуклеотиды, стероиды и др.). Установлена роль щелевых контактов в межклеточных взаимодействиях. Под действием индукторов, исходящих из одной клетки, индуцируемая клетка, обладающая способностью специфического ответа, изменяет путь развития. Клетка, не подвергающаяся индукционному воздействию, сохраняет свои прежние потенции.

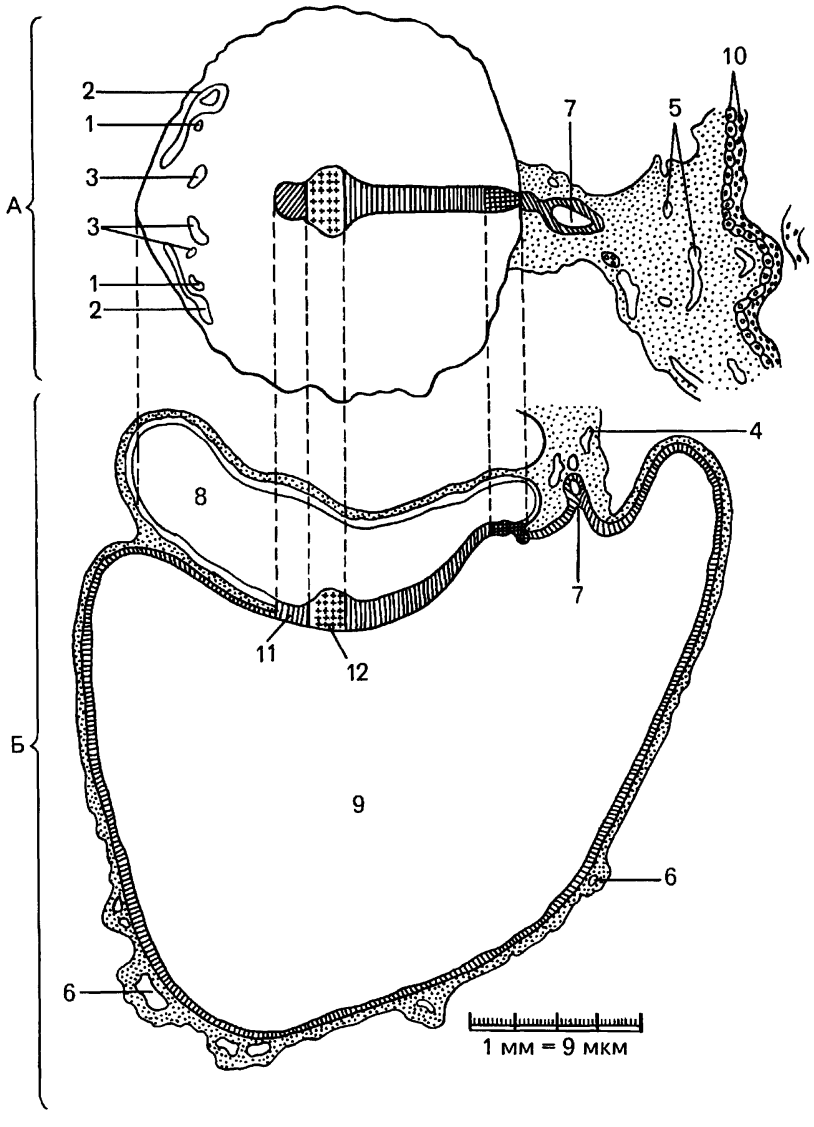
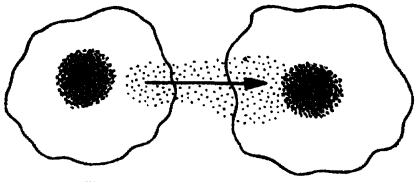


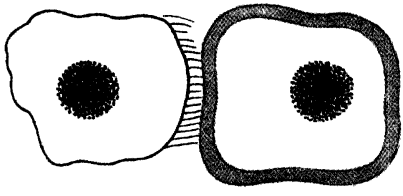
Рис. 40. Зародыш человека 17 сут («Крым»). Графическая реконструкция.

А — эмбриональный диск (вид сверху) с проекцией осевых закладок и дефинитивной сердечно-сосудистой системой; Б — сагиттальный (средний) срез через осевые закладки. 1 — проекция билатеральных закладок энтокорда; 2 — проекция билатеральных закладок перикардиального целома; 3 — проекция билатеральных закладок корпоральных кровеносных сосудов; 4 — амниотическая ножка; 5 — кровеносные сосуды в амниотической ножке; 6 — кровяные островки в стенке желточного мешка; 7 — бухта аллантоиса; 8 — полость амниотического пузырька; 9 — полость желточного мешка; 10 — трофобласт; 11 — хордальный отросток; 12 — головной узелок.

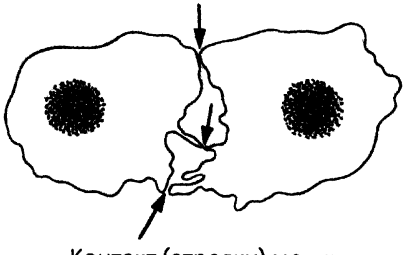
Условные обозначения: первичная полоска — штриховка вертикальная; первичный головной узелок обозначен крестами; эктодерма — без штриховки; энтодерма — линии; внезародышевая мезодерма — точки (по Н.П.Барсукову и Ю.Н.Шаповалову).



Диффузия индукторов от одной клетки к другой



Матрикс одной клетки индуцирует изменение в другой



Контакт (стрелки) между индуцирующей и отвечающей клетками

Рис. 41. Индуктивные взаимодействия клеток в процессе эмбрионального развития (по Гилберту).

Различают три типа индукционных взаимодействий: контакт между клетками, контакт между клеткой и матриксом и диффузию растворимых индукторов (рис. 41).

Гистогенез и органогенез

Дифференцировка зародышевых листков и мезенхимы начинается в конце 2-й — начале 3-й недели. Одна часть клеток преобразуется в *зачатки тканей и органов зародыша*, другая — во *внезародышевые органы* (схема 1).

Дифференцировка зародышевых листков и мезенхимы, приводящая к появлению тканевых и органных зачатков, происходит неодновременно (гетерохронно), но взаимосвязанно (интегративно).

Формирование тканевых зачатков происходит на основе процессов детерминации и коммитирования.

Детерминация — генетически запрограммированный путь развития клеток и тканей. В основе его лежат стойкие изменения репрессии (блокирование) и дерепрессии (деблокирование) генов, определяющие специфику синтеза иРНК и белков. Детерминированность в эмбриогенезе появляется не сразу. В эмбриональных зачатках в стадии гаструляции клетки недостаточно детерминированы и поэтому являются источниками развития нескольких тканей. Коммитирование — ограничение возможных путей развития клеток. Оно совершается последовательно: сначала преобразуются крупные участки генома, детерминирующие наиболее общие свойства клеток, а позднее — более частные свойства.

В первичных зачатках зародышевых и внезародышевых органов продолжаются процессы дифференцировки, приводящие к образованию тканевых зачатков.

Дифференцировка — это изменения в структуре клеток, связанные с их функциональной специализацией, обусловленные активностью определенных генов. В результате репрессии и дерепрессии различных генов возникают морфологические и химические различия между клетками организма, имеющими одинаковый геном. В развивающемся организме дифференцировка сопровождается определенной организацией или размещением специализирующихся клеток, что выражается в установлении определенного плана строения в ходе онтогенеза — морфогенеза.

Различают 4 основных этапа дифференцировки. Первый этап —

оотипическая дифференцировка, когда материал будущих зачатков представлен презумптивными участками цитоплазмы яйцеклетки или зиготы; второй этап — *бластомерная дифференцировка*, когда различие в клеточном материале устанавливается уже в первых бластомерах; третий этап — *зачатковая дифференцировка*, которая выражается в появлении обособленных участков — зародышевых листков (стадия ранней гаструлы); четвертый этап — *гистогенетическая дифференцировка* зачатков тканей (стадия поздней гаструлы), когда в пределах одного зародышевого листка появляются зачатки различных тканей, например в сомитах мезодермы. В основе гистогенетической дифференцировки лежит процесс дифференцировки и специализации клеток зародышевых листков.

Эмбриональный гистогенез — процесс возникновения специализированных тканей из малодифференцированного клеточного материала эмбриональных зачатков, происходящий в течение эмбрионального развития организма. *Эмбриональные зачатки* — источники развития тканей и органов в онтогенезе, представленные группами более или менее многочисленных малодифференцированных (неспециализированных) клеток; межклеточного вещества зачатки не имеют.

Гистогенез сопровождается размножением и ростом клеток, их перемещением — миграцией, дифференцировкой клеток и их производных, межклеточными и межтканевыми взаимодействиями — корреляциями, отмиранием клеток. На разных этапах индивидуального развития могут иметь преимущественное значение те или иные из перечисленных компонентов.

В процессе гистогенетической дифференцировки происходят специализация тканевых зачатков и формирование различных видов тканей. При дифференцировке клеток из исходной *стволовой клетки* образуются *дифферо́ны* — последовательные ряды клеток (стволовые дифферо́ны). Количество дифферо́нов в каждом виде тканей может быть различным.

Результатом гистогенетических процессов является формирование основных групп тканей — эпителиальных, крови и лимфы, соединительных, мышечных и нервных. Их формирование начинается в эмбриональном периоде и заканчивается после рождения. Источниками постэмбрионального развития тканей служат стволовые и полустволовые клетки, обладающие высокими потенциями развития. Процесс дифференцировки из стволовых клеток подробно изучен на примере клеток крови (см. главу VII).

Дифференцировка первичной эктодермы

При дифференцировке первичной эктодермы (*эпибласт*) образуются *зародышевые части* — кожная эктодерма, нейроэктодерма, плакоды, прехордальная пластинка, материал первичной полоски и *внезародышевая эктодерма*, являющаяся источником образования эпителиальной выстилки амниона. Меньшая часть эктодермы, расположенная над хордой (*нейроэктодерма*), дает начало дифференцировке *нервной трубки* и *ганглиозной пластинки*. Из большей части зародышевой эктодермы образуется *кожная эктодерма*, дающая начало многослойному плоскому эпителию кожи (*эпидермис*) и ее производных, эпителию роговицы и конъюнктивы глаза, эпителию органов ротовой полости, эмали и кутикулы зубов, эпителию анального отдела прямой кишки, эпителиальной выстилке влагалища (вторичной). Часть клеток эпибласта выселяется в зачаток гипобласта, участвуя в образовании энтодермы.

Индуктором развития нейроэктодермы является хорда, над которой сначала образуется утолщение в виде пластинки (*нервная пластинка*), а на 18-й день развития она начинает инвагинировать, образуя последовательно *желобок* и *трубку* (табл. 1).

Таблица 1. **Характеристика основных морфологических процессов в различные периоды внутриутробного (пренатального) развития человека**

Периоды развития	Сроки развития, нед	Морфогенетические процессы
Начальный (ранний эмбриогенез) (1-я неделя)	1-я	Оплодотворение. Дробление зиготы. Образование морулы и бластулы. Первая стадия гаструляции (деламинация), образование эпибласта и гипобласта. Начало имплантации
Зародышевый (эмбриональный) (2—8-я неделя)	2-я	Завершение имплантации. Формирование зародышевого диска. Вторая стадия гаструляции (иммиграция), образование первичной полоски, прехордальной пластинки Образование амниотического и зародышевого пузырьков, внезародышевой мезодермы. Дифференцировка трофобласта на цитотрофобласт и симпластотрофобласт, первичных ворсин хориона. Развитие первичного и вторичного (дефинитивного) желточного мешка
	3-я	Продолжение 2-й стадии гаструляции, образование трех зародышевых листков, хорды, прехордальной пластинки, нервной трубки, нервного гребня. Начало сегментации дорзальной мезодермы (сомиты, сегментные ножки), образование париетального и висцерального листков спланхнотомов и эмбрионального целома, который далее разделяется на 3 полости тела — перикардиальную, плевральную, перитонеальную. Закладка сердца, кровеносных сосудов, предпочки — пронефроса. Формирование внезародышевых органов — аллантоиса, вторичных и третичных ворсин хориона. Образование туловищной складки и отделение первичной кишки зародыша от вторичного желточного мешка
	4-я	Углубление желточной складки, образование желточного стебля и приподнятие зародыша в полости амниона. Продолжение сегментации дорсальной мезодермы до 30 сомитов и дифференцировка на миотом, склеротом и дерматом. Замыкание нервной трубки и формирование переднего невропора (к 25 сут) и заднего невропора (к 27 сут), образование нервных ганглиев; закладка легкого, желудка, печени, поджелудочной железы, эндокринных желез (аденогипофиза, щитовидной и околощитовидных желез). Образование ушной и хрусталиковой плакод, первичной почки — мезонефроса. Начало формирования плаценты.

Продолжение табл. 1

Периоды развития	Сроки развития, нед	Морфогенетические процессы
		Образование зачатков верхних и нижних конечностей, 4 пар жаберных дуг
	5-я	Расширение головного конца нервной трубки. Окончание сегментации мезодермы (образование 42—44 пар сомитов), образование несегментированной мезодермы (нефрогенная ткань) в каудальном отделе Развитие бронхов и долей легкого. Закладка окончательной почки (метанефрос), урогенитального синуса, прямой кишки, мочевого пузыря. Образование половых валиков
	6-я	Формирование лица, пальцев рук. Начало образования наружного уха и глазного яблока. Образование зачатков отделов головного мозга — моста, мозжечка. Формирование печени, поджелудочной железы, легких. Закладки грудных желез Отделение гонад от мезонефроса, формирование половых различий гонад
	7-я	Формирование верхних и нижних конечностей. Разрыв клоакальной мембраны
	8-я	Формирование пальцев верхней и нижней конечностей. Значительное увеличение размеров головы (до $^1/_2$ длины туловища). Пуповина
Плодный период (9—38 нед)		Завершение формирования плаценты (12—13 нед). Образование гладкого и ворсинчатого хориона Разрастание симпластотрофобласта и редукция цитотрофобласта в ворсинах плаценты Значительное увеличение размеров и массы плода. Продолжение процессов формирования тканей и органов. Формирование системы мать — плод. Кровообращение плода

Нейруляция — процесс образования нервной трубки — протекает по времени неодинаково в различных частях зародыша. Замыкание нервной трубки начинается в шейном отделе, а затем распространяется кзади и несколько замедленнее в краниальном направлении, где формируются мозговые пузыри. Примерно на 25-е сутки нервная трубка полностью замыкается, с внешней средой сообщаются только два незамкнувшихся отверстия на переднем и заднем концах — *передний* и *задний невропоры* (рис. 42). Задний невропор соответствует нейрокишечному каналу. Через 5—6 сут оба невропора зарастают. Из нервной трубки образуются нейроциты и нейроглия головного и спинного мозга, сетчатки глаза и органа обоняния.

При смыкании боковых стенок нервных валиков и образовании нервной трубки появляется группа нейроэктодермальных клеток, образующихся в

области соединения нейральной и остальной (кожной) эктодермы. Эти клетки, сначала располагающиеся в виде продольных рядов по обе стороны между нервной трубкой и поверхностной эктодермой, образуют *нервный гребень*. Клетки нервного гребня способны к миграциям. В туловище одни клетки мигрируют в поверхностном слое дермы, другие — в вентральном направлении, образуя нейроциты и нейроглию парасимпатических и симпатических ганглиев, хромаффинную ткань и мозговое вещество надпочечников. Часть клеток остается в области нервного гребня, формируя *гангли-озные пластинки*, которые сегментируются и дают начало спинномозговым узлам.

Из зародышевой эктодермы формируется также *прехордальная пластинка*. Она включается в состав переднего отдела кишечной трубки. Из материала прехордальной пластинки развивается в дальнейшем многослойный эпителий переднего отдела пищеварительной трубки и ее производных. Мезенхима пищеварительной трубки преобразуется в соединительную ткань и гладкую мускулатуру. Кроме того, из прехордальной пластинки образуется эпителий трахеи, легких и бронхов, а также эпителиальная выстилка глотки и пищевода, производных жаберных карманов — тимуса и др.

По мнению А. Н. Бажанова, источником образования выстилки пищевода и дыхательных путей служит энтодерма головной кишки.

В составе зародышевой эктодермы закладываются *плакоды*, являющиеся источником развития эпителиальных структур внутреннего уха. Из внезародышевой эктодермы образуется эпителий амниона и пупочного канатика.

Дифференцировка энтодермы

Дифференцировка первичной энтодермы приводит к образованию в теле зародыша *энтодермы кишечной трубки* и формированию *внезародышевой энтодермы*, формирующей выстилку желточного мешка и аллантоиса (рис. 43).

Выделение кишечной трубки начинается с момента появления туловищной складки. Последняя, углубляясь, отделяет кишечную энтодерму будущей кишки от внезародышевой энтодермы желточного мешка. В задней части зародыша в состав образующейся кишки входит и тот участок энтодермы, из которого возникает энтодермальный вырост аллантоиса.

Кишечная трубка образуется первоначально как часть энтодермы желточного мешка. Из энтодермы кишечной трубки развивается однослойный покровный эпителий желудка, кишечника и их желез. Кроме того, из энтодермы развиваются эпителиальные структуры печени и поджелудочной железы.

Внезародышевая энтодерма дает начало эпителию желточного мешка и аллантоиса.

Дифференцировка мезодермы

Этот процесс начинается на 3-й неделе эмбриогенеза. Дорсальные участки мезодермы разделяются на плотные сегменты, лежащие по сторонам от хорды, — *сомиты* (рис. 44). Процесс сегментации дорсальной мезодермы и образования сомитов начинается в головной части зародыша и быстро

мезенхимы хориона наступает рано, но происходит не одновременно по всей поверхности. Наиболее активно процесс идет в области развития плаценты. Здесь же появляются и первые волокнистые структуры, которые играют важную роль в формировании и укреплении плаценты в матке. При развитии волокнистых структур стромы ворсин последовательно образуются сначала аргирофильные преколлагеновые волокна, а затем коллагеновые.

На 2-м месяце развития в зародыше человека раньше всего начинается дифференцировка скелетогенной и кожной мезенхимы, а также мезенхимы стенки сердца и крупных кровеносных сосудов.

Артерии мышечного и эластического типа эмбрионов человека, а также артерии стволовых (якорных) ворсин плаценты (см. с. 126) и их разветвлений содержат десминотрицательные ГМК, обладающие свойством более быстрого сокращения.

На 7-й неделе развития зародыша человека в кожной мезенхиме и мезенхиме внутренних органов появляются мелкие липидные включения, а позднее (8—9 нед) происходит формирование жировых клеток. Вслед за развитием соединительной ткани сердечно-сосудистой системы дифференцируется соединительная ткань легких и пищеварительной трубки. Дифференцировка мезенхимы у зародышей человека (длиной 11—12 мм) на 2-м месяце развития начинается с увеличения количества гликогена в клетках. В этих же участках возрастает активность фосфатаз, а в дальнейшем в ходе дифференцировки накапливаются гликопротеины, синтезируются РНК и белок.

В течение плодного периода (10—12 нед) формируется хрящевая ткань и появляются первые очаги окостенения.

Внезародышевые органы

Внезародышевые органы, развивающиеся в процессе эмбриогенеза вне тела зародыша, выполняют многообразные функции, обеспечивающие рост и развитие самого зародыша. Некоторые из этих органов, окружающих зародыш, называют также *зародышевыми оболочками.* К этим органам относятся *амнион, желточный мешок, аллантоис, хорион, плацента* (рис. 45).

Амнион

Амнион — временный орган, обеспечивающий водную среду для развития зародыша. Он возник в эволюции в связи с выходом позвоночных животных из воды на сушу. В эмбриогенезе человека он появляется на второй стадии гаструляции сначала как небольшой пузырек, дном которого является первичная эктодерма (эпибласт) зародыша. Стенка пузырька образует *внезародышевую эктодерму*, которая соединяется с *внезародышевой мезодермой*, разрастается и окружает зародыш тонкой полупрозрачной амниотической оболочкой (источник развития его эпителия).

Стенка амниотического пузырька состоит из пласта клеток внезародышевой эктодермы и из внезародышевой мезенхимы, формирует его соединительную ткань.

Амнион быстро увеличивается, и к концу 7-й недели его соединительная ткань входит в контакт с соединительной тканью хориона. При этом эпителий амниона переходит на амниотическую ножку, превращающуюся

базальную мембрану, слой плотной волокнистой соединительной ткани и губчатый слой из рыхлой волокнистой соединительной ткани, связывающий амнион с хорионом. В слое плотной соединительной ткани можно выделить лежащую под базальной мембраной бесклеточную часть и клеточную часть. Последняя состоит из нескольких слоев фибробластов, между которыми находится густая сеть плотно прилежащих друг к другу тонких пучков коллагеновых и ретикулярных волокон, образующих решетку неправильной формы, ориентированную параллельно поверхности оболочки.

Губчатый слой образован рыхлой слизистой соединительной тканью с редкими пучками коллагеновых волокон, являющихся продолжением тех, которые залегают в слое плотной соединительной ткани, связывая амнион с хорионом. Связь эта очень непрочная, и поэтому обе оболочки легко отделить друг от друга. В основном веществе соединительной ткани много гликозаминогликанов.

Желточный мешок

Желточный мешок — наиболее древний в эволюции внезародышевый орган, возникший как орган, депонирующий питательные вещества (желток), необходимые для развития зародыша. У человека он образован внезародышевой энтодермой и внезародышевой мезодермой (мезенхимой). Появившись на 2-й неделе развития у человека, желточный мешок в питании зародыша принимает участие очень недолго, так как с 3-й недели развития устанавливается связь плода с материнским организмом, т.е. гематотрофное питание. Желточный мешок является первым органом, в стенке которого развиваются кровяные островки, формирующие первые клетки крови и первые кровеносные сосуды, обеспечивающие у плода перенос кислорода и питательных веществ.

По мере образования туловищной складки, приподнимающей зародыш над желточным мешком, формируется кишечная трубка, при этом желточный мешок отделяется от тела зародыша. Связь зародыша с желточным мешком остается в виде полого канатика, называемого *желточным стебельком*. В качестве кроветворного органа желточный мешок функционирует до 7—8-й недели, а затем подвергается обратному развитию и остается в составе пупочного канатика в виде узкой трубочки, служащей проводником кровеносных сосудов к плаценте.

Аллантоис

Аллантоис представляет собой небольшой пальцевидный отросток в каудальном отделе зародыша, врастающий в амниотическую ножку. Он является производным желточного мешка и состоит из внезародышевой энтодермы и висцерального листка мезодермы. У человека аллантоис не достигает значительного развития, но его роль в обеспечении питания и дыхания зародыша все же велика, так как по нему к хориону растут сосуды, располагающиеся в пупочном канатике. Проксимальная часть аллантоиса располагается вдоль желточного стебелька, а дистальная, разрастаясь, врастает в щель между амнионом и хорионом. Это орган газообмена и выделения. По сосудам аллантоиса доставляется кислород, а в аллантоис выделя-

ются продукты обмена веществ зародыша. На 2-м месяце эмбриогенеза аллантоис редуцируется и превращается в тяж клеток, который вместе с редуцированным желточным мешком входит в состав пупочного канатика.

Пупочный канатик

Пупочный канатик, или пуповина, представляет собой упругий тяж, соединяющий зародыш (плод) с плацентой. Он покрыт амниотической оболочкой, окружающей слизистую соединительную ткань с кровеносными сосудами (две пупочные артерии и одна вена) и рудиментами желточного мешка и аллантоиса.

Слизистая соединительная ткань, получившая название вартонова студня, обеспечивает упругость канатика, предохраняет пупочные сосуды от сжатия, обеспечивая тем самым непрерывное снабжение эмбриона питательными веществами, кислородом. Наряду с этим она препятствует проникновению вредоносных агентов из плаценты к эмбриону внесосудистым путем и таким образом выполняет защитную функцию.

Иммуноцитохимическими методами установлено, что в кровеносных сосудах пупочного канатика, плаценты и эмбриона существуют гетерогенные гладкие мышечные клетки (ГМК). В венах в отличие от артерий обнаружены десминположительные ГМК. Последние обеспечивают медленные тонические сокращения вен.

Хорион

Хорион, или ворсинчатая оболочка, появляется впервые у млекопитающих, развивается из трофобласта и внезародышевой мезодермы. Первоначально трофобласт представлен слоем клеток, образующих *первичные ворсинки*. Они выделяют протеолитические ферменты, с помощью которых разрушается слизистая оболочка матки и осуществляется имплантация. На 2-й неделе трофобласт приобретает двуслойное строение в связи с формированием в нем внутреннего клеточного слоя (*цитотрофобласт*) и симпластического наружного слоя (*симпластотрофобласт* или *синцитиотрофобласт*), который является производным клеточного слоя. Появляющаяся в эмбриобласте внезародышевая мезодерма (у человека на 2—3-й неделе развития) подрастает к трофобласту и образует вместе с ним *вторичные эпителиомезенхимальные ворсинки*. С этого времени трофобласт превращается в *хорион*, или ворсинчатую оболочку (рис. 47).

В начале 3-й недели в ворсинки хориона врастают кровеносные капилляры и формируются *третичные ворсинки*. Это совпадает с началом гематотрофного питания зародыша. Дальнейшее развития хориона связано с двумя процессами — разрушением слизистой оболочки матки вследствие протеолитической активности наружного (симпластического) слоя и развитием *плаценты*.

Плацента

Плацента (детское место) человека относится к типу дискоидальных гемохориальных ворсинчатых плацент (см. рис. 47; рис. 48). Это важный временный орган с многообразными функциями (см. с. 101), которые обеспечивают связь плода с материнским организмом. Вместе с тем

плацента создает барьер между кровью матери и плода. Плацента состоит из двух частей: *зародышевой*, или *плодной* (pars fetalis), и *материнской* (pars materna). Плодная часть представлена ветвистым хорионом и приросшей к нему изнутри амниотической оболочкой, а материнская — видоизмененной слизистой оболочкой матки, отторгающейся при родах (decidua basalis).

Развитие плаценты начинается на 3-й неделе, когда во вторичные ворсины начинают врастать сосуды и образовываться третичные ворсины, и заканчивается к концу 3-го месяца беременности. На 6—8-й неделе вокруг сосудов дифференцируются элементы соединительной ткани. В дифференцировке фибробластов и синтезе ими коллагена важную роль играют витамины А и С, без достаточного поступления которых в организм беременной женщины нарушается прочность связи зародыша с материнским организмом и создается угроза самопроизвольного аборта.

В основном веществе соединительной ткани хориона содержится значительное количество гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, с которыми связана регуляция проницаемости плаценты.

При развитии плаценты происходят разрушение слизистой оболочки матки, обусловленное протеолитической активностью хориона, и смена гистиотрофного питания на гематотрофное. Это означает, что ворсины хориона омываются кровью матери, излившейся из разрушенных сосудов эндометрия в лакуны. Однако кровь матери и плода в нормальных условиях никогда не смешивается.

Гематохориальный барьер, разделяющий оба кровотока, состоит из эндотелия сосудов плода, окружающей сосуды соединительной ткани, эпителия хориальных ворсин (цитотрофобласт и симпластотрофобласт), а кроме того, из фибриноида, который местами покрывает ворсины снаружи.

Зародышевая, или плодная, часть плаценты к концу 3-го месяца представлена ветвящейся хориальной пластинкой, состоящей из волокнистой (коллагеновой) соединительной ткани, покрытой цито- и симпластотрофобластом (многоядерная структура, покрывающая редуцирующийся цитотрофобласт). Ветвящиеся ворсины хориона (стволовые, якорные) хорошо развиты лишь со стороны, обращенной к миометрию. Здесь они про-



Рис. 48. Плацента гемохориального типа. Динамика развития ворсин хориона.

А — строение плаценты (стрелками указана циркуляция крови в сосудах и в одной из лакун, где удалена ворсинка): 1 — эпителий амниона; 2 — хориальная пластинка; 3 — ворсинка; 4 — фибриноид; 5 — желточный мешок; 6 — пупочный канатик; 7 — перегородка плаценты; 8 — лакуна; 9 — спиральная артерия; 10 — базальный слой эндометрия; 11 — миометрий;
Б — строение первичной ворсины трофобласта (1-я неделя);
В — строение вторичной эпителиально-мезенхимальной ворсины хориона (2-я неделя);
Г — строение третичной ворсины хориона — эпителиально-мезенхимальной с кровеносными сосудами (3-я неделя);
Д — строение ворсины хориона (3-й месяц);
Е — строение ворсин хориона (9-й месяц): 1 — межворсинчатое пространство; 2 — микроворсинки; 3 — симпластотрофобласт; 4 — ядра симпластотрофобласта; 5 — цитотрофобласт; 6 — ядро цитотрофобласта; 7 — базальная мембрана; 8 — межклеточное пространство; 9 — фибробласт; 10 — макрофаги (клетки Кащенко—Гофбауэра); 11 — эндотелиоцит; 12 — просвет кровеносного сосуда; 13 — эритроцит; 14 — базальная мембрана гемокапилляра (по Э. М. Швирсту).

зуются заполненные материнской кровью *лакуны*, в которые свободно свисают ворсины хориона.

Глубокие неразрушенные части отпадающей оболочки вместе с трофобластом образуют *базальную пластинку*.

Базальный слой эндометрия (lamina basalis) — соединительная ткань слизистой оболочки матки, содержащая *децидуальные клетки*. Эти крупные, богатые гликогеном клетки соединительной ткани расположены в глубоких слоях слизистой оболочки матки. Они имеют четкие границы, округлые ядра и оксифильную цитоплазму. В течение 2-го месяца беременности децидуальные клетки значительно укрупняются. В их цитоплазме, кроме гликогена, выявляются липиды, глюкоза, витамин С, железо, неспецифические эстеразы, дегидрогеназа янтарной и молочной кислот. В базальной пластинке, чаще в месте прикрепления ворсин к материнской части плаценты, встречаются скопления клеток периферического цитотрофобласта. Они напоминают децидуальные клетки, но отличаются более интенсивной базофилией цитоплазмы. Аморфная субстанция (фибриноид Рора) находится на поверхности базальной пластинки, обращенной к хориальным ворсинам. Фибриноид играет существенную роль в обеспечении иммунологического гомеостаза в системе мать — плод.

Часть основной отпадающей оболочки, расположенной на границе ветвистого и гладкого хориона, т.е. по краю плацентарного диска, при развитии плаценты не разрушается. Плотно прирастая к хориону, она образует *замыкающую пластинку*, препятствующую истечению крови из лакун плаценты.

Кровь в лакунах непрерывно циркулирует. Она поступает из маточных артерий, входящих сюда из мышечной оболочки матки. Эти артерии идут по плацентарным перегородкам и открываются в лакуны. Материнская кровь оттекает от плаценты по венам, берущим начало от лакун крупными отверстиями.

Формирование плаценты заканчивается в конце 3-го месяца беременности. Плацента обеспечивает питание, тканевое дыхание, рост, регуляцию образовавшихся к этому времени зачатков органов плода, а также его защиту.

Функции плаценты. Основные функции плаценты: 1) дыхательная, 2) транспорт питательных веществ, воды, электролитов и иммуноглобулинов, 3) выделительная, 4) эндокринная, 5) участие в регуляции сокращения миометрия.

Дыхание плода обеспечивается за счет кислорода, присоединенного к гемоглобину материнской крови, который путем диффузии поступает через плаценту в кровь плода, где он соединяется с фетальным гемоглобином (HbF). Связанная с фетальным гемоглобином CO_2 в крови плода также диффундирует через плаценту, поступает в кровь матери, где соединяется с материнским гемоглобином.

Транспорт всех питательных веществ, необходимых для развития плода (глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты, нуклеотиды, витамины, минеральные вещества), происходит из крови матери через плаценту в кровь плода, и, наоборот, из крови плода в кровь матери поступают продукты обмена веществ, выводимые из его организма (выделительная функция). Электролиты и вода проходят через плаценту путем диффузии и с помощью пиноцитоза.

В транспорте иммуноглобулинов (Ig) участвуют пиноцитозные везикулы симпластотрофобласта. Поступивший в кровь плода Ig пассивно иммунизирует его от возможного действия бактериальных антигенов, которые могут поступать при заболеваниях матери. После рождения материнский Ig разрушается и заменяется вновь синтезируемым Ig в организме ребенка при действии на него бактериальных антигенов. Через плаценту в околоплодные воды проникают Ig класса G и A (IgG, IgA).

Эндокринная функция является одной из важных, так как плацента обладает способностью синтезировать и секретировать ряд гормонов, обеспечивающих взаимодействие зародыша и материнского организма на протяжении всей беременности. Местом продукции плацентарных гормонов являются цитотрофобласт и особенно симпластотрофобласт, а также децидуальные клетки.

Одним из первых плацента синтезирует хорионический гонадотропин, концентрация которого быстро нарастает на 2—3-й неделе беременности, достигая максимума на 8—10-й неделе, причем в крови плода она в 10—20 раз выше, чем в крови матери. Гормон стимулирует образование адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза, усиливает секрецию кортикостероидов.

Большое значение в развитии беременности имеет плацентарный лактоген, который обладает активностью пролактина и лютеотропного гормона гипофиза. Он поддерживает стероидогенез в желтом теле яичника в первые 3 мес беременности, а также принимает участие в метаболизме углеводов и белков. Концентрация его в крови матери прогрессивно нарастает на 3—4-м месяце беременности и в дальнейшем продолжает увеличиваться, достигая максимума к 9-му месяцу. Этот гормон совместно с пролактином гипофиза матери и плода играет определенную роль в продукции легочного сурфактанта и фетоплацентарной осморегуляции. Высокая концентрация его обнаруживается в околоплодных водах (в 10—100 раз больше, чем в крови матери).

В хорионе, а также в децидуальной оболочке синтезируются прогестерон и прегнандиол.

Прогестерон (вырабатываемый сначала желтым телом в яичнике, а с 5—6-й недели в плаценте) подавляет сокращения матки, стимулирует ее рост, оказывает иммунодепрессивное действие, подавляя реакцию отторжения плода. Около $^3/_4$ прогестерона в организме матери метаболизируется и трансформируется в эстрогены, а часть выделяется с мочой.

Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) вырабатываются в симпластотрофобласте ворсин плаценты (хориона) в середине беременности, а к концу беременности их активность усиливается в 10 раз. Они вызывают гиперплазию и гипертрофию матки.

Кроме того, в плаценте синтезируются меланоцитостимулирующий и адренокортикотропный гормоны, соматостатин и др.

В плаценте содержатся полиамины (спермин, спермидин), влияющие на усиление синтеза РНК в гладких мышечных клетках миометрия, а также на разрушающие их оксидазы. Важную роль играют аминооксидазы (гистаминаза, моноаминоксидаза), разрушающие биогенные амины — гистамин, серотонин, тирамин. Во время беременности их активность возрастает, что способствует разрушению биогенных аминов и падению концентрации последних в плаценте, миометрии и крови матери.

Во время родов гистамин и серотонин являются наряду с катехоламинами (норадреналин, адреналин) стимуляторами сократительной деятельности гладких мышечных клеток (ГМК) матки, и к концу беременности их концентрация значительно возрастает в связи с резким падением (в 2 раза) активности аминооксидаз (гистаминаза и др.).

При слабой родовой деятельности отмечается усиление активности аминооксидаз, например гистаминазы (в 5 раз).

Нормальная плацента не является абсолютным барьером для белков. В частности, α-фетопротеин в конце 3-го месяца беременности проникает в небольшом количестве (около 10 %) из плода в кровь матери, но на этот антиген материнский организм не отвечает отторжением, так как во время беременности уменьшается цитотоксичность материнских лимфоцитов.

Плацента препятствует прохождению ряда материнских клеток и цитотоксических антител к плоду. Главную роль в этом играет фибриноид, покрывающий трофобласт при его частичном повреждении. Это предотвращает поступление в межворсинчатое пространство плацентарных и плодовых антигенов, а также ослабляет гуморальную и клеточную «атаку» матери против зародыша.

В заключение отметим основные особенности ранних стадий развития зародыша человека: 1) асинхронный тип полного дробления и образование «светлых» и «темных» бластомеров; 2) раннее обособление и формирование внезародышевых органов; 3) раннее образование амниотического пузырька и отсутствие амниотических складок; 4) наличие в стадии гаструляции двух механизмов — деламинации и иммиграции, в течение которых происходит также развитие провизорных органов; 5) интерстициальный тип имплантации; 6) сильное развитие амниона, хориона, плаценты и слабое развитие желточного мешка и аллантоиса.

Система мать — плод

Система мать — плод возникает в процессе беременности и включает в себя две подсистемы — организм матери и организм плода, а также плаценту, являющуюся связующим звеном между ними.

Взаимодействие между организмом матери и организмом плода обеспечивается прежде всего нейрогуморальными механизмами. При этом в обеих подсистемах различают следующие механизмы: рецепторные, воспринимающие информацию, регуляторные, осуществляющие ее переработку, и исполнительные.

Рецепторные механизмы организма матери расположены в матке в виде чувствительных нервных окончаний, которые первыми воспринимают информацию о состоянии развивающегося плода. В эндометрии находятся хемо-, механо- и терморецепторы, а в кровеносных сосудах — барорецепторы. Рецепторные нервные окончания свободного типа особенно многочисленны в стенках маточной вены и в децидуальной оболочке в области прикрепления плаценты. Раздражение рецепторов матки вызывает изменения интенсивности дыхания, кровяного давления в организме матери, что обеспечивает нормальные условия для развивающегося плода.

Регуляторные механизмы организма матери включают отделы ЦНС (височная доля мозга, гипоталамус, мезэнцефальный отдел ретикулярной формации), а также гипоталамо-эндокринную систему. Важную регуляторную функцию выполняют гормоны: половые, тироксин, кортикостероиды, инсулин и др. Так, во время беременности происходят усиление активности коры надпочечников матери и повышение выработки кортикостероидов, которые участвуют в регуляции мета-

болизма плода. В плаценте вырабатывается хорионический гонадотропин, стимулирующий образование АКТГ гипофиза, который активизирует деятельность коры надпочечников и усиливает секрецию кортикостероидов.

Регуляторные нейроэндокринные аппараты матери обеспечивают сохранение беременности, необходимый уровень функционирования сердца, сосудов, кроветворных органов, печени и оптимальный уровень обмена веществ, газов в зависимости от потребностей плода.

Рецепторные механизмы организма плода воспринимают сигналы об изменениях организма матери или собственного гомеостаза. Они обнаружены в стенках пупочных артерий и вены, в устьях печеночных вен, в коже и кишечнике плода. Раздражение этих рецепторов приводит к изменению частоты сердцебиения плода, скорости кровотока в его сосудах, влияет на содержание сахара в крови и т. д.

Регуляторные нейрогуморальные механизмы организма плода формируются в процессе развития. Первые двигательные реакции у плода появляются на 2—3-м месяце развития, что свидетельствует о созревании нервных центров. Механизмы, регулирующие газовый гомеостаз, формируются в конце II триместра эмбриогенеза. Начало функционирования центральной эндокринной железы — гипофиза — отмечается на 3-м месяце развития. Синтез кортикостероидов в надпочечниках плода начинается со второй половины беременности и увеличивается с его ростом. У плода усилен синтез инсулина, который необходим для обеспечения его роста, связанного с углеводным и энергетическим обменом.

Действие нейрогуморальных регуляторных систем плода направлено на исполнительные механизмы — органы плода, обеспечивающие изменение интенсивности дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, мышечной активности и т.д. и на механизмы, определяющие изменение уровня газообмена, обмена веществ, терморегуляции и других функций.

В обеспечении связей в системе мать — плод особо важную роль играет плацента, которая способна не только аккумулировать, но и синтезировать вещества, необходимые для развития плода. Плацента выполняет эндокринные функции, вырабатывая ряд гормонов: прогестерон, эстроген, хорионический гонадотропин (ХГ), плацентарный лактоген и др. Через плаценту между матерью и плодом осуществляются гуморальные и нервные связи.

Существуют также экстраплацентарные гуморальные связи через плодные оболочки и амниотическую жидкость.

Гуморальный канал связи — самый обширный и информативный. Через него происходит поступление кислорода и углекислого газа, белков, углеводов, витаминов, электролитов, гормонов, антител и др. (рис. 51). В норме чужеродные вещества не проникают из организма матери через плаценту. Они могут начать проникать лишь в условиях патологии, когда нарушена барьерная функция плаценты. Важным компонентом гуморальных связей являются иммунологические связи, обеспечивающие поддержание иммунного гомеостаза в системе мать — плод.

Несмотря на то что организмы матери и плода генетически чужеродны по составу белков, иммунологического конфликта обычно не происходит. Это обеспечивается рядом механизмов, среди которых существенное значение имеют следующие: 1) синтезируемые симпластотрофобластом белки, тормозящие иммунный ответ материнского организма; 2) хориональный гонадотропин и плацентарный лактоген, находящиеся в высокой концентрации на поверхности симпластотрофобласта; 3) иммуномаскирующее действие гликопротеидов перицеллюлярного фибриноида плаценты, заряженного так же, как и лимфоциты омывающей крови, отрицательно; 4) про-

Критические периоды развития

В ходе онтогенеза, особенно эмбриогенеза, отмечаются периоды более высокой чувствительности развивающихся половых клеток (в период прогенеза) и зародыша (в период эмбриогенеза). Впервые на это обратил внимание австралийский врач Норман Грегг (1944). Российский эмбриолог П. Г. Светлов (1960) сформулировал теорию критических периодов развития и проверил ее экспериментально. Сущность этой теории заключается в утверждении общего положения, что каждый этап развития зародыша в целом и его отдельных органов начинается относительно коротким периодом качественно новой перестройки, сопровождающейся детерминацией, пролиферацией и дифференцировкой клеток. В это время эмбрион наиболее восприимчив к повреждающим воздействиям различной природы (рентгеновское облучение, лекарственные средства и др.). Такими периодами в прогенезе являются спермио- и овогенез (мейоз), а в эмбриогенезе — оплодотворение, имплантация (во время которой происходят гаструляция), дифференцировка зародышевых листков и закладка органов, период плацентации (окончательного созревания и формирования плаценты), становление многих функциональных систем, рождение.

Среди развивающихся органов и систем человека особое место принадлежит головному мозгу, который на ранних стадиях выступает в роли первичного организатора дифференцировки окружающих тканевых и органных зачатков (в частности, органов чувств), а позднее отличается интенсивным размножением клеток (примерно 20 000 в минуту), что требует оптимальных условий трофики.

Повреждающими экзогенными факторами в критические периоды могут быть химические вещества, в том числе многие лекарственные, ионизирующее облучение (например, рентгеновское в диагностических дозах), гипоксия, голодание, наркотики, никотин, вирусы и др.

Химические вещества и лекарства, проникающие через плацентарный барьер, особенно опасны для зародыша в первые 3 мес беременности, так как они не метаболизируются и накапливаются в повышенных концентрациях в тканях и органах зародыша. Наркотики нарушают развитие головного мозга. Голодание, вирусы вызывают пороки развития и даже внутриутробную гибель.

Итак, в онтогенезе человека выделяют несколько критических периодов развития: в прогенезе, эмбриогенезе и постнатальной жизни. К ним относятся: 1) развитие половых клеток — овогенез и сперматогенез; 2) оплодотворение; 3) имплантация (7—8-е сутки эмбриогенеза); 4) развитие осевых зачатков органов и формирование плаценты (3—8-я неделя развития); 5) стадия усиленного роста головного мозга (15—20-я неделя); 6) формирование основных функциональных систем организма и дифференцировка полового аппарата (20—24-я неделя); 7) рождение; 8) период новорожденности (до 1 года); 9) половое созревание (11—16 лет).

Глава VI
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

Эпителиальные ткани — это совокупность дифферонов полярно дифференцированных клеток, тесно расположенных в виде пласта на базальной мембране, на границе с внешней или внутренней средой, а также образующих большинство желез организма. Различают поверхностные (покровные и выстилающие) и железистые эпителии.

Поверхностные эпителии — это пограничные ткани, располагающиеся на поверхности тела (покровные), слизистых оболочках внутренних органов (желудка, кишечника, мочевого пузыря и др.) и вторичных полостей тела (выстилающие). Они отделяют организм и его органы от окружающей их среды и участвуют в обмене веществ между ними, осуществляя функции поглощения веществ (всасывание) и выделения продуктов обмена (экскреция). Например, через кишечный эпителий всасываются в кровь и лимфу продукты переваривания пищи, которые служат источником энергии и строительным материалом для организма, а через почечный эпителий выделяется ряд продуктов азотистого обмена, являющихся шлаками. Кроме этих функций, покровный эпителий выполняет важную защитную функцию, предохраняя подлежащие ткани организма от различных внешних воздействий — химических, механических, инфекционных и др. Например, кожный эпителий является мощным барьером для микроорганизмов и многих ядов. Наконец, эпителий, покрывающий внутренние органы, создает условия для их подвижности, например для сокращения сердца, экскурсии легких и т. д.

Железистый эпителий, образующий многие железы, осуществляет секреторную функцию, т.е. синтезирует и выделяет специфические продукты — секреты, которые используются в процессах, протекающих в организме. Например, секрет поджелудочной железы участвует в переваривании белков, жиров и углеводов в тонкой кишке, секреты эндокринных желез — *гормоны* — регулируют многие процессы (роста, обмена веществ и др.).

Источники развития эпителиальных тканей. Эпителии развиваются из всех трех зародышевых листков, начиная с 3—4-й недели эмбрионального развития человека. В зависимости от эмбрионального источника различают эпителии эктодермального, мезодермального и энтодермального происхождения.

Родственные виды эпителиев, развивающиеся из одного зародышевого листка, в условиях патологии могут подвергаться *метаплазии*, т.е. переходить из одного вида в другой, например в дыхательных путях эктодер-

мальный эпителий при хронических бронхитах из однослойного реснитчатого может превратиться в многослойный плоский, который в норме характерен для ротовой полости и имеет также эктодермальное происхождение.

Поверхностные эпителии

Строение

Эпителии участвуют в построении многих органов, в связи с чем обнаруживают большое разнообразие морфофизиологических свойств. Некоторые из них являются общими, позволяющими отличать эпителии от других тканей организма[1]. Имеется 5 основных особенностей эпителиев.

Эпителии представляют собой *пласты клеток — эпителиоцитов* (рис. 52), которые имеют неодинаковую форму и строение в различных видах эпителия.

Между клетками, составляющими эпителиальный пласт, почти нет межклеточного вещества, и клетки тесно связаны друг с другом с помощью различных контактов — *десмосом, промежуточных, щелевых и плотных соединений.*

Эпителии располагаются на *базальных мембранах* (пластинках), которые образуются в результате деятельности как клеток эпителия, так и подлежащей соединительной ткани. Базальная мембрана имеет толщину около 1 мкм и состоит из подэпителиальной электронно-прозрачной светлой пластинки (lamina lucida) толщиной 20—40 нм и темной пластинки (lamina densa) толщиной 20—60 нм (рис. 53). Светлая пластинка включает аморфное вещество, относительно бедное белками, но богатое ионами кальция. Темная пластинка имеет богатый белками аморфный матрикс, в который впаяны фибриллярные структуры (коллаген IV типа), обеспечивающие механическую прочность мембраны. В ее аморфном веществе содержатся сложные белки — гликопротеины, протеогликаны и углеводы (полисахариды) — гликозаминогликаны. Гликопротеины — *фибронектин* и *ламинин* — выполняют роль адгезивного субстрата, с помощью которого к мембране прикрепляются эпителиоциты. Важную роль при этом играют ионы кальция, обеспечивающие связь между адгезивными молекулами гликопротеинов базальной мембраны и полудесмосом эпителиоцитов. Кроме того, гликопротеины индуцируют пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов при регенерации эпителия. Протеогликаны и гликозаминогликаны создают упругость мембраны и характерный для нее отрицательный заряд, от которого зависит ее избирательная проницаемость для веществ, а также способность накапливать в условиях патологии многие ядовитые вещества (токсины), сосудоактивные амины и комплексы из антигенов и антител.

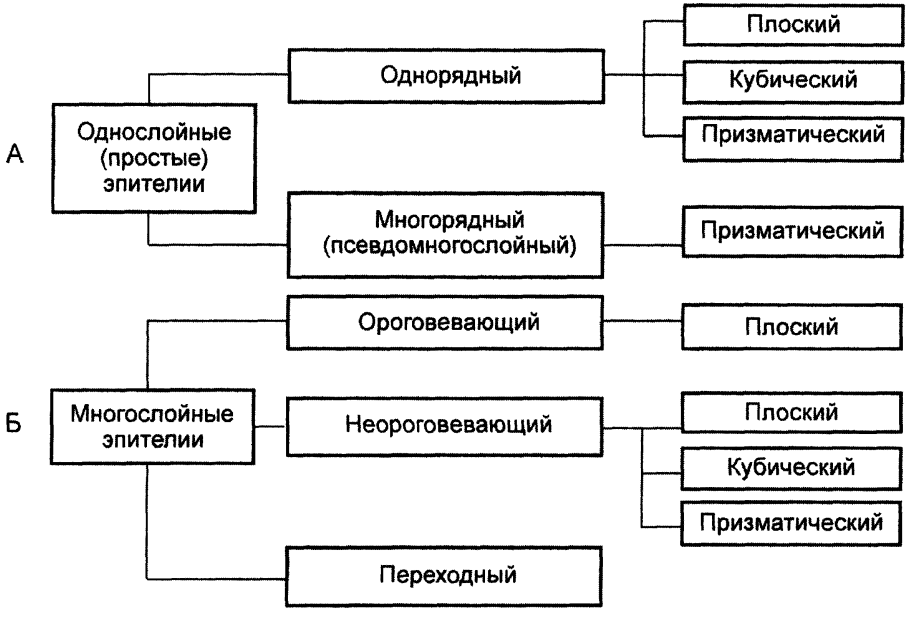
Особенно прочно клетки эпителия связаны с базальной мембраной в области гемидесмосом (полудесмосом). Здесь от плазмолеммы эпителиоцитов через светлую пластинку к темной пластинке базальной мембраны проходят «якорные» филаменты. В этой же области, но со стороны подлежащей соединительной ткани в темную

---

[1] Цитохимическим маркером эпителиоцитов является белок цитокератин, образующий промежуточные филаменты. В различных видах эпителиев он имеет различные молекулярные формы. Известно более 20 форм этого белка. Иммуногистохимическое выявление этих форм цитокератина позволяет определить принадлежность исследуемого материала к тому или иному типу эпителиев, что имеет важное значение в диагностике опухолей.

Схема 2

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ЭПИТЕЛИЕВ



плоский, хотя нижние слои его состоят из клеток призматической и крылатой формы.

Однослойный эпителий может быть однорядным и многорядным. У *однорядного* эпителия все клетки имеют одинаковую форму — плоскую, кубическую или призматическую, их ядра лежат на одном уровне, т.е. в один ряд. Такой эпителий называют еще *изоморфным* (от греч. isos — равный). Однослойный эпителий, имеющий клетки различной формы и высоты, ядра которых лежат на разных уровнях, т.е. в несколько рядов, носит название *многорядного*, или *псевдомногослойного* (анизоморфного).

Многослойный эпителий бывает ороговевающим, неороговевающим и переходным. Эпителий, в котором протекают процессы ороговения, связанные с дифференцировкой клеток верхних слоев в плоские роговые чешуйки, называют *многослойным плоским ороговевающим*. При отсутствии ороговения эпителий является *многослойным плоским неороговевающим*.

Переходный эпителий выстилает органы, подверженные сильному растяжению, — мочевой пузырь, мочеточники и др. При изменении объема органа толщина и строение эпителия также изменяются.

Наряду с морфологической классификацией используется *онтофилогенетическая классификация*, созданная российским гистологом Н.Г.Хлопиным. В основе ее лежат особенности развития эпителиев из тканевых зачатков. Она включает эпидермальный (кожный), энтеродермальный (кишечный), целонефродермальный, эпендимоглиальный и ангиодермальный типы эпителиев.

Эпидермальный тип эпителия образуется из эктодермы, имеет многослойное или многорядное строение, приспособлен к выполнению прежде всего защитной функции (например, многослойный плоский ороговевающий эпителий кожи).

Энтеродермальный тип эпителия развивается из энтодермы, является по строению однослойным призматическим, осуществляет процессы всасывания веществ (например, однослойный каемчатый эпителий тонкой кишки), выполняет железистую функцию (например, однослойный эпителий желудка).

Целонефродермальный тип эпителия развивается из мезодермы, по строению однослойный, плоский, кубический или призматический; выполняет главным образом барьерную или экскреторную функцию (например, плоский эпителий серозных оболочек — мезотелий, кубический и призматический эпителии в мочевых канальцах почек).

Эпендимоглиальный тип представлен специальным эпителием, выстилающим, например, полости мозга. Источником его образования является нервная трубка.

К **ангиодермальному типу** эпителия относят эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов, имеющую мезенхимное происхождение. По строению эндотелий подобен однослойным плоским эпителиям. Его принадлежность к эпителиальным тканям является спорной. Многие авторы относят эндотелий к соединительной ткани, с которой он связан общим эмбриональным источником развития — мезенхимой.

Однослойные эпителии

Однорядные эпителии

Однослойный плоский эпителий (epithelium simplex squamosum) представлен в организме мезотелием и, по некоторым данным, эндотелием[1].

Мезотелий (mesothelium) покрывает серозные оболочки (листки плевры, висцеральную и париетальную брюшину, околосердечную сумку и др.). Клетки мезотелия — *мезотелиоциты* плоские, имеют полигональную форму и неровные края (рис. 54, А). В той части, где в них располагается ядро, клетки более «толстые». Некоторые из них содержат не одно, а два или даже три ядра. На свободной поверхности клетки имеются микроворсинки. Через мезотелий происходят выделение и всасывание серозной жидкости. Благодаря его гладкой поверхности легко осуществляется скольжение внутренних органов. Мезотелий препятствует образованию соединительнотканных спаек между органами брюшной и грудной полостей, развитие которых возможно при нарушении его целостности.

Эндотелий (endothelium) выстилает кровеносные и лимфатические сосуды, а также камеры сердца. Он представляет собой пласт плоских клеток — *эндотелиоцитов*, лежащих в один слой на базальной мембране. Эндотелиоциты отличаются относительной бедностью органелл и присутствием в цитоплазме пиноцитозных везикул.

---

[1] Ряд авторов считают эндотелий соединительной тканью.

кислую реакцию и ферменты, расщепляющие белки. Меньшая часть клеток эпителия, расположенных в желудочных ямочках — мелких углублениях в стенке желудка, представляет собой камбиальные эпителиоциты, способные делиться и дифференцироваться в железистые эпителиоциты. За счет ямочных клеток каждые 5 сут происходит полное обновление эпителия желудка — его физиологическая регенерация.

В тонкой кишке эпителий *однослойный призматический каемчатый*, активно участвующий в пищеварении, т.е. в расщеплении пищи до конечных продуктов и всасывании их в кровь и лимфу. Он покрывает в кишке поверхность ворсинок и образует стенку кишечных желез — крипт. Эпителий ворсинок в основном состоит из каемчатых эпителиоцитов, среди которых располагаются бокаловидные клетки. Каемка эпителиоцитов (щеточная) образована многочисленными микроворсинками, покрытыми гликокаликсом. В нем и мембране микроворсинок находятся ансамбли ферментов, которые осуществляют мембранное пищеварение — расщепление (гидролиз) веществ пищи до конечных продуктов и всасывание их (транспорт через мембрану и цитоплазму эпителиоцитов) в кровеносные и лимфатические капилляры подлежащей соединительной ткани. В той части эпителия, который выстилает крипты кишки, различают *бескаемчатые призматические эпителиоциты, бокаловидные клетки*, а также *эндокринные клетки* и *апикально-зернистые клетки Панета*. Бескаемчатые эпителиоциты крипт являются камбиальными клетками кишечного эпителия, способными к пролиферации (размножению) и дифференцировке в каемчатые, бокаловидные и в клетки Панета. Благодаря камбиальным клеткам каемчатые эпителиоциты ворсинок полностью обновляются (регенерируют) в течение 5—6 сут. Бокаловидные клетки выделяют слизь на поверхность эпителия. Слизь защищает его и подлежащие ткани от механических, химических и инфекционных воздействий, а также участвует в пристеночном пищеварении, т.е. в расщеплении белков, жиров и углеводов пищи с помощью адсорбированных в ней ферментов до промежуточных продуктов. Эндокринные (базально-зернистые) клетки нескольких видов (EC, D, S и др.) секретируют в кровь гормоны, которые осуществляют местную регуляцию функции органов пищеварительного аппарата. Клетки Панета (апикально-зернистые) вырабатывают лизоцим — бактерицидное вещество.

Многорядные эпителии

Многорядные (псевдомногослойные) эпителии (epithelium pseudostratificatum) выстилают воздухоносные пути — носовую полость, трахею, бронхи, а также ряд других органов. В воздухоносных путях многорядный эпителий является *реснитчатым*. В нем различают *реснитчатые, вставочные, базальные* и *слизистые* (бокаловидные) *клетки* (рис. 55), а также *эндокринные* клетки.

Базальные клетки низкие, лежат на базальной мембране в глубине эпителиального пласта. Они относятся к камбиальным клеткам, которые делятся и дифференцируются в ресничные и бокаловидные клетки, участвуя, таким образом, в регенерации эпителия.

Реснитчатые (мерцательные) клетки высокие, призматической формы. Их апикальная поверхность покрыта ресничками. В воздухоносных путях они с помощью сгибательных движений очищают вдыхаемый вздух от частиц пыли, выталкивая их в полость носа, а из нее во внешнюю среду. Бокаловидные клетки секретируют на поверхность эпителия слизь (муцины), которая защищает его от механических, инфекционных и других воздействий. В эпителии также присутствует несколько видов эндокринных клеток (EC, D, P), гормоны которых осуществляют местную регуляцию мышечной ткани воздухоносных путей. Все эти виды клеток имеют разную форму и размеры, поэтому их ядра располагаются на разных уровнях эпителиального

Зернистый слой состоит из уплощенных кератиноцитов, в цитоплазме которых содержатся крупные базофильные гранулы, получившие название *кератогиалиновых*. Они включают промежуточные филаменты (кератин) и синтезируемый в кератиноцитах этого слоя белок — филаггрин, а также вещества, образующиеся в результате начинающегося здесь распада органелл и ядер под влиянием гидролитических ферментов. Кроме того, в зернистых кератиноцитах синтезируется еще один специфический белок — кератолинин, укрепляющий плазмолемму клеток.

Блестящий слой выявляется только в сильно ороговевающих участках эпидермиса (на ладонях и подошвах). Он образован плоскими кератиноцитами. В них отсутствуют ядра и органеллы. Под плазмолеммой располагается электронно-плотный слой из белка кератолинина, придающего ей прочность и защищающего от разрушительного действия гидролитических ферментов. Кератогиалиновые гранулы сливаются, и внутренняя часть клеток заполняется светопреломляющей массой из кератиновых фибрилл, склеенных аморфным матриксом, содержащим филаггрин.

Роговой слой очень мощный в коже пальцев, ладоней, подошв и относительно тонкий в остальных участках кожи. Он состоит из плоских многоугольной формы кератиноцитов — роговых чешуек, имеющих толстую оболочку с кератолинином и заполненных кератиновыми фибриллами, упакованными в аморфном матриксе, состоящем из другого вида кератина. Филаггрин при этом распадается на аминокислоты, которые входят в состав кератина фибрилл. Между чешуйками находится цементирующее вещество — продукт кератиносом, богатый липидами (церамидами и др.) и поэтому обладающий гидроизолирующим свойством. Самые наружные роговые чешуйки утрачивают связь друг с другом и постоянно отпадают с поверхности эпителия. На смену им приходят новые — вследствие размножения, дифференцировки и перемещения клеток из нижележащих слоев. Благодаря этим процессам, составляющим физиологическую регенерацию, в эпидермисе полностью обновляется состав кератиноцитов через каждые 3—4 нед. Значение процесса кератинизации (ороговения) в эпидермисе заключается в том, что образующийся при этом роговой слой обладает устойчивостью к механическим и химическим воздействиям, плохой теплопроводимостью и непроницаемостью для воды и многих водорастворимых ядовитых веществ.

Переходный эпителий (epithelium transitionale). Этот вид многослойного эпителия типичен для мочеотводящих органов — лоханок почек, мочеточников, мочевого пузыря, стенки которых подвержены значительному растяжению при заполнении мочой. В нем различают несколько слоев клеток — базальный, промежуточный, поверхностный (рис. 59, А, Б).

Базальный слой образован мелкими почти округлыми (темными) камбиальными клетками. В *промежуточном слое* располагаются клетки полигональной формы. *Поверхностный слой* состоит из очень крупных, нередко двух- и трехъядерных клеток, имеющих куполообразную или уплощенную форму в зависимости от состояния стенки органа. При растяжении стенки вследствие заполнения органа мочой эпителий становится более тонким и его поверхностные клетки уплощаются. Во время сокращения стенки органа толщина эпителиального пласта резко возрастает. При этом некоторые клетки в промежуточном слое «выдавливаются» кверху и принимают грушевидную форму, а расположенные над ними поверхностные клетки — куполо-

Большинство гландулоцитов отличаются наличием секреторных включений в цитоплазме, развитыми эндоплазматической сетью и аппаратом Гольджи, полярным расположением органелл и секреторных гранул.

Гландулоциты лежат на базальной мембране. Форма их весьма разнообразна и меняется в зависимости от фазы секреции. Ядра бывают обычно крупными, часто неправильной формы. В цитоплазме гландулоцитов, которые вырабатывают секреты белкового характера (например, пищеварительные ферменты), хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть. В клетках, синтезирующих небелковые секреты (липиды, стероиды), выражена агранулярная эндоплазматическая сеть. Аппарат Гольджи обширный. Его форма и расположение в клетке меняются в зависимости от фазы секреторного процесса. Митохондрии, как правило, многочисленны. Они накапливаются в местах наибольшей активности клеток, т.е. там, где образуется секрет. В цитоплазме клеток обычно присутствуют секреторные гранулы, размер и строение которых зависят от химического состава секрета. Число их колеблется в связи с фазами секреторного процесса. В цитоплазме некоторых гландулоцитов (например, участвующих в образовании соляной кислоты — HCl в желудке) обнаруживаются *внутриклеточные секреторные канальцы* — глубокие впячивания цитолеммы, покрытые микроворсинками.

Цитолемма имеет различное строение на боковых, базальных и апикальных поверхностях клеток. На боковых поверхностях она образует десмосомы и плотные запирающие контакты. Последние окружают верхушечные (апикальные) части клеток, отделяя, таким образом, межклеточные щели от просвета железы. На базальных поверхностях клеток цитолемма образует небольшое число узких складок, проникающих в цитоплазму. Такие складки особенно хорошо развиты в клетках желез, выделяющих секрет, богатый солями, например в протоковых клетках слюнных желез. Апикальная поверхность клеток покрыта микроворсинками.

В железистых клетках хорошо заметна полярная дифференцировка. Она обусловлена направленностью секреторных процессов, например, при внешней секреции от базальной к апикальной части клеток.

Периодические изменения железистой клетки, связанные с образованием, накоплением, выделением секрета и восстановлением ее для дальнейшей секреции, получили название секреторного цикла.

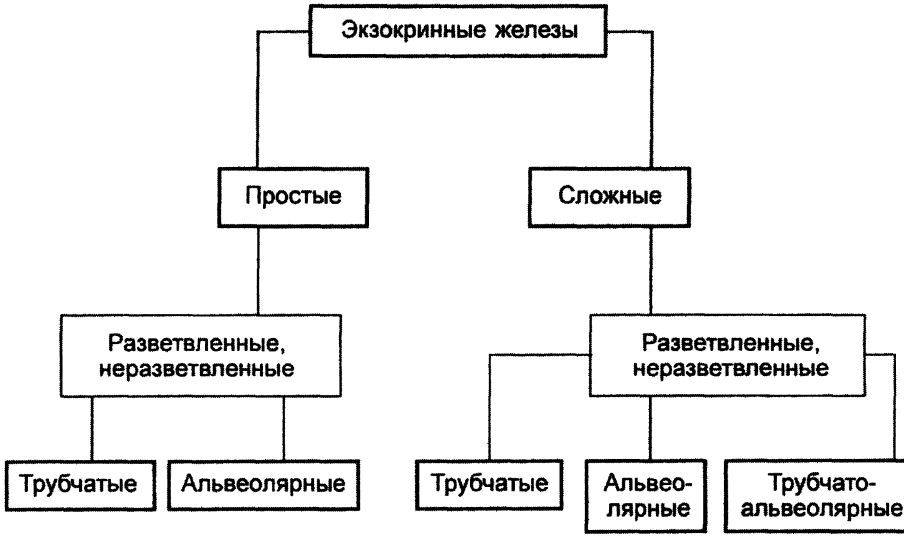
Для образования секрета из крови и лимфы в железистые клетки со стороны базальной поверхности поступают различные неорганические соединения, вода и низкомолекулярные органические вещества: аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты и т.д. Иногда путем пиноцитоза в клетку проникают более крупные молекулы органических веществ, например белки. Из этих продуктов в эндоплазматической сети синтезируются секреты. Они по эндоплазматической сети перемещаются в зону аппарата Гольджи, где постепенно накапливаются, подвергаются химической перестройке и оформляются в виде гранул, которые выделяются из гландулоцитов. Важная роль в перемещении секреторных продуктов в гландулоцитах и их выделении принадлежит элементам цитоскелета — микротрубочкам и микрофиламентам.

Однако разделение секреторного цикла на фазы по существу условно, так как они накладываются друг на друга. Так, синтез секрета и его выделение протекают практически непрерывно, но интенсивность выделения секрета может то усиливаться, то ослабевать. При этом выделение секрета

По строению экзокринные железы подразделяются на следующие виды (см. рис. 61, А, В; схема 3).

Схема 3

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭКЗОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ



Простые железы имеют неветвящийся выводной проток, *сложные железы* — ветвящийся. В него открываются в неразветвленных железах по одному, а в разветвленных железах по нескольку концевых отделов, форма которых может быть в виде трубочки либо мешочка (альвеола) или промежуточного между ними типа.

В некоторых железах, производных эктодермального (многослойного) эпителия, например в слюнных, помимо секреторных клеток, встречаются эпителиальные клетки, обладающие способностью сокращаться, — *миоэпителиальные клетки*. Эти клетки, имеющие отростчатую форму, охватывают концевые отделы. В их цитоплазме присутствуют микрофиламенты, содержащие сократительные белки. Миоэпителиальные клетки при сокращении сдавливают концевые отделы и, следовательно, облегчают выделение из них секрета.

Химический состав секрета может быть различным, в связи с этим экзокринные железы подразделяются на *белковые* (серозные), *слизистые, белково-слизистые* (рис. 62), *сальные, солевые* (потовые, слезные и др.).

В смешанных слюнных железах могут присутствовать два вида секреторных клеток — белковые и слизистые. Они образуют белковые, слизистые и смешанные концевые отделы (белково-слизистые). Чаще всего в состав секреторного продукта входят белковые и слизистые компоненты лишь с преобладанием одного из них.

Регенерация. В железах в связи с их секреторной деятельностью постоянно происходят процессы физиологической регенерации. В мерокриновых и апокриновых железах, в которых находятся долгоживущие клетки, восстановление исходного состояния гландулоцитов после выделения из них

функции отдельных элементов системы возможно лишь с позиций изучения закономерностей, характеризующих систему в целом.

Система крови тесно связана с лимфатической и иммунной системами. Образование иммуноцитов происходит в органах кроветворения, а их циркуляция и рециркуляция — в периферической крови и лимфе.

Кровь и лимфа, являющиеся тканями мезенхимного происхождения, образуют внутреннюю среду организма (вместе с рыхлой соединительной тканью). Они состоят из плазмы (жидкого межклеточного вещества) и взвешенных в ней *форменных элементов*. Обе ткани тесно взаимосвязаны, в них происходит постоянный обмен форменными элементами, а также веществами, находящимися в плазме. Установлен факт рециркуляции лимфоцитов из крови в лимфу и из лимфы в кровь. Все клетки крови развиваются из общей полипотентной стволовой клетки крови (СКК) в эмбриогенезе (эмбриональный гемопоэз) и после рождения (постэмбриональный гемопоэз). Сущность и этапы гемопоэза рассмотрены в специальном разделе ниже.

Кровь

Кровь (sanguis, haima) является циркулирующей по кровеносным сосудам жидкой тканью, состоящей из двух основных компонентов, — плазмы и взвешенных в ней форменных элементов — *эритроцитов, лейкоцитов* и *кровяных пластинок*. Плазма составляет 55—60 % объема крови, а форменные элементы — 40—45 %. Кровь в организме человека составляет 5—9 % массы тела. В среднем в теле человека с массой тела 70 кг содержится около 5—5,5 л крови.

Функции крови. Основными функциями крови являются дыхательная (перенос кислорода из легких во все органы и углекислоты из органов в легкие); трофическая (доставка органам питательных веществ); защитная (обеспечение гуморального и клеточного иммунитета, свертывание крови при травмах); выделительная (удаление и транспортировка в почки продуктов обмена веществ); гомеостатическая (поддержание постоянства внутренней среды организма, в том числе иммунного гомеостаза). Через кровь (и лимфу) транспортируются также гормоны и другие биологически активные вещества. Все это определяет важнейшую роль крови в организме. Потеря более 30 % крови приводит к смерти. Анализ крови в клинической практике является одним из основных в постановке диагноза.

Плазма крови

Плазма крови представляет собой межклеточное вещество жидкой консистенции. Она содержит 90—93 % воды и 7—10 % сухого вещества, в котором около 6,6—8,5 % белков и 1,5—3,5 % других органических и минеральных соединений. К основным белкам плазмы крови относятся *альбумины, глобулины* и *фибриноген*. Антитела выделены из фракции глобулинов. Плазма крови имеет pH около 7,36. Подробное описание химического состава плазмы крови дается в учебниках биохимии и физиологии.

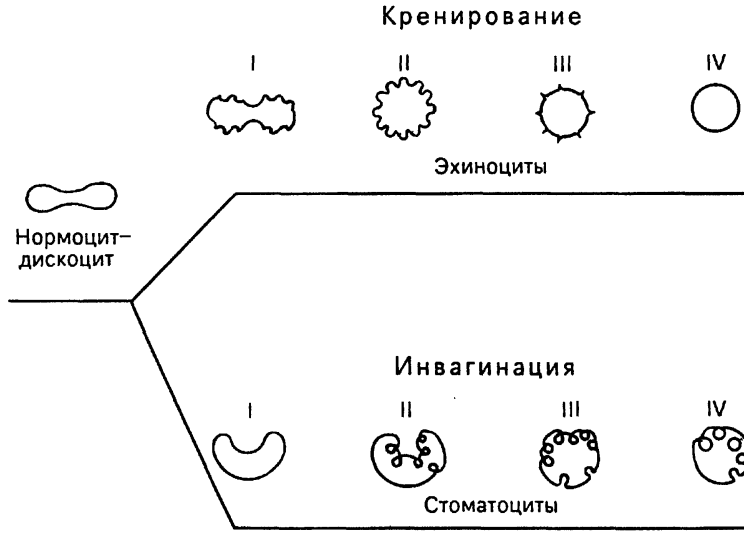


Рис. 65. Изменение формы эритроцитов в процессе старения (схема).
I, II, III, IV — стадии развития эхиноцитов и стоматоцитов (по Т.Фуджии).

людей может варьировать в зависимости от возраста, эмоциональной и мышечной нагрузки, действия экологических факторов и др.

Форма и строение. Популяция эритроцитов неоднородна по форме и размерам. В нормальной крови человека основную массу (80—90 %) составляют эритроциты двояковогнутой формы — *дискоциты*. Кроме того, имеются *планоциты* (с плоской поверхностью) и стареющие формы эритроцитов — шиповидные эритроциты, или *эхиноциты* (~ 6 %), куполообразные, или *стоматоциты* (~ 1—3 %), и шаровидные, или *сфероциты* (~ 1 %) (рис. 64). Процесс старения эритроцитов идет двумя путями — кренированием (образование зубцов на плазмолемме) или путем инвагинации участков плазмолеммы (рис. 65).

При кренировании образуются эхиноциты с различной степенью формирования выростов плазмолеммы, впоследствии отпадающих, при этом формируется эритроцит в виде *микросфероцита*. При инвагинации плазмолеммы эритроцита образуются стоматоциты, конечной стадией которых также является *микросфероцит*.

Одним из проявлений процессов старения эритроцитов является их гемолиз, сопровождающийся выхождением гемоглобина; при этом в крови обнаруживаются «тени» (оболочки) эритроцитов (рис. 66). Обязательной составной частью популяции эритроцитов являются их молодые формы (1—5 %), называемые *ретикулоцитами*, или *полихроматофильными эритроцитами*. В них сохраняются рибосомы и эндоплазматическая сеть, формирующие зернистые и сетчатые структуры (substantia granulofilamentosa), которые выявляются при специальной суправитальной окраске (рис. 67). При обычной гематологической окраске азур II-эозином они в отличие от основной массы эритроцитов, окрашивающихся в оранжево-розовый цвет (оксифилия), проявляют полихроматофилию и окрашиваются в серо-голубой цвет.

При заболеваниях могут появляться аномальные формы эритроцитов,

Плазмолемма. Плазмолемма эритроцита состоит из бислоя липидов и белков, представленных приблизительно в равных количествах, а также небольшого количества углеводов, формирующих гликокаликс.

Большинство липидных молекул, содержащих холин (фосфатидилхолин, сфингомиелин), расположены во внешнем слое плазмолеммы, а липиды, несущие на конце аминогруппу (фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин), лежат во внутреннем слое. Часть липидов (~ 5 %) наружного слоя соединены с молекулами олигосахаров и называются гликолипидами. Распространены мембранные гликопротеины — гликофорины. С ними связывают антигенные различия между группами крови человека.

В плазмолемме эритроцита идентифицировано 15 главных белков с молекулярной массой 15—250 КД. Более 60 % всех белков составляют примембранный белок *спектрин,* мембранные белки — *гликофорин* и *полоса 3.* Спектрин составляет 25 % массы всех мембранных и примембранных белков эритроцита, является белком цитоскелета, связанным с цитоплазматической стороной плазмолеммы, участвует в поддержании двояковогнутой формы эритроцита.

Молекула спектрина имеет вид палочки длиной 100 нм, состоящей из 2 полипептидных цепей: α-спектрина (240 КД) и β-спектрина (220 КД). Концы сформированных из них тетрамеров связаны с короткими актиновыми филаментами цитоплазмы и белком полосы 4.1, образуя «узловой комплекс» (рис. 68, А). Цитоскелетный белок полосы 4.1, связывающий спектрин и актин, одновременно соединяется с белком гликофорином.

На внутренней цитоплазматической поверхности плазмолеммы образуется гибкая сетевидная структура, которая поддерживает форму эритроцита и противостоит давлению при прохождении его через тонкий капилляр (см. рис. 68, Б).

Доказано, что при наследственной аномалии спектрина эритроциты имеют сферическую форму. При недостаточности спектрина в условиях анемии эритроциты также принимают сферическую форму. Соединение спектринового цитоскелета с плазмолеммой обеспечивает внутриклеточный белок *анкирин.*

Анкирин связывает спектрин с трансмембранным белком плазмолеммы (полоса 3). *Гликофорин — трансмембранный белок* (30 КД), который пронизывает плазмолемму в виде одиночной спирали, и его большая часть выступает на наружной поверхности эритроцита, где к нему присоединены 15 отдельных цепей олигосахаридов, которые в сумме составляют 60 % массы гликофорина и несут отрицательные заряды.

Гликофорины относятся к классу мембранных гликопротеинов, которые выполняют рецепторные функции. Гликофорины обнаружены только в эритроцитах. *Полоса 3* представляет собой трансмембранный гликопротеид (100 КД), полипептидная цепь которого много раз пересекает бислой липидов. Этот гликопротеид участвует в обмене O_2 и CO_2, которые связывают гемоглобин — основной белок цитоплазмы эритроцита. Эритроциты в легких отдают CO_2 путем замены анионов HCO_3^- на Cl^-. Белок полосы 3 обеспечивает этим анионам трансмембранный проход через гидрофильные «поры», окруженные гидрофобными липидными зонами. Таким образом формируются водные ионные каналы.

Цитоплазма эритроцита состоит из воды (60 %) и сухого остатка (40 %), содержащего около 95 % гемоглобина и 5 % других веществ.

Наличие гемоглобина обусловливает желтую окраску отдельных эритроцитов свежей крови, а совокупность эритроцитов — красный цвет крови. При окрашивании мазка крови азур II-эозином по Романовскому — Гимзе большинство эритроцитов приобретают оранжево-розовый цвет (оксифильны), что обусловлено высоким содержанием в них гемоглобина.

В небольшой части эритроцитов (1—5 %), являющихся более молодыми формами, сохраняются остатки органелл (рибосомы, гранулярный, эндоплазматический ретикулум), которые проявляют базофилию. Такие эритроциты окрашиваются как кислыми красителями (эозин), так и основными (азур II) и называются *полихроматофильными*. При специальной суправитальной окраске (бриллиант-крезилфиолетовым) в них выявляются зернисто-нитчатые структуры, поэтому их называют *ретикулоцитами*. Эритроциты различаются по степени насыщенности гемоглобином. Среди них выделяются нормохромные, гипохромные и гиперхромные, соотношение между которыми значительно изменяется при заболеваниях. Количество гемоглобина в одном эритроците называют цветным показателем. Электронно-микроскопически гемоглобин выявляется в гиалоплазме эритроцита в виде многочисленных плотных гранул диаметром 4—5 нм.

Гемоглобин — это сложный белок (68 КД), состоящий из 4 полипептидных цепей глобина и гема (железосодержащий порфирин), обладающий высокой способностью связывать кислород. В норме у человека содержится два типа гемоглобина — HbA и HbF. Эти гемоглобины различаются составом аминокислот в глобиновой (белковой) части.

У взрослых людей в эритроцитах преобладает HbA_1 (от англ. adult — взрослый), составляя 98 %. Он содержит две α-глобиновые цепи и две β-глобиновые цепи, включающие 574 аминокислоты.

HbF, или фетальный гемоглобин (от англ. foetus — плод), составляет у взрослых около 2 % и преобладает у плодов. К моменту рождения ребенка HbF составляет около 80 %, а HbA только 20 %. Эти гемоглобины отличаются составом аминокислот в глобиновой (белковой) части. Железо (Fe^{2+}) в геме может присоединять O_2 в легких (в таких случаях образуется оксигемоглобин — HbO_2) и отдавать его в тканях путем диссоциации HbO_2 на кислород (O_2) и Hb; валентность Fe^{2+} не изменяется.

При ряде заболеваний (гемоглобинозы, гемоглобинопатии) в эритроцитах появляются другие виды гемоглобинов, которые характеризуются изменением аминокислотного состава в белковой части гемоглобина.

В настоящее время выявлено более 150 видов аномальных гемоглобинов. Например, при серповидно-клеточной анемии имеет место генетически обусловленное повреждение в β-цепи гемоглобина — глютаминовая кислота, занимающая 6-е положение в полипептидной цепи, заменена на аминокислоту валин. Такой гемоглобин обозначается как HbS (от англ. sickle — серп), так как в условиях понижения парциального давления O_2 он превращается в тектоидное тело, придавая эритроциту форму серпа. В ряде стран тропического пояса определенный контингент людей являются гетерозиготными для серповидных генов, а дети двух гетерозиготных родителей по законам наследственности дают либо нормальный тип (25 %), либо бывают гетерозиготными носителями, и 25 % страдают серповидноклеточной анемией.

Гемоглобин способен связывать O_2 в легких, при этом образуется *оксигемоглобин*, который транспортируется ко всем органам и тканям и там отдает O_2. В тканях выделяемая CO_2 поступает в эритроциты и соединяется с Hb, образуя карбоксигемоглобин. При разрушении эритроцитов (старых или при воздействии различных факторов — токсины, радиация и др.) гемоглобин выходит из клеток, и это явление называется гемолизом. Старые эритроциты разрушаются макрофагами главным образом в селезенке, а также в печени и костном мозге, при этом Hb распадается, а высвобождающееся из железосодержащего гема железо используется для образования новых эритроцитов.

В макрофагах Hb распадается на пигмент билирубин и гемосидерин — аморфные агрегаты, содержащие железо. Железо гемосидерина связывается с трансферрином — негеминовым белком плазмы, содержащим железо, и захватывается специальными макрофагами костного мозга. В процессе образования эритроцитов (эритропоэз) эти макрофаги передают трансферрин в формирующиеся эритроциты, что послужило основанием назвать их клетками-кормилками.

В цитоплазме эритроцитов содержатся ферменты анаэробного гликолиза, с помощью которых синтезируются АТФ и НАДН, обеспечивающие энергией главные процессы, связанные с переносом O_2 и CO_2, а также поддержание осмотического давления и перенос ионов через плазмолемму эритроцита. Энергия гликолиза обеспечивает активный транспорт катионов через плазмолемму, поддержание оптимального соотношения концентрации K^+ и Na^+ в эритроцитах и плазме крови, сохранении формы и целостности мембраны эритроцита. НАДН участвует в метаболизме Hb, предотвращая окисление его в метгемоглобин.

Эритроциты участвуют в транспорте аминокислот и полипептидов, регулируют их концентрацию в плазме крови, т.е. выполняют роль буферной системы. Постоянство концентрации аминокислот и полипептидов в плазме крови поддерживается с помощью эритроцитов, которые адсорбируют их избыток из плазмы, а затем отдают различным тканям и органам. Таким образом, эритроциты являются подвижным депо аминокислот и полипептидов.

Сорбционная способность эритроцитов связана с состоянием газового режима (парциальное давление O_2 и CO_2 — P_{O_2}, P_{CO_2}): в частности, при действии O_2 наблюдаются выход аминокислот из эритроцитов и увеличение их содержания в плазме.

Продолжительность жизни и старение эритроцитов. Средняя продолжительность жизни эритроцитов составляет около 120 дней. В организме ежедневно разрушается около 200 млн эритроцитов. При их старении происходят изменения в плазмолемме эритроцита: в частности, в гликокаликсе снижается содержание сиаловых кислот, определяющих отрицательный заряд оболочки. Отмечаются изменения цитоскелетного белка спектрина, что приводит к преобразованию дисковидной формы эритроцита в сферическую. В плазмолемме появляются специфические рецепторы к аутологичным антителам (IgG1, IgG2), которые при взаимодействии с этими антителами образуют комплексы, обеспечивающие «узнавание» их макрофагами и последующий фагоцитоз. В стареющих эритроцитах снижаются интенсивность гликолиза и соответственно содержание АТФ. Вследствие нарушения проницаемости плазмолеммы снижается осмотическая резистентность, наблюдаются выход из эритроцитов ионов K^+ в плазму и увеличение в них содержания Na^+. При старении эритроцитов отмечается нарушение их газообменной функции.

Лейкоциты

Общая характеристика и классификация. Лейкоциты (leucocytus), или белые кровяные клетки, в свежей крови бесцветны, что отличает их от окрашенных эритроцитов. Число их составляет в среднем $4—9 \cdot 10^9$/л, т. е. в 1000 раз меньше, чем эритроцитов. Лейкоциты в кровяном русле и лимфе способны к активным движениям, могут переходить через стенку сосудов в соединительную ткань органов, где они выполняют основные защитные функции. По морфологическим признакам и биологической роли лейкоциты подразделяют на две группы: зернистые лейкоциты, или гранулоциты (granulocytus), и незернистые лейкоциты, или агранулоциты (agranulocytus).

У зернистых лейкоцитов при окраске крови по Романовскому — Гимзе смесью кислого (эозин) и основного (азур II) красителей в цитоплазме выявляются специфическая зернистость (эозинофильная, базофильная или нейтрофильная) и сегментированные ядра. В соответствии с окраской специфической зернистости различают *нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты* (см. рис. 63). Группа незернистых лейкоцитов (лимфоциты и моноциты) характеризуется отсутствием специфической зернистости и несегментированными ядрами. Процентное соотношение основных видов лейкоцитов называется лейкоцитарной формулой. Общее число лейкоцитов и их процентное соотношение у человека могут изменяться в норме в зависимости от употребляемой пищи, физического и умственного напряжения и др. и при различных заболеваниях. Поэтому исследование показателей крови является необходимым для установления диагноза и назначения лечения.

Все лейкоциты способны к активному перемещению путем образования псевдоподий, при этом у них изменяются форма тела и ядра. Они способны проходить между клетками эндотелия сосудов и клетками эпителия, через базальные мембраны и перемещаться по основному веществу (матриксу) соединительной ткани. Скорость движения лейкоцитов зависит от следующих условий: температуры, химического состава, pH, консистенции среды и др. Направление движения лейкоцитов определяется хемотаксисом под влиянием химических раздражителей — продуктов распада тканей, бактерий и др. Лейкоциты выполняют защитные функции, обеспечивая фагоцитоз микробов (гранулоциты, макрофаги), инородных веществ, продуктов распада клеток (моноциты — макрофаги), участвуя в иммунных реакциях (лимфоциты, макрофаги).

Гранулоциты (зернистые лейкоциты)

К гранулоцитам относятся нейтрофильные, эозинофильные и базофильные лейкоциты. Они образуются в красном костном мозге, содержат специфическую зернистость в цитоплазме и сегментированные ядра.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофильные лейкоциты, или нейтрофилы) — самая многочисленная группа лейкоцитов, составляющая $2,0—5,5 \cdot 10^9$/л крови (48—78 % от общего числа лейкоцитов). Их диаметр в мазке крови 10—12 мкм, а в капле свежей крови 7—9 мкм. В зрелом сегментоядерном нейтрофиле ядро содержит 3—5 сегментов, соединенных тонкими перемычками. В ядре гетерохроматин занимает широкую зону по пери-

ферии ядра, а эухроматин расположен в центре. Для женщин характерно наличие в ряде нейтрофилов полового хроматина (Х-хромосома) в виде барабанной палочки — тельца Барра. В популяции нейтрофилов крови могут находиться клетки различной степени зрелости — *юные, палочкоядерные* и *сегментоядерные*. Первые два вида — молодые клетки. *Юные* клетки в норме не превышают 0,5 % или отсутствуют, они характеризуются бобовидным ядром. *Палочкоядерные* составляют 1—6 %, имеют несегментированное ядро в форме буквы S, изогнутой палочки или подковы. Увеличение в крови количества юных и палочкоядерных форм нейтрофилов свидетельствует о наличии кровопотери или воспалительного процесса в организме, сопровождаемых усилением гемопоэза в костном мозге и выходом молодых форм. Цитоплазма нейтрофилов при окраске по Романовскому — Гимзе окрашивается слабооксифильно, в ней видна очень мелкая зернистость розово-фиолетового цвета (окрашивается кислыми и основными красками), поэтому называется нейтрофильной или гетерофильной. В поверхностном слое цитоплазмы зернистость и органеллы отсутствуют. Здесь расположены гранулы гликогена, актиновые филаменты и микротрубочки, обеспечивающие образование псевдоподий для движения клетки. Сокращение актиновых филаментов обеспечивает передвижение клетки по соединительной ткани.

Во внутренней части цитоплазмы расположены органеллы (аппарат Гольджи, гранулярный эндоплазматический ретикулум, единичные митохондрии), видна зернистость. Число зерен в каждом нейтрофиле варьирует и составляет 50—200.

В нейтрофилах можно различить два типа гранул: специфические и азурофильные, окруженные одинарной мембраной (рис. 70, А). *Специфические гранулы*, более светлые, мелкие и многочисленные, составляют 80—90 % всех гранул. Их размер около 0,2 мкм, они электронно-прозрачны, но могут содержать кристаллоид; содержат бактериостатические и бактерицидные вещества — лизоцим (муромидаза) и щелочную фосфатазу, а также белок лактоферрин. Лактоферрин связывает ионы железа, что способствует склеиванию бактерий (бактериальная мультипликация). Он также инициирует отрицательную обратную связь, обеспечивая торможение продукции нейтрофилов в костном мозге. *Азурофильные гранулы* более крупные (~ 0,4 мкм), окрашиваются в фиолетово-красный цвет; их количество составляет 10—20 % всей популяции гранул. Они являются первичными лизосомами, имеют электронно-плотную сердцевину, содержат лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза, β-глюкуронидаза и др.) и миелопероксидазу. Миелопероксидаза из перекиси водорода продуцирует молекулярный кислород, обладающий бактерицидным действием. Азурофильные гранулы в процессе дифференцировки нейтрофилов в костном мозге появляются раньше, поэтому называются *первичными* в отличие от *вторичных — специфических*. Основная функция нейтрофилов — фагоцитоз микроорганизмов, поэтому их называют *микрофагами*. В процессе фагоцитоза бактерий сначала (в течение 0,5—1 мин) с образующейся фагосомой (захваченная бактерия) сливаются специфические гранулы, ферменты которой убивают бактерию, при этом образуется комплекс, состоящий из фагосомы и специфической гранулы. Позднее с этим комплексом сливается лизосома, гидролитические ферменты которой переваривают микроорганизмы. В очаге воспаления убитые бактерии и погибшие нейтрофилы образуют гной.

Фагоцитоз усиливается при опсонизации с помощью иммуноглобули-

миназы, фагоцитируют гистаминсодержащие гранулы тучных клеток, адсорбируют гистамин на плазмолемме, связывая его с помощью рецепторов, и, наконец, вырабатывают фактор, тормозящий дегрануляцию и освобождение гистамина из тучных клеток. Специфической функцией эозинофилов является антипаразитарная. При паразитарных заболеваниях (гельминтозы, шистосомоз и др.) наблюдается резкое увеличение числа эозинофилов — до 90 % от общего числа лейкоцитов. Эозинофилы убивают личинки паразитов, поступившие в кровь или органы (например, в слизистую оболочку кишки).

Они привлекаются в очаги воспаления хемотаксическими факторами и прилипают к паразитам благодаря наличию на них обволакивающих компонентов комплемента. При этом происходят дегрануляция эозинофилов и выделение главного основного белка, оказывающего антипаразитарное действие.

Таким образом, эозинофилы являются первой линией защиты против паразитов. Они участвуют в убийстве этих агентов при выделении содержимого гранул после активации антителами и комплементом. Активация сочетается со слиянием гранул, их выделением, повышением скорости метаболизма и экспрессией рецепторов Fc и комплемента. Эозинофилы находятся в периферической крови менее 12 ч и потом переходят в ткани. Их мишенями являются такие органы, как кожа, легкие и гастроинтестинальный тракт. Изменение содержания эозинофилов может наблюдаться под действием медиаторов и гормонов: например, при стресс-реакции отмечается падение числа эозинофилов в крови, обусловленное увеличением содержания гормонов надпочечников.

Базофильные гранулоциты (базофильные лейкоциты, или базофилы). Количество базофилов в крови составляет $0—0{,}06 \cdot 10^9$/л, или 0—1 % от общего числа лейкоцитов. Их диаметр в мазке крови равен 11—12 мкм, в капле свежей крови — около 9 мкм. Ядра базофилов сегментированы, содержат 2—3 дольки; в цитоплазме выявляются все виды органелл — эндоплазматическая сеть, рибосомы, аппарат Гольджи, митохондрии, актиновые филаменты (см. рис. 70, В). Характерно наличие специфических крупных метахроматических гранул, часто закрывающих ядро, размеры которых варьируют от 0,5 до 1,2 мкм[1]. Базофилы опосредуют воспаление и секретируют эозинофильный хемотаксический фактор. Гранулы содержат протеогликаны, ГАГ (в том числе гепарин), вазоактивный гистамин, нейтральные протеазы и другие энзимы. Как и нейтрофилы, базофилы образуют биологически активные метаболиты арахидоновой кислоты — лейкотриены, простагландины. Часть гранул представляет собой модифицированные лизосомы. Дегрануляция базофилов происходит в реакциях гиперчувствительности немедленного типа (например, при астме, анафилаксии, сыпи, которая может ассоциироваться с покраснением кожи). Пусковым механизмом анафилактической дегрануляции является IgE-рецептор для иммуноглобулина Е. Метахромазия обусловлена наличием гепарина — кислого гликозаминогликана. Базофилы образуются в костном мозге. Они так же, как и нейтрофилы, находятся в крови около 1—2 сут.

[1] Метахромазия — свойство клеток и тканей окрашиваться в иной цвет, отличающийся от цвета красителя.

Средние лимфоциты составляют около 10—12 % лимфоцитов крови человека. Ядра этих клеток округлые, иногда бобовидные с пальцевидным впячиванием ядерной оболочки. Хроматин более рыхлый, ядрышко хорошо выражено. В цитоплазме расположены удлиненные канальцы гранулярной эндоплазматической сети, элементы агранулярной сети, свободные рибосомы и полисомы, лизосомы. Центросома и аппарат Гольджи расположены рядом с областью инвагинации кариолеммы.

Кроме типичных лимфоцитов, в крови человека в небольшом количестве могут встречаться *лимфоплазмоциты* (около 1—2 %), которые отличаются концентрическим расположением вокруг ядра канальцев гранулярной эндоплазматической сети.

Основной функцией лимфоцитов является участие в иммунных реакциях. Однако популяция лимфоцитов гетерогенна по характеристике поверхностных рецепторов и роли в реакциях иммунитета.

Среди лимфоцитов различают три основных функциональных класса: В-лимфоциты, Т-лимфоциты и нулевые лимфоциты.

В-лимфоциты впервые были обнаружены в фабрициевой сумке птиц (bursa Fabricius), поэтому и получили соответствующее название. Они образуются у эмбриона человека из стволовых клеток — в печени и костном мозге, а у взрослого — в костном мозге. В-лимфоциты составляют около 30 % циркулирующих лимфоцитов. Их главная функция — участие в выработке антител, т.е. обеспечение гуморального иммунитета. Плазмолемма В-лимфоцитов содержит множество иммуноглобулиновых рецепторов. При действии антигенов В-лимфоциты способны к пролиферации и дифференцировке в *плазмоциты* — клетки, способные синтезировать и секретировать защитные белки — иммуноглобулины (Ig), которые поступают в кровь, обеспечивая гуморальный иммунитет.

Т-лимфоциты, или *тимусзависимые лимфоциты*, образуются из стволовых клеток костного мозга, а созревают в тимусе (вилочковая железа), что и обусловило их название. Они преобладают в популяции лимфоцитов, составляя около 70 % циркулирующих лимфоцитов. Для Т-клеток, в отличие от В-лимфоцитов, характерен низкий уровень поверхностных иммуноглобулиновых рецепторов в плазмолемме. Но Т-клетки имеют специфические рецепторы, способные распознавать и связывать антигены, участвовать в иммунных реакциях. Основными функциями Т-лимфоцитов являются обеспечение реакций клеточного иммунитета и регуляция гуморального иммунитета (стимуляция или подавление дифференцировки В-лимфоцитов). Т-лимфоциты способны к выработке лимфокинов, которые регулируют деятельность В-лимфоцитов и других клеток в иммунных реакциях. Среди Т-лимфоцитов выявлено несколько функциональных групп: *Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры.* Подробную характеристику В-лимфоцитов и различных групп Т-лимфоцитов, их участие в реакциях иммунитета — см. в главе XV (иммунная система). *Нулевые лимфоциты* не имеют поверхностных маркеров на плазмолемме, характерных для В- и Т-лимфоцитов. Их расценивают как резервную популяцию недифференцированных лимфоцитов.

В настоящее время оценка иммунного статуса организма в клинике проводится с помощью иммунологических и иммуноморфологических методов выявления различных видов лимфоцитов.

Продолжительность жизни лимфоцитов варьирует от нескольких недель до нескольких лет. Т-лимфоциты являются «долгоживущими» (месяцы и

годы) клетками, а В-лимфоциты относятся к «короткоживущим» (недели и месяцы).

Для Т-лимфоцитов характерно явление рециркуляции, т.е. выход из крови в ткани и возвращение по лимфатическим путям снова в кровь. Таким образом они осуществляют иммунологический надзор за состоянием всех органов, быстро реагируя на внедрение чужеродных агентов.

Среди клеток, имеющих морфологию малых лимфоцитов, следует назвать циркулирующие стволовые клетки крови (СКК), которые поступают в кровь из костного мозга. Впервые эти клетки были описаны А.А.Максимовым и обозначены им как «подвижный мезенхимный резерв». Из СКК, поступающих в кроветворные органы, дифференцируются различные клетки крови, а из СКК, поступающих в соединительную ткань, — тучные клетки, фибробласты и др.

Моноциты (monocytus). В капле свежей крови эти клетки лишь немного крупнее других лейкоцитов (9—12 мкм), в мазке крови они сильно распластываются по стеклу и размер их достигает 18—20 мкм. В крови человека количество моноцитов колеблется в пределах 6—8 % от общего числа лейкоцитов.

Ядра моноцитов разнообразной и изменчивой конфигурации: встречаются бобовидные, подковообразные, редко — дольчатые ядра с многочисленными выступами и углублениями. Гетерохроматин рассеян мелкими зернами по всему ядру, но обычно в больших количествах он располагается под ядерной мембраной. В ядре моноцита содержится одно или несколько маленьких ядрышек (см. рис. 63; рис. 73).

Цитоплазма моноцитов менее базофильна, чем цитоплазма лимфоцитов. При окраске по методу Романовского — Гимзы она имеет бледно-голубой цвет, но по периферии окрашивается несколько темнее, чем около ядра; в ней содержится различное количество очень мелких азурофильных зерен (лизосом).

Характерны наличие пальцеобразных выростов цитоплазмы и образование фагоцитарных вакуолей. В цитоплазме расположено множество пиноцитозных везикул. Имеются короткие канальцы гранулярной эндоплазматической сети, а также небольшие по размеру митохондрии. Моноциты относятся к макрофагической системе организма, или к так называемой мононуклеарной фагоцитарной системе (МФС). Клетки этой системы характеризуются происхождением из промоноцитов костного мозга, способностью прикрепляться к поверхности стекла, активностью пиноцитоза и иммунного фагоцитоза, наличием на мембране рецепторов для иммуноглобулинов и комплемента. Моноциты циркулирующей крови представляют собой подвижный пул относительно незрелых клеток, находящихся на пути из костного мозга в ткани. Время пребывания моноцитов в крови варьирует от 36 до 104 ч.

Моноциты, выселяющиеся в ткани, превращаются в *макрофаги*, при этом у них появляются большое количество лизосом, фагосом, фаголизосом (рис. 74).

Кровяные пластинки

Кровяные пластинки, тромбоциты (thrombocytus), в свежей крови человека имеют вид мелких бесцветных телец округлой, овальной или веретe-

В кровяных пластинках имеется две системы канальцев и трубочек, хорошо видных в гиаломере при электронной микроскопии. Первая — это *открытая система каналов*, связанная, как уже отмечалось, с инвагинациями плазмолеммы. Через эту систему выделяется в плазму содержимое гранул кровяных пластинок и происходит поглощение веществ. Вторая — это так называемая *плотная тубулярная система*, которая представлена группами трубочек с электронно-плотным аморфным материалом. Она имеет сходство с гладкой эндоплазматической сетью, образуется в аппарате Гольджи. Плотная тубулярная система является местом синтеза *циклоксигеназы* и *простагландинов*. Кроме того, эти трубочки селективно связывают двухвалентные катионы и являются резервуаром ионов Ca^{2+}. Вышеназванные вещества являются необходимыми компонентами процесса свертывания крови.

Выход Ca^{2+} из трубочек в цитозоль необходим для обеспечения функционирования кровяных пластинок (адгезия, агрегация и др.). Циклооксигеназа метаболизирует арахидоновую кислоту и образование из нее простагландинов и тромбоксана A_2, которые секретируются из пластинок и стимулируют их агрегацию в процессе коагуляции крови.

При блокаде циклооксигеназы (ацетилсалициловой кислотой и др.) агрегация тромбоцитов тормозится, что используют в медицинской практике для профилактики образования тромбов.

В грануломере выявлены органеллы, включения и специальные гранулы. Органеллы представлены рибосомами (в молодых пластинках), элементами эндоплазматической сети аппарата Гольджи, митохондриями, лизосомами, пероксисомами. Имеются включения гликогена и ферритина в виде мелких гранул.

Специальные гранулы в количестве 60—120 составляют основную часть грануломера и представлены двумя главными типами. Первый тип: α-гранулы — это самые крупные (300—500 нм) гранулы, имеющие мелкозернистую центральную часть, отделенную от окружающей мембраны небольшим светлым пространством. Они содержат различные белки и гликопротеины, принимающие участие в процессах свертывания крови, факторы роста, литические ферменты.

К наиболее важным белкам, секретируемым при активации тромбоцитов, относятся фактор пластинок 4[1], β-тромбоглобин, фактор фон Виллебранда, фибриноген, факторы роста (тромбоцитарный PDGF, трансформирующий TGFβ), фактор свертывания — тромбопластин; к гликопротеинам относятся фибронектин и тромбоспондин, играющие важную роль в процессах адгезии тромбоцитов. К белкам, связывающим гепарин (разжижает кровь, препятствует свертыванию), относятся фактор 4 и β-тромбоглобулин.

Кроме того, в α-гранулах содержатся литические ферменты, характерные для лизосом, — кислая фосфатаза, катепсин, β-глюкуронидаза.

Второй тип гранул — δ-гранулы (дельта-гранулы) — представлен плотными тельцами размером 250—300 нм, в которых имеется эксцентрично расположенная плотная сердцевина, окруженная мембраной. Между криптами хорошо выражено светлое пространство. Главными компонента-

[1] Факторы свертывания крови, находящиеся в пластинках, обозначают арабскими цифрами 1, 2, 3 и т. д.

ми гранул являются *серотонин*, накапливаемый из плазмы, и другие биогенные амины (гистамин, адреналин), Ca^{2+}, АДФ, АТФ в высоких концентрациях.

Кроме того, имеется третий тип мелких гранул (200—250 нм), представленный *лизосомами* (иногда называемыми λ-гранулами), содержащими лизосомные ферменты, а также *микропероксисомами*, содержащими фермент пероксидазу.

Содержимое гранул при активации пластинок выделяется по открытой системе каналов, связанных с плазмолеммой.

Основная функция кровяных пластинок — участие в процессе свертывания крови — защитной реакции организма на повреждение и предотвращение потери крови. В тромбоцитах содержится около 12 факторов, участвующих в свертывании крови. При повреждении стенки сосуда пластинки быстро агрегируют, прилипают к образующимся нитям фибрина, в результате чего формируется тромб, закрывающий рану. В процессе тромбообразования наблюдается несколько этапов с участием многих компонентов крови.

На первом этапе происходят скопление тромбоцитов и выход физиологически активных веществ; на втором этапе — коагуляция и остановка кровотечения (гемостаз). Этот этап имеет 3 основные фазы изменений. В первой фазе происходит образование активного тромбопластина из тромбоцитов (внутренний фактор) и из тканей сосуда (внешний фактор), во второй — образование под влиянием тромбопластина из неактивного протромбина активного тромбина. В третьей фазе под влиянием тромбина из фибриногена образуется фибрин. Фибрин формирует нити с поперечной исчерченностью (толщина полос 25 нм). Для всех фаз свертывания крови необходим Ca^{2+}. Наконец, на последнем третьем этапе наблюдается ретракция кровяного сгустка, связанная с сокращением нитей актина в отростках тромбоцитов и нитей фибрина. Рассасывание тромба (фибринолиз) происходит под влиянием ферментов антисвертывающих систем крови. В гиаломере кровяных пластинок, помимо актина, содержится фактор ретракции кровяного сгустка.

Морфологически на первом этапе происходит адгезия тромбоцитов на базальной мембране и на коллагеновых волокнах поврежденной сосудистой стенки, в результате которой образуются отростки тромбоцитов и на их поверхность из пластинок через систему трубочек выходят гранулы, содержащие тромбопластин. Он активирует реакцию превращения протромбина в тромбин, а последний влияет на образование из фибриногена фибрина. Затем в сгусток, состоящий из тромбоцитов и фибрина, проникают фибробласты и капилляры и происходят замещение сгустка соединительной тканью и его ретракция.

При ретракции сгустка сокращается его объем до 10 % от первоначального, изменяется форма пластинок (дисковидная становится шаровидной), наблюдаются разрушение пограничного пучка микротрубочек, полимеризация актина, появление многочисленных миозиновых филаментов, формирование актомиозиновых комплексов, обеспечивающих сокращение сгустка. Отростки активированных пластинок вступают в контакт с нитями фибрина и втягивают их в центр тромба. В организме существуют и противосвертывающие системы. Известно, что мощным антикоагулянтом является гепарин, вырабатываемый тучными клетками. Уменьшение свертывания крови отмечаются при ряде заболеваний. Усиление свертывания крови обусловливает образование тромбов в кровеносных сосудах, например при атеросклерозе, когда изменены рельеф и целостность эндотелия. Уменьшение числа тромбоцитов (тромбоцитопения) приводит к снижению свертываемости крови и кровотечениям.

При наследственном заболевании гемофилии имеют место дефицит и нарушение образования фибрина из фибриногена.

Важной функцией тромбоцитов является их участие в метаболизме серотонина. Тромбоциты — это практически единственные элементы крови, в которых из плазмы накапливаются резервы серотонина. Связывание тромбоцитами серотонина происходит с помощью высокомолекулярных факторов плазмы крови и двухвалентных катионов с участием АТФ.

В процессе свертывания крови из разрушающихся тромбоцитов высвобождается серотонин, который действует на сосудистую проницаемость и сокращение гладкомышечных клеток сосудов. Серотонин и продукты его метаболизма обладают противоопухолевым и радиозащитным действием. Торможение связывания серотонина тромбоцитами обнаружено при ряде заболеваний крови — злокачественном малокровии, тромбоцитопенической пурпуре, миелозах и др.

Продолжительность жизни тромбоцитов — в среднем 9—10 дней. Стареющие тромбоциты фагоцитируются макрофагами селезенки. Усиление разрушающей функции селезенки может быть причиной значительного снижения числа тромбоцитов в крови (тромбоцитопения). Для устранения этого требуется операция — удаление селезенки (спленэктомия).

При снижении числа кровяных пластинок, например при кровопотере, в крови накапливается тромбопоэтин — гликопротеид, стимулирующий образование пластинок из мегакариоцитов костного мозга.

Гемограмма. Лейкоцитарная формула

В медицинской практике анализ крови играет большую роль. При клинических анализах исследуют химический состав крови, определяют количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, резистентность эритроцитов, быстроту их оседания — скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и др. У здорового человека форменные элементы крови находятся в определенных количественных соотношениях, которые принято называть гемограммой, или формулой крови. Важное значение для характеристики состояния организма имеет так называемый дифференциальный подсчет лейкоцитов. Определенные процентные соотношения лейкоцитов называют лейкоцитарной формулой.

Возрастные изменения крови

Число эритроцитов в момент рождения и в первые часы жизни выше, чем у взрослого человека, и достигает $6{,}0—7{,}0 \cdot 10^{12}$/л. К 10—14 сут оно равно тем же цифрам, что и во взрослом организме. В последующие сроки происходит снижение числа эритроцитов с минимальными показателями на 3—6-м месяце жизни (физиологическая анемия). Число эритроцитов становится таким же, как и во взрослом организме, в период полового созревания. Для новорожденных характерно наличие *анизоцитоза* (разнообразие размеров) с преобладанием макроцитов, увеличенное содержание ретикулоцитов, а также присутствие незначительного числа ядросодержащих предшественников эритроцитов.

Число лейкоцитов у новорожденных увеличено и достигает $10{,}0—30{,}0 \cdot 10^9$/л. В течение 2 нед после рождения число их падает до $9{,}0—15{,}0 \cdot 10^9$/л. Количе-

ство лейкоцитов достигает к 14—15 годам уровня, который сохраняется у взрослого. Соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов у новорожденных такое же, как и у взрослых 4,5—9,0·10^9/л. В последующие сроки содержание лимфоцитов возрастает, а нейтрофилов падает, и, таким образом, к 4-м суткам количество этих видов лейкоцитов уравнивается (первый физиологический перекрест лейкоцитов). Дальнейший рост числа лимфоцитов и падение нейтрофилов приводят к тому, что на 1—2-м году жизни лимфоциты составляют 65 %, а нейтрофилы — 25 %. Новое снижение числа лимфоцитов и повышение нейтрофилов приводят к выравниванию обоих показателей у 4-летних детей (второй физиологический перекрест). Постепенное снижение содержания лимфоцитов и повышение нейтрофилов продолжаются до полового созревания, когда количество этих видов лейкоцитов достигает нормы взрослого.

Лимфа

Лимфа (лат. lympha — влага) представляет собой слегка желтоватую жидкость белковой природы, протекающую в лимфатических капиллярах и сосудах. Она состоит из *лимфоплазмы* (plasma lymphae) и *форменных элементов*. По химическому составу лимфоплазма близка к плазме крови, но содержит меньше белков. Среди фракций белка альбумины преобладают над глобулинами. Часть белка составляют ферменты — диастаза, липаза и гликолитические ферменты. Лимфоплазма содержит также нейтральные жиры, простые сахара, NaCl, Na_2CO_3 и др., а также различные соединения, в состав которых входят кальций, магний, железо.

Форменные элементы лимфы представлены главным образом лимфоцитами (98 %), а также моноцитами и другими видами лейкоцитов, иногда в ее составе обнаруживаются эритроциты. Лимфа накапливается в лимфатических капиллярах тканей и органов, куда под влиянием различных факторов, в частности осмотического и гидростатического давления, из тканей постоянно поступают различные компоненты лимфоплазмы. Из капилляров лимфа перемещается в периферические лимфатические сосуды, по ним — в лимфатические узлы, затем в крупные лимфатические сосуды и вливается в кровь. Состав лимфы постоянно меняется. Различают лимфу периферическую (до лимфатических узлов), промежуточную (после прохождения через лимфатические узлы) и центральную (лимфу грудного и правого лимфатического протоков). Процесс лимфообразования тесно связан с поступлением воды и других веществ из крови в межклеточные пространства и образованием тканевой жидкости.

Кроветворение (гемопоэз)

Гемопоэзом (haemopoesis) называют развитие крови. Различают эмбриональный гемопоэз, который происходит в эмбриональный период и приводит к развитию крови как ткани, и постэмбриональный гемопоэз, который представляет собой процесс физиологической регенерации крови.

Развитие эритроцитов называют *эритропоэзом*, развитие гранулоцитов — *гранулоцитопоэзом*, тромбоцитов — *тромбоцитопоэзом*, развитие моноцитов — *моноцитопоэзом*, развитие лимфоцитов и иммуноцитов — *лимфоцито-* и *иммуноцитопоэзом*.

Эмбриональный гемопоэз

В развитии крови как ткани в эмбриональный период можно выделить 3 основных этапа, последовательно сменяющих друг друга: 1) мезобластический, когда начинается развитие клеток крови во внезародышевых органах — мезенхиме стенки желточного мешка, хориона и стебля (с 3-й по 9-ю неделю развития зародыша человека) и появляется первая генерация стволовых клеток крови (СКК); 2) печеночный, который начинается в печени с 5—6-й недели развития плода, когда печень становится основным органом гемопоэза, в ней образуется вторая генерация СКК. Кроветворение в печени достигает максимума через 5 мес и завершается перед рождением. СКК печени заселяют тимус (здесь, начиная с 7—8-й недели, развиваются Т-лимфоциты), селезенку (гемопоэз начинается с 12-й недели) и лимфатические узлы (гемопоэз отмечается с 10-й недели); 3) медуллярный (костномозговой) — появление третьей генерации СКК в костном мозге, где гемопоэз начинается с 10-й недели и постепенно нарастает к рождению, а после рождения костный мозг становится центральным органом гемопоэза.

Кроветворение в стенке желточного мешка. У человека оно начинается в конце 2-й — начале 3-й недели эмбрионального развития. В мезенхиме стенки желточного мешка обособляются зачатки сосудистой крови, или *кровяные островки*. В них мезенхимные клетки округляются, теряют отростки и преобразуются в *стволовые клетки крови*. Клетки, ограничивающие кровяные островки, уплощаются, соединяются между собой и образуют эндотелиальную выстилку будущего сосуда. Часть СКК дифференцируется в *первичные* клетки крови (бласты), крупные клетки с базофильной цитоплазмой и ядром, в котором хорошо заметны крупные ядрышки (рис. 76, А, Б, В, Г). Большинство первичных кровяных клеток митотически делится и превращается в *первичные эритробласты*, характеризующиеся крупным размером (*мегалобласты*). Это превращение совершается в связи с накоплением эмбрионального гемоглобина в цитоплазме бластов, при этом сначала образуются *полихроматофильные эритробласты*, а затем *оксифильные эритробласты* с большим содержанием гемоглобина. В некоторых первичных эритробластах ядро подвергается кариорексису и удаляется из клеток, в других ядро сохраняется. В результате образуются безъядерные и ядросодержащие *первичные эритроциты*, отличающиеся большим размером по сравнению с нормоцитами и поэтому получившие название *мегалоцитов*. Такой тип кроветворения называется мегалобластическим. Он характерен для эмбрионального периода, но может появляться в постнатальном периоде при некоторых заболеваниях (злокачественное малокровие). Наряду с мегалобластическим в стенке желточного мешка начинается нормобластическое кроветворение, при котором из бластов образуются вторичные эритробласты; сначала они превращаются в полихроматофильные эритробласты, далее в нормобласты, из которых образуются *вторичные эритроциты* (нормоциты); размеры последних соответствуют эритроцитам (нормо-

цитам) взрослого человека (см. рис. 76, А). Развитие эритроцитов в стенке желточного мешка происходит внутри первичных кровеносных сосудов, т.е. интраваскулярно. Одновременно экстраваскулярно из бластов, расположенных вокруг сосудистых стенок, дифференцируется небольшое количество гранулоцитов — нейтрофилов и эозинофилов. Часть СКК остается в недифференцированном состоянии и разносится током крови по различным органам зародыша, где происходит их дальнейшая дифференцировка в клетки крови или соединительной ткани. После редукции желточного мешка основным кроветворным органом временно становится печень.

Кроветворение в печени. Печень закладывается примерно на 3—4-й неделе эмбриональной жизни, а с 5-й недели она становится центром кроветворения. Кроветворение в печени происходит экстраваскулярно, по ходу капилляров, врастающих вместе с мезенхимой внутрь печеночных долек. Источником кроветворения в печени являются стволовые клетки крови, из которых образуются бласты, дифференцирующиеся во вторичные эритроциты. Процесс их образования повторяет описанные выше этапы образования вторичных эритроцитов. Одновременно с развитием эритроцитов в печени образуются зернистые лейкоциты, главным образом нейтрофильные и эозинофильные. В цитоплазме бласта, становящейся более светлой и менее базофильной, появляется специфическая зернистость, после чего ядро приобретает неправильную форму. Кроме гранулоцитов, в печени формируются гигантские клетки — мегакариоциты. К концу внутриутробного периода кроветворение в печени прекращается.

Кроветворение в тимусе. Тимус закладывается в конце 1-го месяца внутриутробного развития, и на 7—8-й неделе его эпителий начинает заселяться стволовыми клетками крови, которые дифференцируются в лимфоциты тимуса. Увеличивающееся число лимфоцитов тимуса дает начало Т-лимфоцитам, заселяющим Т-зоны периферических органов иммунопоэза.

Кроветворение в селезенке. Закладка селезенки происходит в конце 1-го месяца эмбриогенеза. Из вселяющихся сюда стволовых клеток происходит экстраваскулярное образование всех видов форменных элементов крови, т.е. селезенка в эмбриональном периоде представляет собой универсальный кроветворный орган. Образование эритроцитов и гранулоцитов в селезенке достигает максимума на 5-м месяце эмбриогенеза. После этого в ней начинает преобладать лимфоцитопоэз.

Кроветворение в лимфатических узлах. Первые закладки лимфатических узлов человека появляются на 7—8-й неделе эмбрионального развития. Большинство лимфатических узлов развивается на 9—10-й неделе. В этот же период начинается проникновение в лимфатические узлы стволовых клеток крови, из которых на ранних стадиях дифференцируются эритроциты, гранулоциты и мегакариоциты. Однако формирование этих элементов быстро подавляется образованием лимфоцитов, составляющих основную часть лимфатических узлов. Появление единичных лимфоцитов происходит уже в течение 8—15-й недели развития, однако массовое «заселение» лимфатических узлов предшественниками Т- и В-лимфоцитов начинается с 16-й недели, когда формируются посткапиллярные венулы, через стенку которых осуществляется процесс миграции клеток. Из клеток-предшественников дифференцируются лимфобласты (большие лимфоциты), а далее средние и малые лимфоциты. Дифференцировка Т- и В-лимфоцитов происходит в Т- и В-зависимых зонах лимфатических узлов.

Кроветворение в костном мозге. Закладка костного мозга осуществляется на 2-м месяце эмбрионального развития. Первые гемопоэтические элементы появляются на 12-й неделе развития; в это время основную массу их составляют эритробласты и предшественники гранулоцитов. Из СКК в костном мозге формируются все форменные элементы крови, развитие которых происходит экстраваскулярно (см. рис. 76, Г). Часть СКК сохраняется в костном мозге в недифференцированном состоянии, они могут расселяться по другим органам и тканям и являться источником развития клеток крови и соединительной ткани. Таким образом, костный мозг становится центральным органом, осуществляющим универсальный гемопоэз, и остается им в течение постнатальной жизни. Он обеспечивает стволовыми кроветворными клетками тимус и другие гемопоэтические органы.

Постэмбриональный гемопоэз

Постэмбриональный гемопоэз представляет собой процесс физиологической регенерации крови (клеточное обновление), который компенсирует физиологическое разрушение дифференцированных клеток. *Миелопоэз* происходит в миелоидной ткани (textus myeloideus), расположенной в эпифизах трубчатых и полостях многих губчатых костей (см. главу XIV). Здесь развиваются форменные элементы крови: эритроциты, гранулоциты, моноциты, кровяные пластинки, предшественники лимфоцитов. В миелоидной ткани находятся стволовые клетки крови и соединительной ткани. Предшественники лимфоцитов постепенно мигрируют и заселяют такие органы, как тимус, селезенка, лимфатические узлы и др.

Лимфопоэз происходит в лимфоидной ткани (textus lymphoideus), которая имеет несколько разновидностей, представленных в тимусе, селезенке, лимфатических узлах. Она выполняет основные функции: образование Т- и В-лимфоцитов и иммуноцитов (плазмоцитов и др.).

Миелоидная и лимфоидная ткани являются разновидностями соединительной ткани, т.е. относятся к тканям внутренней среды. В них представлены две основные клеточные линии — клетки ретикулярной ткани и гемопоэтические.

Ретикулярные, а также жировые, тучные и остеогенные клетки вместе с межклеточным веществом (матрикс) формируют микроокружение для гемопоэтических элементов. Структуры микроокружения и гемопоэтические клетки функционируют в неразрывной связи. Микроокружение оказывает воздействие на дифференцировку клеток крови (при контакте с их рецепторами или путем выделения специфических факторов).

Для миелоидной и всех разновидностей лимфоидной ткани характерно наличие стромальных ретикулярных и гемопоэтических элементов, образующих единое функциональное целое. В тимусе имеется сложная строма, представленная как соединительнотканными, так и ретикулоэпителиальными клетками. Эпителиальные клетки секретируют особые вещества — тимозины, оказывающие влияние на дифференцировку из СКК Т-лимфоцитов. В лимфатических узлах и селезенке специализированные ретикулярные клетки создают микроокружение, необходимое для пролиферации и дифференцировки в специальных Т- и В-зонах Т- и В-лимфоцитов и плазмоцитов.

СКК являются плюрипотентными (полипотентными) предшественниками всех клеток крови и относятся к самоподдерживающейся популяции

клеток. Они редко делятся. Впервые представление о родоначальных клетках крови сформулировал в начале XX в. А.А.Максимов, который считал, что по своей морфологии они сходны с лимфоцитами. В настоящее время это представление нашло подтверждение и дальнейшее развитие в новейших экспериментальных исследованиях, проводимых главным образом на мышах. Выявление СКК стало возможным при применении метода колониеобразования.

Экспериментально (на мышах) показано, что при введении смертельно облученным животным (утратившим собственные кроветворные клетки) взвеси клеток красного костного мозга или фракции, обогащенной СКК, в селезенке появляются колонии клеток — потомков одной СКК. Пролиферативную активность СКК модулируют колониестимулирующие факторы (КСФ), интерлейкины (ИЛ-3 и др.). Каждая СКК в селезенке образует одну колонию и называется *селезеночной колониеобразующей единицей* (КОЕ-С). Подсчет колоний позволяет судить о количестве стволовых клеток, находящихся во введенной взвеси клеток. Таким образом, было установлено, что у мышей на 10^5 клеток костного мозга приходится около 50 стволовых клеток, из селезенки — 3,5 клетки, среди лейкоцитов крови — 1,4 клетки. Исследование очищенной фракции стволовых клеток с помощью электронного микроскопа позволяет считать, что по ультраструктуре они очень близки к малым темным лимфоцитам.

Исследование клеточного состава колоний позволило выявить две линии их дифференцировки. Одна линия дает начало мультипотентной клетке — родоначальнице гранулоцитарного, эритроцитарного, моноцитарного и мегакариоцитарного рядов гемопоэза (КОЕ-ГЭММ). Вторая линия дает начало мультипотентной клетке — родоначальнице лимфопоэза (КОЕ-Л) (рис. 77). Из мультипотентных клеток дифференцируются олигопотентные (КОЕ-ГМ) и унипотентные родоначальные (прогениторные) клетки. Методом колониеобразования определены родоначальные унипотентные клетки для моноцитов (КОЕ-М), нейтрофильных гранулоцитов (КОЕ-Гн), эозинофилов (КОЕ-Эо), базофилов (КОЕ-Б), эритроцитов (БОЕ-Э и КОЕ-Э), мегакариоцитов (КОЕ-МГЦ), из которых образуются клетки-предшественники (прекурсорные). В лимфопоэтическом ряду выделяют унипотентные клетки — предшественницы для В-лимфоцитов и соответственно для Т-лимфоцитов. Полипотентные (плюрипотентные и мультипотентные), олигопотентные и унипотентные клетки морфологически не различаются.

Все приведенные выше стадии развития клеток составляют четыре основных компартмена: I — стволовые клетки крови (плюрипотентные, полипотентные); II — коммитированные родоначальные клетки (мультипотентные); III — коммитированные родоначальные (прогенторные) олигопотентные и унипотентные клетки; IV — клетки-предшественники (прекурсорные)[1].

Дифференцировка полипотентных клеток в унипотентные определяется действием ряда специфических факторов — эритропоэтинов (для эритробластов), гранулопоэтинов (для миелобластов), лимфопоэтинов (для лимфобластов), тромбопоэтинов (для мегакариобластов) и др.

---

[1] Коммитирование — ограничение потенций клеток и определение направления дифференцировки.

Из каждой клетки-предшественницы происходит образование конкретного вида клеток. Созревание каждого вида клеток проходит ряд стадий, которые в совокупности образуют компартмент созревающих клеток (V). Зрелые клетки представляют последний компартмент (VI). Все клетки V и VI компартментов морфологически можно идентифицировать.

Процессы гемопоэза представлены на схеме (см. рис. 77).

При развитии конкретных видов клеток в процессе миелопоэза можно выявить ряд морфологических особенностей.

Эритроцитопоэз

Родоначальницей эритроидных клеток человека, как и других клеток крови, является полипотентная стволовая клетка крови (СКК), способная формировать в культуре костного мозга колонии. Дифференцирующаяся полипотентная СКК дает два типа мультипотентных частично коммитированных СКК: 1) коммитированные к лимфоидному типу дифференцировки (Сл); 2) КОЕ-ГЭММ — единицы, образующие смешанные колонии, состоящие из гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов (аналог КОЕ-С in vitro). Из второго типа мультипотентных СКК дифференцируются унипотентные единицы: бурстообразующая (БОЕ-Э) и колониеобразующая (КОЕ-Э) эритроидные клетки, которые являются коммитированными родоначальными клетками эритропоэза.

БОЕ-Э — взрывообразующая, или бурстообразующая, единица (burst — взрыв) по сравнению с КОЕ-Э является менее дифференцированной. БОЕ-Э может при интенсивном размножении быстро образовать крупную колонию клеток. БОЕ-Э в течение 10 сут осуществляет 12 делений и образует колонию из 5000 эритроцитарных клеток с незрелым фетальным гемоглобином (HbF). БОЕ-Э малочувствительна к эритропоэтину и вступает в фазу размножения под влиянием интерлейкина-3 (бурстпромоторная активность), вырабатываемого моноцитами — макрофагами и Т-лимфоцитами. Интерлейкин-3 (ИЛ-3) является гликопротеином с молекулярной массой 20—30 КД. Он активирует ранние полипотентные СКК, обеспечивая их самоподдержание, а также запускает дифференцировку полипотентных клеток в коммитированные клетки. ИЛ-3 способствует образованию клеток (КОЕ-Э), чувствительных к эритропоэтину.

КОЕ-Э по сравнению с БОЕ-Э — более зрелая клетка. Она чувствительна к эритропоэтину, под влиянием которого размножается (в течение 3 дней делает 6 делений), формирует более мелкие колонии, состоящие примерно из 60 эритроцитарных элементов. Количество эритроидных клеток, образуемых в сутки из КОЕ-Э, в 5 раз меньше аналогичных клеток, образуемых из БОЕ-Э.

Таким образом, БОЕ-Э — наиболее примитивные клетки — предшественники эритроцитов, которые способны генерировать тысячи эритроидных прекурсоров (предшественников). Они содержатся в малом количестве в костном мозге и крови благодаря частичному самоподдержанию и миграции из компартмента мультипотентных СКК. КОЕ-Э является более зрелой клеткой, образующейся из пролиферирующей БОЕ-Э.

Эритропоэтин — гликопротеиновый гормон, образуемый в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) почки (90 %) и печени (10 %) в ответ на снижение парциального давления кислорода в крови (гипоксия) и запус-

лопероксидазы, а также кислой фосфатазы, т.е. относятся к лизосомам. Промиелоциты делятся митотически. Специфическая зернистость отсутствует.

Нейтрофильные, или *гетерофильные, миелоциты* (myelocytus neutrophilicus) имеют размер от 12 до 18 мкм. Эти клетки размножаются митозом. Цитоплазма их становится диффузно ацидофильной, в ней появляются наряду с первичными вторичные (специфические) гранулы, характеризующиеся меньшей электронной плотностью. В миелоцитах обнаруживаются все органеллы. Количество митохондрий невелико. Эндоплазматическая сеть состоит из пузырьков. Рибосомы располагаются на поверхности мембранных пузырьков, а также диффузно в цитоплазме. По мере размножения нейтрофильных миелоцитов округлое или овальное ядро становится бобовидным, начинает окрашиваться темнее, хроматиновые глыбки становятся грубыми, ядрышки исчезают.

Такие клетки уже не делятся. Это *метамиелоциты* (metamyelocytus) (см. рис. 81). В цитоплазме увеличивается число специфических гранул. Если метамиелоциты встречаются в периферической крови, то их называют *юными формами*. При дальнейшем созревании их ядро приобретает вид изогнутой палочки. Подобные формы получили название *палочкоядерных лейкоцитов*. Затем ядро сегментируется и клетка превращается в *сегментоядерный, нейтрофильный лейкоцит*. Полный период развития нейтрофильного гранулоцита составляет около 14 сут, при этом период пролиферации продолжается около 7,5 сут, а постмитотический период дифференцировки — около 6,5 сут.

Эозинофильные миелоциты (см. рис. 77) представляют собой клетки округлой формы, диаметром (на мазке) около 14—16 мкм. По характеру строения ядра они мало отличаются от нейтрофильных миелоцитов. Цитоплазма их заполнена характерной эозинофильной зернистостью. В процессе созревания миелоциты митотически делятся, а ядро приобретает подковообразную форму. Такие клетки называются *эозинофильными метамиелоцитами*. Постепенно в средней части ядро истончается и становится двудольчатым, в цитоплазме увеличивается количество специфических гранул. Клетка утрачивает способность к делению.

Среди зрелых форм различают *палочкоядерные* и *сегментоядерные лейкоциты* с двудольчатым ядром.

Базофильные миелоциты (см. рис. 77) встречаются в меньшем количестве, чем нейтрофильные или эозинофильные миелоциты. Размеры их примерно такие же, как и эозинофильных миелоцитов; ядро округлой формы, без ядрышек, с рыхлым расположением хроматина. Цитоплазма базофильных миелоцитов содержит в широко варьирующих количествах специфические базофильные зерна неодинаковых размеров, которые проявляют метахромазию при окрашивании азуром и легко растворяются в воде. По мере созревания базофильный миелоцит превращается в *базофильный метамиелоцит*, а затем в зрелый *базофильный лейкоцит*.

Все миелоциты, особенно нейтрофильные, обладают способностью фагоцитировать, а начиная с метамиелоцита, приобретают подвижность.

У взрослого организма потребность в лейкоцитах обеспечивается за счет размножения миелоцитов. При особых состояниях организма миелоциты начинают развиваться из миелобластов, а последние из унипотентных и полипотентных СКК.

Мегакариоцитопоэз. Тромбоцитопоэз

Кровяные пластинки образуются в костном мозге из мегакариоцитов — гигантских по величине клеток, которые дифференцируются из СКК, проходя ряд стадий. Последовательные стадии дифференцировки можно представить следующим рядом клеток: СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-МГЦ → мегакариобласт → промегакариоцит → мегакариоцит → тромбоциты (кровяные пластинки). Весь период образования пластинок составляет около 10 дней (см. рис. 77).

Мегакариобласт (megacaryoblastus) — клетка диаметром 15—25 мкм, имеет ядро с инвагинациями и относительно небольшой ободок базофильной цитоплазмы. Клетка способна к делению митозом, иногда содержит два ядра. При дальнейшей дифференцировке утрачивает способность к митозу и делится путем эндомитоза, при этом увеличиваются плоидность и размер ядра.

Промегакариоцит (promegacaryocytus) — клетка диаметром 30—40 мкм, содержит полиплоидные ядра — тетраплоидные, октаплоидные (4n, 8n), несколько пар центриолей. Объем цитоплазмы возрастает, в ней начинают накапливаться азурофильные гранулы. Клетка также способна к эндомитозу и дальнейшему увеличению плоидности ядер.

Мегакариоцит (megacaryocytus) — дифференцированная форма. Среди мегалоцитов различают резервные клетки, не образующие пластинок, и зрелые активированные клетки, образующие кровяные пластинки. *Резервные мегакариоциты* диаметром 50—70 мкм, имеют очень большое, дольчатое ядро с набором хромосом 16—32 n; в их цитоплазме имеются две зоны — околоядерная, содержащая органеллы и мелкие азурофильные гранулы, и наружная (эктоплазма) — слабобазофильная, в которой хорошо развиты элементы цитоскелета. *Зрелый, активированный мегакариоцит* — крупная клетка диаметром 50—70 мкм (и даже до 100 мкм). Содержит очень крупное, сильно дольчатое полиплоидное ядро (до 64 n). В ее цитоплазме накапливается много азурофильных гранул, которые объединяются в группы. Прозрачная зона эктоплазмы исчезает; она также заполняется гранулами и вместе с плазмолеммой формирует псевдоподии в виде тонких отростков, направленных к стенкам сосудов, в которые в дальнейшем отделяются кровяные пластинки. В цитоплазме мегакариоцита наблюдается скопление линейно расположенных микровезикул, которые разделяют зоны цитоплазмы с гранулами. Из микровезикул формируются демаркационные мембраны, разделяющие цитоплазму мегакариоцита на участки диаметром 1—3 мкм, содержащие по 1—3 гранулы (будущие кровяные пластинки). В цитоплазме можно выделить три зоны — перинуклеарную, промежуточную и наружную. В наружной зоне цитоплазмы наиболее активно идут процессы демаркации, формирования протромбоцитарных псевдоподий, проникающих через стенку синусов в их просвет, где и происходит отделение кровяных пластинок (рис. 82). После отделения пластинок остается клетка, содержащая дольчатое ядро, окруженное узким ободком цитоплазмы, — *резидуальный мегакариоцит*, который затем подвергается разрушению. При уменьшении числа кровяных пластинок в крови (тромбоцитопения), например после кровопотери, отмечается усиление мегакариоцитопоэза, приводящее к увеличению количества мегакариоцитов в 3—4 раза с последующей нормализацией числа тромбоцитов в крови.

зованию из унипотентных предшественников Т-бластов, из которых формируются эффекторные лимфоциты — *киллеры, хелперы, супрессоры.*

Дифференцировка унипотентных предшественников В-лимфоцитов в лимфоидной ткани ведет к образованию *плазмобластов* (plasmoblastus), затем *проплазмоцитов*, *плазмоцитов* (plasmocytus). Более подробное изложение процессов образования иммунокомпетентных клеток — см. главу XV.

Регуляция гемопоэза

Кроветворение регулируется факторами роста, обеспечивающими пролиферацию и дифференцировку СКК и последующих стадий их развития, факторами транскрипции, влияющими на экспрессию генов, определяющих направление дифференцировки гемопоэтических клеток, а также витаминами, гормонами.

Факторы роста включают колониестимулирующие факторы (КСФ), интерлейкины и ингибирующие факторы. Они являются гликопротеинами с молекулярной массой около 20 КД. Гликопротеины действуют и как циркулирующие гормоны, и как местные медиаторы, регулирующие гемопоэз и дифференцировку специфических типов клеток. Они почти все действуют на СКК, КОЕ, коммитированные и зрелые клетки. Однако отмечаются индивидуальные особенности действия этих факторов на клетки-мишени.

КСФ действуют на специфические клетки или группы клеток на различных стадиях дифференцировки. Например, фактор роста стволовых клеток влияет на пролиферацию и миграцию СКК в эмбриогенезе. В постнатальном периоде на гемопоэз оказывают влияние несколько КСФ, среди которых наиболее изучены факторы, стимулирующие развитие гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), а также интерлейкины.

Как видно из табл. 2, мульти-КСФ и интерлейкин-3 действуют на полипотентную стволовую клетку, большинство КОЕ и даже на терминально дифференцирующиеся клетки. Некоторые КСФ могут действовать на одну или более стадий гемопоэза, стимулируя деление, дифференцировку клеток или их функцию. Большинство указанных факторов выделено и применяется для лечения различных болезней. Для получения их используются биотехнологические методы.

Большая часть *эритропоэтина* образуется в почках (интерстициальные клетки), меньшая — в печени. Его образование регулируется содержанием в крови O_2, которое зависит от количества циркулирующих в крови эритроцитов. Снижение числа эритроцитов и соответственно парциального давления кислорода (P_{O_2}) является сигналом для увеличения продукции эритропоэтина. Эритропоэтин действует на чувствительные к нему КОЕ-Э, стимулируя их пролиферацию и дифференцировку, что в конечном итоге приводит к повышению содержания в крови эритроцитов. К факторам роста для эритроидных клеток, кроме эритропоэтина, относится фактор бурст-промоторной активности (БПА), который влияет на БОЕ-Э. БПА образуется клетками ретикулоэндотелиальной системы. В настоящее время считают, что он является интерлейкином-3.

Тромбопоэтин синтезируется в печени, стимулирует пролиферацию КОЕ-МГЦ, их дифференцировку и образование тромбоцитов.

Ингибирующие факторы дают противоположный эффект, т.е. тормозят гемопоэз; их недостаток может быть одной из причин лейкемии, характеризующейся значительным увеличением числа лейкоцитов в крови. Выделен ингибирующий лейкемию фактор (ЛИФ), который тормозит пролиферацию и дифференцировку моноцитов-макрофагов.

Таблица 2. **Гемопоэтические факторы роста (стимуляторы)**

Фактор	Местообразование	На какие клетки-мишени действует
Интерлейкин-1	Моноциты-макрофаги	СКК
Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Интерлейкин-3	Клетки стромы костного мозга, Т-лимфоциты, клетки эпидермиса	СКК, КОЕ-ГЭММ, клетки-предшественники всех классов (КОЕ-Э, КОЕ-Г[1], КОЕ-М, КОЕ-МГЦ), дифференцирующиеся клетки
Интерлейкин-4		В-лимфоциты, Т-лимфоциты, тучные клетки
Интерлейкин-5		Эозинофилы, В-лимфоциты
Интерлейкин-6		Полипотентные клетки КОЕ-ГЭММ, КОЕ-ГМ, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, гранулоциты
Интерлейкин-7	Клетки стромы костного мозга	Клетки-предшественники лимфоцитов (КОЕ-Л)
Мультипотенциальный КСФ (мульти-КСФ)		СКК, полипотентные клетки (КОЕ-ГЭММ, КОЕ-Л, КОЕ-ГМ), гранулоциты, моноциты-макрофаги, эозинофилы, тучные клетки
КСФ гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ)	Моноциты, Т-лимфоциты, фибробласты, эндотелиоциты	Полипотентные клетки, гранулоциты, моноциты-макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты
КСФ гранулоцитов (Г-КСФ)	Макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты	Клетка-предшественник нейтрофилов и базофилов (КОЕ-Г), унипотентные предшественники — КОЕ-Гн и КОЕ-Б
КСФ макрофагов (М-КСФ)	Макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты	Олигопотентная клетка КОЕ-ГМ, унипотентный предшественник моноцитов (КОЕ-М), гранулоциты, моноциты-макрофаги
Эритропоэтин (Э-КСФ)	Почки (интерстициальные клетки), печень	КОЕ-Э
Тромбопоэтин	Печень	КОЕ-МГЦ, мегакариоциты, тромбоциты

[1] Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы.

Факторы транскрипции — это специальные белки, регулирующие экспрессию генов гемопоэтических клеток.

Витамины необходимы для стимуляции пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. *Витамин* B_{12} поступает с пищей и соединяется с внутренним фактором (Касла), который синтезируется париетальными клетками желудка. Образуемый при этом комплекс в присутствии ионов Ca^{2+} соединяется с рецепторами эпителиоцитов подвздошной кишки и всасывается. При всасывании в эпителиоциты поступает лишь витамин B_{12}, а внутренний фактор освобождается. Витамин B_{12} с помощью транскобаламина II поступает с кровью в костный мозг, где влияет на гемопоэз, и в печень, где может депонироваться. Транскобаламин II вырабатывается эпителиоцитами кишечника. Нарушение процесса всасывания при различных заболеваниях может служить причиной дефицита витамина B_{12} и нарушений в гемопоэзе. *Фолиевая кислота* участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований.

Глава VIII

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

Соединительные ткани — это комплекс мезенхимных производных, состоящий из клеточных дифферонов и большого количества межклеточного вещества (волокнистых структур и аморфного вещества), участвующих в поддержании гомеостаза внутренней среды и отличающихся от других тканей меньшей потребностью в аэробных окислительных процессах.

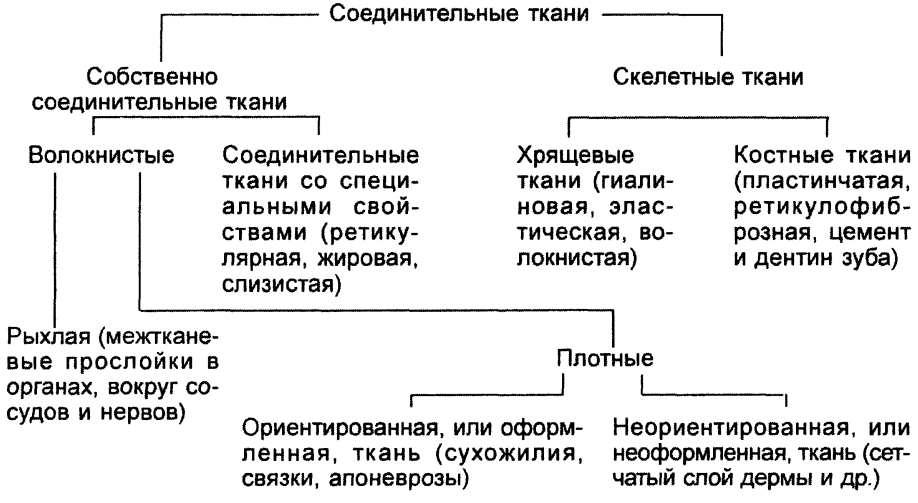
Соединительная ткань составляет более 50 % массы тела человека. Она участвует в формировании стромы органов, прослоек между другими тканями, дермы кожи, скелета. Полифункциональный характер соединительных тканей определяется сложностью их состава и организации.

Функции соединительных тканей. Соединительные ткани выполняют различные функции: трофическую, защитную, опорную (биомеханическую), пластическую, морфогенетическую. Трофическая функция в широком смысле этого слова связана с регуляцией питания различных тканевых структур, с участием в обмене веществ и поддержанием гомеостаза внутренней среды организма. В обеспечении этой функции главную роль играет основное вещество, через которое осуществляется транспорт воды, солей, молекул питательных веществ, — интегративно-буферная среда. Защитная функция заключается в предохранении организма от нефизиологических механических воздействий (повреждений) и обезвреживании чужеродных веществ, поступающих извне или образующихся внутри организма. Это обеспечивается физической защитой (костной тканью), а также фагоцитарной деятельностью макрофагов и иммунокомпетентными клетками, участвующими в реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Опорная (биомеханическая) функция обеспечивается прежде всего коллагеновыми и эластическими волокнами, образующими волокнистые основы всех органов, составом и физико-химическими свойствами межклеточного вещества скелетных тканей (минерализацией). Чем плотнее межклеточное вещество, тем значительнее опорная, биомеханическая функция. Пластическая функция соединительной ткани выражается в адаптации к меняющимся условиям существования, регенерации, участии в замещении дефектов органов при их повреждении. Морфогенетическая (структурообразовательная) функция проявляется в формировании тканевых комплексов и обеспечении общей структурной организации органов (образование капсул, внутриорганных перегородок), регулирующем влиянии некоторых ее компонентов на пролиферацию и дифференцировку клеток различных тканей.

Классификация соединительных тканей. Разновидности соединительной ткани различаются между собой составом и соотношением клеток, волокон, а также физико-химическими свойствами аморфного межклеточного вещества. Соединительные ткани подразделяются на *собственно соединительную ткань* (волокнистые соединительные ткани и соединительные ткани со специальными свойствами) и *скелетные ткани.* Последние в свою очередь подразделяются на три разновидности хрящевой ткани (гиалиновая, эластическая, волокнистая), две разновидности костной ткани (фиброзно-волокнистая и пластинчатая), а также цемент и дентин зуба (схема 4).

Схема 4

КЛАССИФИКАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ



Гистогенез соединительных тканей. Различают эмбриональный и постэмбриональный гистогенез соединительных тканей. В процессе эмбрионального гистогенеза мезенхима приобретает черты тканевого строения раньше закладки других тканей. Этот процесс в различных органах и системах происходит неодинаково и зависит от их неодинаковой физиологической значимости на различных этапах эмбриогенеза.

В дифференцировке мезенхимы отмечаются топографическая асинхронность как в зародыше, так и во внезародышевых органах, высокие темпы размножения клеток, волокнообразования, перестройка ткани в процессе эмбриогенеза — резорбция путем апоптоза и новообразование ткани (см. главу V).

Постэмбриональный гистогенез в нормальных физиологических условиях происходит медленнее и направлен на поддержание тканевого гомеостаза, пролиферацию малодифференцированных клеток и замену ими отмирающих клеток. Существенную роль в этих процессах играют межклеточные внутритканевые взаимодействия, индуцирующие и ингибирующие факторы (интегрины, межклеточные адгезивные факторы, функциональные нагрузки, гормоны, оксигенация, наличие малодифференцированных клеток).

Общие принципы организации соединительных тканей. Главными компонентами соединительных тканей являются производные клеток — *волокнистые структуры* коллагенового и эластического типов, *основное (аморфное) вещество*, играющее роль интегративно-буферной метаболической среды, и *клеточные элементы*, создающие и поддерживающие количественное и качественное соотношение состава неклеточных компонентов.

Органная специфичность клеточных элементов соединительной ткани выражается в количестве, форме и соотношении различных видов клеток, их метаболизме и функциях, оптимально приспособленных к функции орга-

на. Специфичность клеточных элементов проявляется также в их взаимодействии между собой (индивидуально расположенные, клеточные ассоциации), в особенностях их внутреннего строения (состав органелл, структура ядра, наличие ферментов и др.). Специфика соединительной ткани обнаруживается и в соотношении клеток и неклеточных структур в различных участках тела. В *рыхлой* волокнистой соединительной ткани превалируют клетки и аморфное вещество над волокнами, а в *плотной*, наоборот, основную массу соединительной ткани составляют волокна.

Собственно соединительная ткань

Волокнистые соединительные ткани

Рыхлая волокнистая соединительная ткань

Рыхлая волокнистая соединительная ткань (textus connectivus collagenosus laxus) обнаруживается во всех органах, так как она сопровождает кровеносные и лимфатические сосуды и образует строму многих органов. Несмотря на наличие органных особенностей, строение рыхлой волокнистой соединительной ткани в различных органах имеет сходство. Она состоит из клеток и межклеточного вещества (рис. 83).

Клетки

Основными клетками соединительной ткани являются *фибробласты* (семейство фибриллообразующих клеток), *макрофаги* (семейство), *тучные клетки, адвентициальные клетки, плазматические клетки, перициты, жировые клетки*, а также *лейкоциты*, мигрирующие из крови; иногда *пигментные клетки.*

Фибробласты (фибробластоциты) (от лат. fibra — волокно, греч. blastos — росток, зачаток) — клетки, синтезирующие компоненты межклеточного вещества: белки (коллаген, эластин), протеогликаны, гликопротеины (см. рис. 83; рис. 84, 85).

Среди мезенхимных клеток имеются стволовые клетки, дающие начало дифферону фибробластов: *стволовые клетки, полустволовые клетки-предшественники, малоспециализированные, дифференцированные фибробласты* (зрелые, активно функционирующие), *фиброциты* (дефинитивные формы клеток), а также *миофибробласты* и *фиброкласты*. С главной функцией фибробластов связаны образование основного вещества и волокон, заживление ран, развитие рубцовой ткани, образование соединительнотканной капсулы вокруг инородного тела и др. Морфологически в этом дифферoне можно идентифицировать только клетки, начиная с малоспециализированного фибробласта.

Малоспециализированные фибробласты — малоотростчатые клетки с округлым или овальным ядром и небольшим ядрышком, базофильной цитоплазмой, богатой РНК. Размер клеток не превышает 20—25 мкм. В цитоплазме этих клеток обнаруживается большое количество свободных рибосом (см. рис. 84). Эндоплазматическая сеть и митохондрии развиты слабо. Аппарат Гольджи представлен скоплениями коротких трубочек и пузырьков.

Макрофаги (макрофагоциты) (от греч. makros — большой, длинный, fagos — пожирающий) — это гетерогенная специализированная клеточная популяция защитной системы организма. Различают две группы макрофагов — *свободные* и *фиксированные*. К *свободным* макрофагам относятся макрофаги рыхлой соединительной ткани, или гистиоциты; макрофаги серозных полостей; макрофаги воспалительных экссудатов; альвеолярные макрофаги легких. Макрофаги способны перемещаться в организме. Группу *фиксированных* (резидентных) макрофагов составляют макрофаги костного мозга и костной ткани (остеокласты), селезенки, лимфатических узлов (дендритные макрофаги), внутриэпидермальные макрофаги (клетки Лангерганса), макрофаги ворсин плаценты (клетки Хофбауэра), ЦНС (микроглия).

Размер и форма макрофагов варьируют в зависимости от их функционального состояния (см. рис.83; рис. 86, А, Б). Обычно макрофаги, за исключением некоторых их видов (гигантские клетки инородных тел, хондро- и остеокласты), имеют одно ядро. Ядра макрофагов небольшого размера, округлые, бобовидные или неправильной формы. В них содержатся крупные глыбки хроматина. Цитоплазма базофильна, богата лизосомами, фагосомами (отличительные признаки) и пиноцитозными пузырьками, содержит умеренное количество митохондрий, гранулярную эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи, включения гликогена, липидов и др. (см. рис. 86, Б). В цитоплазме макрофагов выделяют «клеточную периферию», обеспечивающую макрофагу способность передвигаться, втягивать микровыросты цитоплазмы, осуществлять эндо- и экзоцитоз. Непосредственно под плазмолеммой находится сеть актиновых филаментов диаметром 5—6 нм. Через эту сеть проходят микротрубочки диаметром 20 нм, которые прикрепляются к плазмолемме. Микротрубочки идут радиально от клеточного центра к периферии клетки и играют важную роль во внутриклеточных перемещениях лизосом, микропиноцитозных везикул и других структур. На поверхности плазмолеммы имеются рецепторы для опухолевых клеток и эритроцитов, Т- и В-лимфоцитов, антигенов, иммуноглобулинов, гормонов. Наличие рецепторов к иммуноглобулинам обусловливает их участие в иммунных реакциях (см. главу XV).

Формы проявления защитной функции макрофагов: 1) поглощение и дальнейшее расщепление или изоляция чужеродного материала; 2) обезвреживание его при непосредственном контакте; 3) передача информации о чужеродном материале иммунокомпетентным клеткам, способным его нейтрализовать; 4) оказание стимулирующего воздействия на другую клеточную популяцию защитной системы организма. Макрофаги имеют органеллы, синтезирующие ферменты для внутриклеточного и внеклеточного расщепления чужеродного материала, антибактериальные и другие биологически активные вещества (протеазы, кислые гидролазы, пироген, интерферон, лизоцим и др.).

Количество макрофагов и их активность особенно возрастают при воспалительных процессах. Макрофаги вырабатывают хемотаксические факторы для лейкоцитов. Секретируемый макрофагами ИЛ-1 способен повышать адгезию лейкоцитов к эндотелию, секрецию лизосомных ферментов нейтрофилами и их цитотоксичность, активирует синтез ДНК в лимфоцитах. Макрофаги вырабатывают факторы, активирующие выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами, дифференцировку Т- и В-лимфоцитов; цитолитические противоопухолевые факторы, а также факторы роста, влияющие

нительной ткани экспериментальных животных осуществляется примерно в 10 раз быстрее, чем фибробластов.

Одной из разновидностей макрофагов являются многоядерные гигантские клетки, которые раньше называли «гигантскими клетками инородных тел», так как они могут формироваться, в частности, в присутствии инородного тела. Многоядерные гигантские клетки представляют собой симпласты, содержащие 10—20 ядер и более, возникшие либо путем слияния одноядерных макрофагов, либо путем эндомитоза без цитотомии. По данным электронной микроскопии, в многоядерных гигантских клетках присутствуют развитый синтетический и секреторный аппарат и обилие лизосом. Цитолемма образует многочисленные складки.

Понятие о макрофагической системе. К этой системе относятся совокупность всех клеток, обладающих способностью захватывать из тканевой жидкости организма инородные частицы, погибающие клетки, неклеточные структуры, бактерии и др. Фагоцитированный материал подвергается внутри клетки ферментативному расщеплению («завершенный фагоцитоз»), благодаря чему ликвидируются вредные для организма агенты, возникающие местно или проникающие извне. К таким клеткам относятся макрофаги (гистиоциты) рыхлой волокнистой соединительной ткани, звездчатые клетки синусоидных сосудов печени, свободные и фиксированные макрофаги кроветворных органов (костного мозга, селезенки, лимфатических узлов), макрофаги легкого, воспалительных экссудатов (перитонеальные макрофаги), остеокласты, гигантские клетки инородных тел и глиальные макрофаги нервной ткани (микроглия). Все они способны к активному фагоцитозу, имеют на своей поверхности рецепторы к иммуноглобулинам и происходят из промоноцитов костного мозга и моноцитов крови. В отличие от таких «профессиональных» фагоцитов способность к факультативному поглощению может быть выражена независимо от указанных циторецепторов у других клеток (фибробласты, ретикулярные клетки, эндотелиоциты, нейтрофильные лейкоциты). Но эти клетки не входят в состав макрофагической системы.

И. И. Мечников первым пришел к мысли о том, что фагоцитоз, возникающий в эволюции как форма внутриклеточного пищеварения и закрепившийся за многими клетками, одновременно является важным защитным механизмом. Он обосновал целесообразность объединения их в одну систему и предложил назвать ее макрофагической. Макрофагическая система представляет собой мощный защитный аппарат, принимающий участие как в общих, так и в местных защитных реакциях организма. В целостном организме макрофагическая система регулируется как местными механизмами, так нервной и эндокринной системами.

В 30—40-х годах эту защитную систему называли ретикулоэндотелиальной. В последнее время ее называют системой мононуклеарных фагоцитов, что, однако, неточно характеризует ее в связи с тем, что среди клеток, входящих в эту систему, есть и многоядерные (остеокласты).

ных обнаружен еще серотонин. Гранулы имеют сетчатое, пластинчатое, кристаллоидное и смешанное строение.

Органеллы тучных клеток (митохондрии, аппарат Гольджи, цитоплазматическая сеть) развиты слабо. В цитоплазме обнаружены различные ферменты: протеазы, липазы, кислая и щелочная фосфатазы, пероксидаза, цитохромоксидаза, АТФаза и др. Однако маркерным ферментом следует считать гистидиндекарбоксилазу, с помощью которой осуществляется синтез гистамина из гистидина.

Тучные клетки способны к секреции и выбросу своих гранул. Дегрануляция тучных клеток может происходить в ответ на любое изменение физиологических условий и действие патогенов. Выброс гранул, содержащих биологически активные вещества, изменяет местный или общий гомеостаз. Но выход биогенных аминов из тучной клетки может происходить и путем секреции растворимых компонентов через поры клеточных мембран с запустеванием гранул (секреция гистамина). Гистамин немедленно вызывает расширение кровеносных капилляров и повышает их проницаемость, что проявляется в локальных отеках. Он обладает также выраженным гипотензивным действием и является важным медиатором воспаления.

Гепарин снижает проницаемость межклеточного вещества и свертываемость крови, оказывает противовоспалительное влияние. Гистамин же выступает как его антагонист.

Количество тканевых базофилов изменяется в зависимости от физиологических состояний организма: возрастает в матке, молочных железах в период беременности, а в желудке, кишечнике, печени — в разгар пищеварения.

Предшественники тканевых базофилов происходят из стволовых кроветворных клеток красного костного мозга. Процессы митотического деления тучных клеток наблюдаются крайне редко.

Плазматические клетки (плазмоциты). Эти клетки обеспечивают выработку антител — гамма-глобулинов (белки) при появлении в организме антигена. Они образуются в лимфоидных органах из В-лимфоцитов (см. главу IX), обычно встречаются в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственного слоя слизистых оболочек полых органов, сальнике, интерстициальной соединительной ткани различных желез (молочных, слюнных и др.), лимфатических узлах, селезенке, костном мозге и др.

Величина плазмоцитов колеблется от 7 до 10 мкм. Форма клеток округлая или овальная. Ядра относительно небольшие, округлой или овальной формы, расположены эксцентрично. Цитоплазма резко базофильна, содержит хорошо развитую концентрически расположенную гранулярную эндоплазматическую сеть, в которой синтезируются белки (антитела). Базофилия отсутствует только в небольшой светлой зоне цитоплазмы около ядра, образующей так называемую сферу или дворик. Здесь обнаруживаются центриоли и аппарат Гольджи.

Для плазматических клеток характерна высокая скорость синтеза и секреции антител, что отличает их от своих предшественников. Хорошо развитый секреторный аппарат позволяет синтезировать и секретировать несколько тысяч молекул иммуноглобулинов в секунду. Количество плазмоцитов увеличивается при различных инфекционно-аллергических и воспалительных заболеваниях.

Плазматические клетки имеют многоэтапный путь развития, характерной чертой которого является то, что их предшественники могут выступать в роли самостоятельных иммунокомпетентных клеток.

из основного (аморфного) вещества. Межклеточное вещество как у зародышей, так и у взрослых образуется, с одной стороны, путем секреции, осуществляемой соединительнотканными клетками, а с другой — из плазмы крови, поступающей в межклеточные пространства.

У зародышей человека образование межклеточного вещества происходит начиная с 1—2-го месяца внутриутробного развития. В течение жизни межклеточное вещество постоянно обновляется — резорбируется и восстанавливается.

Коллагеновые структуры, входящие в состав соединительных тканей организмов человека и животных, являются наиболее представительными ее компонентами, образующими сложную организационную иерархию. Основу всей группы коллагеновых структур составляет волокнистый белок — коллаген, который определяет свойства коллагеновых структр.

Коллагеновые волокна (fibrae collagenae) в составе разных видов соединительной ткани определяют их прочность. В рыхлой неоформленной волокнистой соединительной ткани они располагаются в различных направлениях в виде волнообразно изогнутых, спиралевидно скрученных, округлых или уплощенных в сечении тяжей толщиной 1—3 мкм и более. Длина их различна. Внутренняя структура коллагенового волокна определяется фибриллярным белком — коллагеном, который синтезируется на рибосомах гранулярной эндоплазматической сети фибробластов.

Различают 14 типов коллагена, отличающихся молекулярной организацией, органной и тканевой принадлежностью.

Коллаген I типа встречается главным образом в соединительной ткани кожи, сухожилиях кости, роговице глаза, склере, стенке артерий и др.; коллаген II типа входит в состав гиалиновых и фиброзных хрящей, стекловидного тела, роговицы; коллаген III типа находится в дерме кожи плода, в стенках крупных кровеносных сосудов, в ретикулярных волокнах органов кроветворения; IV типа — в базальных мембранах, капсуле хрусталика (в отличие от других типов коллагена он содержит гораздо больше боковых углеводных цепей, а также гидроксилизина и гидроксипролина). V тип коллагена присутствует в хорионе, амнионе, эндомизии, перимизии, коже, вокруг клеток (фибробластов, эндотелиальных гладкомышечных), синтезирующих коллаген. Коллаген IV и V типа не образует выраженных фибрилл. Коллагены VI—XVI типа изучены менее полно.

Молекулы коллагена имеют длину около 280 нм и ширину 1,4 нм. Они построены из триплетов — трех полипептидных цепочек (α-цепочки), предшественника коллагена — проколлагена, свивающихся еще в клетке в единую спираль. Это первый, молекулярный, уровень организации коллагенового волокна. Проколлаген секретируется в межклеточное вещество (рис. 90).

Второй, надмолекулярный, уровень — внеклеточной организации коллагенового волокна — представляет агрегированные в длину и поперечно связанные с помощью водородных связей молекулы тропоколлагена, образующиеся путем отщепления концевых пептидов проколлагена. Сначала образуются протофибриллы, а 5—6 протофибрилл, скрепленных между собой боковыми связями, составляют *микрофибриллы* толщиной около 5 нм.

При участии гликозаминогликанов, также секретируемых фибробластами, формируется третий, фибриллярный, уровень организации коллагенового волокна. Коллагеновые фибриллы представляют собой поперечно исчерченные структуры толщиной в среднем 20—100 нм. Период повторяе-

ции — волоконный. Наиболее зрелые эластические волокна содержат около 90 % аморфного компонента эластических белков (эластина) в центре, а по периферии — микрофибриллы. В эластических волокнах в отличие от коллагеновых нет структур с поперечной исчерченностью на их протяжении.

Кроме зрелых эластических волокон, различают *элауниновые* и *окситалановые волокна*. В элауниновых волокнах соотношение микрофибрилл и аморфного компонента примерно равное, а окситалановые волокна состоят только из микрофибрилл.

Волокна в соединительной ткани образуют *волокнистый остов* с ориентированным, неориентированным и смешанным типами расположения волокон. Ориентированный (оформленный) тип характеризуется параллельным расположением основной массы волокнистых структур (сухожилие, связки, фасции и др.). Неориентированный (неоформленный) тип построен из волокон, не имеющих преимущественной ориентации (например, дерма кожи). Смешанный тип волокнистого остова, как правило, имеет слоистое строение (роговица, склера — см. с. 335, 338) с чередованием направлений расположения волокнистых элементов.

Аморфный компонент межклеточного вещества. Клетки и волокна соединительной ткани заключены в аморфный компонент, или основное вещество (substantia fundamentalis). Эта гелеобразная субстанция представляет собой метаболическую, интегративно-буферную многокомпонентную среду, которая окружает клеточные и волокнистые структуры соединительной ткани, нервные и сосудистые элементы. В состав компонентов основного вещества входят белки плазмы крови, вода, неорганические ионы, продукты метаболизма паренхиматозных клеток, растворимые предшественники коллагена и эластина, протеогликаны, гликопротеины и комплексы, образованные ими. Все эти вещества находятся в постоянном движении и обновлении (рис. 94).

Протеогликаны — белково-углеводные соединения, содержащие 90—95 % углеводов (ПГ).

Гликозаминогликаны (ГАГ) — полисахаридные соединения, содержащие обычно гексуроновую кислоту с аминосахарами (N-ацетилгликозамин, N-ацетилгалактозамин). Молекулы ГАГ содержат много гидроксильных, карбоксильных и сульфатных групп, имеющих отрицательный заряд, легко присоединяют молекулы воды и ионы, в частности Na^+, и поэтому определяют гидрофильные свойства ткани. ГАГ проницаемы для кислорода и CO_2, но предохраняют органы от проникновения чужеродных тел и белков. Гликозаминогликаны участвуют в формировании волокнистых структур соединительной ткани и их механических свойствах, репаративных процессах соединительной ткани, в регуляции роста и дифференцировке клеток. Среди этих соединений наиболее распространена в разновидностях соединительной ткани *гиалуроновая кислота*, а также сульфатированные ГАГ: *хондроитинсульфаты* (в хряще, коже, роговице), *дерматансульфат* (в коже, сухожилиях, в стенке кровеносных сосудов и др.), *кератансульфат, гепаринсульфат* (в составе многих базальных мембран).

Гепарин — гликозаминогликан, состоящий из глюкуроновой кислоты и гликозамина. В организме человека и животных он вырабатывается тучными клетками, является естественным противосвертывающим фактором крови.

Гликопротеины (ГП) — класс соединений белков с олигосахаридами (гексозамины, гексозы, фукозы, сиаловые кислоты), входящими в состав как волокон, так и аморфного вещества. К ним относятся растворимые ГП, связанные с протеогликанами; ГП кальцинированных тканей; ГП, связанные с коллагеном. Гликопро-



Рис. 94. Молекулярная организация аморфного вещества соединительной ткани (схема).

теины играют большую роль в формировании структуры межклеточного вещества соединительной ткани и определяют его функциональные особенности (фибронектин, хондронектин, фибриллин, ламинин и др.).

Фибронектин — главный поверхностный гликопротеин фибробласта. В межклеточном пространстве он связан главным образом с интерстициальным коллагеном. Полагают, что фибронектин обусловливает липкость, подвижность, рост и специализацию клеток и др.

Фибриллин формирует микрофибриллы, усиливает связь между внеклеточными компонентами.

Ламинин — компонент базальной мембраны, состоящий из трех полипептидных цепочек, связанных между собой дисульфидными соединениями, а также с коллагеном V типа и поверхностными рецепторами клеток.

Плотные волокнистые соединительные ткани

Плотные волокнистые соединительные ткани (textus connectivus collagenosus compactus) характеризуются относительно большим количеством плотно расположенных волокон и незначительным количеством клеточных элементов и основного аморфного вещества между ними. В зависимости от характера расположения волокнистых структур эта ткань подразделяется на *плотную неоформленную* и *плотную оформленную* соединительную ткань.

Плотная неоформленная соединительная ткань характеризуется неупорядоченным расположением волокон. В плотной оформленной волокнистой соединительной ткани расположение волокон строго упорядочено и в каждом случае соответствует тем условиям, в каких функционирует данный

орган. Оформленная волокнистая соединительная ткань встречается в сухожилиях и связках[1], в фиброзных мембранах.

Сухожилие (tendo). Оно состоит из толстых, плотно лежащих параллельных пучков коллагеновых волокон. Между этими пучками располагаются фиброциты и небольшое количество фибробластов и основного аморфного вещества. Тонкие пластинчатые отростки фиброцитов входят в промежутки между пучками волокон и тесно соприкасаются с ними. Фиброциты сухожильных пучков называются *сухожильными клетками* (tendinocyti).

Каждый пучок коллагеновых волокон, отделенный от соседнего слоем фиброцитов, называется *пучком первого порядка*. Несколько пучков первого порядка, окруженных тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, составляют *пучки второго порядка*. Прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани, разделяющие пучки второго порядка, называются *эндотенонием*. Из пучков второго порядка слагаются *пучки третьего порядка*, разделенные более толстыми прослойками рыхлой соединительной ткани — перитенонием. Иногда пучком третьего порядка является само сухожилие. В крупных сухожилиях могут быть и пучки четвертого порядка.

В перитенонии и эндотенонии проходят кровеносные сосуды, питающие сухожилие, нервы и проприоцептивные нервные окончания, посылающие в центральную нервную систему сигналы о состоянии натяжения ткани сухожилий.

К плотной оформленной волокнистой соединительной ткани относится и выйная связка, только пучки ее образованы эластическими волокнами и нечетко подразделены.

Некоторые сухожилия в местах прикрепления к костям заключены во влагалища, построенные из двух волокнистых соединительнотканных оболочек (vagina), между которыми находится жидкость (смазка), богатая гиалуроновой кислотой.

Фиброзные мембраны. К этой разновидности плотной волокнистой соединительной ткани относят фасции, апоневрозы, сухожильные центры диафрагмы, капсулы некоторых органов, твердую мозговую оболочку, склеру, надхрящницу, надкостницу, а также белочную оболочку яичника и яичка и др. Фиброзные мембраны трудно растяжимы вследствие того, что пучки коллагеновых волокон и лежащие между ними фибробласты и фиброциты располагаются в определенном порядке в несколько слоев друг над другом. В каждом слое волнообразно изогнутые пучки коллагеновых волокон идут параллельно друг другу в одном направлении, не совпадающем с направлением в соседних слоях. Отдельные пучки волокон переходят из одного слоя в другой, связывая их между собой. Кроме пучков коллагеновых волокон, в фиброзных мембранах есть эластические волокна. Такие фиброзные структуры, как надкостница, склера, белочная оболочка яичка, капсулы суставов и др., характеризуются менее правильным расположением пучков коллагеновых волокон и большим количеством эластических волокон по сравнению с апоневрозами.

---

[1] По некоторым классификациям, сухожилия и связки относятся к скелетным тканям в связи с их выраженной основной механической функцией.

В группе аргирофильных волокон различают *собственно ретикулярные* и *преколлагеновые* волокна. Собственно ретикулярные волокна — дефинитивные, окончательные образования, содержащие коллаген III типа. Ретикулярные волокна по сравнению с коллагеновыми содержат в высокой концентрации серу, липиды и углеводы. Под электронным микроскопом фибриллы ретикулярных волокон имеют не всегда четко выраженную исчерченность с периодом 64—67 нм. По растяжимости эти волокна занимают промежуточное положение между коллагеновыми и эластическими. Преколлагеновые волокна представляют собой начальную форму образования коллагеновых волокон в эмбриогенезе и при регенерации.

Жировая ткань

Жировая ткань (textus adiposus) — это скопления жировых клеток, встречающихся во многих органах (см. с. *Адипоциты*). Различают две разновидности жировой ткани — *белую* и *бурую*. Эти термины условны и отражают особенности окраски клеток. Белая жировая ткань широко распространена в организме человека, а бурая встречается главным образом у новорожденных детей и у некоторых животных (грызунов и зимоспящих) в течение всей жизни.

Белая жировая ткань у человека располагается под кожей, особенно в нижней части брюшной стенки, на ягодицах и бедрах, где она образует подкожный жировой слой, в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области. Жировая ткань более или менее отчетливо делится прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани на дольки различных размеров и формы. Жировые клетки внутри долек довольно близко прилегают друг к другу (рис. 96, А, Б). В узких пространствах между ними располагаются фибробласты, лимфоидные элементы, тканевые базофилы. Между жировыми клетками во всех направлениях ориентированы тонкие коллагеновые волокна. Кровеносные и лимфатические капилляры, располагаясь в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между жировыми клетками, тесно охватывают своими петлями группы жировых клеток или дольки жировой ткани. В жировой ткани происходят активные процессы обмена жирных кислот, углеводов и образование жира из углеводов. При распаде жиров высвобождается большое количество воды и выделяется энергия. Поэтому жировая ткань играет не только роль депо субстратов для синтеза макроэргических соединений, но и косвенно — роль депо воды.

Во время голодания подкожная и околопочечная жировая ткань, жировая ткань сальника и брыжейки быстро теряют запасы жира. Капельки липидов внутри клеток измельчаются, и жировые клетки приобретают звездчатую или веретеновидную форму. В области орбиты глаз, в коже ладоней и подошв жировая ткань теряет лишь небольшое количество липидов даже во время продолжительного голодания. Здесь жировая ткань играет преимущественно механическую, а не обменную роль. В этих местах она разделена на мелкие дольки, окруженные соединительнотканными волокнами.

Бурая жировая ткань встречается у новорожденных детей и у некоторых животных на шее, около лопаток, за грудиной, вдоль позвоночника, под кожей и между мышцами. Она состоит из жировых клеток, густо

Скелетные ткани

Скелетные ткани (textus skeletales) — это разновидность соединительных тканей с выраженной опорной, механической функцией, обусловленной наличием плотного межклеточного вещества: **хрящевые, костные ткани, дентин и цемент зуба**. Помимо главной функции, эти ткани принимают участие в водно-солевом обмене веществ.

Хрящевые ткани

Хрящевые ткани (textus cartilaginei) входят в состав органов дыхательной системы, суставов, межпозвоночных дисков и др., состоят из клеток — *хондроцитов и хондробластов* и большого количества межклеточного гидрофильного вещества, отличающегося упругостью. Именно с этим связана опорная функция хрящевых тканей. В свежей хрящевой ткани содержится около 70—80 % воды, 10—15 % органических веществ и 4—7 % солей. От 50 до 70 % сухого вещества хрящевой ткани составляет коллаген. Собственно хрящевая ткань не имеет кровеносных сосудов, а питательные вещества диффундируют из окружающей ее *надхрящницы*.

Классификация. Различают три вида хрящевой ткани: *гиалиновую, эластическую, волокнистую*. Такое подразделение хрящевых тканей основано на структурно-функциональных особенностях строения их межклеточного вещества, степени содержания и соотношения коллагеновых и эластических волокон.

Хрящевой дифферон и хондрогистогенез. Развитие хрящевой ткани осуществляется как у эмбриона, так и в постэмбриональном периоде при регенерации. В процессе развития хрящевой ткани из мезенхимы образуется хрящевой дифферон: стволовые клетки, полустволовые (прехондробласты), хондробласты (хондробластоциты), хондроциты.

Предполагают, что *стволовые клетки* характеризуются округлой формой, высоким значением ядерно-цитоплазматических отношений, диффузным расположением хроматина и небольшим ядрышком. Органеллы цитоплазмы развиты слабо. В *полустволовых клетках* (прехондробластах) увеличивается количество свободных рибосом, появляются мембраны эндоплазматической сети гранулярного типа, удлиняется форма клеток, уменьшаются ядерно-цитоплазматические отношения. Как и стволовые клетки, прехондробласты проявляют невысокую пролиферативную активность. Морфологически идентифицируются только хондробласты.

Хондробласты (от греч. chondros — хрящ, blastos — зачаток) — это молодые уплощенные клетки, способные к пролиферации и синтезу межклеточного вещества хряща (протеогликанов). Они являются разновидностями фибробластов, потомками стволовых и полустволовых клеток. Цитоплазма хондробластов имеет хорошо развитую гранулярную и агранулярную эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи. При окрашивании цитоплазма хондробластов оказывается базофильной в связи с богатым содержанием РНК. При участии хондробластов происходит периферический (аппозиционный) рост хряща. Эти клетки в процесссе развития хряща превращаются в хондроциты.

Хондроциты — основной вид клеток хрящевой ткани. Они бывают овальными, округлыми или полигональной формы — в зависимости от степени

В гиалиновом хряще любой локализации принято различать *территориальные участки* межклеточного вещества, или матрикса (см. рис. 99). К территориальному участку относится матрикс, непосредственно окружающий хрящевые клетки или их группы. Здесь коллагеновые волокна II типа и фибриллы, извиваясь, окружают изогенные группы хрящевых клеток, предохраняя их от механического давления. В межтерриториальном матриксе коллагеновые волокна ориентированы в направлении вектора действия сил основных нагрузок. Пространство между коллагеновыми структурами заполнено протеогликанами.

В структурной организации межклеточного вещества хряща большую роль играет *хондронектин*. Этот гликопротеин соединяет клетки между собой и с различными субстратами (коллагеном, гликозаминогликанами). Опорная биомеханическая функция хрящевых тканей при сжатии, растяжении обеспечивается не только строением ее волокнистого каркаса, но и наличием гидрофильных протеогликанов с высоким уровнем гидратации (65—85 %). Высокая гидрофильность межклеточного вещества способствует диффузии питательных веществ, солей. Газы и многие метаболиты также свободно диффундируют через него. Однако крупные белковые молекулы, обладающие антигенными свойствами, не проходят. Этим объясняется успешная трансплантация в клинике (пересадка от одного человека к другому) участков хряща. Метаболизм хондроцитов преимущественно анаэробный, гликолитический.

Однако не все хрящи построены одинаково. Структурной особенностью гиалинового хряща суставной поверхности является отсутствие надхрящницы на поверхности, обращенной в полость сустава. Суставной хрящ состоит из трех нечетко очерченных зон: поверхностной, промежуточной и базальной (см. рис. 102, В).

В поверхностной зоне суставного хряща располагаются мелкие уплощенные малоспециализированные хондроциты, напоминающие по строению фиброциты.

В промежуточной зоне клетки более крупные, округлой формы, метаболически очень активные: с крупными митохондриями, хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью, аппаратом Гольджи с многочисленными везикулами.

Глубокая (базальная) зона делится базофильной линией на некальцинирующийся и кальцинирующийся слой. В последний из подлежащей субхондральной кости проникают кровеносные сосуды. Особенностью межклеточного вещества глубокой зоны суставного хряща является содержание в нем матриксных везикул — мембранных структур диаметром от 30 нм до 1 мкм, которые являются локусами инициальной минерализации скелетных тканей (помимо хряща, они обнаруживаются в костной ткани и предентине). Мембранные структуры образуются путем выбухания участка плазмолеммы хондроцита (соответственно остеобласта в костной ткани и одонтобласта в предентине) с последующим отпочковыванием от поверхности клетки и локализованным распределением в зонах минерализации. Они также могут являться продуктом полной дезинтеграции клеток. Питание суставного хряща лишь частично осуществляется из сосудов глубокой зоны, а в основном за счет синовиальной жидкости полости сустава.

Эластическая хрящевая ткань

Эластическая хрящевая ткань (textus cartilagineus elasticus) встречается в тех органах, где хрящевая основа подвергается изгибам (в ушной раковине, рожковидных и клиновидных хрящах гортани и др.). В свежем, нефик-

кости. Органические и неорганические компоненты в сочетании друг с другом определяют механические свойства — способность сопротивляться растяжению, сжатию и др. Из всех разновидностей соединительных тканей костная ткань обладает наиболее выраженными опорной, механической, защитной функциями для внутренних органов, а также является депо солей кальция, фосфора и др.

Несмотря на высокую степень минерализации, в костных тканях происходят постоянное обновление входящих в их состав веществ, постоянное разрушение и созидание, адаптивные перестройки к изменяющимся условиям функционирования. Морфофункциональные свойства костной ткани меняются в зависимости от возраста, мышечной деятельности, условий питания, а также под влиянием деятельности желез внутренней секреции, иннервации и др.

Классификация. Существует два основных типа костной ткани: *ретикулофиброзная (грубоволокнистая)* и *пластинчатая*. Эти разновидности костной ткани различаются по структурным и физическим свойствам, которые обусловлены главным образом строением межклеточного вещества. К костной ткани относятся также *дентин* и *цемент* зуба, имеющие сходство с костной тканью по высокой степени минерализации межклеточного вещества (см. главу XVII) и опорной, механической функцией.

Костный дифферон и остеогистогенез

Развитие костной ткани у эмбриона осуществляется двумя способами: 1) непосредственно из мезенхимы (*прямой остеогенез*); 2) из мезенхимы на месте ранее развившейся хрящевой модели кости (*непрямой остеогенез*). Постэмбриональное развитие костной ткани происходит при физиологической и репаративной регенерации.

В процессе развития костной ткани образуется костный дифферон: стволовые, полустволовые клетки (преостеобласты), остеобласты (разновидность фибробластов), остеоциты. Вторым структурным элементом являются остеокласты (разновидность макрофагов), развивающиеся из стволовых клеток крови.

Стволовые и полустволовые остеогенные клетки морфологически не идентифицируются.

Остеобласты, или остеобластоциты (от греч. osteon — кость, blastos — зачаток), — это молодые клетки, создающие костную ткань. В сформировавшейся кости они встречаются только в глубоких слоях надкостницы и в местах регенерации костной ткани после ее травмы. Они способны к пролиферации, в образующейся кости покрывают почти непрерывным слоем всю поверхность развивающейся костной балки (рис. 106). Форма остеобластов бывает различной: кубической, пирамидальной или угловатой. Размер их тела около 15—20 мкм. Ядро округлой или овальной формы, часто располагается эксцентрично, содержит одно или несколько ядрышек. В цитоплазме остеобластов хорошо развиты гранулярная эндоплазматическая сеть, митохондрии и аппарат Гольджи (рис. 107, А, Б). В ней выявляются в значительных количествах РНК и высокая активность щелочной фосфатазы.

Остеоциты (от греч. osteon — кость, cytus — клетка) — это преобладающие по количеству дефинитивные клетки костной ткани, утратившие

в этой стадии могут оказаться включенными в толщу волокнистой массы. Другие, располагающиеся по поверхности, дифференцируются в *остеобласты*. В течение некоторого времени остеобласты располагаются по одну сторону волокнистой массы, но вскоре коллагеновые волокна появляются и с других сторон, отделяя остеобласты друг от друга. Постепенно эти клетки оказываются «замурованными» в межклеточном веществе, теряют способность размножаться и превращаются в *остеоциты*. В то же время из окружающей мезенхимы образуются новые генерации остеобластов, которые наращивают кость снаружи (аппозиционный рост).

Третья стадия — кальцификация (импрегнация солями) межклеточного вещества. При этом остеобласты выделяют фермент щелочную фосфатазу, расщепляющую содержащиеся в периферической крови глицерофосфаты на углеводные соединения (сахара) и фосфорную кислоту. Последняя вступает в реакцию с солями кальция, который осаждается в основном веществе и волокнах сначала в виде соединений кальция, формирующих аморфные отложения [$Ca_3(PO_4)_2$], в дальнейшем из него образуются кристаллы гидроксиапатита [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$].

Кальцификацию оссеоида связывают с матриксными везикулами.

Процесс биологической минерализации протекает в 2 фазы.

I фаза заключается в образовании исходных кристаллов гидроксиапатита внутри матриксных везикул. Эта фаза контролируется фосфатазами (включая щелочную фосфатазу), а также кальцийсвязывающими молекулами (фосфолипидами и белками), которыми матриксные везикулы богаты.

II фаза состоит в разрыве мембран матриксных везикул с выходом сформированных кристаллов в экстрацеллюлярное пространство, где дальнейшее размножение их контролируется условиями внеклеточного микроокружения. Важную роль имеют протеазы и мембранные фосфолипазы, которые обеспечивают разрыв мембран и выход минералов наружу.

В матриксных везикулах различают 4 основных типа: «пустые» — везикулы с электронно-прозрачным содержимым, «аморфные» — с гетерогенным содержимым, «кристаллические» — содержащие игольчатые кристаллы и «разорванные» — с поврежденными мембранами.

Одним из посредников кальцификации является *остеонектин* — гликопротеин, избирательно связывающий соли кальция и фосфора с коллагеном. В результате кальцификации образуются костные *перекладины*, или *балки*. Затем от этих перекладин ответвляются выросты, соединяющиеся между собой и образующие широкую сеть. Пространства между перекладинами оказываются занятыми соединительной волокнистой тканью с проходящими в ней кровеносными сосудами.

К моменту завершения гистогенеза по периферии зачатка кости в эмбриональной соединительной ткани появляется большое количество волокон и остеогенных клеток. Часть этой волокнистой ткани, прилегающей непосредственно к костным перекладинам, превращается в *периост* (periosteum), который обеспечивает трофику и регенерацию кости (см. с. 248). Такая кость, появляющаяся на стадиях эмбрионального развития и состоящая из перекладин ретикулофиброзной костной ткани, называется *первичной губчатой костью*. В более поздних стадиях развития она заменяется вторичной губчатой костью взрослых, которая отличается от первой тем, что построена из пластинчатой костной ткани (четвертая стадия остеогенеза).

Развитие пластинчатой костной ткани тесно связано с процес-

сом разрушения отдельных участков кости и врастанием кровеносных сосудов в толщу ретикулофиброзной кости. В этом процессе как в период эмбрионального остеогенеза, так и после рождения принимают участие *остеокласты* (см. рис. 109).

Костные пластинки обычно образуются вокруг кровеносных сосудов путем дифференцировки прилегающей к ним мезенхимы. Над такими пластинками образуется слой новых остеобластов и возникают новые пластинки. Коллагеновые волокна в каждой пластинке ориентированы под углом к волокнам предыдущей пластинки. Таким образом, вокруг сосуда формируются как бы костные цилиндры, вставленные один в другой (*первичные остеоны*). С момента появления остеонов ретикулофиброзная костная ткань перестает развиваться и заменяется пластинчатой костной тканью. Со стороны надкостницы формируются общие, или генеральные, пластинки, охватывающие всю кость снаружи. Так развиваются плоские кости. В дальнейшем образовавшаяся в эмбриональном периоде кость подвергается перестройке: разрушаются первичные остеоны и развиваются новые генерации остеонов. Такая перестройка кости практически продолжается всю жизнь.

В отличие от хрящевой ткани кость всегда растет способом наложения новой ткани на уже имеющуюся, т.е. путем аппозиции, а оптимальное кровоснабжение необходимо для дифференцировки клеток скелетогенного островка.

Непрямой остеогистогенез. На 2-м месяце эмбрионального развития в местах будущих трубчатых костей закладывается из мезенхимы хрящевой зачаток, который очень быстро принимает форму будущей кости (хрящевая модель). Зачаток состоит из эмбрионального гиалинового хряща, покрытого *надхрящницей*. Некоторое время он растет как за счет клеток, образующихся со стороны надхрящницы, так и за счет размножения клеток во внутренних участках.

Развитие кости на месте хряща, т.е. непрямой остеогенез, начинается в области диафиза (перихондральное окостенение). Образованию перихондральной *костной манжетки* предшествует разрастание кровеносных сосудов с дифференцировкой в надхрящнице, прилежащей к средней части диафиза, остеобластов, образующих в виде манжетки сначала *ретикулофиброзную костную ткань* (первичный центр окостенения), затем заменяющуюся на пластинчатую.

Образование костной манжетки нарушает питание хряща. Вследствие этого в центре диафизарной части хрящевого зачатка возникают дистрофические изменения. Хондроциты вакуолизируются, их ядра пикнотизируются, образуются так называемые *пузырчатые хондроциты*. Рост хряща в этом месте прекращается. Удлинение перихондральной костной манжетки сопровождается расширением зоны деструкции хряща и появлением остеокластов, которые очищают пути для врастающих в модель трубчатой кости кровеносных сосудов и остеобластов (см. рис. 110). Это приводит к появлению очагов эндохондрального окостенения (вторичные центры окостенения). В связи с продолжающимся ростом соседних неизмененных дистальных отделов диафиза хондроциты на границе эпифиза и диафиза собираются в колонки, направление которых совпадает с длинной осью будущей кости. Таким образом, в колонке хондроцитов имеются два противоположно направленных процесса — размножение и рост в дистальных отделах диафиза и

дистрофические процессы в его проксимальном отделе. Одновременно между набухшими клетками происходит отложение минеральных солей, обусловливающее появление резкой базофилии и хрупкости хряща.

С момента разрастания сосудистой сети и появления остеобластов надхрящница перестраивается, превращаясь в *надкостницу*. В дальнейшем кровеносные сосуды с окружающей их мезенхимой, остеогенными клетками и остеокластами врастают через отверстия костной манжетки и входят в соприкосновение с обызвествленным хрящом (см. рис. 110). Под влиянием ферментов, выделяемых остеокластами, происходит растворение (хондролиз) обызвествленного межклеточного вещества. Диафизарный хрящ разрушается, в нем возникают удлиненные пространства, в которых «поселяются» остеоциты, образующие на поверхности оставшихся участков обызвествленного хряща костную ткань.

Первичный, или диафизарный, центр окостенения. Процесс отложения кости внутри хрящевого зачатка получил название эндохондрального, или энхондрального, окостенения (греч. endon — внутри).

Одновременно с процессом развития энхондральной кости появляются и признаки ее разрушения *остеокластами*. Вследствие разрушения энхондральной костной ткани образуются еще большие полости и пространства (полости резорбции) и, наконец, возникает *костномозговая полость*. Из проникшей сюда мезенхимы образуется строма костного мозга, в которой поселяются стволовые клетки крови и соединительной ткани. В это же время по периферии диафиза со стороны надкостницы нарастают все новые и новые перекладины костной ткани, образующейся из *надкостницы*.

Разрастаясь в длину по направлению к эпифизам и увеличиваясь в толщину, они образуют плотный слой кости. Дальнейшая организация периостальной кости протекает иначе, чем организация энхондральной костной ткани. Вокруг сосудов, которые идут по длинной оси зачатка кости из прилегающей к ним мезенхимы, на месте разрушающейся ретикулофиброзной кости начинают образовываться концентрические пластинки, состоящие из параллельно ориентированных тонких коллагеновых волокон и цементирующего межклеточного вещества. Так возникают первичные *остеоны*. Просвет их широк, границы пластинок нерезко контурированы. Вслед за появлением первой генерации остеонов со стороны периоста начинается развитие общих (генеральных) пластинок, окружающих кость в области диафиза. Вслед за диафизом центры окостенения появляются в эпифизах. Этому предшествуют сначала дифференцировка хондроцитов, их гипертрофия, сменяемая ухудшением питания, дистрофией и кальцинацией. В дальнейшем отмечается процесс окостенения, подобный описанному выше. Оссификация сопровождается врастанием в эпифизы сосудов.

В промежуточной области между диафизом и эпифизами сохраняется хрящевая ткань — *метафизарный хрящ*, являющийся зоной роста костей в длину.

Костная ткань бывает ретикулофиброзной и пластинчатой.

Ретикулофиброзная (грубоволокнистая) костная ткань

Ретикулофиброзная костная ткань (textus osseus reticulofibrosus) встречается главным образом у зародышей. У взрослых ее можно обнаружить на

Наружные общие (генеральные) пластинки не образуют полных колец вокруг диафиза кости, перекрываются на поверхности следующими слоями пластинок. Внутренние общие пластинки хорошо развиты только там, где компактное вещество кости непосредственно граничит с костномозговой полостью. В тех же местах, где компактное вещество переходит в губчатое, его внутренние общие пластинки продолжаются в пластинки перекладин губчатого вещества.

В наружных общих пластинках залегают *прободающие (фолькмановы) каналы*, по которым из надкостницы внутрь кости входят сосуды. Со стороны надкостницы в кость под разными углами проникают коллагеновые волокна. Эти волокна получили название *прободающих (шарпеевых) волокон*. Чаще всего они разветвляются только в наружном слое общих пластинок, но могут проникать и в средний остеонный слой, однако они никогда не входят в пластинки остеонов.

В среднем слое костные пластинки располагаются главным образом в остеонах, формируя *остеонные пластинки,* а также *вставочные пластинки*, лежащие между остеонами. Толщина и длина костных пластинок колеблются от нескольких десятков до сотен микрометров. В костных пластинках располагаются коллагеновые фибриллы, впаянные в обызвествленный матрикс. Фибриллы имеют разное направление, но преимущественно они ориентированы параллельно длинной оси остеона.

Остеоны (гаверсовы системы) являются структурными единицами компактного вещества трубчатой кости (рис. 116, А, Б, В). Они представляют собой цилиндрические образования, состоящие из костных пластинок, как бы вставленных друг в друга. В костных пластинках и между ними располагаются тела костных клеток и их отростки, замурованные в костном межклеточном веществе. Каждый остеон отграничен от соседних остеонов так называемой *спайной линией*, образованной основным веществом, цементирующим их. В центральном канале остеона проходят кровеносные сосуды с сопровождающей их соединительной тканью и остеогенными клетками.

В диафизе длинной кости остеоны расположены преимущественно параллельно длинной оси. Каналы остеонов анастомозируют друг с другом, в местах анастомозов прилежащие к ним пластинки изменяют свое направление (см. рис. 113). Такие каналы называют *прободающими*, или *питательными*. Сосуды, расположенные в каналах остеонов, сообщаются друг с другом и с сосудами костного мозга и надкостницы. Большую часть диафиза составляет компактное вещество трубчатых костей. На внутренней поверхности диафиза, граничащей с костномозговой полостью, пластинчатая костная ткань образует костные перекладины губчатого вещества кости. Полость диафиза трубчатых костей заполнена костным мозгом (красным и желтым).

Эндост (endosteum) — оболочка, покрывающая кость со стороны костномозговой полости. В эндосте сформированной поверхности кости различают осмиофильную линию на наружном крае минерализованного вещества кости; остеоидный слой, состоящий из аморфного вещества, коллагеновых фибрилл и остеобластов, кровеносных капилляров и нервных окончаний, слоя чешуевидных клеток, нечетко отделяющих эндост от элементов костного мозга. Толщина эндоста превышает 1—2 мкм, но меньше, чем у периоста.

Рост трубчатых костей. Рост костей — процесс очень длительный. Он начинается у человека с ранних эмбриональных стадий и кончается в среднем к 20-летнему возрасту. В течение всего периода роста кость увеличивается как в длину, так и в ширину. Рост трубчатой кости в длину обеспечивается наличием *метаэпифизарной хрящевой пластинки роста*, в которой проявляются два противоположных гистогенетических процесса. Один — это разрушение эпифизарной пластинки, а другой, противоположный ему, — непрестанное пополнение хрящевой ткани путем новообразования клеток. Однако со временем процессы разрушения клеток начинают преобладать над процессами новообразования, вследствие чего хрящевая пластинка истончается и исчезает.

В метаэпифизарном хряще различают пограничную зону, зону столбчатых клеток и зону пузырчатых клеток. Пограничная зона, расположенная вблизи эпифиза, состоит из округлых и овальных клеток и единичных изогенных групп, которые обеспечивают связь хрящевой пластинки с костью эпифиза. В полостях между костью и хрящом находятся кровеносные капилляры, обеспечивающие питанием клетки глубжележащих зон хрящевой пластинки. Зона столбчатых клеток содержит активно размножающиеся клетки, которые формируют колонки, расположенные по оси кости, и обеспечивают ее рост и длину. Проксимальные концы колонок состоят из созревающих, дифференцирующихся хрящевых клеток. Они богаты гликогеном и щелочной фосфатазой. Обе эти зоны наиболее реактивны при действии гормонов и других факторов, оказывающих влияние на процессы окостенения и роста костей. Зона пузырчатых клеток характеризуется гидратацией и разрушением хондроцитов с последующим эндохондральным окостенением. Дистальный отдел этой зоны граничит с диафизом, откуда в нее проникают остеогенные клетки и кровеносные капилляры. Продольно ориентированные колонки энхондральной кости являются по существу костными трубочками, на месте которых формируются остеоны.

Впоследствии центры окостенения в диафизе и эпифизе сливаются и рост кости в длину заканчивается.

Рост трубчатой кости в ширину осуществляется за счет периоста. Со стороны периоста очень рано начинает образовываться концентрическими слоями тонковолокнистая кость. Этот аппозиционный рост продолжается до окончания формирования кости. Количество остеонов непосредственно после рождения невелико, но уже к 25 годам в длинных костях конечностей количество их значительно увеличивается (см. рис. 116).

Регенерация. Физиологическая регенерация костных тканей происходит медленно за счет остеогенных клеток надкостницы, эндоста и остеогенных клеток в канале остеона. Посттравматическая регенерация костной ткани протекает лучше в тех случаях, когда концы сломанной кости не смещены относительно друг друга. Процессу остеогенеза предшествует формирование соединительнотканной мозоли, в толще которой могут образовываться хрящевые отростки (рис. 117). Оссификация в этом случае идет по типу вторичного (непрямого) остеогенеза. В условиях оптимальной репозиции и фиксации концов сломанной кости регенерация происходит без образования мозоли. Но прежде чем начнут строить кость остеобласты, остеокласты образуют небольшую щель между репонированными концами кос-

личными факторами, костные пластинки остеона разрушаются и на его месте образуется полость. Этот процесс называется резорбцией (от лат. resorptia — рассасывание) костной ткани.В образовавшейся полости вокруг оставшегося сосуда появляются остеобласты и начинается построение новых пластинок, концентрически наслаивающихся друг на друга. Так возникают вторичные генерации остеонов. Между остеонами располагаются остатки разрушенных остеонов прежних генераций (вставочные пластинки). Процесс перестройки остеонов не приостанавливается и после окончания роста кости.

Среди факторов, влияющих на перестройку костной ткани, существенную роль играет ее так называемый пьезоэлектрический эффект. Оказалось, что в костной пластинке при изгибах появляется определенная разность потенциалов между вогнутой и выпуклой стороной. Первая заряжается отрицательно, а вторая — положительно. На отрицательно заряженной поверхности всегда отмечаются активация остеобластов и процесс аппозиционного новообразования костной ткани, а на положительно заряженной, напротив, наблюдается ее резорбция с помощью остеокластов. Искусственное создание разности потенциалов приводит к такому же результату (рис. 118). Нулевой потенциал, отсутствие физической нагрузки на костную ткань (продолжительная иммобилизация, пребывание в состоянии невесомости и др.) обусловливают повышение функций остеокластов и выведение солей.

На структуру костной ткани и костей оказывают влияние витамины (C, A, D), гормоны щитовидной, околощитовидной и других эндокринных желез.

В частности, при недостаточном количестве витамина С в организме (например, при цинге) подавляется образование коллагеновых волокон, ослабляется деятельность остеобластов, уменьшается их фосфатазная активность, что практически приводит к остановке роста кости вследствие торможения образования органической основы костных тканей. При дефиците витамина D (рахит) не происходит полной кальцификации органической матрицы кости, что обусловливает размягчение костей (остеомаляция). Витамин А поддерживает рост костей, но избыток этого витамина способствует усилению разрушения остеокластами метаэпифизарных хрящей — зоны роста костей и замедлению их удлинения.

При избытке гормона околощитовидной железы — паратирина — наблюдаются повышение активности остеокластов и резорбция кости. Тирокальцитонин, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, действует диаметрально противоположно, понижая функцию остеокластов, имеющих к этому гормону рецепторы. При гипофункции щитовидной железы замедляется рост длинных трубчатых костей в результате подавления активности остеобластов и торможения процесса оссификации. Регенерация кости в этом случае происходит слабо и неполноценно. В случае тестикулярной недоразвитости или препубертатной кастрации задерживается окостенение метаэпифизарной пластинки, вследствие чего руки и ноги у такого индивидуума становятся непропорционально длинными. При недостатке эстрогенов после наступления климактерического периода у женщин иногда развивается остеопороз. При раннем половом созревании намечается остановка роста из-за преждевременного диафизо-эпифизарного сращения костей. Определенную позитивную роль в росте костей имеет соматотропный гормон аденогипофиза, который стимулирует пропорциональное развитие скелета в молодом (юношеском) возрасте и непропорциональное (акромегалия) у взрослых.

Возрастные изменения. Соединительные ткани с возрастом претерпевают изменения в строении, количестве и химическом составе. С возрастом

увеличиваются общая масса соединительнотканных образований, рост костного скелета. Во многих разновидностях соединительнотканных структур изменяется соотношение типов коллагена, гликозаминогликанов; в частности, в них становится больше сульфатированных соединений.

Соединения костей

Две кости могут иметь соединения непрерывные (синдесмозы, синхондрозы и синостозы) и прерывные (суставы).

Непрерывные соединения — соединения с помощью плотной волокнистой соединительной ткани, пучки которой в виде прободающих волокон внедряются в костную ткань. Примером таких соединений являются швы теменных костей черепа, соединительнотканная мембрана между лучевой и локтевой костями.

Синхондрозы (симфизы) — соединения при помощи хряща, например межпозвоночные диски. Они состоят из наружного фиброзного кольца и внутренней части, называемой *пульпозным ядром*. Обе эти части нерезко отделены и незаметно переходят друг в друга. Пульпозное ядро располагается во внутренней зоне межпозвоночного диска. В разные возрастные периоды оно имеет различное строение. В возрасте до 2 лет оно представляет полость с гомогенным содержимым, в котором находятся только отдельные клетки. В последующие годы жизни эта полость разделяется на отдельные камеры. С 6—8-летнего возраста в пульпозном ядре отмечается появление, а затем и нарастание количества коллагеновых волокон и хрящевых клеток. С 15 лет нарастание волокон и хрящевых клеток еще более усиливается, и в возрасте 20—23 лет пульпозное ядро приобретает характерный вид волокнистого хряща. Примером другого, более плотного соединения может быть *лобковый симфиз*. К синхондрозам относятся также соединения эпифиза и диафиза с помощью метаэпифизарного хряща.

Синостозы — плотные соединения костей без волокнистой соединительной ткани, например тазовые кости.

Прерывные соединения, или суставы (диартрозы), состоят из сочленненных поверхностей, покрытых хрящом, а в некоторых случаях из хрящевого промежуточного мениска и суставной сумки. Суставная капсула состоит из наружного *фиброзного* и внутреннего *синовиального* слоев. Под последним понимают пласт специфически дифференцированной соединительной ткани, содержащей кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна и окончания. Пограничное положение этой соединительной ткани, несвойственное другим производным мезенхимы, постоянное растяжение, смещение и давление в связи с участием локомоторной функции сочленения определяют рост и ее структурные особенности.

В синовиальной оболочке млекопитающих и человека различают два волокнистых коллагеново-эластических слоя (поверхностный и глубокий) и выстилающий полость покровный слой (см. рис. 102). Резкой границы между слоями не существует. В крупных сочленениях отмечается богатый жировой тканью подсиновиальный слой, граничащий с фиброзной капсулой. Коллагеновые и эластические волокна поверхностного слоя ориентированы в направлении длинной оси сочленения. В глубоком слое они расположены под углом к волокнам поверхностного слоя.

Покровный слой синовиальной оболочки состоит из клеток — *синовиоцитов*. Различают три вида синовиоцитов:

А-клетки, или *макрофагальные синовиоциты*, В-клетки, или *синовиальные фибробласты*, которые обладают способностью к выработке и секреции гиалуроновой кислоты — специфического компонента синовиальной жидкости, и С-клетки — *промежуточные формы*, совмещающие в себе признаки А- и В-клеток.

Кровеносные сосуды проникают в синовиальную оболочку со стороны подлежащих тканей и распределяются в ее толще, включая и покровный слой, где они располагаются непосредственно под синовиоцитами. Таким образом, синовиальная полость отделена от кровеносного русла только клетками, основным веществом

соединительной ткани и эндотелием самих капилляров. Для эндотелия гемокапилляров синовиальных оболочек характерны фенестры и способность к фагоцитозу. Лимфатические капилляры располагаются всегда глубже кровеносных в пределах поверхностного волокнистого слоя.

Синовиальная оболочка богато иннервирована волокнами афферентной и эфферентной (симпатической) природы.

Глава IX

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

Мышечными тканями (textus muscularis) называют ткани, различные по строению и происхождению, но сходные по способности к выраженным сокращениям. Они обеспечивают перемещения в пространстве организма в целом, его частей и движение органов внутри организма (сердце, язык, кишечник и др.).

Свойством изменения формы обладают клетки многих тканей, но в мышечных тканях эта способность становится главной функцией.

Общая морфофункциональная характеристика и классификация мышечных тканей

Основные морфологические признаки элементов мышечных тканей — удлиненная форма, наличие продольно расположенных миофибрилл и миофиламентов — специальных органелл, обеспечивающих сократимость, расположение митохондрий рядом с сократительными элементами, наличие включений гликогена, липидов и миоглобина.

Специальные сократительные органеллы — миофиламенты или миофибриллы обеспечивают сокращение, которое возникает при взаимодействии в них двух основных фибриллярных белков — актина и миозина при обязательном участии ионов кальция. Митохондрии обеспечивают эти процессы энергией. Запас источников энергии образуют гликоген и липиды. Миоглобин — белок, обеспечивающий связывание кислорода и создание его запаса на момент сокращения мышцы, когда сдавливаются кровеносные сосуды (поступление кислорода при этом резко падает).

Классификация. В основу классификации мышечных тканей положены два принципа — морфофункциональный и гистогенетический. В соответствии с морфофункциональным принципом, в зависимости от структуры органелл сокращения, мышечные ткани подразделяют на две подгруппы.

Первая подгруппа — *поперечнополосатые (исчерченные) мышечные ткани* (textus muscularis striatus). В цитоплазме их элементов миозиновые филаменты постоянно полимеризованы, образуют с актиновыми нитями постоянно существующие миофибриллы. Последние организованы в характерные комплексы — саркомеры. В соседних миофибриллах структурные субъединицы саркомеров расположены на одинаковом уровне и создают поперечную

исчерченность. Исчерченные мышечные ткани сокращаются быстрее, чем гладкие.

Вторая подгруппа — *гладкие (неисчерченные) мышечные ткани* (textus muscularis nonstriatus). Эти ткани характеризуются тем, что вне сокращения миозиновые филаменты деполимеризованы. В присутствии ионов кальция они полимеризуются и вступают во взаимодействие с филаментами актина. Образующиеся при этом миофибриллы не имеют поперечной исчерченности: при специальных окрасках они представлены равномерно окрашенными по всей длине (гладкими) нитями.

В соответствии с гистогенетическим принципом в зависимости от источников развития (эмбриональных зачатков) мышечные ткани подразделяются на 5 типов: мезенхимные (из десмального зачатка в составе мезенхимы), эпидермальные (из кожной эктодермы и из прехордальной пластинки), нейральные (из нервной трубки), целомические (из миоэпикардиальной пластинки висцерального листка сомита) и соматические (миотомные).

Первые три типа относятся к подгруппе гладких мышечных тканей, четвертый и пятый — к подгруппе поперечнополосатых.

Поперечнополосатые мышечные ткани

Имеется две основные разновидности поперечнополосатых (исчерченных) тканей — скелетная и сердечная.

Скелетная мышечная ткань

Гистогенез. Источником развития элементов скелетной (соматической) поперечнополосатой мышечной ткани (textus muscularis striatus sceletalis) являются клетки миотомов — *миобласты.* Одни из них дифференцируются на месте и участвуют в образовании так называемых аутохтонных мышц. Другие клетки мигрируют из миотомов в мезенхиму. Они уже детерминированы, хотя внешне не отличаются от других клеток мезенхимы. Их дифференцировка продолжается в местах закладки других мышц тела. В ходе дифференцировки возникают две клеточные линии. Клетки одной из линий сливаются, образуя удлиненные симпласты — *мышечные трубочки (миотубы).* В них происходит дифференцировка специальных органелл — миофибрилл. В это время в миотубах отмечается хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть. Миофибриллы сначала располагаются под плазмолеммой, а затем заполняют большую часть миотубы. Ядра, напротив, из центральных отделов смещаются к периферии. Клеточные центры и микротрубочки при этом полностью исчезают. Гранулярная эндоплазматическая сеть редуцируется в значительной степени. Такие дефинитивные структуры называют миосимпластами.

Клетки другой линии остаются самостоятельными и дифференцируются в миосателлитоциты (миосателлиты). Эти клетки располагаются на поверхности миосимпластов.

Строение. Основной структурной единицей скелетной мышечной ткани является мышечное волокно, состоящее из миосимпласта и миосателлитоцитов, покрытых общей базальной мембраной (рис. 119, I, II, III; 120).

Длина всего волокна может измеряться сантиметрами при толщине 50—

Альфа-актининовые сети Z-линий соседних миофибрилл связаны друг с другом промежуточными филаментами. Они подходят к внутренней поверхности плазмолеммы и закрепляются в кортикальном слое цитоплазмы, так что саркомеры всех миофибрилл располагаются на одном уровне. Это и создает при наблюдении в микроскоп впечатление поперечной исчерченности всего волокна.

Источником ионов кальция служат цистерны агранулярной эндоплазматической сети. Они вытянуты вдоль миофибрилл около каждого саркомера и образуют *саркоплазматическую сеть*. Именно в ней аккумулируются ионы кальция, когда миосимпласт находится в расслабленном состоянии. На уровне Z-линий (у амфибии) или на границе А- и I-дисков (у млекопитающих) канальцы сети меняют направление и располагаются поперечно, образуя расширенные терминальные или латеральные (L) цистерны.

С поверхности миосимпласта плазмолемма образует длинные трубочки, идущие поперечно в глубину клетки (Т-трубочки) на уровне границ между темными и светлыми дисками. Когда клетка получает сигнал о начале сокращения, он перемещается по плазмолемме в виде потенциала действия и распространяется отсюда на мембрану Т-трубочек. Поскольку эта мембрана сближена с мембранами саркоплазматической сети, состояние последних меняется, кальций освобождается из цистерн сети и взаимодействует с актино-миозиновыми комплексами (они сокращаются). Когда потенциал действия исчезает, кальций снова аккумулируется и сокращение миофибрилл прекращается. Для развития усилия сокращения нужна энергия. Она освобождается за счет АТФ- и АДФ-превращений. Роль АТФазы выполняет миозин. Источником АТФ служат главным образом митохондрии, поэтому они и располагаются непосредственно между миофибриллами.

Большую роль в деятельности миосимпластов играют включения миоглобина и гликогена. Гликоген служит источником энергии, необходимой не только для совершения мышечной работы, но и поддержания теплового баланса всего организма. Миоглобин связывает кислород, когда мышца расслаблена и через мелкие кровеносные сосуды свободно протекает кровь. Во время сокращения мышцы сосуды сдавливаются, а запасенный кислород освобождается и участвует в биохимических реакциях.

Миосателлитоциты. Эти малодифференцированные клетки, являющиеся источником регенерации мышечной ткани. Они прилежат к поверхности миосимпласта, так что их плазмолеммы соприкасаются (см. рис. 119, 120). Миосателлитоциты одноядерны, их ядра овальной формы и мельче, чем в симпластах. Они обладают всеми органеллами общего значения (в том числе и клеточным центром).

Типы мышечных волокон. Разные мышцы (как органы) функционируют в неодинаковых биомеханических условиях. Поэтому и мышечные волокна в составе разных мышц обладают разной силой, скоростью и длительностью сокращения, а также утомляемостью. Ферменты в них обладают разной активностью и представлены в различных изомерных формах. Заметно различие в них содержания дыхательных ферментов — гликолитических и окислительных.

По соотношению миофибрилл, митохондрий и миоглобина различают *белые, красные* и *промежуточные волокна.* По функциональным особенностям мышечные волокна подразделяют на *быстрые, медленные* и *промежуточ-*

фрагменты фагоцитируются макрофагами. Восстановление тканей осуществляется за счет двух механизмов: компенсаторной гипертрофии самого симпласта и пролиферации миосателлитоцитов. В симпласте активизируются гранулярная эндоплазматическая сеть и аппарат Гольджи. Происходит синтез веществ, необходимых для восстановления саркоплазмы и миофибрилл, а также сборка мембран, так что восстанавливается целостность плазмолеммы. Поврежденный конец миосимпласта при этом утолщается, образуя мышечную почку. Миосателлитоциты, сохранившиеся рядом с повреждением, делятся. Одни из них мигрируют к мышечной почке и встраиваются в нее, другие сливаются (так же, как миобласты при гистогенезе) и образуют миотубы, которые затем входят в состав вновь образованных мышечных волокон или формируют новые волокна.

Скелетная мышца как орган

Передача усилий сокращения на скелет осуществляется посредством сухожилий или прикрепления мышц непосредственно к надкостнице. На конце каждого мышечного волокна плазмолемма образует глубокие узкие впячивания. В них со стороны сухожилия или надкостницы проникают тонкие коллагеновые волокна. Последние спирально оплетаются ретикулярными волокнами. Концы волокон направляются к базальной мембране, входят в нее, поворачивают назад и по выходе снова оплетают коллагеновые волокна соединительной ткани.

Между мышечными волокнами находятся тонкие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани — эндомизий. Коллагеновые волокна наружного листка базальной мембраны вплетаются в него (см. рис. 119, IV), что способствует объединению усилий при сокращении миосимпластов. Более толстые прослойки рыхлой соединительной ткани окружают по нескольку мышечных волокон, образуя перимизий и разделяя мышцу на пучки. Несколько пучков объединяются в более крупные группы, разделенные более толстыми соединительнотканными прослойками. Соединительную ткань, окружающую поверхность мышцы, называют эпимизием.

Васкуляризация. Артерии вступают в мышцу и распространяются по прослойкам соединительной ткани, постепенно истончаясь. Ветви 5—6-го порядка образуют в перимизии артериолы. В эндомизии расположены капилляры. Они идут вдоль мышечных волокон, анастомозируя друг с другом. Венулы, вены и лимфатические сосуды проходят рядом с приносящими сосудами. Как обычно, рядом с сосудами много тканевых базофилов, принимающих участие в регуляции проницаемости сосудистой стенки.

Иннервация. В мышцах выявлены миелинизированные эфферентные (двигательные), афферентные (чувствительные), а также немиелинизированные вегетативные нервные волокна. Отросток нервной клетки, приносящий импульс от моторного нейрона спинного мозга, ветвится в перимизии. Каждая его ветвь проникает сквозь базальную мембрану и у поверхности симпласта на плазмолемме образует терминали, участвуя в организации так называемой моторной бляшки (см. главу X). При поступлении нервного импульса из терминалей выделяется ацетилхолин — медиатор, который вызывает возбуждение (потенциал действия), распространяющееся отсюда по плазмолемме миосимпласта.

Итак, каждое мышечное волокно иннервируется самостоятельно и ок-

Сердечная мышечная ткань

Гистогенез и виды клеток. Источники развития сердечной поперечнополосатой мышечной ткани (textus muscularis striatus cardiacus) — симметричные участки висцерального листка спланхнотома в шейной части зародыша — *миоэпикардиальные пластинки.* Из них дифференцируются также клетки мезотелия эпикарда. В ходе гистогенеза возникает 5 видов кардиомиоцитов — рабочие (сократительные), синусные (пейсмекерные), переходные, проводящие, а также секреторные.

Рабочие (сократительные) кардиомиоциты образуют свои цепочки. Именно они, укорачиваясь, обеспечивают силу сокращения всей сердечной мышцы. Рабочие кардиомиоциты способны передавать управляющие сигналы друг другу. *Синусные (пейсмекерные) кардиомиоциты* способны автоматически в определенном ритме сменять состояние сокращения на состояние расслабления. Именно они воспринимают управляющие сигналы от нервных волокон, в ответ на что изменяют ритм сократительной деятельности. Синусные (пейсмекерные) кардиомиоциты передают управляющие сигналы *переходным* кардиомиоцитам, а последние — *проводящим. Проводящие кардиомиоциты* образуют цепочки клеток, соединенных своими концами. Первая клетка в цепочке воспринимает управляющие сигналы от синусных кардиомиоцитов и передает их далее — другим проводящим кардиомиоцитам. Клетки, замыкающие цепочку, передают сигнал через переходные кардиомиоциты рабочим. *Секреторные кардиомиоциты* выполняют особую функцию. Они вырабатывают натрийуретический фактор (гормон), участвующий в процессах регуляции мочеобразования и в некоторых других процессах. Все кардиомиоциты покрыты базальной мембраной.

Строение сократительных (рабочих) кардиомиоцитов. Клетки имеют удлиненную (100—150 мкм) форму, близкую к цилиндрической. Их концы соединяются друг с другом, так что цепочки клеток составляют так называемые функциональные волокна (толщиной до 20 мкм). В области контактов клеток образуются так называемые *вставочные диски* (см. с. 418). Кардиомиоциты могут ветвиться и образуют пространственную сеть. Их поверхности покрыты базальной мембраной, в которую снаружи вплетаются ретикулярные и коллагеновые волокна. Ядро кардиомиоцита (иногда их два) овальное и лежит в центральной части клетки (рис. 125). У полюсов ядра сосредоточены немногочисленные органеллы общего значения, за исключением агранулярной эндоплазматической сети и митохондрий. Специальные органеллы, которые обеспечивают сокращение, называются *миофибриллами.* Они слабо обособлены друг от друга, могут расщепляться. Их строение аналогично строению миофибрилл миосимпласта скелетного мышечного волокна. Каждая митохондрия располагается на протяжении всего саркомера. От поверхности плазмолеммы в глубь кардиомиоцита направлены Т-трубочки, находящиеся на уровне Z-линии. Их мембраны сближены, контактируют с мембранами гладкой эндоплазматической (саркоплазматической) сети. Петли последней вытянуты вдоль поверхности миофибрилл и имеют латеральные утолщения (L-системы), формирующие вместе с Т-трубочками триады или диады. В цитоплазме имеются включения гликогена и липидов, особенно много включений миоглобина. Механизм сокращения кардиомиоцитов такой же, как у миосимпласта.

отчетливо это видно в мышечной оболочке матки при беременности. Такая регенерация осуществляется не столько на тканевом, сколько на клеточном уровне: миоциты растут, в цитоплазме активизируются синтетические процессы, количество миофиламентов увеличивается (рабочая гипертрофия клеток). Не исключена, однако, и пролиферация клеток.

Мышечная ткань мезенхимного типа в составе органов

Миоциты объединяются в пучки, между которыми располагаются тонкие прослойки соединительной ткани. В эти прослойки вплетаются ретикулярные и эластические волокна, окружающие миоциты. В прослойках проходят кровеносные сосуды и нервные волокна. Терминали последних оканчиваются не непосредственно на миоцитах, а между ними. Поэтому после поступления нервного импульса медиатор распространяется диффузно, возбуждая сразу многие клетки. Гладкая мышечная ткань мезенхимного происхождения представлена главным образом в стенках кровеносных сосудов и многих трубчатых внутренних органов, а также образует отдельные мелкие мышцы (цилиарные).

Гладкая мышечная ткань в составе конкретных органов имеет неодинаковые функциональные свойства. Это обусловлено тем, что на поверхности органов имеются разные рецепторы к конкретным биологически активным веществам. Поэтому и на многие лекарственные препараты их реакция неодинакова. Возможно, разные функциональные свойства тканей связаны и с конкретной молекулярной организацией актиновых филаментов.

Мышечная ткань эпидермального происхождения[1]

Миоэпителиальные клетки развиваются из эпидермального зачатка. Они встречаются в потовых, молочных, слюнных и слезных железах и имеют общих предшественников с их секреторными клетками. Миоэпителиальные клетки непосредственно прилежат к собственно эпителиальным и имеют общую с ними базальную мембрану. При регенерации те и другие клетки тоже восстанавливаются из общих малодифференцированных предшественников. Большинство миоэпителиальных клеток имеют звездчатую форму. Эти клетки нередко называют корзинчатыми: их отростки охватывают концевые отделы и мелкие протоки желез (рис. 128). В теле клетки располагаются ядро и органеллы общего значения, а в отростках — сократительный аппарат, организованный, как и в клетках мышечной ткани мезенхимного типа.

Мышечная ткань нейрального происхождения

Миоциты этой ткани развиваются из клеток нейрального зачатка в составе внутренней стенки глазного бокала. Тела этих клеток располагаются в эпителии задней поверхности радужки. Каждая из них имеет отросток, который направляется в толщу радужки и ложится параллельно ее поверхности. В отростке находится сократительный аппарат, организованный так же,

[1] Существует точка зрения, согласно которой миоэпителиальные клетки относят к эпителиальным тканям, поскольку иммунохимически в них обнаруживается кератин.

и утолщается, формируя *нервную пластинку,* латеральные края которой приподнимаются, образуя *нервные валики*, а между валиками формируется нервный *желобок*. Передний конец нервной пластинки расширяется, образуя позднее головной мозг. Латеральные края продолжают подниматься и растут медиально, пока не встретятся и не сольются по средней линии в *нервную трубку*, которая отделяется от лежащей над ней эпидермальной эктодермы. Полость нервной трубки сохраняется у взрослых в виде системы желудочков головного мозга и центрального канала спинного мозга. Часть клеток нервной пластинки не входит в состав нервной трубки и эпидермальной эктодермы и образует скопления по бокам от нервной трубки, которые сливаются в рыхлый тяж, располагающийся между нервной трубкой и эпидермальной эктодермой, — *нервный гребень* (ганглиозная пластинка) (рис. 129). Из нервной трубки в дальнейшем формируются нейроны и макроглия центральной нервной системы. Нервный гребень дает начало нейронам чувствительных (сенсорных) и автономных ганглиев, клеткам мягкой мозговой и паутинной оболочек мозга и некоторым видам глии: нейролеммоцитам (шванновским клеткам), клеткам-сателлитам ганглиев, клеткам мозгового вещества надпочечников, меланоцитам кожи, части клеток APUD-системы, сенсорным клеткам каротидных телец и др.

В формировании ганглиев V, VII, IX и X черепных нервов принимают участие, кроме нервного гребня, также *нейральные (нейрогенные) плакоды*, представляющие собой утолщения эктодермы по бокам формирующейся нервной трубки в краниальном отделе зародыша.

Нервная трубка на ранних стадиях эмбриогенеза представляет собой многорядный нейроэпителий, состоящий из вентрикулярных или нейроэпителиальных клеток. В дальнейшем в нервной трубке дифференцируется 4 концентрических зоны: вентрикулярная (эпендимная), субвентрикулярная, промежуточная (плащевая) и краевая (маргинальная) (рис. 130, А).

Вентрикулярная (эпендимная) зона состоит из делящихся клеток цилиндрической формы. Ядро вентрикулярной клетки мигрирует в люменальный конец клетки, обращенной к центральному каналу. Клетки делятся и после деления ядра дочерних клеток также мигрируют в апикальные части образующихся клеток, где происходит репликация ДНК. Митотический цикл и цикл ядерной миграции продолжаются от 5 до 24 ч. Вентрикулярные (или матричные) клетки являются предшественниками нейронов и клеток макроглии. Микроглия развивается из другого источника (см. ниже). Предшественники *глиальных клеток* отличаются по присутствию глиального фибриллярного кислого белка промежуточных филаментов в делящихся клетках вентрикулярной зоны.

Субвентрикулярная зона состоит из клеток, утративших способность к перемещению ядер, но сохраняющих высокую пролиферативную активность. Субвентрикулярная зона существует в области спинного мозга в течение нескольких дней, но в тех областях головного мозга, где гистогенез совершается особенно интенсивно, формируются *субвентрикулярные и экстравентрикулярные герминативные* (камбиальные) *зоны*, существующие длительное время. Так, экстравентрикулярная камбиальная зона мозжечка исчезает у человека к 20 мес постнатального онтогенеза.

Промежуточная (плащевая, мантийная) зона состоит из клеток, переместившихся из вентрикулярной и субвентрикулярной зон — нейробластов и глиобластов. *Нейробласты* утрачивают способность к деле-

ют дальше, образуя кортикальные пластинки — скопления клеток, из которых формируется кора большого мозга и мозжечка.

По мере дифференцировки нейробласта изменяется субмикроскопическое строение его ядра и цитоплазмы. В ядре возникают участки различной электронной плотности в виде мелких зерен и нитей. В цитоплазме выявляются в большом количестве канальцы и цистерны гранулярной эндоплазматической сети, уменьшается количество свободных рибосом и полисом, значительного развития достигает аппарат Гольджи. Специфическим признаком начавшейся специализации нервных клеток следует считать появление в их цитоплазме тонких фибрилл — пучков нейрофиламентов и микротрубочек. Количество нейрофиламентов, содержащих белок — нейрофиламентный триплет, в процессе специализации увеличивается. Тело нейробласта постепенно приобретает грушевидную форму, а от его заостренного конца начинает развиваться отросток — аксон (*нейрит*). Позднее дифференцируются другие отростки — *дендриты*. Нейробласты превращаются в зрелые нервные клетки — *нейроны*. Между нейронами устанавливаются контакты *(синапсы)*.

В процессе дифференцировки нейронов из нейробластов различают домедиаторный и медиаторный периоды (см. рис. 130, Б). Для домедиаторного периода характерно постепенное развитие в теле нейробласта органелл синтеза — свободных рибосом, а затем эндоплазматической сети. В медиаторном периоде у юных нейронов появляются первые пузырьки, содержащие медиатор, а в дифференцирующихся и зрелых нейронах отмечаются значительное развитие органелл синтеза и секреции (гранулярная эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи), накопление медиаторов и поступление их в аксон, образование синапсов. Несмотря на то что формирование нервной системы завершается в первые годы постнатального развития, известная пластичность центральной нервной системы сохраняется до старости. Эта пластичность может выражаться в появлении новых терминалей и новых синаптических связей. Нейроны центральной нервной системы млекопитающих способны формировать новые ветви (аксональное почкование) и новые синапсы (синаптическое замещение). Пластичность проявляется в наибольшей степени в первые годы после рождения, но частично сохраняется и у взрослых — при изменении уровней гормонов, обучении новым навыкам, травме и других воздействиях. Хотя нейроны постоянны, их синаптические связи могут модифицироваться в течение всей жизни, что может выражаться, в частности, в увеличении или уменьшении их числа. Пластичность при малых повреждениях мозга проявляется в частичном восстановлении функций.

В популяции нейронов, начиная с ранних стадий развития нервной системы и в течение всего онтогенеза, имеет место массовая гибель клеток, достигающая 25—75 % всей популяции. Эта запрограммированная физиологическая гибель клеток (апоптоз) наблюдается как в центральной, так и в периферической нервной системе; при этом мозг теряет около 0,1 % нейронов. У человека ежегодно погибает около 10 млн нервных клеток.

Нейроны

Нейроны, или *нейроциты* (neuronum, neurocytus), — специализированные клетки нервной системы, ответственные за рецепцию, обработку (про-

цессинг) стимулов, проведение импульса и влияние на другие нейроны, мышечные или секреторные клетки. Нейроны выделяют нейромедиаторы и другие вещества, передающие информацию. Нейрон является морфологически и функционально самостоятельной единицей, но с помощью своих отростков осуществляет синаптический контакт с другими нейронами, образуя *рефлекторные дуги* — звенья цепи, из которой построена нервная система. В зависимости от функции в рефлекторной дуге различают рецепторные (чувствительные, афферентные), ассоциативные и эфферентные (эффекторные) нейроны. Афферентные нейроны воспринимают импульс, эфферентные передают его на ткани рабочих органов, побуждая их к действию, а ассоциативные осуществляют связь между нейронами.

Нейроны отличаются большим разнообразием форм и размеров. Диаметр тел клеток-зерен коры мозжечка 4—6 мкм, а гигантских пирамидных нейронов двигательной зоны коры большого мозга — 130—150 мкм. Обычно нейроны состоят из тела (перикариона) и отростков: аксона и различного числа ветвящихся дендритов. По количеству отростков различают униполярные нейроны, имеющие только аксон (у высших животных и человека обычно не встречаются), биполярные, имеющие аксон и один дендрит, и мультиполярные, имеющие аксон и много дендритов (рис. 131, 132). Иногда среди биполярных нейронов встречается псевдоуниполярный, от тела которого отходит один общий вырост — отросток, разделяющийся затем на дендрит и аксон. Псевдоуниполярные нейроны присутствуют в спинальных ганглиях, биполярные — в органах чувств. Большинство нейронов мультиполярные. Их формы чрезвычайно разнообразны. Аксон и его коллатерали оканчиваются, разветвляясь на несколько веточек, называемых *телодендронами* (telodendron), последние заканчиваются *терминальными утолщениями.*

Трехмерная область, в которой ветвятся дендриты одного нейрона, называется *дендритным полем.*

В нейроне различают часть, специализированную на рецепции стимулов, дендриты и тело — перикарион, трофическую часть (тело нейрона) и проводящую, передающую импульс (аксон).

Дендриты представляют собой истинные выпячивания тела клетки. Они содержат те же органеллы, что и тело клетки: глыбки хроматофильной субстанции (гранулярный эндоплазматический ретикулум и полисомы), митохондрии, большое количество нейротубул (микротрубочек) и нейрофиламентов. За счет дендритов рецепторная поверхность нейрона увеличивается в 1000 и более раз. Так, дендриты грушевидных нейронов (клеток Пуркинье) коры мозжечка увеличивают площадь рецепторной поверхности от 250 мкм^2 до 27 000 мкм^2, и на поверхности этих клеток обнаруживается до 200 000 синаптических окончаний. *Аксон* — отросток, по которому импульс передается от тела клетки. Он содержит митохондрии, нейротубулы и нейрофиламенты, а также агранулярный эндоплазматический (но не гранулярный) ретикулум.

Ядро нейрона. Подавляющее большинство нейронов человека содержит одно ядро, расположенное чаще в центре, реже — эксцентрично. Двуядерные и тем более многоядерные нейроны встречаются крайне редко. Исключение составляют нейроны некоторых ганглиев вегетативной нервной системы; например, в предстательной железе и шейке матки иногда встречаются нейроны, содержащие до 15 ядер. Форма ядер нейронов округлая. В

Лизосомы участвуют в ферментативном расщеплении компонентов клетки рецепторов и мембран, часть из которых может рециркулировать.

Возрастные изменения нейронов сопровождаются накоплением липофусцина, разрушением крист митохондрий. *Липофусцин* — «пигмент старения» — желто-бурого цвета липопротеидной природы, представляющий собой остаточные тельца (телолизосомы) с продуктами непереваренных структур (см. рис. 134, Г).

Из элементов цитоскелета в цитоплазме нейронов присутствуют нейрофиламенты диаметром 12 нм и нейротубулы диаметром 24—27 нм. Пучки нейрофиламентов на препаратах, импрегнированных серебром, видны на уровне световой микроскопии в виде нитей — нейрофибрилл, которые являются по существу артефактом (см. рис. 134, В). Нейрофибриллы образуют сеть в теле нейрона, а в отростках расположены параллельно. Нейротубулы и нейрофиламенты участвуют в поддержании формы клеток, росте отростков и аксональном транспорте.

Аксональный транспорт (аксоплазматический транспорт) — это перемещение веществ от тела в отростки и от отростков в тело нейрона. Он направляется нейротубулами, в транспорте участвуют белки — кинезин и динеин. Транспорт веществ от тела клетки в отростки называется *антероградным*, к телу — *ретроградным*. Аксональный транспорт представлен двумя главными компонентами: *быстрым компонентом* (400—2000 мм в день) и *медленным* (1—2 мм в день). Обе транспортные системы присутствуют как в аксонах, так и в дендритах.

Антероградная быстрая система проводит мембранозные структуры, включая компоненты мембраны, митохондрии, пузырьки, содержащие пептиды, предшественники нейромедиаторов и другие белки. Ретроградная быстрая система проводит использованные материалы для деградации в лизосомах, распределения и рециркуляции и, возможно, факторы роста нервов. *Нейротубулы* — органеллы, ответственные за быстрый транспорт, который называется также нейротубулозависимым. Когда нейротубулы разрушены, быстрый транспорт прекращается. Каждая нейротубула содержит несколько путей, вдоль которых движутся различные частички. АТФ и Ca^{2+} обеспечивают эти движения. На одной микротубуле пузырьки могут обгонять другие пузырьки, движущиеся в том же направлении. Два пузырька могут двигаться в противоположных направлениях одновременно по различным путям одной нейротубулы.

Медленный транспорт — это антероградная система, проводящая белки и другие вещества для обновления и поддержания аксоплазмы (цитозоля) зрелых нейронов и обеспечения аксоплазмой роста аксонов и дендритов при развитии и регенерации.

Аксональный транспорт есть выражение единства нейронов. Благодаря ему поддерживается постоянная связь между телом клетки (трофическим центром) и отростками. С его помощью тело клетки информировано о метаболических потребностях и условиях дистальных частей. При поглощении экстрацеллюлярных веществ, таких как фактор роста нервов с последующим ретроградным транспортом, тело клетки может «оценивать» окружающую среду. Однако ретроградный транспорт имеет отрицательное свойство. С ним нейротропные вирусы, такие как вирус бешенства, доставляются в центральную нервную систему. Дефект нейротубул может быть причиной некоторых неврологических нарушений у человека.

Секреторные нейроны

Способность синтезировать и секретировать биологически активные вещества, в частности медиаторы (ацетилхолин, норадреналин, серотонин и др.), свойственна всем нейроцитам. Однако существуют нейроциты, специализированные преимущественно для выполнения этой функции, — секреторные нейроны (neuronum secretorium), например клетки нейросекреторных ядер гипоталамической области головного мозга. Секреторные нейроны имеют ряд специфических морфологических признаков. Это крупные нейроны. Хроматофильная субстанция преимущественно располагается по периферии тела клеток. В цитоплазме нейронов и в аксонах находятся различной величины гранулы секрета — *нейросекрета* (substantia neurosecretoria), содержащие белок, а в некоторых случаях липиды и полисахариды. Гранулы нейросекрета выводятся в кровь или мозговую жидкость. Многие секреторные нейроны имеют ядра неправильной формы, что свидетельствует об их высокой функциональной активности. Нейросекреты выполняют роль нейрорегуляторов, участвуя во взаимодействии нервной и гуморальной систем интеграции.

Нейроглия

Нейроны — высокоспециализированные клетки, существующие и функционирующие в строго определенной среде. Такую среду им обеспечивает нейроглия (neuroglia). Нейроглия выполняет следующие функции: опорную, трофическую, разграничительную, поддержание постоянства среды вокруг нейронов, защитную, секреторную. Различают глию центральной и периферической нервной системы (рис. 136, 137, 138).

Глия центральной нервной системы. Клетки глии центральной нервной системы делятся на *макроглию (глиоциты)* и *микроглию*. Макроглия развивается из глиобластов нервной трубки. К макроглии относятся эпендимоциты, астроциты и олигодендроглиоциты.

Макроглия

Эпендимоциты (ependymocyti) выстилают желудочки головного мозга и центральный канал спинного мозга (рис. 139). Эти клетки цилиндрической формы. Они образуют слой типа эпителия. Между соседними клетками имеются щелевидные соединения и пояски сцепления, но плотные соединения отсутствуют, так что цереброспинальная жидкость может проникать между ними в нервную ткань. Большинство эпендимоцитов имеют подвижные реснички, вызывающие ток цереброспинальной жидкости. Базальная поверхность большинства эпендимоцитов ровная, но некоторые клетки имеют длинный отросток, идущий глубоко в нервную ткань, и почти лишены ресничек. Такие клетки называются *таницитами*. Они многочисленны в дне III желудочка. Считается, что эти клетки передают информацию о составе цереброспинальной жидкости на первичную капиллярную сеть воротной системы гипофиза. Эпендимный эпителий сосудистых сплетений желудочков продуцирует цереброспинальную жидкость. Цитоплазма эпендимоцитов содержит многочисленные митохондрии, аппарат Гольджи, распо-

ной нервной системы. Она обладает слабой фагоцитарной активностью. Ветвистая микроглия встречается как в сером, так и в белом веществе центральной нервной системы. В развивающемся мозгу млекопитающих обнаруживается временная форма микроглии — *амебоидная микроглия*. Клетки амебоидной микроглии формируют филоподии и складки плазмолеммы. В их цитоплазме присутствуют многочисленные фаголизосомы и пластинчатые тельца. Амебоидные микроглиальные тельца отличаются высокой активностью лизосомальных ферментов. Активно фагоцитирующая амебоидная микроглия необходима в раннем постнатальном периоде, когда гематоэнцефалический барьер еще не вполне развит и вещества из крови легко попадают в центральную нервную систему. Считают также, что она способствует удалению обломков клеток, появляющихся в результате запрограммированной гибели избыточных нейронов и их отростков в процессе дифференцировки нервной системы. Полагают, что, созревая, амебоидные микроглиальные клетки превращаются в ветвистую микроглию.

Реактивная микроглия появляется после травмы в любой области мозга. Она не имеет ветвящихся отростков, как покоящаяся микроглия, не имеет псевдоподий и филоподий, как амебоидная микроглия. В цитоплазме клеток реактивной микроглии присутствуют плотные тельца, липидные включения, лизосомы. Есть данные о том, что реактивная микроглия формируется вследствие активации покоящейся при травмах центральной нервной системы.

Глия периферической нервной системы (периферическая нейроглия) в отличие от макроглии центральной нервной системы происходит из нервного гребня. К периферической нейроглии относятся нейролеммоциты (шванновские клетки) и глиоциты ганглиев (мантийные глиоциты).

Нейролеммоциты (neurolemmocyti) формируют оболочки отростков нервных клеток в нервных волокнах периферической нервной системы (см. рис. 137). Глиоциты ганглиев (gliocyti ganglii) окружают тела нейронов в нервных узлах и участвуют в обмене веществ нейронов.

Нервные волокна

Отростки нервных клеток, покрытые оболочками, называются нервными волокнами (neurofibra). По строению оболочек различают *миелиновые и безмиелиновые* нервные волокна (рис. 141, А, Б). Отросток нервной клетки в нервном волокне называют *осевым цилиндром*, или *аксоном*, так как чаще всего (за исключением чувствительных нервов) в составе нервных волокон находятся именно аксоны.

В центральной нервной системе оболочки отростков нейронов образуют отростки олигодендроглиоцитов, а в периферической — нейролеммоциты.

Безмиелиновые нервные волокна

Безмиелиновые нервные волокна (neurofibra amyelinata) находятся преимущественно в составе вегетативной нервной системы. Нейролеммоциты оболочек безмиелиновых нервных волокон, располагаясь плотно, образуют тяжи, в которых на определенном расстоянии друг от друга видны оваль-

осевые цилиндры и, смыкаясь над ними, образуют глубокие складки, на дне которых и располагаются отдельные осевые цилиндры. Сближенные в области складки участки оболочки нейролеммоцита образуют сдвоенную мембрану — *мезаксон*, на которой как бы подвешен осевой цилиндр (см. рис. 141, Б, б). Оболочки нейролеммоцитов очень тонкие, поэтому ни мезаксона, ни границ этих клеток под световым микроскопом нельзя рассмотреть, и оболочка безмиелиновых волокон в этих условиях выявляется как однородный тяж цитоплазмы, «одевающий» осевые цилиндры.

Миелиновые нервные волокна

Миелиновые нервные волокна (neurofibra myelinata) встречаются как в центральной, так и в периферической нервной системе. Они значительно толще безмиелиновых нервных волокон. Диаметр поперечного сечения их колеблется от 2 до 20 мкм. Они также состоят из осевого цилиндра, «одетого» оболочкой из нейролеммоцитов (шванновских клеток), но диаметр осевых цилиндров этого типа волокон значительно толще, а оболочка сложнее. В сформированном миелиновом волокне принято различать два слоя оболочки: внутренний, более толстый, — миелиновый слой (stratum myelini) (см. рис. 141, А, а) и наружный, тонкий, состоящий из цитоплазмы, ядер нейролеммоцитов и нейролеммы (neurolemma).

Миелиновый слой содержит значительное количество липидов, поэтому при обработке осмиевой кислотой он окрашивается в темно-коричневый цвет. В миелиновом слое периодически встречаются узкие светлые линии — насечки миелина (incisura myelini), или насечки Шмидта — Лантермана. Через определенные интервалы (1—2 мм) видны участки волокна, лишенные миелинового слоя, — узловатые перехваты (nodus neurofibrae), или перехваты Ранвье.

В процессе развития аксон погружается в желобок на поверхности нейролеммоцита. Края желобка смыкаются. При этом образуется двойная складка плазмолеммы нейролеммоцита — мезаксон. Мезаксон удлиняется, концентрически наслаивается на осевой цилиндр и образует вокруг него плотную слоистую зону — миелиновый слой. На электронных микрофотографиях видны главные плотные и интрапериодальные линии. Первые образуются от слияния цитоплазматических поверхностей плазмолеммы нейролеммоцита (или олигодендроглиоцита в центральной нервной системе), вторые — от контакта экстрацеллюлярных поверхностей соседних слоев плазмолеммы нейролеммоцита (рис. 142). Отсутствие миелинового слоя в области узловых перехватов объясняется тем, что в этом участке волокна кончается один нейролеммоцит и начинается другой. Осевой цилиндр в этом месте частично прикрыт интердигитирующими отростками нейролеммоцитов. Аксолемма (оболочка аксона) обладает в области перехвата значительной электронной плотностью. Наличие большого числа митохондрий в этой области свидетельствует о высокой метаболической активности аксолеммы. Следует отметить, что ветвление аксонов происходит также в области перехватов.

Отрезок волокна между смежными перехватами называется межузловым сегментом. Длина межузлового сегмента, так же как и толщина миелинового слоя, зависит от толщины осевого цилиндра. Насечка миелина представляет собой участок миелинового слоя, где завитки мезаксона

Реакция нейронов и их волокон на травму

Перерезка нервного волокна вызывает различные реакции в теле нейрона, в участке волокна между телом нейрона и местом перерезки (проксимальный сегмент) и в отрезке, расположенном дистальнее от места травмы и не связанном с телом нейрона (дистальный сегмент). Изменения в теле нейрона (перикарионе) выражаются в его набухании, тигролизе — растворении глыбок тигроида и в перемещении ядра на периферию тела клетки. Дегенеративные изменения в центральном отрезке ограничиваются распадом миелинового слоя и осевого цилиндра вблизи травмы. В дистальном отрезке миелиновый слой и осевой цилиндр фрагментируются и продукты распада удаляются макрофагами обычно в течение 1 нед (рис. 143).

Регенерация зависит от места травмы. Как в центральной, так и в периферической нервной системе погибшие нейроны не восстанавливаются. Полноценной регенерации нервных волокон в центральной нервной системе обычно не происходит, но нервные волокна в составе периферических нервов обычно хорошо регенерируют. При этом нейролеммоциты периферического отрезка и ближайшего к области травмы участка центрального отрезка пролиферируют и выстраиваются компактными тяжами. Осевые цилиндры центрального отрезка дают многочисленные коллатерали, которые растут со скоростью 1—3 мм в сутки вдоль нейролеммальных тяжей (см. рис. 143), создавая, таким образом, избыточный рост нервных волокон. Выживают только те волокна, которые достигают соответствующих окончаний. Остальные дегенерируют. Если существует препятствие для врастания аксонов центрального отрезка нерва в тяжи нейролеммоцитов периферического отрезка (обширная травма, воспалительный процесс, наличие рубца), аксоны центрального отрезка растут беспорядочно и могут образовать клубок, называемый *ампутационной невромой*. При ее раздражении возникает сильная боль, которая воспринимается как происходящая из первоначально иннервируемой области, например как боль в ампутированной конечности (фантомные боли).

Поврежденные нервные волокна головного и спинного мозга не регенерируют, исключение составляют аксоны нейросекреторных нейронов гипоталамуса. Регенерацию волокон в центральной нервной системе можно вызвать в эксперименте, пересадив в нее периферический нерв. Возможно, регенерации нервных волокон в центральной нервной системе не происходит потому, что глиоциты без базальной мембраны лишены хемотаксических факторов, необходимых для проведения регенерирующих аксонов. Однако при малых травмах центральной нервной системы возможно частичное восстановление ее функций, обусловленное пластичностью нервной ткани.

Нервные окончания

Нервные волокна заканчиваются концевыми аппаратами — *нервными окончаниями* (terminationis nervorum). Различают 3 группы нервных окончаний: концевые аппараты, образующие межнейрональные синапсы и осуществляющие связь нейронов между собой; эффекторные окончания (эффекторы), передающие нервный импульс на ткани рабочего органа; рецепторные (аффекторные, или чувствительные).

существует и множество других. Различают низкомолекулярные, т.е. с небольшой относительной молекулярной массой, нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, глицин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, гистамин, глютамат) и нейропептиды: опиоидные (эндорфины, энкефалины, динорины), вещество Р и др. Дофамин, глицин и гамма-аминомасляная кислота являются медиаторами тормозящих синапсов. Вырабатывающиеся в головном мозге эндорфины и энкефалины являются ингибиторами восприятия боли. Однако большинство медиаторов и соответственно синапсов являются возбуждающими. Область синаптического контакта между двумя нейронами состоит из пресинаптической мембраны, синаптической щели и постсинаптической мембраны. Пре- и постсинаптическая мембраны кажутся утолщенными из-за скопления под плазмолеммами электронно-плотных белков цитоплазмы, формирующих синапс. Цитоплазматические филаменты, подобно филаментам десмосом, прикрепляются к мембранам изнутри.

Пресинаптическая мембрана — это мембрана клетки, передающей импульс (аксолемма). В этой области локализованы кальциевые каналы, способствующие слиянию синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и выделению медиатора в синаптическую щель.

Синаптическая щель между пре- и постсинаптической мембранами имеет ширину 20—30 нм. Мембраны прочно прикреплены друг к другу в синаптической области филаментами, пересекающими синаптическую щель.

Постсинаптическая мембрана — это участок плазмолеммы клетки, воспринимающий медиаторы генерирующий импульс. Она снабжена рецепторными зонами для восприятия соответствующего нейромедиатора.

В целом процессы в синапсе происходят в следующем порядке:

1) волна деполяризации доходит до пресинаптической мембраны;
2) открываются кальциевые каналы, и Ca^{2+} входит в терминаль;
3) вхождение Ca^{2+} в терминаль вызывает экзоцитоз нейромедиатора; при этом мембрана синаптических пузырьков входит в состав пресинаптической мембраны, а медиатор попадает в синаптическую щель; в дальнейшем мембраны синаптических пузырьков, вошедшие в состав пресинаптической мембраны, и часть медиатора подвергаются эндоцитозу и происходит рециркуляция синаптических пузырьков (рис. 145), а часть мембран и нейромедиатора с помощью ретроградного транспорта поступает в перикарион и разрушается лизосомами;
4) нейромедиатор диффундирует через синаптическую щель и связывается с рецепторными участками на постсинаптической мембране, что вызывает 5) молекулярные изменения в постсинаптической мембране, приводящие к 6) открытию ионных каналов и 7) созданию постсинаптических потенциалов, обусловливающих реакции возбуждения или торможения.

Электрические, или электротонические, синапсы в нервной системе млекопитающих встречаются относительно редко. В области таких синапсов цитоплазмы соседних нейронов связаны щелевидными соединениями (контактами), обеспечивающими прохождение ионов из одной клетки в другую, а следовательно, электрическое взаимодействие этих клеток. Эти синапсы способствуют синхронизации активности.

локнам подходят афферентные волокна двух типов — *первичные* и *вторичные*. Первичные волокна диаметром 17 мкм образуют окончания в виде спирали — кольцеспиральные окончания (terminatio nervi annulospiralis) — как на волокнах с ядерной сумкой, так и на волокнах с ядерной цепочкой. Вторичные волокна диаметром 8 мкм иннервируют волокна с ядерной цепочкой. По обеим сторонам от кольцеспирального окончания они образуют гроздьевидные окончания (terminatio nervi racemosa).

При расслаблении (или растяжении) мышцы увеличивается и длина интрафузальных волокон, что регистрируется рецепторами. Кольцеспиральные окончания реагируют на изменение длины мышечного волокна и на скорость этого изменения, гроздьевидные — реагируют только на изменение длины. При внезапном растяжении из кольцеспиральных окончаний в спинной мозг поступает сильный сигнал, вызывающий резкое сокращение мышцы, с которой поступил сигнал, — динамический рефлекс на растяжение. При медленном, длительном растяжении волокна возникает статический сигнал на растяжение, передаваемый как от кольцеспиральных, так и от гроздьевидных рецепторов. Этот сигнал может поддерживать мышцу в состоянии сокращения в течение нескольких часов.

Интрафузальные волокна имеют также эфферентную иннервацию. К ним подходят тонкие моторные волокна, оканчивающиеся аксомышечными синапсами на концах мышечного волокна. Вызывая сокращение концевых участков интрафузального волокна, они усиливают растяжение центральной рецепторной его части, повышая реакцию рецептора.

Нервно-сухожильные веретена обычно располагаются в месте соединения мышцы с сухожилием. Коллагеновые пучки сухожилия, связанные с 10—15 мышечными волокнами, окружены соединительнотканной капсулой. К нервно-сухожильному веретену подходит толстое (диаметром 16 мкм) миелиновое волокно, которое теряет миелин и образует терминали, ветвящиеся между пучками коллагеновых волокон сухожилия. Сигнал с нервно-сухожильных веретен, вызванный напряжением мышцы, возбуждает тормозные нейроны спинного мозга. Последние тормозят соответствующие двигательные нейроны, предотвращая перерастяжение мышцы.

Понятие о рефлекторной дуге

Нервная ткань входит в состав нервной системы, функционирующей по рефлекторному принципу, морфологическим субстратом которого является *рефлекторная дуга*. Рефлекторная дуга представляет собой цепь нейронов, связанных друг с другом синапсами и обеспечивающих проведение нервного импульса от рецептора чувствительного нейрона до эфферентного окончания в рабочем органе.

Самая простая рефлекторная дуга состоит из двух нейронов — чувствительного и двигательного (рис. 152). В подавляющем большинстве случаев между чувствительными и двигательными нейронами включены вставочные, или ассоциативные, нейроны. У высших животных рефлекторные дуги состоят обычно из многих нейронов и имеют значительно более сложное строение, чем на приведенном рисунке. Конкретные нервные связи будут рассмотрены на примере коры головного мозга и мозжечка.

Глава XI

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Нервная система обеспечивает регуляцию всех жизненных процессов в организме и его взаимодействие с внешней средой. Анатомически нервную систему делят на центральную и периферическую. К первой относят *головной* и *спинной мозг,* вторая объединяет *периферические нервные узлы, стволы и окончания.*

Такое деление нервной системы условно и допускается лишь из методических соображений. Морфологическим субстратом рефлекторной деятельности нервной системы являются рефлекторные дуги, представляющие собой цепь нейронов различного функционального значения, тела которых расположены в разных отделах нервной системы как в периферических узлах, так и в сером веществе центральной нервной системы.

С физиологической точки зрения нервная система делится на *соматическую*, иннервирующую все тело, кроме внутренних органов, сосудов и желез, и *автономную*, или *вегетативную*, регулирующую деятельность перечисленных органов.

Развитие. Нервная система развивается из нервной трубки и ганглиозной пластинки. Из краниальной части нервной трубки дифференцируются головной мозг и органы чувств. Из туловищного отдела нервной трубки и ганглиозной пластинки формируются *спинной мозг, спинномозговые* и *вегетативные узлы* и *хромаффинная ткань* организма.

Особенно быстро возрастает масса клеток в боковых отделах нервной трубки, тогда как дорсальная и вентральная ее части не увеличиваются в объеме и сохраняют эпендимный характер. Утолщенные боковые стенки нервной трубки делятся продольной бороздой на дорсальную — крыльную и вентральную — основную пластинку. В этой стадии развития в боковых стенках нервной трубки можно различить три зоны: *эпендиму*, выстилающую канал, *плащевой слой* и *краевую вуаль.* Из плащевого слоя в дальнейшем развивается серое вещество спинного мозга, а из краевой вуали — его белое вещество. Нейробласты передних столбов дифференцируются в двигательные нейроны ядер передних рогов. Их аксоны выходят из спинного мозга и образуют его передние корешки. В задних столбах и промежуточной зоне развиваются различные ядра вставочных (ассоциативных) клеток. Их аксоны, поступая в белое вещество спинного мозга, входят в состав различных проводящих пучков. В задние рога входят нейриты чувствительных клеток спинномозговых ганглиев.

Одновременно с развитием спинного мозга закладываются спинномозговые и периферические вегетативные узлы. Исходным материалом для них служат клеточные элементы ганглиозной пластинки, дифференцирующиеся в нейробласты и глиобласты, из которых образуются нейроны и мантийные глиоциты спинномозговых ганглиев. Часть клеток ганглиозной пластинки мигрирует на периферию в места локализации вегетативных нервных ганглиев и хромаффинной ткани.

Чувствительные узлы

Чувствительные узлы лежат по ходу задних корешков спинного мозга либо черепномозговых нервов.

Спинномозговой узел

Спинномозговой узел (спинальный ганглий) окружен соединительнотканной капсулой. От капсулы в паренхиму узла проникают тонкие прослойки соединительной ткани, в которой расположены кровеносные сосуды.

Нейроны спинномозгового узла располагаются группами, преимущественно по периферии органа, тогда как его центр состоит главным образом из отростков этих клеток. Дендриты идут в составе чувствительной части смешанных спинномозговых нервов на периферию и заканчиваются там рецепторами. Нейриты в совокупности образуют задние корешки, несущие нервные импульсы или в серое вещество спинного мозга, или по его заднему канатику в продолговатый мозг. Биполярные нейроны у низших позвоночных сохраняются в течение всей жизни. Биполярными являются и афферентные нейроны некоторых черепных нервов (gangl. spirale cochleare). В спинномозговых узлах высших позвоночных животных и человека биполярные нейроны в процессе созревания становятся *псевдоуниполярными.* Отростки клеток постепенно сближаются, и их основания сливаются (рис. 153, А, Б, В). Вначале удлиненная часть тела (основание отростков) имеет небольшую длину, но со временем, разрастаясь, она многократно обвивает клетку и часто образует клубок. Существует и другая точка зрения на процесс формирования псевдоуниполярных нейронов: аксон отрастает от удлиненной части тела нейроцита после формирования дендрита. Дендриты и нейриты клеток в узле и за его пределами покрыты оболочками из нейролеммоцитов. Нервные клетки спинномозговых узлов окружены слоем клеток глии, которые здесь называются *мантийными глиоцитами*, или *глиоцитами ганглия* (gliocyti ganglii) (см. рис. 153, А, Б). Они расположены вокруг тела нейрона и имеют округлые ядра. Снаружи глиальная оболочка тела нейрона покрыта тонковолокнистой соединительнотканной оболочкой. Клетки этой оболочки отличаются овальной формой ядер.

Периферические нервы

Периферические нервные стволы — *нервы* — состоят из миелиновых и безмиелиновых волокон и соединительнотканных оболочек. В некоторых нервах встречаются одиночные нервные клетки и мелкие ганглии. На поперечном срезе нерва видны сечения осевых цилиндров нервных волокон и одевающие их глиальные оболочки. Между нервными волокнами в составе нервного ствола располагаются тонкие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани — *эндоневрий* (endoneurium). Пучки нервных волокон одеты *периневрием* (perineurium). Периневрий состоит из чередующихся слоев плотно расположенных клеток и тонких фибрилл. Таких слоев в периневрии толстых нервов несколько (5—6). Фибриллы ориентированы вдоль нерва. Наружная оболочка нервного ствола — *эпиневрий* (epineurium) — представляет собой плотную волокнистую соединительную ткань, богатую фиб-

нервных волокон, осуществляющие связь между различными отделами нервной системы, называются проводящими путями спинного мозга.

Нейроциты. Клетки, сходные по размерам, тонкому строению и функциональному значению, лежат в сером веществе группами, которые называются *ядрами*. Среди нейронов спинного мозга можно выделить следующие виды клеток: *корешковые клетки* (neurocytus radiculatus), нейриты которых покидают спинной мозг в составе его передних корешков, *внутренние клетки* (neurocytus internus), отростки которых заканчиваются синапсами в пределах серого вещества спинного мозга, и *пучковые клетки* (neurocytus funicularis), аксоны которых проходят в белом веществе обособленными пучками волокон, несущими нервные импульсы от определенных ядер спинного мозга в его другие сегменты или в соответствующие отделы головного мозга, образуя проводящие пути. Отдельные участки серого вещества спинного мозга значительно отличаются друг от друга по составу нейронов, нервных волокон и нейроглии.

Серое вещество мозга состоит из мультиполярных нейронов трех типов. Первый тип нейронов является филогенетически более древним и характеризуется немногочисленными длинными, прямыми и слабо ветвящимися дендритами (изодендритический тип). Такие нейроны преобладают в промежуточной зоне и встречаются в передних и задних рогах. Второй тип нейронов имеет большое число сильно ветвящихся дендритов, которые переплетаются, образуя «клубки» (идиодендритический тип). Они характерны для двигательных ядер передних рогов, а также для задних рогов (ядра студневидного вещества, ядро Кларка). Третий тип нейронов по степени развития дендритов занимает промежуточное положение между первым и вторым типами. Они расположены в передних (дорсальная часть) и задних (вентральная часть) рогах, типичны для собственного ядра заднего рога.

В задних рогах различают *губчатый слой, желатинозное вещество, собственное ядро заднего рога* и *грудное ядро*. Между задними и боковыми рогами серое вещество вдается тяжами в белое, вследствие чего образуется его сетеобразное разрыхление, получившее название сетчатого образования.

Губчатый слой задних рогов характеризуется широкопетлистым глиальным остовом, в котором содержится большое количество мелких вставочных нейронов.

В *желатинозном веществе* преобладают глиальные элементы. Нервные клетки здесь мелкие и количество их незначительно.

Задние рога богаты диффузно расположенными *вставочными клетками*. Это мелкие мультиполярные ассоциативные и комиссуральные клетки, аксоны которых заканчиваются в пределах серого вещества спинного мозга той же стороны (ассоциативные клетки) или противоположной стороны (комиссуральные клетки).

Нейроны губчатой зоны, желатинозного вещества и вставочные клетки осуществляют связь между чувствительными клетками спинальных ганглиев и двигательными клетками передних рогов, замыкая местные рефлекторные дуги. В середине заднего рога располагается *собственное ядро заднего рога*. Оно состоит из вставочных нейронов, аксоны которых переходят через переднюю белую спайку на противоположную сторону спинного мозга в боковой канатик белого вещества, где они входят в состав вентрального спинно-мозжечкового и спинно-таламического путей и направляются в мозжечок и зрительный бугор (см. рис. 155).

Грудное ядро (ядро Кларка) состоит из крупных вставочных нейронов с

сильно разветвленными дендритами. Их аксоны выходят в боковой канатик белого вещества той же стороны и в составе дорсального спинно-мозжечкового пути поднимаются к мозжечку.

Из структур заднего рога особый интерес представляют студневидное вещество, которое тянется непрерывно вдоль спинного мозга в I—IV пластинах. Нейроны продуцируют *энкефалин* — пептид опиоидного типа, ингибирующий болевые эффекты. Нейроны IV пластины являются *ГАМКергическими*. Студневидное вещество оказывает тормозное действие на функции спинного мозга путем контроля за поступающей в него сенсорной информацией — кожной и частично висцеральной и проприоцептивной. Нейроны I и III пластин, выделяя *метэнкефалин* и *нейротензин*, снимают или уменьшают болевые эффекты, которые индуцируются импульсами с тонких корешковых волокон с веществом Р.

Нейроны *ядра Кларка* получают информацию от рецепторов мышц, сухожилий и суставов (проприоцептивная чувствительность) по самым толстым корешковым волокнам и передают ее в мозжечок по заднему спинно-мозжечковому пути. Второй путь в головной мозг образует таламический канал, связанный с корой больших полушарий (задняя центральная извилина).

Сенсорная чувствительность в спинном мозге имеет пространственную ориентацию. Экстероцептивная чувствительность (болевая, температурная, тактильная) связана с нейронами студневидного вещества и собственного ядра заднего рога, висцеральная — с нейронами промежуточной зоны, проприоцептивная — с ядром Кларка и тонким клиновидным ядром.

В VIII пластине расположено интерстициальное ядро Кахаля с интернейронами, переключающими информацию от псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов на мотонейроны передних рогов спинного мозга.

В промежуточной зоне различают *медиальное промежуточное ядро*, нейриты клеток которого присоединяются к вентральному спинно-мозжечковому пути той же стороны, и *латеральное промежуточное ядро*, расположенное в боковых рогах и представляющее собой группу ассоциативных клеток симпатической рефлекторной дуги. Аксоны этих клеток покидают мозг вместе с соматическими двигательными волокнами в составе передних корешков и обособляются от них в виде белых соединительных ветвей симпатического ствола.

В промежуточной зоне расположены центры вегетативной (автономной) нервной системы — преганглионарные холинергические нейроны ее симпатического и парасимпатического отделов, характеризующиеся высокой активностью *ацетилхолинэстеразы* и *холинацетттрансферазы*. На уровне Th_I—L_{II} находится центр симпатического отдела, куда от псевдоуниполярных клеток спинальных ганглиев входят аксоны с *веществом Р* и *глутаминовой кислотой* (висцеральная чувствительность), а также волокна из медиального ядра промежуточной зоны с *холецистокинином, соматостатином* и *ВИП (вазоинтестинальным пептидом)*, волокна с *норадреналином* и *серотонином* (из голубоватого ядра и ядер шва). Парасимпатические преганглионарные нейроны находятся на уровне C_{III}—S_{II}.

В передних рогах расположены самые крупные нейроны спинного мозга, которые имеют диаметр тела 100—150 мкм и образуют значительные по объему ядра. Это так же, как и нейроны ядер боковых рогов, *корешковые клетки*, поскольку их нейриты составляют основную массу волокон передних корешков. В составе смешанных спинномозговых нервов они поступа-

ют на периферию и образуют моторные окончания в скелетной мускулатуре. Таким образом, эти ядра представляют собой *моторные соматические центры.* В передних рогах наиболее выражены *медиальная* и *латеральная группы моторных клеток.* Первая иннервирует мышцы туловища и развита хорошо на всем протяжении спинного мозга. Вторая находится в области шейного и поясничного утолщений и иннервирует мышцы конечностей.

Мотонейроны (IX пластина) обеспечивают эфферентную информацию на скелетные поперечнополосатые мышцы, являются крупными клетками (диаметром ~ 100—150 мкм). В терминалях аксона имеются синаптические пузырьки с *ацетилхолином*, на теле нейрона и дендритах — многочисленные синапсы — до 1000 и более аксосоматических терминалей, образованных центрифугальными волокнами, аксонами интернейронов VI—VIII пластин, афферентными волокнами задних корешков. Мотонейроны объединены в 5 групп двигательных ядер — латеральные (переднее и заднее), медиальные (переднее и заднее), центральная. В ядрах нейроны образуют колонки.

В сером веществе спинного мозга много рассеянных пучковых нейронов. Аксоны этих клеток выходят в белое вещество и сразу же делятся на более длинную восходящую и более короткую нисходящую ветви. В совокупности эти волокна образуют *собственные*, или *основные, пучки белого вещества*, непосредственно прилегающие к серому веществу. По своему ходу они дают много коллатералей, которые, как и сами ветви, заканчиваются синапсами на двигательных клетках передних рогов 4—5 смежных сегментов спинного мозга. Собственных пучков три пары.

Глиоциты спинного мозга. Спинномозговой канал выстлан *эпендимоцитами*, участвующими в выработке спинномозговой жидкости. От периферического конца эпендимоцита отходит длинный отросток, входящий в состав наружной пограничной мембраны спинного мозга.

Основную часть остова серого вещества составляют *протоплазматические* и *волокнистые астроциты.* Отростки волокнистых астроцитов выходят за пределы серого вещества и вместе с элементами соединительной ткани принимают участие в образовании перегородок в белом веществе и глиальных мембран вокруг кровеносных сосудов и на поверхности спинного мозга. *Олигодендроглиоциты* входят в состав оболочек нервных волокон. *Микроглия* поступает в спинной мозг по мере врастания в него кровеносных сосудов и распределяется в сером и белом веществе.

Головной мозг

В головном мозге различают серое и белое вещество, но распределение этих двух составных частей здесь значительно сложнее, чем в спинном мозге. Большая часть серого вещества головного мозга располагается на поверхности большого мозга и в мозжечке, образуя их кору. Меньшая часть образует многочисленные ядра ствола мозга.

Ствол мозга

Проводящие пути и детали строения ствола мозга подробно изложены в курсах нормальной анатомии и неврологии. В состав ствола мозга входят продолговатый мозг, мост, мозжечок и структуры среднего и промежуточ-

ного мозга. Все ядра серого вещества ствола мозга состоят из мультиполярных нейронов. Различают *ядра черепных нервов* и *переключательные ядра.*

К черепным нервам относят ядра подъязычного, добавочного, блуждающего, языкоглоточного, преддверно-улиткового нервов продолговатого мозга; отводящего, лицевого, тройничного нервов моста. К переключательным ядрам относятся нижнее, медиальное добавочное и заднее добавочное оливные ядра продолговатого мозга; верхнее оливное ядро, ядра трапециевидного тела и ядро латеральной петли моста; зубчатое ядро, пробковидное ядро, ядро шатра, шаровидное ядро мозжечка; красное ядро среднего мозга и др.

Продолговатый мозг. Продолговатый мозг характеризуется присутствием выше перечисленных ядер черепных нервов, которые концентрируются преимущественно в его дорсальной части, образующей дно IV желудочка. Из числа переключательных ядер следует отметить *нижние оливы.* Они содержат крупные мультиполярные нервные клетки, нейриты которых образуют синаптические связи с клетками мозжечка и зрительного бугра. В нижние оливы поступают волокна от мозжечка, красного ядра, ретикулярной формации и спинного мозга, с которыми нейроны нижних олив связаны особыми волокнами. В центральной области продолговатого мозга располагается важный координационный аппарат головного мозга — *ретикулярная формация* (сетчатое образование).

Сетчатое образование начинается в верхней части спинного мозга и тянется через продолговатый мозг, мост, средний мозг, центральные части зрительного бугра, гипоталамус и другие области, соседние со зрительным бугром. Многочисленные нервные волокна идут в ретикулярной формации в различных направлениях и в совокупности образуют сеть. В этой сети располагаются мелкие группы мультиполярных нейронов. Нейроны варьируют по размерам от очень маленьких до очень больших. Мелкие нейроны, составляющие большинство, имеют короткие аксоны, образующие множество контактов в самой ретикулярной формации. Большие нейроны характеризуются тем, что их аксоны часто образуют бифуркации с одним ответвлением, идущим вниз в спинной мозг, и другим — вверх в зрительный бугор или другие базальные области промежуточного мозга и в большой мозг.

Ретикулярная формация получает сенсорные волокна из многих источников, таких как спиноретикулярный тракт, вестибулярные ядра, мозжечок, кора большого мозга, особенно ее двигательная область, гипоталамус и другие соседние области. Ретикулярная формация представляет собой сложный рефлекторный центр и принимает участие в контроле над тонусом мышц и стереотипными движениями.

Белое вещество в продолговатом мозге занимает преимущественно вентролатеральное положение. Основные пучки миелиновых нервных волокон представлены кортико-спинальными пучками (пирамиды продолговатого мозга), лежащими в его вентральной части. В боковых областях располагаются веревчатые тела, образованные волокнами спинно-мозжечковых путей. Отсюда эти волокна поступают в мозжечок. Отростки нейронов ядер клиновидного и тонкого пучков в виде внутренних дуговых волокон пересекают ретикулярную формацию, перекрещиваются по средней линии, образуя шов, и направляются к зрительному бугру.

Мост делится на дорсальную (покрышковую) и вентральную части. Дорсальная часть содержит волокна проводящих путей продолговатого моз-

га, ядра V—VIII черепных нервов, ретикулярную формацию моста. В вентральной части располагаются собственные ядра моста и волокна пирамидных путей, идущие продольно. Ядра моста построены из мультиполярных нейронов, размеры и форма которых в различных ядрах различны. К переключательным ядрам задней части моста относятся верхнее оливное ядро, ядра трапециевидного тела и ядро латеральной петли. Центральные отростки нейронов улиткового узла заканчиваются на переднем и заднем улитковых ядрах продолговатого мозга. Аксоны нейронов переднего улиткового ядра заканчиваются в верхнем оливном ядре и ядрах трапециевидного тела. Аксоны верхнего оливного ядра, заднего улиткового ядра и ядер трапециевидного тела образуют латеральную петлю. В состав последней входят также клетки ядра латеральной петли и их отростки. Латеральная петля заканчивается в первичных слуховых центрах — нижнем холмике крыши среднего мозга и медиальном коленчатом теле.

Средний мозг состоит из крыши среднего мозга (четверохолмия), покрышки среднего мозга, черного вещества и ножек мозга. Четверохолмие состоит из пластинки крыши, двух ростральных (верхних) и двух каудальных (нижних) холмиков. Ростральные холмики (звено зрительного анализатора) характеризуются послойным расположением нейронов, каудальные (часть слухового анализатора) построены по ядерному принципу. В покрышке среднего мозга находится до 30 ядер, и в том числе *красное ядро*. Красное ядро состоит из крупноклеточной и мелкоклеточной частей. Крупноклеточная часть получает импульсы из базальных ганглиев конечного мозга и передает сигналы по руброспинальному тракту в спинной мозг, а по коллатералям руброспинального тракта — в ретикулярную формацию. Мелкие нейроны красного ядра возбуждаются импульсами из мозжечка по церебеллорубральному тракту и посылают импульсы в ретикулярную формацию. Черное вещество получило свое название в связи с тем, что в его мелких веретенообразных нейронах содержится меланин. Ножки мозга образованы миелиновыми волокнами, идущими от коры большого мозга.

Промежуточный мозг. В промежуточном мозге преобладает по объему *зрительный бугор*. Вентрально от него располагается богатая мелкими ядрами *гипоталамическая (подбугорная) область*. Зрительный бугор содержит много ядер, отграниченных друг от друга прослойками белого вещества. Ядра связаны между собой ассоциативными волокнами. В вентральных ядрах таламической области заканчиваются восходящие чувствительные пути. От них нервные импульсы передаются коре. Нервные импульсы к зрительному бугру из головного мозга идут по экстрапирамидному двигательному пути.

В каудальной группе ядер (подушка зрительного бугра) заканчиваются волокна зрительного пути.

Гипоталамическая область — важный вегетативный центр головного мозга, регулирующий температуру, кровяное давление, водный, жировой обмен и др. Гипоталамическая область у человека состоит из 7 групп ядер (см. главу XVI).

Мозжечок

Мозжечок представляет собой центральный орган равновесия и координации движений. Он связан со стволом мозга афферентными и эфферентными проводящими пучками, образующими в совокупности три пары

ножек мозжечка. На поверхности мозжечка много извилин и бороздок, которые значительно увеличивают ее площадь (у взрослых людей 975—1500 $см^2$). Борозды и извилины создают на разрезе характерную для мозжечка картину «древа жизни». Основная масса серого вещества в мозжечке располагается на поверхности и образует его кору. Меньшая часть серого вещества лежит глубоко в *белом веществе* в виде центральных ядер. В центре каждой извилины имеется тонкая прослойка белого вещества, покрытая слоем серого вещества — корой (рис. 156, I, II, III).

В коре мозжечка различают три слоя: наружный — *молекулярный* (stratum moleculare), средний — *ганглионарный* слой, или слой *грушевидных нейронов* (stratum neuronum piriformium), и внутренний — *зернистый* (stratum granulosum). Ганглиозный слой содержит *грушевидные нейроны* (neuronum piriforme, клетки Пуркинье). Они имеют нейриты, которые, покидая кору мозжечка, образуют начальное звено его эфферентных тормозных путей. В ганглионарном слое клетки располагаются строго в один ряд. От их крупного (60 × 35 мкм) грушевидного тела в молекулярный слой отходят 2—3 дендрита, которые, обильно ветвясь, пронизывают всю толщу молекулярного слоя. Все ветви дендритов располагаются только в одной плоскости, перпендикулярной к направлению извилин, поэтому при поперечном и продольном сечении извилин дендриты грушевидных клеток выглядят различно. От основания тел этих клеток отходят нейриты, проходящие через зернистый слой коры мозжечка в белое вещество и заканчивающиеся на клетках ядер мозжечка. В пределах зернистого слоя от них отходят коллатерали, которые, возвращаясь в ганглионарный слой, вступают в синаптическую связь с соседними грушевидными нейронами.

Молекулярный слой содержит два основных вида нейронов: корзинчатые и звездчатые. *Корзинчатые нейроны* (neuronum corbiferum) находятся в нижней трети молекулярного слоя. Это неправильной формы мелкие клетки размером около 10—20 мкм. Их тонкие длинные дендриты ветвятся преимущественно в плоскости, расположенной поперечно к извилине. Длинные нейриты клеток всегда идут поперек извилины и параллельно поверхности над грушевидными нейронами. Они отдают коллатерали, спускающиеся к телам грушевидных нейронов, и совместно с другими волокнами, густо оплетая грушевидные нейроны, формируют на них характерную структуру *корзинок нервных волокон* (corbis neurofibrarum). Активность нейритов корзинчатых нейронов вызывает торможение грушевидных нейронов.

Звездчатые нейроны (neuronum stellatum) лежат выше корзинчатых и бывают двух типов. *Мелкие звездчатые нейроны* снабжены тонкими короткими дендритами и слаборазветвленными нейритами, образующими синапсы на дендритах грушевидных клеток. *Крупные звездчатые нейроны* в отличие от мелких имеют длинные и сильно разветвленные дендриты и нейриты. Ветви их нейритов соединяются с дендритами грушевидных клеток, но некоторые из них достигают тел грушевидных клеток и входят в состав так называемых корзинок. Корзинчатые и звездчатые нейроны молекулярного слоя представляют собой единую систему вставочных нейронов, передающую тормозные нервные импульсы на дендриты и тела грушевидных клеток в плоскости, поперечной извилинам.

Очень богат нейронами зернистый слой. Первым типом клеток этого слоя можно считать *зерновидные нейроны*, или *клетки-зерна* (neuronum granuloformis). У них небольшой объем (5—8 мкм в диаметре),

бедный цитоплазмой перикарион с круглым крупным ядром. Клетка имеет 3—4 коротких дендрита, заканчивающихся в этом же слое концевыми ветвлениями в виде лапки птицы. Вступая в синаптическую связь с окончаниями приходящих в мозжечок возбуждающих афферентных (моховидных) волокон, дендриты клеток-зерен образуют характерные структуры, именуемые *клубочками мозжечка* (glomerulus cerebellaris).

Нейриты клеток-зерен проходят в молекулярный слой и в нем Т-образно делятся на две ветви, ориентированные параллельно поверхности коры вдоль извилин мозжечка. Преодолевая большие расстояния, эти параллельные волокна пересекают ветвления дендритов многих грушевидных клеток и образуют с ними и дендритами корзинчатых и звездчатых нейронов синапсы. Таким образом, нейриты клеток-зерен передают возбуждение, полученное ими от моховидных волокон, на значительное расстояние многим грушевидным клеткам.

Вторым типом клеток зернистого слоя мозжечка являются *тормозные большие звездчатые нейроны* (neuronum stellatum magnum). Различают два вида таких клеток: с короткими и длинными нейритами. *Нейроны с короткими нейритами* (neuronum stellatum breviaxonicum) лежат вблизи ганглионарного слоя. Их разветвленные дендриты распространяются в молекулярном слое и образуют синапсы с параллельными волокнами — аксонами клеток-зерен. Нейриты направляются в зернистый слой к клубочкам мозжечка и заканчиваются синапсами на концевых ветвлениях дендритов клеток-зерен проксимальнее синапсов моховидных волокон. Возбуждение звездчатых нейронов может блокировать импульсы, поступающие по моховидным волокнам. Немногочисленные *звездчатые нейроны с длинными нейритами* (neuronum stellatum longiaxonicum) имеют обильно ветвящиеся в зернистом слое дендриты и нейриты, выходящие в белое вещество. Предполагают, что эти клетки обеспечивают связь между различными областями коры мозжечка.

Третий тип клеток составляют *веретеновидные горизонтальные клетки* (neuronum fusiformie horizontale). Они встречаются преимущественно между зернистым и ганглионарным слоями, имеют небольшое вытянутое тело, от которого в обе стороны отходят длинные горизонтальные дендриты, заканчивающиеся в ганглионарном и зернистом слоях. Нейриты же этих клеток дают коллатерали в зернистый слой и уходят в белое вещество.

Афферентные волокна, поступающие в кору мозжечка, представлены двумя видами — *моховидными* и так называемыми *лазящими* волокнами. *Моховидные волокна* идут в составе оливомозжечкового и мостомозжечкового путей и опосредованно через клетки-зерна оказывают на грушевидные клетки возбуждающее действие. Они заканчиваются в клубочках (glomerulus) зернистого слоя мозжечка, где вступают в контакт с дендритами клеток-зерен. Каждое волокно дает ветви ко многим клубочкам мозжечка, и каждый клубочек получает ветви от многих моховидных волокон. Нейриты клеток-зерен по параллельным волокнам молекулярного слоя передают импульс дендритам грушевидных, корзинчатых, звездчатых нейронов, больших звездчатых нейронов зернистого слоя. *Лазящие волокна* поступают в кору мозжечка, по-видимому, по спинно-мозжечковому и вестибуломозжечковому путям. Они пересекают зернистый слой, прилегают к грушевидным нейронам и стелются по их дендритам, заканчиваясь *на их поверхности синапсами*. Лазящие волокна передают возбуждение непосредственно груше-

видным нейронам. Дегенерация грушевидных нейронов ведет к расстройству координации движений.

Таким образом, возбуждающие импульсы, поступающие в кору мозжечка, достигают грушевидных нейронов или непосредственно по лазящим волокнам, или по параллельным волокнам клеток-зерен (см. рис. 156). Торможение — функция звездчатых нейронов молекулярного слоя, корзинчатых нейронов, а также больших звездчатых нейронов зернистого слоя. Нейриты двух первых, следуя поперек извилин и тормозя активность грушевидных клеток, ограничивают их возбуждение узкими дискретными зонами коры. Поступление в кору мозжечка возбуждающих сигналов по моховидным волокнам, через клетки-зерна и параллельные волокна может быть прервано тормозными синапсами больших звездчатых нейронов, локализованными на концевых ветвлениях дендритов клеток-зерен проксимальнее возбуждающих синапсов.

Кора мозжечка содержит различные глиальные элементы. В зернистом слое имеются *волокнистые* и *протоплазматические астроциты.* Ножки отростков волокнистых астроцитов образуют периваскулярные мембраны. Во всех слоях в мозжечке имеются *олигодендроциты.* Особенно богаты этими клетками зернистый слой и белое вещество мозжечка. В ганглионарном слое между грушевидными нейронами лежат *глиальные клетки с темными ядрами.* Отростки этих клеток направляются к поверхности коры и образуют глиальные волокна молекулярного слоя мозжечка, поддерживающие ветвления дендритов грушевидных клеток (gliofibra sustentans). *Микроглия* в большом количестве содержится в молекулярном и ганглионарном слоях.

Кора большого мозга

Развитие коры больших полушарий (неокортекса) человека и млекопитающих в эмбриогенезе происходит из вентрикулярной герминативной зоны конечного мозга, где расположены малоспециализированные пролиферирующие клетки. Из этих клеток дифференцируются *нейроциты неокортекса.* При этом клетки утрачивают способность к делению и мигрируют в формирующуюся корковую пластинку вдоль вертикально ориентированных волокон эмбриональных радиальных глиоцитов, исчезающих после рождения. Вначале в корковую пластинку поступают нейроциты будущих I и VI слоев, т.е. наиболее поверхностного и глубокого слоев коры. Затем, как бы раздвигая эту первичную корковую закладку, в нее встраиваются в направлении изнутри и кнаружи последовательно нейроны V, IV, III и II слоев. Этот процесс осуществляется за счет образования клеток в небольших участках вентрикулярной зоны в различные периоды эмбриогенеза (гетерохронно). В каждом из этих участков образуются группы нейронов, последовательно выстраивающихся вдоль одного или нескольких волокон радиальной глии в виде колонки (рис. 157, I, II). Подобные, так называемые онтогенетические колонки в дальнейшем служат основой для формирования функциональных интегративных единиц неокортекса: мини- и макроколонок. Для установления сроков формирования в эмбриогенезе различных групп нейронов применяют радиоизотопный метод (см. рис. 157, I, II).

Строение. Кора большого мозга представлена слоем серого вещества толщиной около 3 мм. Наиболее сильно развита она в передней центральной извилине, где ее толщина достигает 5 мм. Обилие борозд и извилин

рамидных нейронов (lamina piramidalis), IV — *внутренний зернистый* (lamina granularis interna), V — *ганглионарный* (lamina ganglionaris), VI — *слой полиморфных клеток* (lamina multiformis) (см. рис. 158, А).

В период эмбрионального развития первыми на 6-м месяце дифференцируются V и VI слои, а II, III и IV слои развиваются позднее — на 8-м месяце внутриутробного развития.

Молекулярный слой коры содержит небольшое количество мелких ассоциативных клеток веретеновидной формы (см. рис. 158, А, В). Их нейриты проходят параллельно поверхности мозга в составе тангенциального сплетения нервных волокон молекулярного слоя. Однако основная масса волокон этого сплетения представлена ветвлениями дендритов нижележащих слоев.

Наружный зернистый слой образован мелкими нейронами диаметром около 10 мкм, имеющими округлую, угловатую и пирамидальную форму, и звездчатыми нейроцитами. Дендриты этих клеток поднимаются в молекулярный слой. Нейриты или уходят в белое вещество, или, образуя дуги, также поступают в тангенциальное сплетение волокон молекулярного слоя.

Самый широкий слой коры большого мозга — *пирамидный*. Он особенно хорошо развит в прецентральной извилине. Величина пирамидных клеток последовательно увеличивается в пределах 10—40 мкм от наружной зоны этого слоя к внутренней. От верхушки пирамидной клетки отходит главный дендрит, который располагается в молекулярном слое. Дендриты, берущие начало от боковых поверхностей пирамиды и ее основания, имеют незначительную длину и образуют синапсы со смежными клетками этого слоя. Нейрит пирамидной клетки всегда отходит от ее основания. В мелких клетках он остается в пределах коры; аксон же, принадлежащий крупной пирамиде, обычно формирует миелиновое ассоциативное или комиссуральное волокно, идущее в белое вещество.

Внутренний зернистый слой в некоторых полях коры развит очень сильно (например, в зрительной зоне коры). Однако он может почти отсутствовать (в прецентральной извилине). Этот слой образован мелкими звездчатыми нейронами. В его состав входит большое количество горизонтальных волокон.

Ганглионарный слой коры образован крупными пирамидами, причем область прецентральной извилины содержит *гигантские пирамиды*, описанные впервые киевским анатомом В.А.Бецем в 1874 г. (клетки Беца). Это очень крупные клетки, достигающие в высоту 120 мкм и в ширину 80 мкм. В отличие от других пирамидных клеток коры гигантские пирамиды характеризуются наличием крупных глыбок хроматофильного вещества. Нейриты клеток этого слоя образуют главную часть кортико-спинальных и кортико-нуклеарных путей и оканчиваются синапсами на клетках моторных ядер.

Прежде чем пирамидный путь покинет кору, от него отходит множество коллатералей. Аксоны от гигантских пирамид Беца дают коллатерали, посылающие тормозящие импульсы в саму кору. Коллатерали волокон пирамидного пути идут в полосатое тело, красное ядро, ретикулярную формацию, ядра моста и нижних олив. Ядра моста и нижних олив передают сигнал в мозжечок. Таким образом, когда пирамидный путь передает сигнал, вызывающий моторную активность, в спинной мозг, одновременно сигналы получают базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок. Помимо коллатералей пирамидных путей, существуют волокна, которые идут непосредственно от коры к промежуточным ядрам: хвостатому телу, красному ядру, ядрам ретикулярной формации ствола мозга и др.

Слой полиморфных клеток образован нейронами различной, преимущественно веретенообразной, формы. Внешняя зона этого слоя содержит более крупные клетки. Нейроны внутренней зоны мельче и лежат на большом расстоянии друг от друга. Нейриты клеток полиморфного слоя уходят в белое вещество в составе эфферентных путей головного мозга. Дендриты достигают молекулярного слоя коры.

Крупные пирамидные клетки являются основными нейронами, к которым по центрифугальным волокнам приходят импульсы из других отделов центральной нервной системы и передаются через синапсы на их дендриты и тела. От больших пирамид импульс уходит по аксонам, формирующим центрипетальные эфферентные пути. Внутри коры между нейронами формируются сложные связи (см. рис. 158, В).

Исследуя ассоциативную кору, составляющую 90 % неокортекса, Сентаготаи и представители его школы установили, что структурно-функциональной единицей неокортекса является *модуль* — вертикальная колонка диаметром около 300 мкм. Модуль организован вокруг кортико-кортикального волокна (см. рис. 158, В, I), представляющего собой волокно, идущее либо от пирамидных клеток того же полушария (ассоциативное волокно), либо от противоположного (комиссуральное). В модуль входят два таламокортикальных волокна (2) — специфических афферентных волокна, оканчивающихся в IV слое коры на шипиковых звездчатых нейронах и базальных дендритах пирамидных нейронов. Каждый модуль, по мнению Сентаготаи, подразделяется на два микромодуля диаметром менее 100 мкм. Всего в неокортексе человека примерно 3 млн модулей. Аксоны пирамидных нейронов модуля проецируются на три модуля той же стороны и через мозолистое тело на два модуля противоположного полушария. В отличие от специфических афферентных волокон, оканчивающихся в IV слое коры, кортико-кортикальные волокна образуют окончания во всех слоях коры, и, достигая I слоя, дают горизонтальные ветви, выходящие далеко за пределы модуля. Помимо специфических афферентных волокон, на выходные пирамидные нейроны (см. рис. 158, В, 3) возбуждающее влияние оказывают *шипиковые звездчатые нейроны* (см. рис. 158, В, 4). Различают два типа шипиковых звездчатых клеток: 1) *шипиковые звездчатые нейроны фокального типа*, образующие множественные синапсы на апикальных дендритах пирамидного нейрона (правая сторона рисунка), и 2) *шипиковые звездчатые нейроны диффузного типа*, аксоны которых широко ветвятся в IV слое и возбуждают базальные дендриты пирамидных нейронов. Коллатерали аксонов пирамидных нейронов (не показанные на схеме) вызывают диффузное возбуждение соседних пирамид.

Тормозная система модуля представлена следующими типами нейронов: 1) *клетки с аксональной кисточкой* (см. рис. 158, В, 5) образуют в I слое множественные тормозные синапсы на горизонтальных ветвях кортико-кортикальных волокон; 2) *корзинчатые нейроны* — тормозные нейроны, образующие тормозящие синапсы на телах практически всех пирамид. Они подразделяются на малые корзинчатые нейроны (см. рис. 158, В, 6), оказывающие тормозящее влияние на пирамиды II, III и V слоев модуля, и большие корзинчатые клетки (см. рис. 158, В, 7), располагающиеся на периферии модуля и имеющие тенденцию подавлять пирамидные нейроны соседних модулей; 3) *аксоаксональные нейроны* (см. рис. 158, В, 8), тормозящие пирамидные нейроны II и III слоев. Каждая такая клетка образует тормозящие

синапсы на начальных участках аксонов сотен нейронов II и III слоев. Они тормозят, таким образом, кортико-кортикальные волокна, но не проекционные волокна нейронов V слоя; 4) *клетки с двойным букетом дендритов* (см. рис. 158, В, 9) располагаются во II и III слоях и, тормозя практически все тормозные нейроны, производят вторичное возбуждающее действие на пирамидные нейроны. Ветви их аксонов направлены вверх и вниз и распространяются в узкой колонке (50 мкм). Таким образом, клетка с двойным букетом дендритов растормаживает пирамидные нейроны в микромодуле (в колонке диаметром 50—100 мкм). Мощный возбуждающий эффект фокальных шипиковых звездчатых клеток объясняется тем, что они одновременно возбуждают пирамидные нейроны и клетку с двойным букетом дендритов. Таким образом, первые три тормозных нейрона тормозят пирамидные клетки, а клетки с двойным букетом дендритов возбуждают их, угнетая тормозные нейроны.

Система тормозных нейронов играет роль фильтра, тормозящего часть пирамидных нейронов коры.

Кора различных полей характеризуется преимущественным развитием тех или других ее слоев. Так, в моторных центрах коры, например в передней центральной извилине, сильно развиты III, V и VI и плохо выражены II и IV слои. Это так называемый агранулярный тип коры. Из этих областей берут начало нисходящие проводящие пути центральной нервной системы. В чувствительных корковых центрах, где заканчиваются афферентные проводники, идущие от органов обоняния, слуха и зрения, слабо развиты слои, содержащие крупные и средние пирамиды, тогда как зернистые слои (II и IV) достигают своего максимального развития. Это гранулярный тип коры.

Миелоархитектоника коры. Среди нервных волокон коры полушарий большого мозга можно выделить *ассоциативные волокна*, связывающие отдельные участки коры одного полушария, *комиссуральные*, соединяющие кору различных полушарий, и *проекционные волокна*, как афферентные, так и эфферентные, которые связывают кору с ядрами низших отделов центральной нервной системы (см. рис. 158, Б). Эти волокна в коре полушарий образуют радиальные лучи, заканчивающиеся в пирамидном слое. Кроме уже описанного тангенциального сплетения молекулярного слоя, на уровне внутреннего зернистого и ганглионарного слоев расположены два тангенциальных слоя миелиновых нервных волокон — внешняя и внутренняя полосы, которые, очевидно, образуются концевыми ветвлениями афферентных волокон и коллатералей нейритов клеток коры, таких как пирамидные нейроны. Вступая в синаптические связи с нейронами коры, горизонтальные волокна обеспечивают широкое распространение в ней нервного импульса. Строение коры в различных отделах большого мозга сильно варьирует, поэтому детальное изучение ее клеточного соетава и хода волокон является предметом специального курса. Кора полушарий головного мозга содержит мощный нейроглиальный аппарат, выполняющий трофическую, защитную, опорную и разграничительную функции.

Автономная нервная система

Часть нервной системы, контролирующая висцеральные функции организма, такие как моторика и секреция органов пищеварительной системы,

кровяное давление, потоотделение, температура тела, обменные процессы и др., называется *автономной*, или *вегетативной*, нервной системой. По своим физиологическим особенностям и морфологическим признакам вегетативная нервная система делится на *симпатическую* и *парасимпатическую*. В большинстве случаев обе системы одновременно принимают участие в иннервации органов.

Вегетативная нервная система состоит из *центральных отделов*, представленных ядрами головного и спинного мозга, и *периферических*: нервных стволов, узлов (ганглиев) и сплетений.

Ядра центрального отдела вегетативной нервной системы находятся в среднем и продолговатом мозге, а также в боковых рогах грудных, поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга. К симпатической нервной системе относятся вегетативные ядра боковых рогов грудного и верхнепоясничного отделов спинного мозга, к парасимпатической — вегетативные ядра III, VII, IX и X пар черепных нервов и вегетативные ядра крестцового отдела спинного мозга. Мультиполярные нейроны ядер центрального отдела представляют собой ассоциативные нейроны рефлекторных друг вегетативной нервной системы (рис. 159). Их нейриты покидают центральную нервную систему через передние корешки спинного мозга или черепные нервы и оканчиваются синапсами на нейронах одного из периферических вегетативных ганглиев. Это *преганглионарные волокна* вегетативной нервной системы, обычно миелиновые. Преганглионарные волокна симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы — холинергические. Их терминали содержат мелкие светлые синаптические пузырьки (40—60 нм) и одиночные крупные темные везикулы (60—150 нм).

Периферические узлы вегетативной нервной системы лежат как вне органов (симпатические паравертебральные и превертебральные ганглии, парасимпатические узлы головы), так и в стенке органов в составе интрамуральных нервных сплетений пищеварительного тракта, сердца, матки, мочевого пузыря и др.

Паравертебральные ганглии расположены по обе стороны позвоночника и со своими соединительными стволами образуют симпатические цепочки.

Превертебральные ганглии образуют кпереди от брюшной аорты и ее главных ветвей брюшное сплетение, в состав которого входят чревный, верхний брыжеечный и нижний брыжеечный ганглии.

Вегетативные ганглии снаружи покрыты соединительнотканной капсулой. Прослойки соединительной ткани проникают в паренхиму узла, образуя его остов. Узлы состоят из мультиполярных нервных клеток, весьма разнообразных по форме и величине. Дендриты нейронов многочисленны и сильно ветвятся. Аксоны в составе *постганглионарных* (обычно безмиелиновых) *волокон* поступают в соответствующие внутренние органы. Каждый нейрон и его отростки окружены глиальной оболочкой. Наружная поверхность глиальной оболочки покрыта базальной мембраной, кнаружи от которой расположена тонкая соединительнотканная оболочка. Преганглионарные волокна, вступая в соответствующий ганглий, заканчиваются на дендритах или перикарионах нейронов аксодендритическими либо аксосоматическими синапсами. Синапсы микроскопически выявляются в виде варикозов волокна или терминальных утолщений. Электронно-микроскопический пресинаптический полюс характеризуется типичными для холинергических

преганглионарными холинергическими волокнами, выделяют катехоламины. Последние, распространяясь диффузно или по сосудам ганглия, оказывают тормозящее влияние на синаптическую передачу с преганглионарных волокон на периферические нейроны ганглия.

Ганглии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы лежат или вблизи иннервируемого органа, или в его интрамуральных нервных сплетениях. Преганглионарные волокна заканчиваются на телах нейронов, а чаще на их дендритах холинергическими синапсами. Аксоны этих клеток (постганглионарные волокна) следуют в мышечной ткани иннервируемых органов в виде тонких варикозных терминалей и образуют мионевральные синапсы. Их варикозные расширения содержат холинергические синаптические пузырьки. Холинергические нейроны и их отростки выявляются реакцией на ацетилхолинэстеразу по методу Келле в различных модификациях.

Интрамуральные сплетения. Значительное количество нейронов вегетативной нервной системы сосредоточено в нервных сплетениях самих иннервируемых органов: в пищеварительном тракте, сердце, мочевом пузыре и др.

Ганглии интрамуральных сплетений, как и другие вегетативные узлы, содержат, кроме эфферентных нейронов, рецепторные и ассоциативные клетки местных рефлекторных дуг. Морфологически в интрамуральных нервных сплетениях различают три типа клеток, описанных Догелем. *Длинноаксонные эфферентные нейроны* (клетки 1-го типа) имеют много коротких ветвящихся дендритов и длинный нейрит, уходящий за пределы ганглия (см. рис. 160, А). *Равноотростчатые* (афферентные) *нейроны* (клетки 2-го типа) содержат несколько отростков. По морфологическим признакам нельзя определить, какой из них аксон, так как отростки, не разветвляясь, уходят далеко от тела клетки. Экспериментально установлено, что их нейриты образуют синапсы на клетках 1-го типа. Клетки 3-го типа (*ассоциативные*) посылают свои отростки в соседние ганглии, где они заканчиваются на дендритах их нейронов.

Специфическими особенностями отличается интрамуральная система желудочно-кишечного тракта (энтеральная система). В стенке пищеварительной трубки расположены три нервных сплетения: подсерозное, межмышечное и подслизистое, — содержащие скопления нервных клеток, связанные пучками нервных волокон (рис. 161). Наиболее массивное нервное сплетение — межмышечное — расположено между продольным и циркулярным мышечными слоями. Электронно-микроскопически и гистохимически в межмышечном сплетении установлены холинергические нейроны, возбуждающие двигательную активность кишечника, и тормозные нейроны, представленные адренергическими и неадренергическими (пуринергическими) нейроцитами. Морфологически пуринергические нейроциты характеризуются содержанием в перикарионе и отростках крупных (размером 80—120 нм) электронно-плотных гранул. В составе интрамуральных вегетативных ганглиев содержатся и пептидергические нейроны, выделяющие ряд гормонов (вазоинтестинальный пептид, вещество Р, соматостатин и др.). Считается, что эти нейроны осуществляют нервные и эндокринные функции, а также модулируют функциональную деятельность эндокринных аппаратов различных органов.

Постганглионарные волокна нейронов интрамуральных сплетений в мышечной ткани органа образуют терминальное сплетение, тонкие стволы которого содержат несколько варикозно-расширенных аксонов. Варикозные расширения (0,5—2 мкм в диаметре) содержат синаптические пузырьки и митохондрии. Межварикозные участки (шириной 0,1—0,5 мкм) заполнены нейротрубочками и нейрофиламентами. Синаптические пузырьки холинергических мионевральных синапсов мелкие светлые (размером 30—60 нм), адренергических — мелкие гранулярные (размером 50—60 нм).

Твердая мозговая оболочка образована плотной волокнистой соединительной тканью, содержащей много эластических волокон. В полости черепа она плотно сращена с надкостницей. В спинномозговом канале твердая мозговая оболочка отграничена от периоста позвонков *эпидуральным пространством*, заполненным слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани, что обеспечивает ей некоторую подвижность. Между твердой мозговой и паутинной оболочками располагается *субдуральное пространство*. В субдуральном пространстве содержится небольшое количество жидкости.

Оболочки со стороны субдурального и субарахноидального пространства покрыты слоем плоских клеток глиальной природы.

Возрастные изменения нервной системы

Изменения в центральной нервной системе в раннем постнатальном онтогенезе связаны с ее созреванием. У новорожденных для корковых нейронов очень характерно высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. С возрастом размеры нейронов увеличиваются за счет увеличения объема цитоплазмы. При этом наиболее быстро (в первые 3 мес жизни) увеличиваются размеры пирамидных нейронов II и IV слоев. Более медленное увеличение характерно для клеток-зерен и малых пирамид IV слоя. Увеличивается число синаптических контактов.

Возрастные изменения коры большого мозга. В процессе развития коры большого мозга человека в онтогенезе отмечаются изменения в распределении и структуре основных ее компонентов — нейронов и глиоцитов, а также кровеносных сосудов. Уже к моменту рождения представлены нейроглиососудистые ансамбли коры полушарий большого мозга. Однако большинство нейронов имеют неопределенную форму со слабовыраженными отростками и небольшие размеры. Группировки нейронов, особенно «гнездного типа», как и локальные волокнистые сети, выражены крайне слабо. Глиальные клетки мелкие. Пиальные сосуды тонкие, капиллярная сеть редкая, одинаковая по плотности во всех слоях коры (рис. 162).

На 1-м году жизни наблюдаются типизация формы пирамидных и звездчатых нейронов, их увеличение, развитие дендритных и аксонных арборизаций, внутриансамблевых связей по вертикали. К 3 годам в ансамблях выявляются «гнездные» группировки нейронов, более четко сформированные вертикальные дендритные пучки и пучки радиарных волокон. Увеличиваются веретенообразные звездчатые нейроны, распределяющие свои аксонные коллатерали в вертикальном направлении. К 5—6 годам нарастает полиморфизм нейронов, отражающий их функциональную специализацию; усложняется система внутриансамблевых связей по горизонтали за счет роста в длину и разветвлений боковых и базальных дендритов пирамидных нейронов и развития боковых терминалей их апикальных дендритов. К 9—10 годам увеличиваются клеточные группировки, значительно усложняется структура короткоаксонных нейронов, и расширяется сеть аксонных коллатералей всех форм интернейронов, образующих в ансамблях различных корковых зон четко структурированные вертикальные колонки. К 12—14 годам в ансамблях четко обозначаются специализированные формы пирамидных нейронов, все типы интернейронов достигают высокого уровня дифференцировки; во всех ансамблях удельный объем волокон значительно выше

удельного объема клеточных элементов; значительно увеличиваются диаметр и толщина стенок внутрикорковых артерий. К 18 годам ансамблевая организация коры по основным параметрам своей архитектоники достигает уровня таковой у взрослых.

У взрослых людей по сравнению с новорожденными уменьшается число нейронов в коре на единицу объема. Уменьшение зависит от гибели части нейронов, но главным образом от разрастания нервных волокон и нейроглии, что приводит к увеличению толщины коры и механическому «раздвиганию» нейронов. У новорожденных в нейронах средней лобной извилины отсутствует базофильное вещество, количество хроматофильного вещества в нейронах увеличивается у ребенка 3—6 мес, а в двухлетнем возрасте становится таким же, как и у взрослых. Формирование миелиновых оболочек вокруг аксонов в ряде областей коры (средняя и нижняя лобные извилины, средняя и нижняя височные извилины и др.) происходит после рождения ребенка.

Изменения в центральной нервной системе в старческом возрасте связаны прежде всего со склеротическими изменениями сосудов мозга. В старости мягкая и паутинная оболочки мозга утолщаются. В них могут появиться отложения извести. Наблюдается атрофия коры больших полушарий, прежде всего лобной и теменной долей. Уменьшается число нейронов на единицу объема коры, зависит это главным образом от гибели клеток. Нейроны уменьшаются в размере, частично теряют базофильное вещество, ядра уплотняются, их контур становится неровным. Быстрее других изменяются пирамиды V слоя двигательной зоны коры и грушевидные клетки коры мозжечка. В нейронах различных отделов нервной системы накапливаются гранулы липофусцина.

Кровоснабжение центральной нервной системы

Кровоснабжение спинного мозга осуществляется через передние и задние корешковые артерии, входящие в него с передними и задними корешками и образующие артериальную сеть в мягкой мозговой оболочке. Здесь формируются продольные артерии, из которых главная — передняя спинальная артерия, проходящая в передней срединной щели.

Капиллярная сеть в сером веществе более густая, чем в белом. Вены спинного мозга не сопровождают артерии. Мелкие вены, идущие с периферии спинного мозга и из передней срединной щели, образуют сплетение в мягкой мозговой оболочке, особенно густое на дорсальной поверхности спинного мозга, откуда кровь оттекает в вены, сопровождающие вентральные и дорсальные корешки.

Артериальное кровоснабжение головного мозга осуществляется внутренними сонными и позвоночными артериями, которые сливаются в основании мозга в базилярную артерию. Ветви этих артерий проходят в мягкую мозговую оболочку, и отсюда мелкие веточки следуют в вещество мозга. Капиллярная сеть в сером веществе головного мозга также более густая, чем в белом. Капилляры мозга имеют непрерывную эндотелиальную выстилку и хорошо развитую базальную мембрану. Здесь происходит избирательный обмен веществ между нервной тканью и кровью, в котором принимает участие так называемый *гематоэнцефалический барьер*. Избирательность обмена веществ между тканью и кровью обеспечивается,

ный импульс, передачу по нервным путям в подкорковые и корковые центры, где происходят анализ поступившей информации и формирование субъективных ощущений. Сенсорная система — это анализаторы внешней и внутренней среды, которые обеспечивают адаптацию организма к конкретным условиям.

Соответственно в каждом анализаторе различают 3 части: *периферическую* (*рецепторную*), *промежуточную* и *центральную*.

Периферическая часть представлена органами, в которых находятся специализированные рецепторные клетки. По специфичности восприятия стимулов различают механорецепторы (рецепторы органа слуха, равновесия, тактильные рецепторы кожи, рецепторы аппарата движения, барорецепторы), хеморецепторы (органов вкуса, обоняния, сосудистые интерорецепторы), фоторецепторы (сетчатки глаза), терморецепторы (кожи, внутренних органов), болевые рецепторы.

Рецепторные клетки периферического отдела анализаторов являются составной частью органов чувств (глаз, ухо и др.) и органов, выполняющих в основном несенсорные функции (нос, язык и др.).

Промежуточная (*проводниковая*) часть сенсорной системы представляет собой цепь вставочных нейронов, по которым нервный импульс от рецепторных клеток передается к корковым центрам. На этом пути могут быть промежуточные, подкорковые, центры, где происходят обработка афферентной информации и переключение ее на эфферентные центры.

Центральная часть сенсорной системы представлена участками коры больших полушарий. В центре осуществляются анализ поступившей информации, формирование субъективных ощущений. Здесь информация может быть заложена в долговременную память или переключена на эфферентные пути.

Классификация органов чувств. В зависимости от строения и функции рецепторной части органы чувств делятся на три типа.

К первому типу относятся органы чувств, у которых рецепторами являются специализированные *нейросенсорные клетки* (орган зрения, орган обоняния), преобразующие внешнюю энергию в нервный импульс.

Ко второму типу относятся органы чувств, у которых рецепторами являются не нервные, а эпителиальные клетки (*сенсоэпителиальные*). От них преобразованное раздражение передается дендритам чувствительных нейронов, которые воспринимают возбуждение сенсоэпителиальных клеток и порождают нервный импульс (органы слуха, равновесия, вкуса).

К третьему типу с невыраженной анатомически органной формой относятся проприоцептивная (скелетно-мышечная) кожная и висцеральная сенсорные системы. Периферические отделы в них представлены различными инкапсулированными и неинкапсулированными рецепторами (см. главу X).

Зрительная сенсорная система. Орган зрения

Глаз (ophthalmos oculus) — орган зрения, представляющий собой *периферическую часть зрительного анализатора*, в котором рецепторную функцию выполняют нейроны сетчатой оболочки.

Развитие. Глаз развивается из различных эмбриональных зачатков (рис. 164). Сетчатка и зрительный нерв формируются из нервной трубки

ющая зрачок, развивается из краевого утолщения наружного и внутреннего листков глазного бокала, а *мышца, расширяющая зрачок*, — из наружного листка. Таким образом, обе мышцы радужки по своему происхождению являются нейральными.

Строение глаза[1]

Глазное яблоко (bulbus oculi) состоит из трех оболочек. *Наружная (фиброзная) оболочка* глазного яблока (tunica fibrosa bulbi), к которой прикрепляются наружные мышцы глаза, обеспечивает защитную функцию. В ней различают передний прозрачный отдел — роговицу и задний непрозрачный отдел — склеру. *Средняя (сосудистая) оболочка* (tunica vasculosa bulbi) выполняет основную роль в обменных процессах. Она имеет три части: часть радужки, часть цилиарного тела и собственно сосудистую — хориодею (choriodea).

Внутренняя, чувствительная оболочка глаза — сетчатка (tunica interna sensoria bulbi, retina) — сенсорная, рецепторная часть зрительного анализатора, в которой происходят под воздействием света фотохимические превращения зрительных пигментов, фототрансдукция, изменение биоэлектрической активности нейронов и передача информации о внешнем мире в подкорковые и корковые зрительные центры.

Оболочки глаза и их производные формируют три функциональных аппарата: светопреломляющий, или диоптрический (роговица, жидкость передней и задней камер глаза, хрусталик и стекловидное тело); аккомодационный (радужка, ресничное тело с ресничными отростками); рецепторный аппарат (сетчатка).

Наружная фиброзная оболочка — склера (sclera) — образована плотной оформленной волокнистой соединительной тканью, содержащей пучки коллагеновых волокон, между которыми находятся уплощенной формы фибробласты и отдельные эластические волокна (рис.165). Пучки коллагеновых волокон, истончаясь, переходят в собственное вещество роговицы.

Толщина склеры в заднем отделе вокруг зрительного нерва наибольшая — 1,2—1,5 мм, кпереди склера истончается до 0,6 мм у экватора и до 0,3—0,4 мм позади места прикрепления прямых мышц. В области диска зрительного нерва бóльшая часть ($^2/_3$) истонченной фиброзной оболочки сливается с твердой оболочкой зрительного нерва, а истонченные внутренние слои образуют решетчатую пластинку (lamina cribrosa). При повышении внутриглазного давления фиброзная оболочка истончается, что является причиной некоторых патологических изменений.

Светопреломляющий аппарат глаза

Светопреломляющий (диоптрический) аппарат глаза включает роговицу, хрусталик, стекловидное тело, жидкости передней и задней камер глаза.

Роговица (cornea) занимает $^1/_{16}$ площади фиброзной оболочки глаза и, выполняя защитную функцию, отличается высокой оптической гомогенностью, пропускает и преломляет световые лучи и является составной частью

[1] Раздел «Строение глаза» подготовлен при участии д-ра мед. наук проф. А. М. Шамшиновой.

новых фибрилл диаметром 0,3—0,6 мкм (по 1000 в каждой пластинке). Клетки и фибриллы погружены в аморфное вещество, богатое гликозаминогликанами (в основном кератинсульфатами), которое обеспечивает прозрачность собственного вещества роговицы. В области радужно-роговичного угла оно продолжается в непрозрачную наружную оболочку глаза — *склеру*. Собственное вещество роговицы не имеет кровеносных сосудов.

Задняя пограничная пластинка (lamina limitans posterior) — *десцеметова оболочка* — толщиной 5—10 мкм, представлена коллагеновыми волокнами диаметром 10 нм, погруженными в аморфное вещество. Это стекловидная, сильно преломляющая свет мембрана. Она состоит из 2 слоев: наружного — эластического, внутреннего — кутикулярного и является производным клеток заднего эпителия («эндотелия»). Характерными особенностями десцеметовой оболочки являются прочность, резистентность к химическим агентам и расплавляющему действию гнойного экссудата при язвах роговицы.

При гибели передних слоев десметова оболочка выпячивается в виде прозрачного пузырька (десцеметоцеле). На периферии она утолщается, и у людей пожилого возраста на этом месте могут формироваться округлые бородавчатые образования — тельца Гассаля—Генле.

У лимба десцеметова оболочка, истончаясь и разволокняясь, переходит в трабекулы склеры.

«Эндотелий», или задний эпителий (epithelium posterius), состоит из одного слоя плоских полигональных низких призматических клеток. Он защищает строму роговицы от воздействия влаги передней камеры. Ядра клеток «эндотелия» округлые или слегка овальные, их ось располагается параллельно поверхности роговицы. Клетки «эндотелия» нередко содержат вакуоли. На периферии «эндотелий» переходит непосредственно на волокна трабекулярной сети, образуя наружный покров каждого трабекулярного волокна, вытягиваясь в длину.

В регуляции водного обмена играют роль боуменова и десцеметова оболочки, а процессы обмена в роговице обеспечиваются диффузией питательных веществ из передней камеры глаза за счет краевой петлистой сети роговицы, многочисленными концевыми капиллярными ветвями, образующими густое перилимбальное сплетение.

Лимфатическая система роговицы формируется из узких лимфатических щелей, сообщающихся с ресничным венозным сплетением. Роговица отличается высокой чувствительностью, что объясняется наличием в ней нервных окончаний.

Длинные цилиарные нервы, представляя ветви назоцилиарного нерва, отходящего от первой ветви тройничного нерва, на периферии роговицы проникают в ее толщу, теряют миелин на некотором расстоянии от лимба, делясь дихотомически. Нервные ветви образуют следующие сплетения: в собственном веществе роговицы, претерминальное и под боуменовой оболочкой — терминальное, суббазальное (сплетение Райзера).

При воспалительных процессах кровеносные капилляры и клетки (лейкоциты, макрофаги и др.) проникают из области лимба в собственное вещество роговицы, что приводит к ее помутнению и ороговению, образованию бельма (см. рис.166,Б).

Передняя камера образована роговицей (наружная стенка) и радужной оболочкой (задняя стенка), в области зрачка — передней капсулой хрусталика. На крайней ее периферии в углу передней камеры имеется камерный,

или радужно-роговичный, угол (spatia anguli iridocornealis) с небольшим участком цилиарного тела. Камерный (так называемый фильтрационный) угол граничит с дренажным аппаратом — шлеммовым каналом. Состояние камерного угла играет большую роль в обмене внутриглазной жидкости и в изменении внутриглазного давления. Соответственно вершине угла в склере проходит кольцевидно располагающийся *желобок* (sulcus sclerae internus). Задний край желобка несколько утолщен и образует склеральный *валик*, сформированный за счет круговых волокон склеры (заднее пограничное кольцо Швальбе). Склеральный валик служит местом прикрепления поддерживающей связки цилиарного тела и радужной оболочки — трабекулярного аппарата, заполняющего переднюю часть склерального желобка. В задней части он прикрывает шлеммов канал.

Трабекулярный аппарат, ранее ошибочно называвшийся гребенчатой связкой, состоит из 2 частей: склерокорнеальной (lig. sclerocorneale), занимающей большую часть трабекулярного аппарата, и второй, более нежной, — увеальной части, которая расположена с внутренней стороны и является собственно гребенчатой связкой (lig. pectinatum). Склерокорнеальный отдел трабекулярного аппарата прикрепляется к склеральной шпоре, частично сливается с цилиарной мышцей (мышца Брюкке). Склерокорнеальная часть трабекулярного аппарата состоит из сети переплетающихся трабекул, имеющих сложную структуру. В центре каждой трабекулы, представляющей плоский тонкий тяж, проходит коллагеновое волокно, обвитое, укрепленное эластическими волокнами и покрытое снаружи футляром из гомогенной стекловидной оболочки, являющейся продолжением десцеметовой оболочки. Между сложным переплетом корнеосклеральных волокон остаются многочисленные свободные щелевидные отверстия — *фонтановы пространства*, выстланные «эндотелием», переходящим с задней поверхности роговицы. Фонтановы пространства направлены к стенке венозного *синуса склеры* (sinus venosus sclerae) — *шлеммова канала*, расположенного в нижнем отделе склерального желобка шириной 0,25 см. В некоторых местах он разделяется на ряд канальцев, далее сливающихся в один ствол. Внутри шлеммов канал выстлан эндотелием. С его наружной стороны отходят широкие, иногда варикозно-расширенные сосуды, образующие сложную сеть анастомозов, от которых берут начало вены, отводящие камерную влагу в глубокое склеральное венозное сплетение.

Хрусталик (lens). Это прозрачное двояковыпуклое тело, форма которого меняется во время аккомодации глаза к видению близких и отдаленных объектов. Вместе с роговицей и стекловидным телом хрусталик составляет основную светопреломляющую среду. Радиус кривизны хрусталика варьирует от 6 до 10 мм, показатель преломления составляет 1,42. Хрусталик покрыт прозрачной капсулой толщиной 11—18 мкм. Его передняя стенка, прилежащая к капсуле, состоит из однослойного плоского *эпителия хрусталика* (epithelium lentis).

По направлению к экватору эпителиоциты становятся выше и образуют ростковую зону хрусталика. Эта зона «поставляет» в течение всей жизни новые клетки как на переднюю, так и на заднюю поверхность хрусталика. Новые эпителиоциты преобразуются в так называемые *хрусталиковые волокна* (fibrae lentis). Каждое волокно представляет собой прозрачную шестиугольную призму. В цитоплазме хрусталиковых волокон находится прозрачный белок — кристаллин. Волокна склеиваются друг с другом

особым веществом, которое имеет такой же, как и они, коэффициент преломления. Центрально расположенные волокна теряют свои ядра, укорачиваются и, накладываясь друг на друга, образуют *ядро хрусталика.*

Хрусталик поддерживается в глазу с помощью волокон *ресничного пояска* (zonula ciliaris), образованного радиально расположенными пучками нерастяжимых волокон, прикрепленных с одной стороны к цилиарному телу, а с другой — к капсуле хрусталика, благодаря чему сокращение мышц цилиарного тела передается хрусталику. Знание закономерностей строения и гистофизиологии хрусталика позволило разработать методы создания искусственных хрусталиков и широко внедрить в клиническую практику их пересадку, что сделало возможным лечение больных с помутнением хрусталика (катаракта).

Стекловидное тело (corpus vitreum). Это прозрачная масса желеобразного вещества, заполняющего полость между хрусталиком и сетчаткой. На фиксированных препаратах стекловидное тело имеет сетчатое строение. На периферии оно более плотное, чем в центре. Через стекловидное тело проходит канал — остаток эмбриональной сосудистой системы глаза — от сосочка сетчатки до задней поверхности хрусталика. Стекловидное тело содержит белок витреин и гиалуроновую кислоту. Показатель преломления стекловидного тела равен 1,33.

Аккомодационный аппарат глаза

Аккомодационный аппарат глаза (радужка, ресничное тело с ресничным пояском) обеспечивает изменение формы и преломляющей силы хрусталика, фокусировку изображения на сетчатке, а также приспособление глаза к интенсивности освещения.

Радужка (iris). Представляет собой дисковидное образование с отверстием изменчивой величины (зрачок) в центре. Она является производным сосудистой (в основном) и сетчатой оболочек. Сзади радужка покрыта пигментным эпителием сетчатой оболочки. Расположена между роговицей и хрусталиком на границе между передней и задней камерами глаза (рис.167). Край радужки, соединяющий ее с цилиарным телом, называется цилиарным краем. Строма радужки состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, богатой пигментными клетками. Здесь располагаются гладкие миоциты, образующие мышцы, суживающие или расширяющие зрачок (m. sphincter pupillae, m.dilatator pupillae).

В радужке различают 5 слоев: *передний эпителий,* покрывающий переднюю поверхность радужки, *наружный пограничный (бессосудистый) слой, сосудистый слой, внутренний пограничный слой* и *пигментный эпителий.*

Передний эпителий (epithelium anterius iridis) представлен плоскими полигональными клетками. Он является продолжением эпителия, покрывающего заднюю поверхность роговицы.

Наружный пограничный слой (stratum externum limitans) состоит из основного вещества, в котором располагаются значительное количество фибробластов и пигментных клеток. Различное положение и количество меланинсодержащих клеток обусловливают цвет глаз. У альбиносов пигмент отсутствует и радужка имеет красный цвет в связи с тем, что через ее толщу просвечивают кровеносные сосуды. В пожилом возрасте наблюдается депигментация радужки и она делается более светлой.

Цилиарное тело и цилиарные отростки покрыты *цилиарной частью сетчатки.* Последняя представлена слоем кубического интенсивно пигментированного эпителия. Эпителиальные клетки, покрывающие цилиарное тело и отростки, принимают участие в образовании водянистой влаги, заполняющей обе камеры глаза.

Сосудистая оболочка (choroidea) осуществляет питание пигментного эпителия и фоторецепторов, регулирует давление и температуру глазного яблока. Эта сосудистая ткань очень пигментирована (богата меланоцитами), толщина ее в заднем поле 0,22—0,3 мкм, а на периферии 0,1—0,15 мкм. В ней различают *надсосудистую, сосудистую, сосудисто-капиллярную пластинки* и *базальный комплекс.*

Надсосудистая пластинка (lamina suprachoroidea) толщиной 30 мкм представляет самый наружный слой сосудистой оболочки, прилежащий к склере. Она образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, содержит большое количество пигментных клеток (меланоцитов), коллагеновых фибрилл, фибробластов, нервных сплетений и сосудов. Тонкие (диаметром 2—3 мкм) коллагеновые волокна этой ткани направлены от склеры к хороидее, параллельно склере, имеют косое направление в передней части, переходят в цилиарную мышцу.

Сосудистая пластинка (lamina vasculosa) состоит из переплетающихся артерий и вен, между которыми располагаются рыхлая волокнистая соединительная ткань, пигментные клетки, отдельные пучки гладких миоцитов. Сосуды хороидеи являются ветвями задних коротких цилиарных артерий (орбитальные ветви глазной артерии), которые проникают на уровне диска зрительного нерва в глазное яблоко, а также ветвями длинных цилиарных артерий (имеющих обратный ход от зубчатой линии к экватору) и от передних цилиарных артерий, дающих ветви в цилиарную мышцу и затем образующих капилляры. Между передней и задней цилиарными системами имеется множество анастомозов. В сосудистой пластинке выделяют слой крупных сосудов (венчик Галлера, сосудистое кольцо зрительного нерва) и слой средних сосудов, артериол, которые, анастомозируя между собой, образуют сплетение, и венул (слой Заттлера).

Сосудисто-капиллярная пластинка (lamina choroicapillaris) содержит гемокапилляры висцерального или синусоидного типа, отличающиеся неравномерным калибром. Между капиллярами располагаются уплощенные фибробласты.

Базальный комплекс (complexus basalis) — *мембрана Бруха* (lamina vitrea, lamina elastica, membrana Brucha) — очень тонкая пластинка (1—4 мкм), располагающаяся между сосудистой оболочкой и пигментным слоем (эпителием) сетчатки. В ней различают наружный коллагеновый слой с зоной тонких эластических волокон, являющихся продолжением волокон сосудисто-капиллярной пластинки; внутренний коллагеновый слой, волокнистый (фиброзный), более широкий; третий слой представлен базальной мембраной пигментного эпителия — кутикулярный.

Рецепторный аппарат глаза

Рецепторный аппарат глаза представлен зрительной частью сетчатой оболочки (сетчатки).

Внутренняя чувствительная оболочка глазного яблока, сетчатка (tunica interna sensoria bulbi, retina) состоит из *наружного пигментного слоя* (pars pigmentosa, stratum pigmentosum) и *внутреннего светочувствительного нервного* (pars nervosa) (рис. 168, А, Б). Функционально выделяют заднюю большую зрительную часть сетчатки (pars optica retinae), меньшие части — цилиарную, покрывающую цилиарное тело (pars ciliares retinae) и радужко-

осуществляющие и горизонтальные связи, — горизонтальные клетки и амакриновые клетки. *Наружный нуклеарный слой* содержит тела фоторецепторных нейронов, *внутренний нуклеарный слой* — тела биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток, а *слой ганглиозных клеток* — тела ганглиозных и перемещенных амакриновых клеток (см. рис.168).

В *наружном сетчатом слое* контакты между колбочковыми нейронами и палочковыми нейронами осуществляются вертикально ориентированными биполярными клетками и горизонтально ориентированными горизонтальными клетками, во *внутреннем сетчатом слое* осуществляется переключение информации с вертикально ориентированных биполярных нейронов на ганглиозные клетки, а также на различные виды вертикально и горизонтально направленных амакриновых клеток, влияющих на интеграцию сигнала ганглиозных клеток. В этом слое происходят кульминация всех интегральных процессов, связанных со зрительным образом, и передача информации через зрительный нерв в мозг. Через все слои сетчатки проходят радиальные глиальные клетки (клетки Мюллера).

В сетчатке выделяют также *наружную пограничную мембрану*, которая состоит из множества описанных выше синаптических комплексов, расположенных между клетками Мюллера и фоторецепторами; слой *нервных волокон*, который состоит из аксонов ганглиозных клеток. Последние, достигнув внутренней части сетчатки, поворачивают под прямым углом и затем идут параллельно внутренней поверхности сетчатки к месту выхода зрительного нерва. Они не содержат миелина и не имеют шванновских оболочек, что обеспечивает их прозрачность. *Внутренняя пограничная* мембрана представлена окончаниями отростков мюллеровых клеток и их базальными мембранами. Кнутри от центральной ямки (fovea centralis) имеется зона длиной 1,7 мм, в которой отсутствуют фоторецепторы сетчатки — слепое пятно, а аксоны ганглиозных нейроцитов формируют зрительный нерв. Последний при выходе из сетчатки через решетчатую пластинку склеры виден как диск зрительного нерва (discus nervi optici) с приподнятыми в виде валика краями и небольшим углублением в центре (excavatio disci).

Зрительный нерв является промежуточной частью зрительного анализатора. По нему информация о внешнем мире передается от сетчатки в центральные отделы зрительной системы. Впереди турецкого седла и воронки гипофиза волокна зрительного нерва образуют *перекрест (хиазма)*, где волокна, идущие от носовой половины сетчатки, перекрещиваются, а идущие от вилочной части сетчатки не перекрещиваются. Далее в составе *зрительного тракта* перекрещенные и неперекрещенные нервные волокна направляются в *латеральное коленчатое тело* промежуточного мозга соответствующей гемисферы (подкорковые зрительные центры) и верхние холмики крыши среднего мозга. В латеральном коленчатом теле аксоны нейроцитов третьего нейрона заканчиваются и контактируют со следующим нейроном, аксоны которого, проходя под чечевицеобразную часть внутренней капсулы, формируют зрительную лучистость (radiatio optica), направляются в *затылочную долю*, зрительные центры, располагающиеся в области шпорной борозды и в экстрастриарные зоны.

Фоторецепторы сетчатки делятся на два типа: палочковые и колбочковые (см. рис.168). Палочковые клетки являются рецепторами сумеречного (ночного зрения), колбочковые клетки — фоторецепторами дневного зрения. Морфологически фоторецепторные нейроны представляют собой длинные цилиндрической формы клетки, которые имеют несколько отделов. Дистальная часть фоторецепторов — *наружный сегмент* (палочка или кол-

бочка) — содержит фоторецепторные мембраны, где и происходит поглощение света и начинается зрительное возбуждение. Наружный сегмент связан с внутренним соединительной ножкой — *цилией*. Во *внутреннем сегменте* находятся множество митохондрий и полирибосом, цистерны аппарата Гольджи и небольшое количество элементов гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума. В сегменте происходит синтез белка. Тело клетки, расположенное проксимальнее внутреннего сегмента, переходит в отросток (аксон), который формирует синапс с врастающими внутренними окончаниями дендритов биполярных и горизонтальных нейроцитов. Однако палочковые клетки отличаются от колбочковых клеток (см. рис.168, А). У палочковых нейронов наружный сегмент цилиндрической формы, а диаметр внутреннего сегмента равен диаметру наружного. Наружные сегменты колбочковых клеток обычно конические, а внутренний сегмент по диаметру значительно превосходит наружный.

Наружный сегмент представляет собой стопку плоских мембранных мешочков — *дисков*, число которых доходит до 1000. В процессе эмбрионального развития диски палочек и колбочек образуются как складки-впячивания плазматической мембраны реснички, растущей из апикального конца фоторецептора. В палочках новообразование складок продолжается у основания наружного сегмента в течение всей жизни. Вновь появившиеся складки оттесняют старые в дистальном направлении. При этом диски отрываются от поверхности мембран и превращаются в замкнутые структуры, полностью отделенные от оболочки наружного сегмента. Отработанные дистальные диски фагоцитируются клетками пигментного эпителия. Дистальные диски колбочек так же, как у палочек, фагоцитируются пигментными клетками. Механизм синтеза новых дисков в колбочках неясен.

Таким образом, фоторецепторный диск в наружном сегменте палочковых нейронов полностью отделен от плазматической мембраны. Он образован двумя фоторецепторными мембранами, соединенными по краям и внутри диска, на всем его протяжении имеется узкая щель. У края диска щель расширяется, образуется петля, внутренний диаметр которой составляет несколько десятков нанометров. Параметры диска: толщина — 15 нм, ширина внутридискового пространства — 1 нм, расстояние между дисками — междискового цитоплазматического пространства — 15 нм.

У колбочек в наружном сегменте диски не замкнуты и внутридисковое пространство сообщается с внеклеточной средой (см. рис.168,Б). У них более крупное, округлое и светлое ядро, чем у палочек. Во внутреннем сегменте колбочек имеется участок, называемый *эллипсоидом*, состоящий из липидной капли и скопления плотно прилегающих друг к другу митохондрий. Внутренний конец аксона каждой колбочки имеет пуговчатое расширение, которое иногда называют *синаптическим тельцем* или *ножкой колбочки*. Найдены также прямые контакты ножек смежных колбочек друг с другом, что создает основу для межрецепторной передачи. Другие ножки разделяются отростками мюллеровых клеток.

От ядросодержащей части отходят центральные отростки — *аксоны*, которые образуют синаптические соединения с дендритами палочковых биполяров, горизонтальных клеток, а также с карликовыми и плоскими биполярами. Электронная микроскопия клеток, окрашенных по Гольджи, показала, что имеются два способа образования синаптических окончаний с колбочками: *инвагинирующие синапсы* для контактов дендритов с синап-

тической лентой (пластинкой) в области инвагинации и *плоский базальный синаптический контакт* на поверхности ножки вдали от синаптической пластинки. Длина колбочек в центре желтого пятна около 75 мкм, толщина — 1—1,5 мкм.

Структура фоторецепторной мембраны диска строго упорядочена и обеспечивает физиологические процессы возбуждения (фототрансдукции) и адаптации зрительной клетки.

Фоторецепторная мембрана диска наружного сегмента палочковых нейронов составляет около 7 нм (двойной слой фосфолипидных молекул — 4 нм, гидрофильные интегральные фрагменты белковых молекул — 3 нм), полипептидные цепи фрагментов белковых молекул пронизывают мембрану насквозь, изгибаясь несколько раз, а на поверхности их располагаются более гидрофильные примембранные белки и олигосахариды. Основным белком фоторецепторной мембраны (до 95—98 % интегральных белков) является зрительный пигмент *родопсин,* который обеспечивает поглощение света в некоторой характерной области длин волн и тем самым определяет спектральный диапазон той или иной фоторецепторной клетки, запускает фоторецепторный процесс.

Зрительный пигмент представляет собой хромогликопротеид. Эта сложная молекула содержит одну хромофорную группу, две олигосахаридные цепочки и водонерастворимый мембранный белок *опсин. Хромофорной группой* зрительных пигментов служит ретиналь-1 (альдегид витамина А) или ретиналь-2 (альдегид витамина A_2). Все зрительные пигменты, содержащие ретиналь-1, относятся к родопсинам, а содержащие ретиналь-2 — к порфиропсинам. Светочувствительная молекула зрительного пигмента при поглощении одного кванта света претерпевает ряд последовательных превращений, в результате которых обесцвечивается. Ретиналь на последних стадиях фотолиза отщепляется от белка — опсина и переносится в пигментный эпителий. Поглощение одного фотона вызывает изомеризацию хромофора фотопигментов и превращение его из 11-цис-формы в полную трансконфигурацию. В результате изомеризации образуется конформационно активное промежуточное соединение фотопигмента, который запускает каскад электрических реакций. На первой ступени каскада происходит активация трансдуцина (G-белка), который в свою очередь активирует цГМФ-фосфодиэстеразу. В результате снижения уровня цГМФ в цитоплазме наружного сегмента фоторецепторов происходит закрытие цГМФ-зависимых ионных мембранных каналов и фоторецепторная клетка гиперполяризуется.

Колбочки содержат три типа зрительных пигментов (колбочковый опсин), различия которых определяются структурой опсиновой молекулы, с максимальной чувствительностью в длинноволновой (558), средневолновой (531) и коротковолновой (420) части спектра. Один из пигментов — *иодопсин* — чувствителен к длинноволновой части спектра. Известно, что молекула опсина длинно- и средневолновых чувствительных колбочковых пигментов (идентичность по аминокислотному набору 96 %) состоит из 364 аминокислот.

Морфологические исследования последнего времени показали значительное отличие коротковолновых специфических колбочек (S-колбочки, голубые) от средне- и длинноволновых. Известно, что S-колбочки имеют более длинный внутренний сегмент, что позволяет им проникать дальше в субретинальное пространство; их внутренний сегмент утолщен в центральной области и более тонок в периферической части сетчатки; они имеют меньшую по величине и морфологически различимую ножку по сравнению с длинноволновыми колбочками.

При пониженной плотности в фовеальной области (3 % от других колбочек) S-колбочки имеют еще и другое распределение в сетчатке и не складываются в регулярную гексагональную мозаику, типичную для других колбочек. Пигмент, чувствительный к коротковолновой части спектра, более сходен с родопсином. У человека гены, кодирующие пигмент коротковолновой части спектра и родопсина, находятся на длинном плече 3-й и 7-й хромосом и имеют сходство по структуре. Различные видимые нами цвета зависят от соотношения трех видов стимулируемых колбочек.

Отсутствие длинно- и средневолновых колбочковых пигментов обусловлено соответствующими изменениями гена на Х-хромосоме, которые определяют два типа дихромазии: протанопию и дейтеранопию. Протанопия — нарушение цветоощущения на красный цвет (ранее ошибочно называлось дальтонизмом). У Джона Дальтона благодаря последним достижениям молекулярной генетики выявлена дейтеранопия (нарушение цветоощущения на зеленый цвет) с простым длинноволновым геном опсина в ДНК.

Горизонтальные нервные клетки (neuronum horisontalis) располагаются в один или два ряда. Они отдают множество дендритов, которые контактируют с аксонами фоторецепторных клеток. Аксоны горизонтальных нейронов, имеющие горизонтальную ориентацию, могут тянуться на довольно значительном расстоянии и вступать в контакт с аксонами как палочковых, так и колбочковых нейронов. Передача возбуждения с горизонтальных клеток на синапсы фоторецепторного и биполярного нейронов вызывает временную блокаду в передаче импульсов от фоторецепторов (эффект латерального торможения), что увеличивает контраст в зрительном восприятии.

По последним данным, горизонтальные клетки образуют малые круги, влияющие на передачу информации внутри сетчатки, благодаря синаптическим связям, расположенным латерально от синаптических полосок фоторецепторов, вместе с центрально расположенными синапсами биполярных клеток. Считают, что существует обратная связь между горизонтальной клеткой и фоторецептором. Круг дает информацию биполярной клетке об окружении.

Биполярные нервные клетки (neuronum bipolaris) соединяют палочковые и колбочковые нейроны с ганглиозными клетками сетчатки. В центральной части сетчатки несколько палочковых нейронов соединяются с одной биполярной, а колбочковые нейроны контактируют в соотношении 1:1 или 1:2. Такое сочетание обеспечивает более высокую остроту цветового видения по сравнению с черно-белым. Биполярные клетки имеют радиальную ориентацию. Различают несколько разновидностей биполярных клеток по строению, содержанию синаптических пузырьков и связям с фоторецепторами. Биполярные нейроны, контактирующие с палочковыми нейронами, условно называют палочковыми биполярами, а контактирующие с колбочковыми нейронами — колбочковыми биполярами. Биполярные клетки играют существенную роль в концентрации импульсов, получаемых от фотосенсорных нейронов и затем передаваемых ганглиозным клеткам.

Взаимоотношения биполярных клеток с палочковыми и колбочковыми нейронами неидентичны. Несколько палочковых клеток (15—20) конвергируют на одной биполярной клетке в наружном сетчатом слое, а аксон биполяров во внутреннем сетчатом слое дивергирует на несколько типов амакриновых клеток, которые конвергируют на ганглионарной клетке. Значение дивергенции и конвергенции заключается в ослаблении или усилении па-

лочкового сигнала, что обусловливает чувствительность зрительной системы к единичному кванту света.

Колбочковые пути конвергируют в меньшей степени, чем палочковые. Колбочковые пути у человека и обезьян состоят из двух параллельных информационных каналов: прямого (от фоторецептора на ганглионарную клетку) и непрямого (через биполярную клетку). В результате такой организации один канал проводит на ганглионарную клетку информацию о стимуле ярче фона, а другой о стимуле темнее фона. Это основа контраста в зрительном восприятии.

Во внутреннем сетчатом слое, где информация с колбочковых биполяров переходит на ганглионарные клетки, находятся только синапсы возбуждающих каналов.

Амакринные клетки относятся к интернейронам, которые осуществляют связь на втором синаптическом уровне вертикального пути: фоторецептор — биполяр — ганглионарная клетка. Их синаптическая активность во внутреннем сетчатом слое проявляется в интеграции, модуляции, включении сигналов, идущих к ганглионарным клеткам. Эти клетки, как правило, не имеют аксонов, однако некоторые амакриновые клетки содержат длинные аксоноподобные отростки. Иммуноцитохимические исследования, внутриклеточная регистрация электрической активности позволили выделить 40 различных морфологических подтипов амакриновых клеток. По диаметру поля их дендритов различают клетки с узкими, маленькими, средними и широкими полями. Амакриновые клетки A_{17} осуществляют обратную синаптическую связь с палочковыми биполярами, так же как и горизонтальные клетки с фоторецепторами. Синапсы амакриновых клеток бывают химическими и электрическими. Например, дистальные дендриты амакриновой клетки A_2 образуют синапсы с аксонами палочковых биполяров, а проксимальные дендриты — с ганглионарными клетками. Более крупные дендриты A_2 формируют электрические синапсы с аксонами колбочковых биполяров. В палочковых путях играют большую роль допаминергические и ГАМКергические амакриновые клетки. Они ремоделируют палочковые сигналы и осуществляют с ними обратную связь.

Ганглионарные клетки — наиболее крупные клетки сетчатки, имеющие большой диаметр аксонов, способных проводить электрические сигналы. В их цитоплазме хорошо выражено базофильное вещество. Они собирают информацию от всех слоев сетчатки как по вертикальным путям (фоторецепторы → биполяры → ганглионарные клетки), так и по латеральным путям (фоторецепторы → горизонтальные клетки → биполяры → амакриновые клетки → ганглионарные клетки) и передают ее в мозг. Тела ганглионарных клеток образуют слой, который носит название ганглионарного (stratum ganglionare), а их аксоны (более миллиона волокон) формируют внутренний *слой нервных волокон* (stratum neurofibrarum), переходящий в зрительный нерв, где они уже окружены миелиновой оболочкой. Ганглионарные клетки подразделяются по морфологическим и функциональным свойствам. Выделяют в настоящее время 18 типов ганглионарных клеток. Ранее морфологически выделенные α-, β- и γ-типы соответствуют физиологическим Y, X, W.

Высокую остроту зрения и цветовое зрение в настоящее время связывают с наличием парво- и магноганглионарных клеток (соответственно). Парвоганглионарные клетки — карликовые клетки (α-клетки кошки), имеющие средний размер тела

и маленькое дерево дендритов, входят в «карликовый» путь и связаны с парвоцеллюлярными (мелкоклеточными) слоями латеральных коленчатых тел. Магноклетки (α-клетки кошки) очень разнообразны (малые и большие зонтичные клетки): с большими телами и многочисленными укороченными ветвями, маленькими телами и большим разветвлением дендритов, которые проецируются в крупноклеточные слои латеральных коленчатых тел. Выделяют ганглионарные клетки, связанные с палочковыми и колбочковыми нейронами, с on- и off-центрами, которые отвечают на световое раздражение деполяризацией или гиперполяризацией соответственно. Дендриты клеток с on-центром разветвляются в *подуровне а*, с off-центром в *подуровне G* внутреннего сетчатого слоя. Цветовой канал связан с красным, зеленым и синим типом on/off-ганглионарных клеток. Если красный и зеленый тип ганглионарных on/off-клеток относится к карликовому пути, то синий тип не относится к последнему. On/off-ответы ганглионарных клеток определяются специальными контактами колбочковых биполяров и расположением ганглионарных клеток в соответствующем подуровне внутреннего сетчатого слоя (см. рис. 168, В).

Нейроглия. Три типа глиальных клеток найдено в сетчатке человека: клетки Мюллера, астроглия и микроглия, описанные 100 лет назад Кахалем. Через все слои сетчатки проходят радиально главные глиальные клетки, которые были впервые описаны Мюллером. Они длинные, узкие. Их удлиненное ядро лежит на уровне ядер биполярных нейроцитов. Многочисленные длинные микроворсинки, идущие от наружных концов мюллеровых клеток, спускаются ниже уровня синаптических комплексов и проходят между внутренними сегментами фоторецепторов, в наружном ядерном слое, а внутренние отростки образуют внутренний пограничный слой.

Пигментный слой, эпителий (stratum pigmentosum) — наружный слой сетчатки — состоит из призматических полигональных, пигментных клеток — пигментоцитов. Своими основаниями клетки располагаются на базальной мембране, которая входит в состав мембраны Бруха сосудистой оболочки. Общее количество пигментных клеток, содержащих коричневые гранулы меланина, варьирует от 4 до 6 млн. В центре желтого пятна они более высокие, а на периферии уплощаются, становятся шире. Апикальные мембраны пигментных клеток контактируют непосредственно с дистальной частью наружных сегментов фоторецепторов сетчатки. Между ними имеется пространство. Апикальная поверхность пигментоцитов имеет два типа микроворсинок: длинные микроворсинки, которые располагаются между наружными сегментами фоторецепторов, и короткие микроворсинки, которые соединяются с концами наружных сегментов фоторецепторов. Один пигментоцит контактирует с 30—45 наружными сегментами фоторецепторов, а вокруг одного наружного сегмента палочек обнаруживается 3—7 отростков пигментоцитов, содержащих меланосомы, фагосомы и органеллы общего значения. В то же время вокруг наружного сегмента колбочки — 30—40 отростков, которые длиннее и не содержат органелл, за исключением меланосом. Фагосомы образуются в процессе фагоцитоза дисков наружных сегментов фоторецепторов. Считают, что пигментоциты являются разновидностью специализированных макрофагов ЦНС. Наличие меланосом обусловливает поглощение 85—90 % света, попадающего в глаз. Под воздействием света меланосомы перемещаются в апикальные отростки пигментоцитов, а в темноте меланосомы возвращаются в цитоплазму. Это перемещение происходит с помощью микрофиламентов при участии гормона меланотропина. Пигментный эпителий существенно влияет на электрическую реакцию глаза, являясь источником постоянного потенциала глаза. Располагаясь вне

Регенерация сетчатки. Процессы физиологической регенерации палочковых и колбочковых нейронов происходят в течение всей жизни. Ежесуточно в каждой палочковой клетке ночью или в каждой колбочковой клетке днем формируется около 80 мембранных дисков. Процесс обновления каждой палочковой клетки длится 9—12 дней.

В одном пигментоците ежесуточно фагоцитируется около 2—4 тыс. дисков, образуется 60—120 фагосом, каждая из которых содержит 30—40 дисков.

Таким образом, пигментоциты обладают исключительно высокой фагоцитарной активностью, которая повышается при напряжении функции глаза в 10—20 раз и более.

Выявлены циркадные ритмы утилизации дисков: отделение и фагоцитоз сегментов палочковых клеток происходят обычно утром, а колбочковых — ночью.

В механизмах отделения отработанных дисков важная роль принадлежит ретинолу (витамин А), который в больших концентрациях накапливается в наружных сегментах палочковых клеток на свету и, обладая сильно выраженными мембранолитическими свойствами, стимулирует указанный выше процесс. Циклические нуклеотиды (цАМФ) тормозят скорость деструкции дисков и их фагоцитоз. В темноте, когда цАМФ много, скорость фагоцитоза невелика, а на свету, когда уровень цАМФ снижен, она возрастает.

Васкуляризация. Ветви *глазничной артерии* формируют две группы разветвлений: одна образует ретинальную сосудистую систему сетчатки, васкуляризующую сетчатку и часть зрительного нерва; вторая образует цилиарную систему, снабжающую кровью сосудистую оболочку, цилиарное тело, радужку и склеру. Лимфатические капилляры располагаются только в склеральной конъюнктиве, в других участках глаза они не найдены.

Вспомогательный аппарат глаза

К вспомогательному аппарату глаза относятся *глазные мышцы, веки и слезный аппарат.*

Глазные мышцы. Они представлены поперечнополосатыми (исчерченными) мышечными волокнами (топографию см. в учебнике анатомии).

Веки (palpebrae). В них различают переднюю кожную поверхность и заднюю — конъюнктиву, которая продолжается в конъюнктиву глаза, покрытую многослойным эпителием (рис.170). Внутри века, ближе к его задней поверхности, располагается *тарзальная пластинка,* состоящая из плотной волокнистой соединительной ткани. Ближе к передней поверхности в толще век залегает *кольцевая мышца.* Между пучками мышцы располагается прослойка рыхлой волокнистой соединительной ткани. В этой прослойке оканчивается часть сухожильных волокон мышцы, поднимающей верхнее веко. Другая часть сухожильных волокон этой мышцы прикрепляется прямо к проксимальному краю тарзальной (соединительнотканной) пластинки. Наружная поверхность покрыта тонкой кожей, состоящей из тонкого многослойного плоского ороговевающего эпителия и рыхлой соединительной ткани, в которой залегают волосяные эпителиальные влагалища коротких пушковых волос, а также ресниц (по краям смыкающихся частей век). В соединительной ткани кожи находятся мелкие трубчатые *мерокриновые потовые железы.* Около волосяных фолликулов встречаются *апокриновые потовые железы.* В воронку корня ресницы открываются мелкие *простые разветвленные сальные железы.* Вдоль внутренней поверхности века, покрытой

Слезный аппарат глаза. Он состоит из слезопродуцирующей *слезной железы* и слезоотводящих путей — *слезное мясцо, слезные канальцы, слезный мешок* и *слезно-носовой канал.*

Слезная железа располагается в слезной ямке глазницы и образуется из нескольких групп сложных альвеолярно-трубчатых серозных желез. Секрет слезных желез содержит около 1,5 % хлорида натрия, незначительное количество альбумина (0,5 %) и слизи. Слезная жидкость имеет в своем составе лизоцим, оказывающий бактерицидное действие. Слезная жидкость увлажняет и очищает роговицу глаза. Она непрерывно выделяется в верхний конъюнктивальный свод, а оттуда движением век на роговицу, медиальный угол глазной щели, где образуется слезное озерцо. Сюда открываются устья верхнего и нижнего слезных канальцев, каждый из которых впадает в *слезный мешок,* а он продолжается в *слезно-носовой проток*, открывающийся в нижний носовой ход. Стенки слезного мешка и слезно-носового протока выстланы двух- и многорядным эпителием.

Возрастные изменения. С возрастом ослабляется функция всех аппаратов глаза. В связи с изменением общего метаболизма в организме в хрусталике и роговице часто происходят уплотнение межклеточного вещества и помутнение, которое практически необратимо. У пожилых людей откладываются липиды в роговице и склере, что обусловливает их потемнение. Утрачивается эластичность хрусталика, и ограничивается его аккомодационная возможность. Склеротические процессы в сосудистой системе глаза нарушают трофику тканей, особенно сетчатки, что приводит к изменению структуры и функции рецепторного аппарата.

Обонятельные сенсорные системы. Органы обоняния

Обонятельный анализатор представлен двумя системами — основной и вомероназальной, каждая из которых имеет три части: периферическую (органы обоняния), промежуточную, состоящую из проводников (аксоны нейросенсорных обонятельных клеток и нервных клеток обонятельных луковиц), и центральную, локализующуюся в гиппокампе коры больших полушарий для основной обонятельной системы.

Основной орган обоняния (organum olfactus), являющийся периферической частью сенсорной системы, представлен ограниченным участком слизистой оболочки носа — *обонятельной областью,* покрывающей у человека верхнюю и отчасти среднюю раковины носовой полости, а также верхнюю часть носовой перегородки. Внешне обонятельная область отличается от респираторной части слизистой оболочки желтоватым цветом.

Периферической частью *вомероназальной*, или *дополнительной*, *обонятельной системы* является *вомероназальный (якобсонов) орган* (organum vomeronasale Jacobsoni). Он имеет вид парных эпителиальных трубок, замкнутых с одного конца и открывающихся другим концом в полость носа. У человека вомероназальный орган расположен в соединительной ткани основания передней трети носовой перегородки по обе ее стороны на границе между хрящом перегородки и сошником. Кроме якобсонова органа, вомероназальная система включает в себя вомероназальный нерв, терминальный нерв и собственное представительство в переднем мозге — добавочную обонятельную луковицу.

Функции вомероназальной системы связаны с функциями половых органов (регуляция полового цикла и сексуального поведения) и эмоциональной сферой.

Развитие. Основной орган обоняния имеет эктодермальное происхождение и развивается из *плакод* — утолщений передней части эктодермы головы. Из плакод формируются обонятельные ямки. У зародышей человека на 4-м месяце развития из элементов, составляющих стенки обонятельных ямок, образуются *поддерживающие эпителиоциты* и *нейросенсорные обонятельные клетки.* Аксоны обонятельных клеток, объединившись между собой, образуют в совокупности 20—40 нервных пучков (обонятельных путей — fila olfactoria), устремляющихся через отверстия в хрящевой закладке будущей решетчатой кости к обонятельным луковицам головного мозга. Здесь осуществляется синаптический контакт между терминалями аксонов и дендритами *митральных нейронов* обонятельных луковиц. Некоторые участки эмбриональной обонятельной выстилки, погружаясь в подлежащую соединительную ткань, образуют *обонятельные железы.*

Вомероназальный (якобсонов) орган формируется в виде парной закладки на 6-й неделе развития из эпителия нижней части перегородки носа. К 7-й неделе развития завершается формирование полости вомероназального органа, а вомероназальный нерв соединяет его с добавочной обонятельной луковицей. В вомероназальном органе плода 21-й недели развития имеются *опорные клетки* с ресничками и микроворсинками и *рецепторные клетки* с микроворсинками. Структурные особенности вомероназального органа указывают на его функциональную активность уже в перинатальном периоде (рис.171, 172).

Строение. Основной орган обоняния — периферическая часть обонятельного анализатора — состоит из пласта многорядного эпителия высотой 60—90 мкм, в котором различают *обонятельные нейросенсорные* клетки, *поддерживающие* и *базальные* эпителиоциты (рис.173, А, Б). От подлежащей соединительной ткани они отделены хорошо выраженной базальной мембраной. Обращенная в носовую полость поверхность обонятельной выстилки покрыта слоем слизи.

Рецепторные, или *нейросенсорные, обонятельные клетки* (cellulae neurosensoriae olfactoriae) располагаются между поддерживающими эпителиоцитами и имеют короткий периферический отросток — дендрит и длинный — центральный — аксон. Их ядросодержащие части занимают, как правило, срединное положение в толще обонятельной выстилки.

У собак, которые отличаются хорошо развитым органом обоняния, насчитывается около 225 млн обонятельных клеток, у человека их число значительно меньше, но все же достигает 6 млн (30 тыс. на 1 мм^2). Дистальные части периферических отростков обонятельных клеток заканчиваются характерными утолщениями — *обонятельными булавами* (clava olfactoria). Обонятельные булавы клеток на своей округлой вершине несут до 10—12 подвижных *обонятельных ресничек* (см. рис. 173, Б,В).

Цитоплазма периферических отростков содержит митохондрии и вытянутые вдоль оси отростка микротрубочки диаметром до 20 нм. Около ядра в этих клетках отчетливо выявляется гранулярная эндоплазматическая сеть. Реснички булав содержат продольно ориентированные фибриллы: 9 пар периферических и 2 — центральных, отходящих от базальных телец. Обонятельные реснички подвижны и являются своеобразными антеннами для

ные клетки. На апикальной поверхности поддерживающих эпителиоцитов имеются многочисленные микроворсинки длиной до 4 мкм. Поддерживающие эпителиоциты проявляют признаки апокриновой секреции и обладают высоким уровнем метаболизма. В цитоплазме их имеется эндоплазматическая сеть. Митохондрии большей частью скапливаются в апикальной части, где находится также большое число гранул и вакуолей. Аппарат Гольджи располагается над ядром. В цитоплазме поддерживающих клеток содержится коричнево-желтый пигмент.

Базальные эпителиоциты (epitheliocytus basales) находятся на базальной мембране и снабжены цитоплазматическими выростами, окружающими пучки центральных отростков обонятельных клеток. Цитоплазма их заполнена рибосомами и не содержит тонофибрилл. Существует мнение, что базальные эпителиоциты служат источником регенерации рецепторных клеток.

Эпителий вомероназального органа состоит из рецепторной и респираторной частей. Рецепторная часть по строению сходна с обонятельным эпителием основного органа обоняния. Главное отличие состоит в том, что обонятельные булавы рецепторных клеток вомероназального органа несут на своей поверхности не реснички, способные к активному движению, а неподвижные микроворсинки.

Промежуточная, или проводниковая, часть основной обонятельной сенсорной системы начинается обонятельными безмиелиновыми нервными волокнами, которые объединяются в 20—40 нитевидных стволиков (fila olfactoria) и через отверстия решетчатой кости направляются в *обонятельные луковицы* (см. рис.173, А). Каждая обонятельная нить представляет собой безмиелиновое волокно, содержащее от 20 до 100 и более осевых цилиндров аксонов рецепторных клеток, погруженных в леммоциты. В *обонятельных луковицах* расположены вторые нейроны обонятельного анализатора. Это крупные нервные клетки, называемые *митральными*, имеют синаптические контакты с несколькими тысячами аксонов нейросенсорных клеток одноименной, а частично и противоположной стороны. Обонятельные луковицы построены по типу коры больших полушарий головного мозга, имеют концентрически расположенные 6 слоев: 1 — слой обонятельных волокон, 2 — клубочковый слой, 3 — наружный сетевидный слой, 4 — слой тел митральных клеток, 5 — внутренний сетевидный, 6 — зернистый слой.

Контакт аксонов нейросенсорных клеток с дендритами митральных происходит в клубочковом слое, где суммируются возбуждения рецепторных клеток. Здесь же осуществляется взаимодействие рецепторных клеток между собой и с мелкими ассоциативными клетками. В обонятельных клубочках реализуются и центробежные эфферентные влияния, исходящие из вышележащих эфферентных центров (переднее обонятельное ядро, обонятельный бугорок, ядра миндалевидного комплекса, препириформная кора). Наружный сетевидный слой образован телами пучковых клеток и многочисленными синапсами с дополнительными дендритами митральных клеток, аксонами межклубочковых клеток и дендро-дендритическими синапсами митральных клеток. В 4-м слое лежат тела митральных клеток. Их аксоны проходят через 4—5-й слои луковиц, а на выходе из них образуют обонятельные контакты вместе с аксонами пучковых клеток. В области 6-го слоя от аксонов митральных клеток отходят возвратные коллатерали, распределяющиеся в разных слоях. Зернистый слой образован скоплением клеток-зерен, которые по своей функции являются тормозными. Их дендриты образуют синапсы с возвратными коллатералями аксонов митральных клеток.

Сенсорная обонятельная система через ретикулярную формацию связана с вегетативными центрами, чем и объясняются рефлексы с обонятельных рецепторов на пищеварительную и дыхательную системы.

На животных установлено, что из дополнительной обонятельной луковицы аксоны вторых нейронов вомероназальной системы направляются в медиальное преоптическое ядро и гипоталамус, а также в вентральную область премамиллярного ядра и среднее амигдалярное ядро. Связи проекций вомероназального нерва у человека пока мало исследованы.

Обонятельные железы. В подлежащей рыхлой волокнистой ткани обонятельной области располагаются концевые отделы *трубчато-альвеолярных желез* (см. рис.173), выделяющие секрет, который содержит мукопротеиды. Концевые отделы состоят из элементов двоякого рода: снаружи лежат более уплощенные клетки — *миоэпителиальные,* внутри — клетки, секретирующие по мерокриновому типу. Их прозрачный, водянистый секрет вместе с секретом поддерживающих эпителиоцитов увлажняет поверхность обонятельной выстилки, что является необходимым условием для функционирования обонятельных клеток. В этом секрете, омывающем обонятельные реснички, растворяются пахучие вещества, присутствие которых только в этом случае и воспринимается рецепторными белками, вмонтированными в мембрану ресничек обонятельных клеток.

Васкуляризация. Слизистая оболочка полости носа обильно снабжена кровеносными и лимфатическими сосудами. Сосуды микроциркуляторного типа напоминают *кавернозные тела.* Кровеносные капилляры синусоидного типа образуют сплетения, которые способны депонировать кровь. При действии резких температурных раздражителей и молекул пахучих веществ слизистая оболочка носа может сильно набухать и покрываться значительным слоем слизи, что затрудняет рецепцию.

Возрастные изменения. Чаще всего они обусловлены перенесенными в течение жизни воспалительными процессами (риниты), которые приводят к атрофии рецепторных клеток и разрастанию респираторного эпителия.

Регенерация. У млекопитающих в постнатальном онтогенезе обновление рецепторных обонятельных клеток происходит в течение 30 сут. В конце жизненного цикла нейроны подвергаются деструкции. Малодифференцированные нейроны базального слоя способны к митотическому делению, лишены отростков. В процессе их дифференцировки увеличивается объем клеток, появляются специализированный дендрит, растущий к поверхности, и аксон, растущий в сторону базальной мембраны. Клетки постепенно перемещаются к поверхности, замещая погибшие нейроны. На дендрите формируются специализированные структуры (микроворсинки и реснички).

Вкусовая сенсорная система. Орган вкуса

Орган вкуса (organum gustus) — периферическая часть вкусового анализатора представлен рецепторными эпителиальными клетками во *вкусовых почках* (caliculi gustatoriae). Они воспринимают вкусовые (пищевые и непищевые) раздражения, генерируют и передают рецепторный потенциал афферентным нервным окончаниям, в которых появляются нервные импульсы. Информация поступает в подкорковые и корковые центры. При участии сенсорной системы обеспечиваются также некоторые вегетативные реакции

Строение. Каждая вкусовая почка имеет эллипсоидную форму и занимает всю толщу многослойного эпителиального пласта сосочка. Она состоит из плотно прилежащих друг к другу 40—60 клеток, среди которых различают 5 видов клеток: *сенсоэпителиальные* («светлые» узкие и «светлые» цилиндрические), *«темные» поддерживающие, базальные малодифференцированные* и *периферические (перигеммальные).*

От подлежащей соединительной ткани вкусовая почка отделяется базальной мембраной. Вершина почки сообщается с поверхностью языка при помощи *вкусовой поры* (porus gustatorius). Вкусовая пора ведет в небольшое углубление между поверхностными эпителиальными клетками сосочков — *вкусовую ямку* (см. рис.174).

Сенсоэпителиальные клетки. Светлые узкие сенсоэпителиальные клетки содержат в базальной части светлое ядро, вокруг которого располагаются митохондрии, органеллы синтеза, первичные и вторичные лизосомы. Вершина клеток снабжена «букетом» микроворсинок, являющихся адсорбентами вкусовых раздражителей. На цитолемме базальной части клеток берут начало дендриты чувствительных нейронов. Светлые цилиндрические сенсоэпителиальные клетки подобны светлым узким клеткам. Между микроворсинками во вкусовой ямке находится электронно-плотное вещество с высокой активностью фосфатаз и значительным содержанием рецепторного белка и гликопротеидов, которое играет роль адсорбента для вкусовых веществ, попадающих на поверхность языка. Энергия внешнего воздействия трансформируется в рецепторный потенциал. Под его влиянием из рецептирующей клетки выделяется медиатор, который, действуя на нервное окончание сенсорного нейрона, вызывает в нем генерацию нервного импульса. Нервный импульс передается далее в промежуточную часть анализатора.

Во вкусовых почках передней части языка обнаружен сладкочувствительный рецепторный белок, задней части — горькочувствительный. Вкусовые вещества адсорбируются на примембранном слое цитолеммы микроворсинок, в которую вмонтированы специфические рецепторные белки. Одна и та же вкусовая клетка способна воспринимать несколько вкусовых раздражений. При адсорбции воздействующих молекул происходят конформационные изменения рецепторных белковых молекул, которые приводят к локальному изменению проницаемости мембран вкусового сенсорного эпителиоцита и генерации потенциала. Этот процесс имеет сходство с процессом в холинергических синапсах, хотя допускается участие и других медиаторов.

В каждую вкусовую почку входит и разветвляется около 50 афферентных нервных волокон, формирующих синапсы с базальными отделами рецепторных клеток. На одной рецепторной клетке могут быть окончания нескольких нервных волокон, а одно волокно кабельного типа может иннервировать несколько вкусовых почек. В формировании вкусовых ощущений принимают участие неспецифические афферентные окончания (тактильные, болевые, температурные), имеющиеся в слизистой оболочке ротовой полости, глотке, возбуждение которых добавляет окраску вкусовых ощущений («острый вкус перца» и др.).

Поддерживающие эпителиоциты (epitheliocytus sustentans) отличаются наличием овального ядра с большим количеством гетерохроматина, расположенного в базальной части клетки. В цитоплазме этих клеток много мито-

хондрий, мембран гранулярной эндоплазматической сети и свободных рибосом. Около аппарата Гольджи встречаются гранулы, содержащие гликозаминогликаны. На вершине клеток имеются микроворсинки.

Базальные малодифференцированные клетки характеризуются небольшим объемом цитоплазмы вокруг ядра и слабым развитием органелл. В этих клетках выявляются фигуры митоза. Базальные клетки в отличие от сенсоэпителиальных и поддерживающих клеток никогда не достигают поверхности эпителиального слоя. Из этих клеток, видимо, развиваются поддерживающие и сенсоэпителиальные клетки.

Периферические (перигеммальные) клетки имеют серповидную форму, содержат мало органелл, но в них много микротрубочек и нервных окончаний.

Промежуточная часть вкусового анализатора. Центральные отростки ганглиев лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов вступают в ствол головного мозга к *ядру одиночного пути*, где находится второй нейрон вкусового пути. Здесь может происходить переключение импульсов на эфферентные пути к мимической мускулатуре, слюнным железам, к мышцам языка. Большая часть аксонов ядра одиночного пути достигает таламуса, где находится 3-й нейрон вкусового пути, аксоны которого заканчиваются на 4-м нейроне в коре большого мозга нижней части постцентральной извилины (центральная часть вкусового анализатора). Здесь формируются вкусовые ощущения.

Регенерация. Сенсорные и поддерживающие эпителиоциты вкусовой почки непрерывно обновляются. Продолжительность их жизни примерно 10 сут. При разрушении вкусовых сенсорных эпителиоцитов нейроэпителиальные синапсы прерываются и вновь образуются на новых клетках.

Статоакустическая сенсорная система. Орган слуха и равновесия

Периферическая часть статоакустической системы, или *преддверно-улитковый орган* (organum vestibulo-cochleare), — *наружное, среднее* и *внутреннее ухо*, осуществляющие восприятие звуковых, гравитационных и вибрационных стимулов, линейных и угловых ускорений. Рецепторные клетки (волосковые сенсорные эпителиоциты) представлены в органе слуха — в *спиральном органе улитки*, а в органе равновесия — в *пятнах двух мешочков* (эллиптического и сферического) и в трех *ампулярных гребешках* полукружных каналов.

Наружное ухо

Наружное ухо включает *ушную раковину, наружный слуховой проход* и *барабанную перепонку*.

Ушная раковина состоит из тонкой пластинки эластического хряща, покрытой кожей с немногочисленными тонкими волосами и сальными железами. Потовых желез в ее составе мало.

Наружный слуховой проход образован хрящом, являющимся продолжением эластического хряща раковины, и костной частью. Поверхность прохода покрыта тонкой кожей, содержащей волосы и связанные с ними сальные железы. Глубже сальных желез расположены трубчатые *церуминозные*

железы (glandula ceruminosa), выделяющие ушную серу. Их протоки открываются самостоятельно на поверхности слухового прохода или в выводные протоки сальных желез. Церуминозные железы располагаются неравномерно по ходу слуховой трубы: во внутренних двух третях они имеются лишь в коже верхней части трубы.

Барабанная перепонка овальной, слегка вогнутой формы. Одна из слуховых косточек среднего уха — *молоточек* — сращена с помощью своей ручки с внутренней поверхностью барабанной перепонки. От молоточка к барабанной перепонке проходят кровеносные сосуды и нервы. Барабанная перепонка в средней части состоит из двух слоев, образованных пучками коллагеновых и эластических волокон и залегающими между ними фибробластами. Волокна наружного слоя расположены радиально, а внутреннего — циркулярно. В верхней части барабанной перепонки количество коллагеновых волокон уменьшается. На наружной ее поверхности располагается очень тонким слоем (50—60 мкм) *эпидермис,* на внутренней поверхности, обращенной в среднее ухо, — *слизистая оболочка* толщиной около 20—40 мкм, покрытая однослойным плоским эпителием.

Среднее ухо

Среднее ухо состоит из барабанной полости, слуховых косточек и слуховой трубы.

Барабанная полость — уплощенное пространство, покрытое однослойным плоским эпителием, местами переходящим в кубический или цилиндрический эпителий. На медиальной стенке барабанной полости имеются два отверстия, или «окна». Первое — *овальное окно.* В нем располагается основание *стремечка,* которое удерживается с помощью тонкой связки по окружности окна. Овальное окно отделяет барабанную полость от *вестибулярной лестницы* улитки. Второе окно *круглое,* находится несколько позади овального. Оно закрыто волокнистой мембраной. Круглое окно отделяет барабанную полость от *барабанной лестницы* улитки.

Слуховые косточки — молоточек, наковальня, стремечко как система рычагов передают колебания барабанной перепонки наружного уха к овальному окну, от которого начинается *вестибулярная лестница* внутреннего уха.

Слуховая труба, соединяющая барабанную полость с носовой частью глотки, имеет хорошо выраженный просвет диаметром 1—2 мм. В области, прилежащей к барабанной полости, слуховая труба окружена костной стенкой, а ближе к глотке содержит островки гиалинового хряща. Просвет трубы выстлан многорядным призматическим реснитчатым эпителием. В нем имеются бокаловидные железистые клетки. На поверхности эпителия открываются протоки слизистых желез. Через слуховую трубу регулируется давление воздуха в барабанной полости среднего уха.

Внутреннее ухо

Внутреннее ухо состоит из *костного лабиринта* и расположенного в нем *перепончатого лабиринта,* в котором находятся рецепторные клетки — волосковые сенсорные эпителиоциты органа слуха и равновесия. Они распо-

Улитковый канал

Восприятие звуков осуществляется в *спиральном органе,* расположенном по всей длине улиткового канала перепончатого лабиринта. Улитковый канал представляет собой спиральный слепо заканчивающийся мешок длиной 3,5 см, заполненный *эндолимфой* и окруженный снаружи *перилимфой.* Улитковый канал и окружающие его заполненные перилимфой полости барабанной и вестибулярной лестницы в свою очередь заключены в костную улитку, образующую у человека $2^1/_2$ завитка вокруг центрального костного стержня.

Улитковый канал на поперечном разрезе имеет форму треугольника, стороны которого образованы *вестибулярной мембраной* (мембрана Рейсснера), *сосудистой полоской,* лежащей на наружной стенке костной улитки, и *базилярной пластинкой. Вестибулярная мембрана* (membrana vestibularis) образует верхнемедиальную стенку канала. Она представляет собой тонкофибриллярную соединительнотканную пластинку, покрытую однослойным плоским эпителием, обращенным к эндолимфе, и эндотелием, обращенным к перилимфе (рис. 176).

Наружная стенка образована *сосудистой полоской* (stria vascularis), расположенной на *спиральной связке* (ligamentum spirale). Эпителий многорядный состоит из плоских базальных светлых клеток и высоких отростчатых призматических темных клеток с множеством митохондрий (рис.177). Митохондрии клеток отличаются очень высокой активностью окислительных ферментов. Между клетками проходят гемокапилляры. Предполагают, что клетки сосудистой полоски продуцируют эндолимфу, которая играет значительную роль в трофике спирального органа.

Нижняя, базилярная, пластинка (lamina basilaris), на которой располагается спиральный орган, построена наиболее сложно. С внутренней стороны она прикрепляется к спиральной костной пластинке в том месте, где ее надкостница — лимб делится на две части: верхнюю — *вестибулярную губу* и нижнюю — *барабанную губу.* Последняя переходит в базилярную пластинку, которая на противоположной стороне прикрепляется к *спиральной связке.*

Базилярная пластинка представляет собой соединительнотканную пластинку, которая в виде спирали тянется вдоль всего улиткового канала. На стороне, обращенной к спиральному органу, она покрыта *базальной мембраной эпителия* этого органа. В основе базилярной пластинки лежат тонкие коллагеновые волокна («струны»), которые тянутся в виде непрерывного радиального пучка от спиральной костной пластинки до спиральной связки, выступающих в полость костного канала улитки. Характерно, что длина волокон неодинакова по всей длине улиткового канала. Более длинные (около 505 мкм) волокна находятся на вершине улитки, короткие (около 105 мкм) — в ее основании. Располагаются волокна в гомогенном основном веществе. Волокна состоят из тонких фибрилл диаметром около 30 нм, анастомозирующих между собой с помощью еще более тонких пучков. Со стороны барабанной лестницы базилярная пластинка покрыта слоем плоских клеток мезенхимной природы (эндотелием).

Поверхность спирального *лимба* покрыта плоским эпителием. Его клетки обладают способностью к секреции. Выстилка *спиральной бороздки* (sulcus spiralis) представлена несколькими рядами крупных плоских полигональ-

На базилярной мембране располагаются также *наружные фаланговые клетки*. Они залегают в 3—4 ряда в непосредственной близости от наружных столбовых клеток. Эти клетки имеют призматическую форму. В их базальной части располагается ядро, окруженное пучками тонофибрилл. В верхней трети, на месте соприкосновения с наружными волосковыми клетками, в наружных фаланговых эпителиоцитах есть чашевидное вдавление, в которое входит основание наружных сенсорных клеток. Только один узкий отросток наружных поддерживающих эпителиоцитов доходит своей тонкой вершиной — фалангой — до верхней поверхности спирального органа.

В спиральном органе расположены также так называемые *внутренние* и *наружные столбовые эпителиоциты* (epitheliocyti pilaris internae et externae). На месте своего соприкосновения они сходятся под острым углом друг к другу и образуют правильный треугольный канал — *туннель*, заполненный эндолимфой. Туннель тянется по спирали вдоль всего спирального органа. Основания клеток-столбов прилежат друг к другу и располагаются на базальной мембране. Через туннель проходят безмиелиновые нервные волокна, идущие от нейронов спирального ганглия к сенсорным клеткам.

Вестибулярная часть перепончатого лабиринта. Это место расположения рецепторов органа равновесия. Она состоит из двух мешочков — *эллиптического, или маточки* (utriculus) и *сферического, или круглого* (sacculus), сообщающихся при помощи узкого канала и связанных с тремя полукружными каналами, локализующимися в костных каналах, расположенных в трех взаимно перпендикулярных направлениях. Эти каналы на месте соединения их с эллиптическим мешочком имеют расширения — *ампулы*. В стенке перепончатого лабиринта в области эллиптического и сферического мешочков и ампул есть участки, содержащие чувствительные (сенсорные) клетки. В мешочках эти участки называются *пятнами*, или *макулами*, соответственно: *пятно эллиптического мешочка* (macula utriculi) и *пятно круглого мешочка* (macula sacculi), а в ампулах — *гребешками*, или *кристами* (crista ampullaris).

Стенка вестибулярной части перепончатого лабиринта состоит из однослойного плоского эпителия, за исключением области крист полукружных каналов и макул, где он превращается в кубический и призматический.

Пятна мешочков (макулы). Эти пятна выстланы эпителием, расположенным на базальной мембране и состоящим из сенсорных и опорных клеток (рис. 180, А, Б). Поверхность эпителия покрыта особой студенистой *отолитовой мембраной* (membrana statoconiorum), в которую включены состоящие из карбоната кальция кристаллы — *отолиты*, или *статоконии* (statoconia).

Макула эллиптического мешочка — место восприятия линейных ускорений и земного притяжения (рецептор гравитации, связанный с изменением тонуса мышц, определяющих установку тела). Макула сферического мешочка, являясь также рецептором гравитации, одновременно воспринимает и вибрационные колебания.

Волосковые сенсорные клетки (cellulae sensoriae pilosae) непосредственно обращены своими вершинами, усеянными волосками, в полость лабиринта. Основание клетки контактирует с афферентными и эфферентными нервными окончаниями. По строению волосковые клетки подразделяются на два типа (см. рис.180, Б). Клетки первого типа (грушевидные) отличаются округлым широким основанием, к которому примыкает нервное

нию к пучку стереоцилий. При смещении стереоцилий в сторону киноцилии клетка возбуждается, а если движение направлено в противоположную сторону, происходит торможение клетки. В эпителии макул различно поляризованные клетки собираются в 4 группы, благодаря чему во время скольжения отолитовой мембраны стимулируется только определенная группа клеток, регулирующая тонус определенных мышц туловища; другая группа клеток в это время тормозится. Полученный через афферентные синапсы импульс передается через вестибулярный нерв в соответствующие части вестибулярного анализатора.

Поддерживающие эпителиоциты (epitheliocyti sustentans), располагаясь между сенсорными, отличаются темными овальными ядрами. Они имеют большое количество митохондрий. На их вершинах обнаруживается множество тонких цитоплазматических микроворсинок.

Ампулярные гребешки (кристы). Они в виде поперечных складок находятся в каждом ампулярном расширении полукружного канала. Ампулярный гребешок выстлан сенсорными волосковыми и поддерживающими эпителиоцитами. Апикальная часть этих клеток окружена желатинообразным *прозрачным куполом* (cupula gelatinosa), который имеет форму колокола, лишенного полости. Его длина достигает 1 мм. Тонкое строение волосковых клеток и их иннервация сходны с сенсорными клетками мешочков (рис.181). В функциональном отношении желатинозный купол — рецептор угловых ускорений. При движении головы или ускоренном вращении всего тела купол легко меняет свое положение. Отклонение купола под влиянием движения эндолимфы в полукружных каналах стимулирует волосковые клетки. Их возбуждение вызывает рефлекторный ответ той части скелетной мускулатуры, которая корригирует положение тела и движение глазных мышц.

Иннервация. На сенсорных эпителиоцитах спирального и вестибулярного органов расположены афферентные нервные окончания биполярных нейронов, тела которых располагаются в основании спиральной костной пластинки, образуя *спиральный ганглий.* Большая часть нейронов (первый тип) представляет крупные биполярные клетки, которые содержат крупное ядро с ядрышком и мелкодиспергированным хроматином. В цитоплазме имеются многочисленные рибосомы, редко встречающиеся нейрофиламенты. Ко второму типу нейронов относятся более мелкие псевдоуниполярные нейроны, отличающиеся ацентричным расположением ядра с плотным хроматином, малым количеством рибосом и большой концентрацией нейрофиламентов в цитоплазме, слабой миелинизацией нервных волокон и резистентностью после перерезки кохлеарного нерва.

Нейроны первого типа получают афферентную информацию исключительно от внутренних сенсоэпителиальных клеток, а нейроны второго типа — от наружных сенсоэпителиальных клеток.

Часть волокон вестибулокохлеарного нерва проходит транзиторно через вестибулярные ядра и достигает мозжечка в составе лазящих волокон, где и заканчиваются на грушевидных клетках (клетки Пуркинье).

Промежуточная часть вестибулокохлеарной сенсорной системы начинается аксонами биполярных клеток вестибулярного ганглия, расположенного на дне внутреннего слухового прохода (*вестибулярный ганглий*). Тела нейронов второго типа располагаются в вестибулярных ядрах

ся круглые светлые пузырьки диаметром около 35 нм и гранулированные — диаметром 100—300 нм. Кроме того, на боковых поверхностях наружных сенсоэпителиальных клеток имеются терминали в виде тонких веточек с синаптическими пузырьками диаметром до 35 нм. Под наружными сенсоэпителиальными клетками имеются контакты эфферентных волокон на афферентных волокнах.

Медиаторы синапсов. Тормозящие медиаторы. *Ацетилхолин* — основной медиатор в эфферентных терминалях на наружных и внутренних сенсоэпителиальных клетках, происходящих из оливокохлеарных пучков. Его роль заключается в подавлении ответов волокон слухового нерва на акустическую стимуляцию. Присутствие ацетилхолина доказано во всех эфферентных терминалях как на внутренних, так и на наружных сенсоэпителиальных клетках. *Норадреналин* не оказывает кардинального влияния на функцию органа слуха.

Опиоиды (энкефалины) обнаружены в эфферентных терминалях под внутренними и наружными сенсоэпителиальными клетками в виде крупных (>100 нм) гранулированных пузырьков. Их роль — модуляция активности других медиаторов — ацетилхолина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) путем непосредственного взаимодействия с рецепторами или изменения проницаемости мембраны для ионов и медиаторов.

Гамма-аминомасляная кислота (*ГАМК*) содержится в пузырьках диаметром 25—35 нм в эфферентных терминалях и в области контакта эфферентных волокон на афферентных волокнах под внутренними сенсоэпителиальными клетками. *ГАМК и глицин* оказывают тормозящее действие.

Возбуждающие медиаторы (аминокислоты). *Глутамат* обнаружен в области основания внутренних сенсоэпителиальных клеток и в нейронах I типа спирального ганглия. *Аспартат* найден вокруг наружных сенсоэпителиальных клеток в афферентных терминалях, содержащих ГАМК, и в нейронах II типа спирального ганглия. Их роль: глутаматные рецепторы обеспечивают, возможно, выведение из мембраны связанного с ней Ca^{2+} и регуляцию каналов K^+ и Na^+. Выявлены глутаматные рецепторы 3 типов. В волокнах слухового нерва содержание ферментов, обеспечивающих синтез глутамата и аспартата, в 2—5 раз выше, чем в других нервах.

Васкуляризация. Артерия перепончатого лабиринта берет свое начало от верхней мозговой артерии. Она делится на две ветви: вестибулярную и общую кохлеарную. *Вестибулярная артерия* снабжает нижние и боковые части эллиптического и сферического мешочков, а также верхние боковые части полукружных каналов, образуя капиллярные сплетения в области слуховых пятен. *Кохлеарная артерия* снабжает кровью спиральный ганглий и через надкостницу вестибулярной лестницы и спиральной костной пластинки проникает до внутренних частей базальной мембраны спирального органа. Венозная система лабиринта складывается из трех независимых друг от друга венозных сплетений, находящихся в улитке, преддверии и полукружных каналах. Лимфатические сосуды в лабиринте не обнаружены. Спиральный орган сосудов не имеет.

Возрастные изменения. С возрастом у человека могут возникать нарушения органа слуха. При этом изменяются отдельно или совместно звукопроводящая и звуковоспринимающая системы. Это связано с тем, что в области овального окна костного лабиринта появляются очаги оссификации, распространяющиеся на подкожную пластинку стремечка. Стремечко теряет подвижность в овальном окне, что резко снижает порог слышимости. С возрастом чаще поражается звуковоспринимающий нейросенсорный аппарат, т.е. сенсорные клетки, которые, проделав свой жизненный цикл, гибнут и не восстанавливаются.

Глава XIII

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Сердечно-сосудистая система — совокупность органов (сердце, кровеносные и лимфатические сосуды), обеспечивающая распространение по организму крови и лимфы, содержащих питательные и биологически активные вещества, газы, продукты метаболизма.

Кровеносные сосуды

Кровеносные сосуды представляют собой систему замкнутых трубок различного диаметра, осуществляющих транспортную функцию, регуляцию кровоснабжения органов и обмен веществ между кровью и окружающими тканями.

Развитие. Первые кровеносные сосуды появляются в мезенхиме стенки желточного мешка на 2—3-й неделе эмбриогенеза человека, а также в стенке хориона в составе так называемых кровяных островков. Часть мезенхимных клеток по периферии островков теряет связь с клетками, расположенными в центральной части, уплощается и превращается в эндотелиальные клетки первичных кровеносных сосудов (рис. 183). Клетки центральной части островка округляются, дифференцируются и превращаются в клетки крови. Из мезенхимных клеток, окружающих сосуд, позднее дифференцируются гладкие мышечные клетки, перициты и адвентициальные клетки сосуда, а также фибробласты.

В теле зародыша из мезенхимы образуются первичные кровеносные сосуды, имеющие вид трубочек и щелевидных пространств. В конце 3-й недели внутриутробного развития сосуды тела зародыша начинают сообщаться с сосудами внезародышевых органов.

Дальнейшее развитие стенки сосудов происходит после начала циркуляции крови под влиянием тех гемодинамических условий (кровяное давление, скорость кровотока), которые создаются в различных частях тела, что обусловливает появление специфических особенностей строения стенки внутриорганных и внеорганных сосудов. В ходе перестроек первичных сосудов в эмбриогенезе часть из них редуцируется.

Классификация и общая характеристика сосудов. В кровеносной системе различают *артерии, артериолы, гемокапилляры, венулы, вены* и *артериоловенулярные анастомозы*. Взаимосвязь между артериями и венами осуществляется системой сосудов *микроциркуляторного русла*.

По артериям кровь течет от сердца к органам. Как правило, эта кровь насыщена кислородом, за исключением легочной артерии, несущей венозную кровь. По венам кровь притекает к сердцу и содержит в отличие от крови легочных вен мало кислорода. Гемокапилляры соединяют артериальное звено кровеносной системы с венозным, кроме так называемых *чудесных сетей* (rete mirabile), в которых капилляры находятся между двумя одноименными сосудами (например, между артериями в клубочках почки). Стенка всех артерий, так же как и вен, состоит из трех оболочек: *внутренней* (tunica intima или interna), *средней* (tunica media) и *наружной* (tunica adventitia или externa). Их толщина, тканевый состав и функциональные особенности неодинаковы в сосудах разных типов.

Средняя оболочка аорты состоит из большого количества (50—70) *эластических окончатых мембран* (membranae elasticae fenestratae), связанных между собой эластическими волокнами и образующих единый эластический каркас вместе с эластическими элементами других оболочек (см. рис. 143).

При сканирующей электронной микроскопии выявляются три типа эластических мембран: гомогенные, волокнистые и смешанные. У человека в средней оболочке встречаются гомогенные и смешанные мембраны, состоящие из гомогенного слоя и одного или двух волокнистых слоев. Эластические волокна, с одной стороны, вплетаются в окончатые эластические мембраны, а с другой — контактируют с гладкими миоцитами, образуя вокруг них своеобразный чехлик из продольно расположенных эластических волокон. Коллагеновые волокна межмембранного пространства принимают участие в соединении соседних окончатых эластических мембран.

Между мембранами средней оболочки артерии эластического типа залегают гладкие мышечные клетки, косо расположенные по отношению к мембранам.

Одной из особенностей структурной организации гладких миоцитов аорты является наличие в их цитоплазме многочисленных промежуточных филаментов, состоящих из белка виментина, в то время как промежуточные филаменты гладких миоцитов других сосудов, обладающих более сильными сокращениями, состоят из виментина и десмина. Помимо сократительной функции, гладкие миоциты выполняют секреторную функцию — синтезируют гликозаминогликаны, коллаген и эластин.

Окончатые эластические мембраны, эластические и коллагеновые волокна и гладкие миоциты погружены в аморфное вещество, богатое гликозаминогликанами (ГАГ). Такое строение средней оболочки делает аорту высокоэластичной и смягчает толчки крови, выбрасываемой в сосуд во время сокращения левого желудочка сердца, а также обеспечивает поддержание тонуса сосудистой стенки во время диастолы.

Наружная оболочка аорты построена из рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим количеством толстых *эластических* и *коллагеновых волокон,* имеющих главным образом продольное направление. В средней и наружной оболочках аорты, как и вообще во всех крупных сосудах, проходят *питающие сосуды* (vasa vasorum) и *нервные стволики* (nervi vasorum). Наружная оболочка предохраняет сосуд от перерастяжения и разрывов.

Артерии мышечного типа

К артериям мышечного типа (aa. myotypicae) относятся преимущественно сосуды среднего и мелкого калибра, т.е. большинство артерий организма (артерии тела, конечностей и внутренних органов).

В стенках этих артерий имеется относительно большое количество гладких мышечных клеток, что обеспечивает дополнительную нагнетающую силу их и регулирует приток крови к органам (рис. 185).

В состав внутренней оболочки входят *эндотелий* с *базальной мембраной, подэндотелиальный слой* и *внутренняя эластическая мембрана.*

Эндотелиальные клетки, расположенные на базальной мембране, вытянуты вдоль продольной оси сосуда. *Подэндотелиальный слой* состоит из

ального слоя расположена тесно связанная с ним *внутренняя эластическая мембрана* (membrana elastica interna). В мелких артериях она очень тонкая. В более крупных артериях мышечного типа эластическая мембрана четко выражена (на гистологических препаратах она имеет вид извитой блестящей эластической пластинки).

Средняя оболочка артерии содержит *гладкие мышечные клетки*, расположенные по пологой спирали, между которыми находятся в небольшом числе *соединительнотканные клетки* и *волокна* (коллагеновые и эластические). Коллагеновые волокна образуют опорный каркас для гладких миоцитов. В артериях обнаружен коллаген I, II, IV, V типа. Спиральное расположение мышечных клеток обеспечивает при сокращении уменьшение объема сосуда и проталкивание крови.

Эластические волокна стенки артерии на границе с наружной и внутренней оболочками сливаются с эластическими мембранами. Таким образом, создается единый эластический каркас, который, с одной стороны, придает сосуду эластичность при растяжении, а с другой — упругость при сдавлении (см. рис.185). Эластический каркас препятствует спадению артерий, что обусловливает их постоянное зияние и непрерывность в них тока крови (рис. 186).

Гладкие мышечные клетки средней оболочки артерий мышечного типа своими сокращениями поддерживают кровяное давление, регулируют приток крови в сосуды микроциркуляторного русла органов. На границе между средней и наружной оболочками располагается *наружная эластическая мембрана* (membrana elastica externa). Она состоит из продольно идущих толстых, густо переплетающихся эластических волокон, которые иногда приобретают вид сплошной эластической пластинки. Обычно наружная эластическая мембрана бывает тоньше внутренней и не у всех артерий достаточно хорошо выражена.

Наружная оболочка состоит из *рыхлой волокнистой соединительной ткани*, в которой соединительнотканные волокна имеют преимущественно косое и продольное направление. В этой оболочке постоянно встречаются нервы и *кровеносные сосуды,* питающие стенку.

По мере уменьшения диаметра артерии и их приближения к *артериолам* все оболочки артерии истончаются. Во внутренней оболочке резко уменьшается толщина подэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны. Количество мышечных клеток и эластических волокон в средней оболочке также постепенно убывает. В наружной оболочке уменьшается количество эластических волокон, исчезает наружная эластическая мембрана.

Артерии мышечно-эластического типа

По строению и функциональным особенностям артерии мышечно-эластического, или смешанного, типа (aa. mixtotypicae) занимают промежуточное положение между сосудами мышечного и эластического типов. К ним относятся, в частности, сонная и подключичная артерии. Внутренняя оболочка этих сосудов состоит из *эндотелия,* расположенного на базальной мембране, *подэндотелиального слоя* и *внутренней эластической мембраны.* Эта мембрана располагается на границе внутренней и средней оболочек и характеризуется четкой выраженностью и отграниченностью от других элементов сосудистой стенки.

В наружной оболочке артерий можно выделить два слоя: внутренний, содержащий отдельные *пучки гладких мышечных клеток*, и наружный, состоящий преимущественно из продольно и косо расположенных пучков *коллагеновых* и *эластических волокон* и *соединительнотканных клеток*. В ее составе присутствуют *сосуды сосудов* и *нервные волокна*. Занимая промежуточное положение между сосудами мышечного и эластического типов, артерии смешанного типа (например, подключичные) не только могут сильно сокращаться, но и обладают высокими эластическими свойствами, что особенно четко проявляется при повышении кровяного давления.

Микроциркуляторное русло

Этим термином в ангиологии обозначается **система мелких сосудов**, включающая артериолы, гемокапилляры, венулы, а также артериоловенулярные анастомозы. Этот функциональный комплекс кровеносных сосудов, окруженный лимфатическими капиллярами и лимфатическими сосудами, вместе с окружающей соединительной тканью обеспечивает регуляцию кровенаполнения органов, транскапиллярный обмен и дренажно-депонирующую функцию (рис. 187). Чаще всего элементы микроциркуляторного русла образуют густую систему анастомозов прекапиллярных, капиллярных и посткапиллярных сосудов, но могут быть и другие варианты с выделением какого-либо основного, предпочтительного канала, например анастомоза прекапиллярной артериолы и посткапиллярной венулы и др. В каждом органе адекватно его функции существуют специфические особенности конфигурации, диаметра и плотности расположения сосудов микроциркуляторного русла.

Сосуды микроциркуляторного русла пластичны при изменении кровотока. Они могут депонировать форменные элементы или быть спазмированы и пропускать лишь плазму, изменять проницаемость для тканевой жидкости.

Артериолы

Это наиболее мелкие артериальные сосуды мышечного типа диаметром не более 50—100 мкм, которые, с одной стороны, связаны с артериями, а с другой — постепенно переходят в капилляры (рис. 188). В артериолах сохраняются три оболочки, характерные для артерий вообще, однако выражены они очень слабо. Внутренняя оболочка этих сосудов состоит из *эндотелиальных клеток* с базальной мембраной, тонкого *подэндотелиального слоя* и тонкой *внутренней эластической мембраны*. Средняя оболочка образована 1—2 слоями *гладких мышечных клеток*, имеющих спиралевидное направление. В **прекапиллярных артериолах** (прекапиллярах) гладкие мышечные клетки располагаются поодиночке. Расстояние между ними увеличивается в дистальных отделах, однако они обязательно присутствуют в месте отхождения прекапилляров от артериолы и в месте разделения прекапилляра на капилляры. В артериолах обнаруживаются перфорации в базальной мембране эндотелия и внутренней эластической мембране, благодаря которым осуществляется непосредственный тесный контакт эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток (см. рис. 186). Такие контакты создают условия для передачи информации от эндотелия к гладким мышечным

эндотелия в регуляции сосудистого тонуса. Атромбогенная функция эндотелия обусловлена не только отрицательным зарядом гликокаликса, но также и способностью эндотелия синтезировать такие вещества, обладающие атромбогенными свойствами, как простациклин, ингибирующий агрегацию тромбоцитов. Барьерная функция эндотелия связана с рецепторами, цитоскелетом эндотелиоцитов, базальной мембраной (см. ниже). Вдоль внутренней и наружной поверхностей эндотелиальных клеток располагаются пиноцитозные пузырьки и кавеолы, отображающие трансэндотелиальный транспорт различных веществ и метаболитов. В венозном отделе капилляра их больше, чем в артериальном. Органеллы, как правило, немногочисленны и расположены в околоядерной зоне.

Внутренняя поверхность эндотелия капилляра, обращенная к току крови, может иметь субмикроскопические выступы в виде отдельных микроворсинок, особенно в венозном отделе капилляра. В венозных отделах капилляров цитоплазма эндотелиоцитов образует клапанообразные структуры. Эти цитоплазматические выросты увеличивают поверхность эндотелия и в зависимости от активности транспорта жидкости через эндотелий изменяют свои размеры.

Эндотелий участвует в образовании базальной мембраны. Одна из функций эндотелия — сосудообразующая (неоваскулогенез). Эндотелиальные клетки образуют между собой простые соединения, контакты типа замка и плотные контакты с локальным слиянием внешних листков плазмолеммы контактирующих эндотелиоцитов и облитерацией межклеточной щели. Эндотелиоциты синтезируют и выделяют факторы, активирующие систему свертывания крови (тромбопластин, тромбоксан), и антикоагулянты (простациклин и др.).

Участие эндотелия в регуляции сосудистого тонуса опосредуется также через рецепторы. При связывании вазоактивных веществ с рецепторами в эндотелиальных клетках синтезируется либо фактор расслабления, либо фактор сокращения гладких миоцитов. Эти факторы специфичны и действуют только на гладкие миоциты сосудов.

Базальная мембрана эндотелия капилляров — это тонкофибриллярная, пористая, полупроницаемая пластина толщиной 30—35 нм, в состав которой входят коллаген IV и V типов, гликопротеины, а также фибронектин, ламинин и сульфатосодержащие протеогликаны. Базальная мембрана выполняет опорную, разграничительную и барьерную функции.

Между эндотелиальными клетками и перицитами базальная мембрана местами истончается и прерывается, а сами клетки здесь связаны между собой путем плотных контактов цитолеммы. Эта область *эндотелиоперицитарных контактов* служит местом передачи различных факторов от одной клетки другой.

Перициты. Эти соединительнотканные клетки имеют отростчатую форму и в виде корзинки окружают кровеносные капилляры, располагаясь в расщеплениях базальной мембраны эндотелия. На перицитах некоторых капилляров обнаружены эфферентные нервные окончания, функциональное значение которых, по-видимому, связано с регуляцией изменения просвета капилляров.

Адвентициальные клетки. Это малодифференцированные клетки, расположенные снаружи от перицитов. Они окружены аморфным веществом соединительной ткани, в котором находятся тонкие коллагеновые волокна. Адвентициальные клетки являются камбиальными полипотентными предшественниками фибробластов, остеобластов и адипоцитов.

Классификация капилляров. В основу классификации капилляров положены результаты электронно-микроскопических исследований эндотелия и базальной мембраны.

Венулы

Различают три разновидности венул (venulae): посткапиллярные, собирательные и мышечные. *Посткапиллярные венулы* (диаметр 8—30 мкм) по своему строению напоминают венозный отдел капилляра, но в стенке этих венул отмечается больше перицитов, чем в капиллярах. В *собирательных венулах* (диаметр 30—50 мкм) появляются отдельные гладкие мышечные клетки и более четко выражена наружная оболочка. *Мышечные венулы* (диаметр 50—100 мкм) имеют один-два слоя гладких мышечных клеток в средней оболочке и сравнительно хорошо развитую наружную оболочку.

Венозный отдел микроциркуляторного русла вместе с *лимфатическими капиллярами* выполняет дренажную функцию, регулируя гематолимфатическое равновесие между кровью и внесосудистой жидкостью, удаляя продукты метаболизма тканей. Через стенки венул, так же как через капилляры, мигрируют лейкоциты. Медленный кровоток (не более 1—2 мм в секунду) и низкое кровяное давление (около 10 мм рт.ст.), а также растяжимость этих сосудов создают условия для депонирования крови.

Артериоловенулярные анастомозы

Артериоловенулярные анастомозы (АВА) — это соединения сосудов, несущих артериальную кровь в вены в обход капиллярного русла. Они обнаружены почти во всех органах, диаметр АВА колеблется от 30 до 500 мкм, а длина может достигать 4 мм. Объем кровотока в АВА во много раз больше, чем в капиллярах, скорость кровотока значительно увеличена. Так, если через капилляр 1 мл крови проходит в течение 6 ч, то такое же количество крови через АВА проходит за 2 с. АВА отличаются высокой реактивностью и способностью к ритмическим сокращениям с частотой до 12 раз в минуту.

Классификация (рис. 193). Различают две группы анастомозов: 1) истинные АВА (шунты), по которым сбрасывается чисто артериальная кровь, 2) атипичные АВА (полушунты), по которым течет смешанная кровь.

Первая группа истинных анастомозов (шунты) может иметь различную внешнюю форму — прямые короткие соустья, петли, ветвящиеся соединения. По своему строению они подразделяются на две подгруппы: а) простые АВА, б) АВА, снабженные специальными сократительными структурами.

В простых истинных анастомозах границы перехода одного сосуда в другой соответствуют участку, где заканчивается средняя оболочка артериолы. Регуляция кровотока осуществляется гладкомышечными клетками средней оболочки самой артериолы, без специальных дополнительных сократительных аппаратов.

Во второй подгруппе анастомозы могут иметь специальные сократительные устройства в виде валиков или подушек в подэндотелиальном слое, образованные продольно расположенными гладкомышечными клетками. Сокращение подушек, выступающих в просвет анастомоза, приводит к прекращению кровотока. К этой же подгруппе относятся АВА эпителиоидного типа (простые и сложные). Простые АВА эпителиоидного типа характеризуются наличием в средней оболочке внутреннего продольного и наружного циркулярного слоев гладких мышечных клеток, которые по мере приближения к венозному концу заменяются на короткие овальные светлые клетки (Е-клетки), похожие на эпителиальные. В венозном сегменте АВА стенка его резко истончается. Средняя оболочка здесь содержит лишь незначительное количество гладких мышечных клеток в виде циркулярно расположенных поясков.

АВА, особенно клубочкового типа, богато иннервированы. АВА принимают участие в регуляции кровенаполнения органов, местного и общего давления крови, в мобилизации депонированной в венулах крови.

Эти соединения играют определенную роль в стимуляции венозного кровотока, артериализации венозной крови, мобилизации депонированной крови и регуляции тока тканевой жидкости в венозное русло. Велика роль АВА в компенсаторных реакциях организма при нарушении кровообращения и развитии патологических процессов.

Вены

Вены большого круга кровообращения осуществляют отток крови от органов, участвуют в обменной и депонирующей функциях. Различают поверхностные и глубокие вены, причем последние в двойном количестве сопровождают артерии. Вены широко анастомозируют, образуя в органах сплетения.

Отток крови начинается по *посткапиллярным венулам*. Низкое кровяное давление (15—20 мм рт.ст.) и незначительная скорость (в органных венах около 10 мм/с) кровотока определяют сравнительно слабое развитие эластических элементов в венах и большую растяжимость их. Количество же гладких мышечных клеток в стенке вен неодинаково и зависит от того, движется ли в них кровь к сердцу под действием силы тяжести или против нее. Необходимость преодоления силы тяжести крови в венах нижних конечностей приводит к сильному развитию гладких мышечных элементов в этих сосудах по сравнению с венами верхних конечностей, головы и шеи. Во многих венах (в подкожных и других) имеются *клапаны* (valvulae venosae), являющиеся производными внутренней оболочки. Вены головного мозга и его оболочек, внутренних органов, подчревные, подвздошные, полые и безымянные клапанов не содержат.

Клапаны в венах способствуют току венозной крови к сердцу, препятствуя ее обратному движению. Одновременно клапаны предохраняют сердце от излишней затраты энергии на преодоление колебательных движений крови, постоянно возникающих в венах под влиянием различных внешних воздействий (изменение атмосферного давления, мышечное сжатие и др.).

Одной из отличительных особенностей гистоструктуры вены является относительно слаборазвитый эластический каркас. Как правило, в венах отсутствуют внутренняя и наружная эластические мембраны. Эластические волокна, располагающиеся преимущественно в продольном направлении, немногочисленны. Низкое давление и слаборазвитый эластический каркас приводят к спадению стенки вен и возрастанию сопротивления току крови.

Классификация. По степени развития мышечных элементов в стенках вен они могут быть разделены на две группы: вены волокнистого (безмышечного) и вены мышечного типа. Вены мышечного типа в свою очередь подразделяются на вены со слабым, средним и сильным развитием мышечных элементов.

В венах, так же как и в артериях, различают три оболочки: *внутреннюю, среднюю и наружную*. Выраженность этих оболочек и строение их в различных венах существенно различаются.

стенки которой отмечается небольшое количество гладких мышечных клеток. Это обусловлено отчасти прямохождением человека, в силу чего кровь по этой вене стекает к сердцу благодаря собственной тяжести, а также дыхательным движениям грудной клетки. В начале диастолы (расслабление мускулатуры) желудочков сердца в предсердиях появляется даже небольшое отрицательное кровяное давление, которое как бы подсасывает кровь из полых вен.

Примером вены среднего калибра со средним развитием мышечных элементов является **плечевая вена**. *Эндотелиальные клетки,* выстилающие ее внутреннюю оболочку, короче, чем в соответствующей артерии. *Подэндотелиальный слой* состоит из соединительнотканных волокон и клеток, ориентированных в основном вдоль сосуда. Внутренняя оболочка этого сосуда формирует *клапанный аппарат*, а также имеет в своем составе отдельные продольно направленные гладкие мышечные клетки. *Внутренняя эластическая мембрана* в вене не выражена. На границе между внутренней и средней оболочками располагается только сеть эластических волокон. Эластические волокна внутренней оболочки плечевой вены, как и в артериях, связаны с эластическими волокнами средней и наружной оболочек и составляют единый каркас.

Средняя оболочка этой вены гораздо тоньше средней оболочки соответствующей артерии. Она обычно состоит из циркулярно расположенных *пучков гладких миоцитов*, разделенных прослойками волокнистой соединительной ткани. *Наружная эластическая мембрана* в этой вене отсутствует, поэтому соединительнотканные прослойки средней оболочки переходят непосредственно в рыхлую волокнистую соединительную ткань наружной оболочки. В плечевой вене она очень сильно развита: ее размеры в 2—3 раза превышают размеры средней оболочки. *Коллагеновые и эластические* волокна наружной оболочки направлены преимущественно продольно. Кроме того, в наружной оболочке встречаются отдельные *гладкие мышечные клетки* и небольшие пучки их, которые также расположены продольно.

К венам с сильным развитием мышечных элементов относятся крупные вены нижней половины туловища и ног. Для них характерно развитие пучков гладких мышечных клеток во всех трех их оболочках, причем во внутренней и наружной оболочках они имеют продольное направление, а в средней — циркулярное.

Бедренная вена. Внутренняя оболочка ее состоит из *эндотелия* и *подэндотелиального слоя,* образованного рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой продольно залегают *пучки гладких мышечных клеток.* Внутренняя эластическая мембрана отсутствует, однако на ее месте видны скопления эластических волокон.

Внутренняя оболочка бедренной вены формирует *клапаны,* представляющие собой тонкие складки ее (см. рис. 195, В). Эндотелиальные клетки, покрывающие клапан со стороны, обращенной в просвет сосуда, имеют удлиненную форму и направлены вдоль створок клапана, а на противоположной стороне клапан покрыт эндотелиальными клетками полигональной формы, лежащими поперек створок. Основу клапана составляет волокнистая соединительная ткань. При этом на стороне, обращенной к просвету сосуда, под эндотелием залегают преимущественно эластические волокна, а на противоположной стороне — много коллагеновых волокон. В основа-

нии створки клапана может находиться некоторое количество гладких мышечных клеток.

Средняя оболочка бедренной вены содержит *пучки циркулярно расположенных гладких мышечных клеток*, окруженных коллагеновыми и эластическими волокнами. Выше основания клапана средняя оболочка истончается. Ниже места прикрепления клапана мышечные пучки перекрещиваются, создавая утолщение в стенке вены. В наружной оболочке, образованной рыхлой волокнистой соединительной тканью, обнаруживаются *пучки продольно расположенных гладких мышечных клеток*, сосуды сосудов, нервные волокна.

Сходное строение (наличие циркулярного слоя в средней и продольных пучков в наружной и внутренней оболочках) имеют и другие вены нижних конечностей (подколенные, большие и малые подкожные).

Нижняя полая вена также относится к венам с сильным развитием мышечных элементов (рис. 196). Внутренняя оболочка нижней полой вены представлена эндотелием, подэндотелиальным слоем и слоем эластических волокон. Во внутренней части средней оболочки наряду с гладкомышечными клетками залегает подынтимальная сеть кровеносных и лимфатических капилляров, а в наружной части — артериолы и венулы. Капилляры в нижней полой вене отсутствуют.

Внутренняя и средняя оболочки нижней полой вены человека развиты относительно слабо. Во внутренней оболочке в подэндотелиальном слое находятся немногочисленные продольно расположенные гладкие мышечные клетки. В средней оболочке выявляется циркулярный мышечный слой, который в грудном участке нижней полой вены истончается. Наружная оболочка нижней полой вены имеет большое количество *продольно расположенных пучков гладких мышечных клеток* и по всей толщине превышает внутреннюю и среднюю оболочку вместе взятые. Между пучками гладких мышечных клеток лежат прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. Сокращение пучков гладких миоцитов в наружной оболочке не только способствует проталкиванию крови вверх (против силы тяжести), но и приводит к образованию поперечных складок, препятствующих обратному току крови. В устье нижней полой вены в ее наружную оболочку заходят пучки поперечнополосатых мышечных клеток миокарда. К наружной оболочке подходят сосудисто-нервные пучки (комплексы, состоящие из артерий, вен, лимфатических сосудов и нервов). В наружной оболочке из них образуются сплетения кровеносных и лимфатических сосудов (vasa vasorum и vasa lymphaticorum), многочисленные нервные волокна, а также в ней залегают пластинчатые нервные окончания (тельца Фатера—Пачини). Подобную структурную организацию имеют вены брюшной полости (наружная и общая подвздошная, почечная и др.). Однако толщина их стенок заметно отличается от толщины стенок нижней полой вены.

Органные особенности строения кровеносных сосудов

Некоторые отделы сосудистой системы имеют органные особенности строения артерий. Например, артерии черепа отличаются слабым развитием эластических элементов в средней и наружной оболочках; наружной эластической мембраны в них нет. Внутренняя эластическая мембрана, наоборот, выражена отчетливо. Такие же особенности существуют и у артерий головного мозга.

они напоминают по своему строению артерии. Вены сердца в средней оболочке содержат продольно направленные пучки гладких мышечных клеток. В воротной же вене средняя оболочка состоит из двух слоев: внутреннего — кольцевого и наружного — продольного. В некоторых венах, например сердечных, обнаруживаются эластические мембраны, которые способствуют большей упругости и эластичности этих сосудов в постоянно сокращающемся органе. У глубоких вен желудочков сердца нет ни мышечных клеток, ни эластических мембран. Они построены по типу синусоидов, имеющих на дистальном конце вместо клапанов сфинктеры. Вены наружной оболочки сердца содержат продольно направленные пучки гладких мышечных клеток. В надпочечниках есть вены, которые имеют продольные мышечные пучки во внутренней оболочке, выступающие в виде подушечек в просвет вены, особенно в устье. Вены печени, подслизистой основы кишечника, слизистой оболочки носа, вены полового члена и др. снабжены сфинктерами, регулирующими отток крови.

Лимфатические сосуды

Лимфатические сосуды — часть лимфатической системы, включающей в себя еще и *лимфатические узлы.* В функциональном отношении лимфатические сосуды тесно связаны с кровеносными, особенно в области расположения сосудов микроциркуляторного русла. Именно здесь происходят образование тканевой жидкости и проникновение ее в лимфатическое русло.

Через мелкие лимфоносные пути осуществляются постоянная миграция лимфоцитов из кровотока и их рециркуляция из лимфатических узлов в кровь.

Классификация. Среди лимфатических сосудов различают *лимфатические капилляры, интра-* и *экстраорганные лимфатические сосуды,* отводящие лимфу от органов, и *главные лимфатические стволы тела — грудной проток и правый лимфатический проток,* впадающие в крупные вены шеи. По строению различают лимфатические сосуды безмышечного (волокнистого) и мышечного типов.

Лимфатические капилляры. Лимфатические капилляры — начальные отделы лимфатической системы, в которые из тканей поступает тканевая жидкость вместе с продуктами обмена веществ, а в патологических случаях — инородные частицы и микроорганизмы. По лимфатическому руслу могут распространяться и клетки злокачественных опухолей.

Лимфатические капилляры представляют собой систему замкнутых с одного конца, уплощенных эндотелиальных трубок, анастомозирующих друг с другом и пронизывающих органы[1] (рис. 197; см. рис. 187). Диаметр лимфатических капилляров в несколько раз больше, чем кровеносных. В лимфатической системе, как и в кровеносной, почти всегда имеются резервные капилляры, наполняющиеся лишь при усилении лимфообразования. Стенка лимфатических капилляров состоит из эндотелиальных клеток, которые в 3—4 раза крупнее таковых кровеносных капилляров. Базальная мембрана и перициты в лимфатических капиллярах отсутствуют. Эндотелиальная выстилка лимфатического капилляра тесно связана с окружающей соединительной тканью с помощью так называемых *стропных*, или *фиксирующих*, *филаментов*, которые вплетаются в коллагеновые волокна, расположенные

[1] Лимфатические капилляры не обнаружены в головном мозге, селезенке, плаценте, костном мозге, в склере глазного яблока и хрусталике, а также в эпителии и хрящевых тканях.

го протока встречается до 9 полулунных клапанов. Створки клапанов состоят из тех же элементов, что и внутренняя оболочка протока. У основания клапана в стенке протока наблюдается утолщение, образованное скоплением соединительной ткани и гладких мышечных клеток, направленных циркулярно. В створках клапанов имеются единичные мышечные клетки, расположенные поперечно.

Васкуляризация сосудов. Все крупные и средние кровеносные сосуды имеют для своего питания собственную систему, носящую название «*сосуды сосудов*». Они приносят артериальную кровь к стенке сосудов из артерий, проходящих в окружающей соединительной ткани. В артериях сосуды сосудов проникают до глубоких слоев средней оболочки. Внутренняя оболочка артерий получает питательные вещества непосредственно из крови, протекающей в данной артерии. В диффузии питательных веществ через внутреннюю оболочку артерий большую роль играют белково-гликозаминогликановые комплексы, входящие в состав основного вещества стенок этих сосудов. Кровеносные капилляры стенок артерий собираются в вены, которые чаще всего попарно сопровождают соответствующую артерию и открываются в близлежащую вену. В венах сосуды сосудов снабжают артериальной кровью все три оболочки. Капилляры стенок вен открываются в просвет той же вены. В крупных лимфатических сосудах артерии и вены, питающие их стенки, идут раздельно.

Кроме кровеносных сосудов, в стенке артерий, вен и лимфатических стволов находятся лимфатические сосуды.

Морфологические основы нейрогуморальной регуляции деятельности кровеносных сосудов[1]

В настоящее время признано три основных механизма регуляции деятельности кровеносных сосудов: нейромышечный, нейропаракринный и эндотелиозависимый, или интимальный.

Нейромышечный механизм включает афферентное и эфферентное звенья.

Афферентное звено нейромышечного механизма «собирает» информацию от капилляров, артерий и вен и передает ее в спинальные и(или) бульбарные сосудодвигательные центры. Координированная реакция реализуется через эфферентное звено, в составе которого находятся моноаминергические и холинергические аксоны. Бульбарные сосудодвигательные центры обеспечивают необходимый приток крови в магистральные артерии. Весь нервный аппарат заключен в адвентиции. Большинство аксонов образует дистантные эффекторы, их меньшая часть формирует типичные нейромышечные синапсы с клетками первого слоя гладких миоцитов сосуда (рис. 201). Наиболее высокая концентрация конечных ответвлений нервов (терминалей) определяется в артериолах. Самые тонкие волокна содержат вещество Р и являются модуляторами боли. На рис.201 показано их наличие в артериях головного мозга. Среди нервных волокон средней толщины выделены проводники с глицином, гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), глутаматом и аспартатом. Самые толстые афферентные волокна, обусловливающие проприоцептивную чувствительность, содержат ГАМК, глутамат и, возможно, ацетилхолин.

Функциональное значение ангиорецепторов заключается в информации о степени наполнения сосудов, уровне давления, скорости кровотока и поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. Рецепторы растяжения, или механорецепторы,

[1] В подготовке раздела принимал участие чл.-корр. РАЕН заслуженный деятель наук РФ проф. П.А.Мотавкин.

ноаминов, секретирующая, кроме того, такие вазоактивные вещества, как вазопрессин и вазоинтестинальный пептид.

Транспорт вазоактивных веществ со стороны интимы и продукция их эндокринными клетками адвентиции контролируются нервным механизмом, который, помимо этого, с помощью прямых нейромышечных связей регулирует и такие процессы, как подача и перераспределение крови в органах в зависимости от их рабочей активности.

Возрастные изменения. Строение сосудов непрерывно меняется в течение всей жизни человека. Развитие сосудов под влиянием функциональной нагрузки заканчивается примерно к 30 годам. В дальнейшем в стенках артерий происходит разрастание соединительной ткани, что ведет к их уплотнению. В артериях эластического типа этот процесс выражен сильнее, чем в остальных артериях. После 60—70 лет во внутренней оболочке всех артерий обнаруживаются очаговые утолщения коллагеновых волокон, в результате чего в крупных артериях внутренняя оболочка по размерам приближается к средней. В мелких и средних артериях внутренняя оболочка разрастается слабее. Внутренняя эластическая мембрана с возрастом постепенно истончается и расщепляется. Мышечные клетки средней оболочки атрофируются. Эластические волокна подвергаются зернистому распаду и фрагментации, в то время как коллагеновые волокна разрастаются. Одновременно с этим во внутренней и средней оболочках у пожилых людей появляются известковые и липидные отложения, которые прогрессируют с возрастом. В наружной оболочке у лиц старше 60—70 лет возникают продольно лежащие пучки гладких мышечных клеток.

Возрастные изменения в венах сходны с таковыми в артериях. Однако перестройка стенки вены человека начинается еще на первом году жизни. Так, к моменту рождения человека в средней оболочке стенок бедренной и подкожных вен нижних конечностей имеются лишь пучки циркулярно ориентированных мышечных клеток. Только к моменту вставания на ноги (к концу первого года) и повышения дистального гидростатического давления развиваются продольные мышечные пучки. Просвет вены по отношению к просвету артерии у взрослых (2:1) больше, чем у детей (1:1). Расширение просвета вен обусловлено меньшей эластичностью стенки вен, возрастанием у взрослых кровяного давления.

Сосуды сосудов до возраста 50—60 лет, как правило, бывают умеренно спазмированными, после 65—70 лет просвет их расширяется.

Лимфатические сосуды многих органов у лиц старческого возраста характеризуются многочисленными мелкими варикозными вздутиями и выпячиваниями. Во внутренней оболочке стенок крупных лимфатических стволов и грудного протока у людей старше 35 лет увеличивается количество коллагеновых волокон. Этот процесс значительно прогрессирует к 60—70 годам. Одновременно количество мышечных клеток и эластических волокон уменьшается.

Регенерация. Мелкие кровеносные и лимфатические сосуды обладают способностью к регенерации. Восстановление дефектов сосудистой стенки после ее повреждения начинается с регенерации и роста ее эндотелия. Уже к концу первых — началу вторых суток на месте нанесенного повреждения наблюдается многочисленное деление эндотелиальных клеток.

Методом авторадиографии показано, что в регенерации сосудов после травмы принимают участие эндотелиоциты, адвентициальные клетки, а в

мелких — и перициты. Включение ^{3}H-тимидина позволяет регистрировать их высокую пролиферативную активность (рис. 203).

Мышечные клетки поврежденного сосуда, как правило, восстанавливаются более медленно и неполно по сравнению с другими тканевыми элементами сосуда. Восстановление их происходит частично путем деления миоцитов, а также в результате дифференцировки миофибробластов. Эластические элементы развиваются слабо. В случае полного перерыва среднего и крупного сосудов регенерации его стенки без оперативного вмешательства, как правило, не наступает, хотя восстановление циркуляции крови в соответствующей области может наблюдаться очень рано. Это происходит, с одной стороны, благодаря компенсаторной перестройке коллатеральных сосудов, а с другой — вследствие развития и роста новых мелких сосудов — капилляров. Новообразование капилляров начинается с того, что цитоплазма эндотелиальных клеток артериол и венул набухает в виде почки, затем эндотелиальные клетки подвергаются делению. По мере роста эндотелиальной почки в ней появляется полость. Такие слепо заканчивающиеся трубки растут навстречу друг другу и смыкаются концами. Цитоплазматические перегородки между ними истончаются и прорываются, и во вновь образованном капилляре устанавливается циркуляция крови.

Лимфатические сосуды после их повреждения регенерируют несколько медленнее, чем кровеносные. Регенерация лимфатических сосудов может происходить за счет или почкования дистальных концов эндотелиальных трубок, или перестройки лимфатических капилляров в отводящие сосуды.

Сердце

Сердце (cor) — основной орган, приводящий в движение кровь.

Стенка сердца состоит из трех оболочек: внутренней — *эндокарда,* средней — *миокарда* и наружной — *эпикарда.*

Развитие. Первая закладка сердца появляется в начале 3-й недели развития у эмбриона длиной 1,5 мм в виде парного скопления мезенхимных клеток, которые расположены в задней части головного отдела зародышевого щитка по сторонам от средней линии под висцеральным листком мезодермы. Позднее эти скопления превращаются в две удлиненные трубочки, впадающие вместе с прилегающими висцеральными листками мезодермы в целомическую полость тела (рис.204). В дальнейшем мезенхимные трубки сливаются и из их стенок образуется *эндокард.*

Та область висцеральных листков мезодермы, которая прилежит к этим трубкам, получила название *миоэпикардиальных пластинок.* Из этих пластинок дифференцируются две части: одна — внутренняя, прилежащая к ме-



Рис. 203. Включение ^{3}H-тимидина (черные гранулы) в клетки сосудов при заживлении раны (по Е.Г.Колокольчиковой).

А, Б, В — электронные микрофотографии сосудов кожи. × 5000.
1 — просвет сосуда; 2 — эндотелиоциты с включением ^{3}H-тимидина; 3 — перициты; 4 — адвентициальные клетки.

докардиальный валик. С 3-го месяца развития зародыша мышечная ткань правого атриовентрикулярного клапана уступает место соединительной ткани, врастающей со стороны миокарда и эпикарда. У взрослого человека мышечная ткань сохраняется в виде рудимента только с предсердной стороны в основании клапана. Таким образом, предсердно-желудочковые клапаны являются производными не только эндокарда, но и соединительной ткани миокарда и эпикарда.

Аортальные клапаны имеют двойное происхождение: синусная сторона их образуется из соединительной ткани фиброзного кольца, которая покрывается эндотелием, а желудочковая — из эндокарда.

Первые нервные терминали выявляются в предсердиях 5,5-недельных эмбрионов человека, а на 8-й неделе в предсердиях обнаруживаются ганглии, состоящие из 4—10 нейробластов. Из клеток ганглиозной пластинки, мигрировавших в зачаток предсердий, образуются холинергические нейроны, глиоциты и мелкие гранулярные клетки (см. с. 89). Холинергический и адренергические нервные аппараты сердца развиваются почти одновременно. Врастание нервных волокон в развивающемся сердце идет поэтапно. Сначала появляются нервные волокна в правом, затем в левом предсердии, позже — в правом, затем в левом желудочке. Причем вначале в предсердиях выявляются веточки от симпатических стволов, а позднее — ветви грудных симпатических волокон.

Строение. В стенке сердца различают три оболочки: внутреннюю — *эндокард*, среднюю, или мышечную, — *миокард* и наружную, или серозную, — *эпикард.*

Эндокард

Эндокард (endocardium) выстилает изнутри камеры сердца, папиллярные мышцы, сухожильные нити, а также клапаны сердца. Толщина эндокарда в различных участках неодинакова. Он толще в левых камерах сердца, особенно на межжелудочковой перегородке и у устья крупных артериальных стволов — аорты и легочной артерии, а на сухожильных нитях значительно тоньше. По строению она соответствует стенке сосуда.

Поверхность эндокарда, обращенная в полость сердца, выстлана *эндотелием,* состоящим из полигональных клеток, лежащих на толстой *базальной мембране* (рис.205). За ним следует *подэндотелиальный слой,* образованный соединительной тканью, богатой малодифференцированными соединительнотканными клетками. Глубже располагается *мышечно-эластический слой*, в котором эластические волокна переплетаются с гладкими мышечными клетками. Эластические волокна гораздо лучше выражены в эндокарде предсердий, чем в желудочках. Гладкие мышечные клетки сильнее всего развиты в эндокарде у места выхода аорты и могут иметь многоотростчатую форму. Самый глубокий слой эндокарда — *наружный соединительнотканный* — лежит на границе с миокардом. Он состоит из соединительной ткани, содержащей толстые эластические, коллагеновые и ретикулярные волокна.

Питание эндокарда осуществляется главным образом диффузно за счет крови, находящейся в камерах сердца. Кровеносные сосуды имеются лишь в наружном соединительнотканном слое эндокарда.

Клапаны

Между предсердиями и желудочками сердца, а также желудочками и крупными сосудами располагаются *клапаны.*

Миокард

Мышечная оболочка сердца (myocardium) состоит из тесно связанных между собой поперечнополосатых мышечных клеток — кардиомиоцитов (см. главу X). Между мышечными элементами миокарда располагаются прослойки рыхлой соединительной ткани, сосуды, нервы. Различают кардиомиоциты двух типов: *сократительные (рабочие) сердечные миоциты* (myociti cardiaci) и *проводящие сердечные миоциты* (myocyti conducens cardiacus), входящие в состав так называемой проводящей системы сердца.

Сердечные сократительные (рабочие) *миоциты* характеризуются рядом структурных и цитохимических особенностей, отличающих их от проводящих кардиомиоцитов и от волокон скелетной поперечнополосатой мышечной ткани (рис.207).

Рабочие кардиомиоциты на продольных срезах почти прямоугольной формы, их длина колеблется от 50 до 120 мкм, ширина составляет 15—20 мкм. Клетки покрыты сарколеммой, состоящей из плазмолеммы и базальной мембраны, в которую вплетаются тонкие коллагеновые и эластические волокна, образующие «наружный скелет» кардиомиоцитов. Базальная мембрана кардиомиоцитов, содержащая большое количество гликопротеинов, способных связывать Ca^{2+}, может принимать участие наряду с саркотубулярной сетью и митохондриями в перераспределении Ca^{2+} в цикле сокращение — расслабление. Базальная мембрана латеральных сторон — кардиомиоцитов инвагинирует в канальцы Т-системы (в отличие от соматических мышечных волокон).

Кардиомиоциты желудочков значительно интенсивнее пронизаны канальцами Т-системы, чем соматические мышечные волокна. Канальцы L-системы (латеральные расширения саркоплазматического ретикулума) и Т-системы образуют диады (1 каналец L-системы и 1 — Т-системы), реже 3 (2 канальца L-системы, 1 — Т-системы). В центральной части миоцита расположено 1—2 ядра овальной или удлиненной формы. Между миофибриллами располагаются многочисленные митохондрии и трубочки.

В отличие от желудочковых кардиомиоцитов, форма которых близка к цилиндрической, предсердные миоциты чаще имеют отростчатую форму и меньшие размеры. В миоцитах предсердий меньше митохондрий, миофибрилл, саркоплазматической сети. В предсердных кардиомиоцитах менее выражена активность сукцинатдегидрогеназы, а более высока активность ферментов, связанных с метаболизмом гликогена (фосфорилаза, гликогенсинтетаза и др.). Отличительными особенностями этих кардиомиоцитов являются относительно хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть и интенсивное развитие аппарата Гольджи. Указанные выше морфологические признаки связаны с наличием в предсердных кардиомиоцитах специфических *предсердных гранул*, содержащих гормоноподобные пептиды (атриопептин, натрийуретический фактор типа С). Секреторные гранулы располагаются преимущественно в правом предсердии и ушках сердца. При растяжении предсердий секрет поступает в кровь и воздействует на собирательные трубочки почки, клетки клубочковой зоны коры надпочечников, участвующие в регуляции объема внеклеточной жидкости и уровня артериального давления.

Еще одной отличительной чертой предсердных кардиомиоцитов многих млекопитающих является слабое развитие Т-системы канальцев. В тех предсердных миоцитах, где нет Т-системы, на периферии клеток, под сарколеммой, располагаются многочисленные пиноцитозные пузырьки и кавеолы. Полагают, что эти пузырьки и кавеолы являются функциональными аналогами Т-канальцев.

Энергия, необходимая для сокращения сердечной мышцы, образуется главным образом за счет взаимодействия АДФ с креатинфосфатом, в результате чего возникают креатин и АТФ. Главным субстратом дыхания в сердечной мышце являются жирные кислоты и в меньшей степени — углеводы. Процессы анаэробного расщеп-

ления углеводов (гликолиз) в миокарде (кроме проводящей системы) человека практического значения не имеют.

Кардиомиоциты сообщаются между собой в области *вставочных дисков* (disci intercalati). В гистологических препаратах они имеют вид темных полосок. Строение вставочного диска на его протяжении неодинаково (см. рис.207). Различают *десмосомы, места вплетения миофибрилл в плазмолемму* (промежуточные контакты) и *щелевые контакты — нексусы.* Если первые два участка диска выполняют механическую функцию, то третий осуществляет электрическую связь кардиомиоцитов. Нексусы обеспечивают быстрое проведение импульсов от клетки к клетке.

Зоны прикрепления миофибрилл всегда располагаются на уровне, соответствующем очередному Z-диску.

Иммуноцитохимически в этих участках показано наличие L-актинина и винкулина. Как и в скелетных мышцах, в кардиомиоцитах цитоскелет представлен промежуточными нитями диаметром 10 нм. Эти нити, состоящие из белка десмина или скелетина, располагаются как вдоль длинной оси, так и поперек. Причем промежуточные нити проходят поперек через М- и Z-полоски миофибрилл, скрепляя их и поддерживая соседние саркомеры на одном уровне.

С помощью вставочных дисков кардиомиоциты соединяются в мышечные «волокна». Продольные и боковые связи (анастомозы) кардиомиоцитов обеспечивают функциональное единство миокарда.

Между кардиомиоцитами находится интерстициальная соединительная ткань, содержащая большое количество кровеносных и лимфатических капилляров. Каждый миоцит контактирует с 2—3 капиллярами.

Как уже отмечалось, другой разновидностью миоцитов в миокарде являются *проводящие сердечные миоциты* (myocyti conducens cardiacus), входящие в состав так называемой проводящей системы сердца.

Проводящая система сердца

Проводящая система сердца (systema conducens cardiacum) — мышечные клетки, формирующие и проводящие импульсы к сократительным клеткам сердца. В состав проводящей системы входят *синусно-предсердный* (синусный) *узел, предсердно-желудочковый узел, предсердно-желудочковый пучок* (пучок Гиса) и их разветвления (волокна Пуркинье), передающие импульсы на сократительные мышечные клетки.

Различают три типа мышечных клеток, которые в разных соотношениях находятся в различных отделах этой системы (рис.208).

Клетки узла проводящей системы. Формирование импульса происходит в *синусном узле*, центральную часть которого занимают клетки первого типа — *водители ритма,* или *пейсмекерные клетки* (Р-клетки), способные к самопроизвольным сокращениям (см. рис. 208). Они отличаются небольшими размерами, многоугольной формой с максимальным диаметром 8—10 мкм, небольшим количеством миофибрилл, не имеющих упорядоченной ориентировки.

Миофиламенты в составе миофибрилл упакованы рыхло. А- и I-диски различаются нечетко. Митохондрии небольшие, округлой или овальной формы, немногочисленные. Саркоплазматический ретикулум развит слабо. Т-система отсутствует, но вдоль цитолеммы находится много пиноцитозных пузырьков и кавеол, которые в 2

раза увеличивают мембранную поверхность клеток. Высокое содержание свободного кальция в цитоплазме этих клеток при слабом развитии саркоплазматической сети обусловливает способность клеток синусного узла генерировать импульсы к сокращению. Поступление необходимой энергии обеспечивается преимущественно процессами гликолиза. Между клетками встречаются единичные десмосомы и нексусы.

По периферии узла располагаются *переходные клетки,* аналогичные большей части клеток в атриовентрикулярном узле. Р-клеток в атриовентрикулярном узле, напротив, мало.

Основную часть составляет второй тип — *переходные клетки.* Это тонкие, вытянутые клетки, поперечное сечение которых меньше поперечного сечения типичных сократительных кардиомиоцитов. Миофибриллы более развиты, ориентированы параллельно друг другу, но не всегда. Отдельные переходные клетки могут содержать короткие Т-трубочки. Переходные клетки сообщаются между собой как с помощью простых контактов, так и путем образования более сложных соединений типа вставочных дисков. Функциональное значение этих клеток состоит в передаче возбуждения от Р-клеток к клеткам пучка и рабочему миокарду.

Клетки пучка проводящей системы (пучка Гиса) и его ножек (волокон Пуркинье). Они составляют третий тип, содержат относительно длинные миофибриллы, имеющие спиралевидный ход. В функциональном отношении являются передатчиками возбуждения от переходных клеток к клеткам рабочего миокарда желудочков.

Мышечные клетки проводящей системы в стволе и разветвлениях ножек ствола проводящей системы располагаются небольшими пучками, они окружены прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани. Ножки пучка разветвляются под эндокардом, а также в толще миокарда желудочков. Клетки проводящей системы разветвляются в миокарде и проникают в сосочковые мышцы. Это обусловливает натяжение сосочковыми мышцами створок клапанов (левого и правого) еще до того, как начнется сокращение миокарда желудочков.

По строению клетки пучка отличаются более крупными размерами (15 мкм и более) в диаметре, почти полным отсутствием Т-систем, тонкостью миофибрилл, которые без определенного порядка располагаются главным образом по периферии клетки. Ядра, как правило, расположены эксцентрично. Эти клетки в совокупности образуют предсердно-желудочковый ствол и ножки пучка (волокна Пуркинье).

Клетки Пуркинье — самые крупные не только в проводящей системе, но и во всем миокарде. В них много гликогена, редкая сеть миофибрилл, нет Т-трубочек. Клетки связаны между собой нексусами и десмосомами.

В проводящей системе сердца преобладают энзимы, принимающие участие в анаэробном гликолизе (фосфорилаза, дегидрогеназа молочной кислоты). Понижена активность аэробных ферментов цикла трикарбоновых кислот и митохондриальной цепи переноса электронов (цитохромоксидаза). В проводящих волокнах уровень калия ниже, а кальция и натрия выше по сравнению с сократительными кардиомиоцитами.

В миокарде много афферентных и эфферентных нервных волокон (рис. 209, А, Б). Типичных нервно-мышечных синапсов здесь нет. Раздражение нервных волокон, окружающих проводящую систему, а также нервов, подходящих к сердцу, вызывает изменение ритма сердечных сокращений. Это указывает на решающую роль нервной системы в ритме сердечной деятельности, а следовательно, и в передаче импульсов по проводящей системе.

Эпикард и перикард

Наружная оболочка сердца, или *эпикард* (epicardium), представляет собой *висцеральный листок перикарда* (pericardium). Эпикард образован тонкой (не более 0,3—0,4 мм) пластинкой соединительной ткани, плотно срастающейся с миокардом. Свободная поверхность ее покрыта *мезотелием*. В соединительнотканной основе эпикарда различают поверхностный слой коллагеновых волокон, слой эластических волокон, глубокий слой коллагеновых волокон и глубокий коллагеново-эластический слой, который составляет до 50 % всей толщи эпикарда. На предсердиях и некоторых участках желудочков последний слой отсутствует или сильно разрыхлен. Здесь же иногда отсутствует и поверхностный коллагеновый слой.

В *перикарде* соединительнотканная основа развита сильнее, чем в эпикарде. В ней много эластических волокон, особенно в глубоком его слое. Поверхность перикарда, обращенная к перикардиальной полости, тоже покрыта мезотелием. По ходу кровеносных сосудов встречаются скопления жировых клеток. Эпикард и париетальный листок перикарда имеют многочисленные нервные окончания, преимущественно свободного типа.

Васкуляризация. Венечные (коронарные) артерии имеют плотный эластический каркас, в котором четко выделяются внутренняя и наружная эластические мембраны. Гладкие мышечные клетки в артериях обнаруживаются в виде продольных пучков во внутренней и наружной оболочках. В основании клапанов сердца кровеносные сосуды у места прикрепления створок разветвляются на капилляры. Кровь из капилляров собирается в коронарные вены, впадающие в правое предсердие или венозный синус (строение вен — см. «Органные особенности строения сосудов»). Проводящая система, особенно ее узлы, обильно снабжена кровеносными сосудами. Лимфатические сосуды в эпикарде сопровождают кровеносные. В миокарде и эндокарде они проходят самостоятельно и образуют густые сети. Лимфатические капилляры обнаружены также в атриовентрикулярных и аортальных клапанах. Из капилляров лимфа, оттекающая от сердца, направляется в парааортальные и парабронхиальные лимфатические узлы. В эпикарде и перикарде находятся сплетения сосудов микроциркуляторного русла.

Иннервация. В стенке сердца обнаруживается несколько нервных сплетений (в основном из безмиелиновых волокон адренергической и холинергической природы) и ганглиев. Наибольшая плотность расположения нервных сплетений отмечается в стенке правого предсердия и синусно-предсердного узла проводящей системы.

Рецепторные окончания в стенке сердца (свободные и инкапсулированные) образованы нейронами ганглиев блуждающих нервов и нейронами спинномозговых узлов (C_{VII} — T_{VI}) и, кроме того, за счет ветвления дендритов равноотростчатых нейроцитов внутриорганных ганглиев (афферентные нейроны).

Эффекторная часть рефлекторной дуги в стенке сердца представлена расположенными среди кардиомиоцитов и по ходу сосудов органа нервными волокнами холинергической природы, образованными аксонами находящихся в сердечных ганглиях длинноаксонных нейроцитов (эфферентные нейроны). Последние получают импульсы по преганглионарным волокнам из нейронов ядер продолговатого мозга, приходящих сюда в составе блуждающих нервов. Эффекторные адренергические нервные волокна образова-

ны ветвлениями аксонов нейронов ганглиев симпатической нервной цепочки. На этих нейронах также синапсами заканчиваются преганглионарные волокна — аксоны нейронов симпатических ядер боковых рогов спинного мозга. Эффекторы представляют собой варикозные утолщения по ходу адренергических нервных волокон, содержащие синаптические пузырьки.

В состав нервных ганглиев сердца входят богатые катехоламинами так называемые малые интенсивно флюоресцирующие клетки — МИФ-клетки (см. рис.209, А, Б, В, Г). Это небольшие клетки (длиной 10—20 мкм), содержащие в цитоплазме много крупных гранулярных пузырьков (до 200 нм) с катехоламинами. Эндоплазматическая сеть в них развита слабо. На цитолемме этих клеток обнаруживаются нервные окончания адренергических и холинергических нервов. Они рассматриваются как вставочные нейроны, выделяющие свои медиаторы в кровеносное русло.

Возрастные изменения. В течение онтогенеза можно выделить три периода изменения гистоструктуры сердца: период дифференцировки, период стабилизации и период инволюции. Дифференцировка гистологических элементов сердца, начавшаяся еще в зародышевом периоде, заканчивается к 16—20 годам. Существенное влияние на процессы дифференцировки кардиомиоцитов и морфогенез желудочков оказывает зарощение овального отверстия и артериального протока, которое приводит к изменению гемодинамических условий — уменьшению давления и сопротивления в малом круге и увеличению давления в большом. Одновременно отмечаются физиологическая атрофия миокарда правого желудочка и физиологическая гипертрофия миокарда левого желудочка. В ходе дифференцировки сердечные миоциты обогащаются саркоплазмой, в результате чего их ядерно-плазменное отношение уменьшается. Количество миофибрилл прогрессивно увеличивается. Мышечные клетки проводящей системы при этом дифференцируются быстрее, чем сократительные. При дифференцировке волокнистой стромы сердца наблюдаются постепенное уменьшение количества ретикулярных волокон и замена их зрелыми коллагеновыми волокнами.

В период между 20 и 30 годами при обычной функциональной нагрузке сердце человека находится в стадии относительной стабилизации. В возрасте старше 30—40 лет в миокарде обычно начинается некоторое увеличение его соединительнотканной стромы. При этом в стенке сердца, особенно в эпикарде, появляются адипоциты.

Степень иннервации сердца также изменяется с возрастом. Максимальная плотность внутрисердечных сплетений на единицу площади и высокая активность медиаторов отмечаются в период полового созревания. После 30-летнего возраста неуклонно уменьшаются плотность адренергических нервных сплетений и содержание медиаторов в них, а плотность холинергических сплетений и количество медиаторов в них сохраняются почти на исходном уровне. Нарушение равновесия в вегетативной иннервации сердца предрасполагает к развитию патологических состояний. В старческом возрасте уменьшается активность медиаторов и в холинергических сплетениях сердца.

Регенерация. У новорожденных, а возможно, и в раннем детском возрасте, когда способные к делению кардиомиоциты еще сохраняются, регенераторные процессы сопровождаются увеличением количества кардиомиоцитов. У взрослых физиологическая регенерация осуществляется в миокарде

главным образом путем внутриклеточной регенерации, без увеличения количества клеток. Клетки соединительной ткани всех оболочек пролиферируют, как в любом другом органе.

При повышенных систематических функциональных нагрузках общее количество клеток не возрастает, но в цитоплазме увеличиваются содержание органелл общего значения и миофибрилл, а также размер клеток (происходит функциональная гипертрофия); соответственно возрастает и степень плоидности ядер.

Глава XIV

СИСТЕМА ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Это совокупность органов, поддерживающих гомеостаз системы крови и иммунокомпетентных клеток.

К системе органов кроветворения и иммунной защиты относят *красный костный мозг, тимус* (вилочковая железа), *селезенку, лимфатические узлы,* а также *лимфатические узелки пищеварительного тракта* (миндалины, лимфатические узелки кишечника) и других органов.

Различают центральные и периферические органы кроветворения и иммунной защиты.

К центральным органам кроветворения у человека относятся красный костный мозг и тимус. В красном костном мозге образуются эритроциты, кровяные пластинки (тромбоциты), гранулоциты и предшественники лимфоцитов. Тимус — центральный орган лимфопоэза.

В периферических кроветворных органах (селезенка, лимфатические узлы, гемолимфатические узлы) происходят размножение приносимых сюда из центральных органов Т- и В-лимфоцитов и специализация их под влиянием антигенов в эффекторные клетки, осуществляющие иммунную защиту, и клетки памяти (КП). Кроме того, здесь погибают клетки крови, завершившие свой жизненный цикл.

Органы кроветворения функционируют содружественно и обеспечивают поддержание морфологического состава крови и иммунного гомеостаза в организме. Координация и регуляция деятельности всех органов кроветворения осуществляются посредством гуморальных и нервных факторов организма, а также внутриорганных влияний, обусловленных микроокружением.

Несмотря на различия в специализации органов гемопоэза, все они имеют сходные структурно-функциональные признаки. В основе большинства их лежит ретикулярная соединительная ткань, которая образует строму органов и выполняет роль специфического микроокружения для развивающихся гемопоэтических клеток и лимфоцитов. В этих органах происходят размножение кроветворных клеток, временное депонирование крови или лимфы. Кроветворные органы благодаря наличию в них специальных фагоцитирующих и иммунокомпетентных клеток осуществляют также защитную функцию и способны очищать кровь или лимфу от инородных частиц, бактерий и остатков погибших клеток.

Костный мозг

Костный мозг (medulla osseum) — центральный кроветворный орган, в котором находится самоподдерживающаяся популяция стволовых кроветворных клеток и образуются клетки как миелоидного, так и лимфоидного ряда.

Развитие. Костный мозг у человека появляется впервые на 2-м месяце внутриутробного периода в ключице эмбриона, на 3-м месяце он образуется в развивающихся плоских костях — лопатках, тазовых костях, затылочной кости, ребрах, грудине, костях основания черепа и позвонках, а в начале 4-го месяца развивается также в трубчатых костях конечностей. До 11-й недели это остеобластический костный мозг, который выполняет остеогенную функцию. В данный период костный мозг накапливает стволовые клетки, а клетки стромы с остеогенными потенциями создают микросреду, необходимую для дифференцировки стволовых кроветворных клеток. У 12—14-недельного эмбриона человека происходят развитие и дифференцировка вокруг кровеносных сосудов гемопоэтических клеток. У 20—28-недельного плода человека в связи с интенсивным разрастанием костного мозга отмечается усиленная резорбция костных перекладин *остеокластами*, в результате чего образуется костномозговой канал, а красный костный мозг получает возможность расти в направлении эпифизов. К этому времени костный мозг начинает функционировать как основной кроветворный орган, причем бóльшая часть образующихся в нем клеток относится к эритроидным.

У зародыша 36 нед развития в костном мозге диафиза трубчатых костей обнаруживаются жировые клетки. Одновременно появляются очаги кроветворения в эпифизах.

Строение. Во взрослом организме человека различают *красный* и *желтый костный мозг.*

Красный костный мозг

Красный костный мозг (medulla ossium rubra) является кроветворной частью костного мозга. Он заполняет губчатое вещество плоских и трубчатых костей и во взрослом организме составляет в среднем около 4—5 % общей массы тела. Красный костный мозг имеет темно-красный цвет и полужидкую консистенцию, что позволяет легко приготовить из него тонкие мазки на стекле. Он содержит стволовые кроветворные клетки (СКК) и дифферoны гемопоэтических клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда, а также предшественники В- и Т-лимфоцитов. Стромой костного мозга является ретикулярная ткань, образующая микроокружение для кроветворных клеток. В настоящее время к элементам микроокружения относят также остеогенные, жировые, адвентициальные, эндотелиальные клетки и макрофаги (рис. 210).

Ретикулярные клетки благодаря своей отростчатой форме (см. раздел *Ретикулярная ткань*) выполняют механическую функцию, секретируют компоненты основного вещества — преколлаген, гликозаминогликаны, проэластин и микрофибриллярный белок и участвуют в создании крове-

Межклеточное вещество. В костном мозге это вещество содержит коллаген II, III и IV типа, гликопротеины, протеогликаны и др.

Гемопоэтические клетки или кроветворные дифферoны составляют 6 классов (см. главу VII).

Эритропоэз у млекопитающих и человека протекает в костном мозге в особых морфофункциональных ассоциациях, получивших название *эритробластических островков.* Эритробластический островок состоит из макрофага, окруженного эритроидными клетками, которые развиваются из колониеобразующей эритроидной клетки (КОЕэ), вступившей в контакт с макрофагом костного мозга. КОЕэ и образующиеся из нее клетки — от проэритробласта до ретикулоцита — удерживаются в контакте с макрофагом его рецепторами — сиалоадгезинами.

Макрофаги служат своего рода «кормильцами» для эритробластов, способствуют накоплению в непосредственной близости от эритробластов и поступлению в них эритропоэтина, витаминов кроветворения (витамина D_3), молекул ферритина. Макрофаги островков фагоцитируют ядра, вытолкнутые эритробластами при их созревании и способны повторно присоединять КОЕэ и формировать вокруг себя новый очаг эритропоэза (см. рис. 211).

По мере созревания эритробласты отделяются от островков и после удаления ядра (энуклеации) проникают через стенку венозных синусов в кровоток. Стенки синусов состоят из эндотелиальных уплощенных клеток, пронизанных щелевидными отверстиями, или порами, в которые проникают форменные элементы крови и плазма. Среди эндотелиальных клеток есть фиксированные макрофаги.

Гранулоцитопоэтические клетки также образуют островки, главным образом по периферии костномозговой полости. Незрелые клетки гранулоцитарных рядов окружены протеогликанами. В процессе созревания гранулоциты депонируются в красном костном мозге, где их насчитывается примерно в 3 раза больше, чем эритроцитов, и в 20 раз больше, чем гранулоцитов в периферической крови.

Мегакариобласты и *мегакариоциты* располагаются в тесном контакте с синусами так, что периферическая часть цитоплазмы их проникает в просвет сосуда через поры. Отделение фрагментов цитоплазмы в виде тромбоцитов (кровяные пластинки) происходит непосредственно в кровяное русло.

Среди островков клеток миелоидного ряда встречаются небольшие скопления костномозговых *лимфоцитов* и *моноцитов,* которые окружают кровеносный сосуд.

В обычных физиологических условиях через стенку синусов костного мозга проникают лишь созревшие форменные элементы крови. Миелоциты и эритробласты попадают в кровь только при патологических состояниях организма. Причины такой избирательной проницаемости стенки сосудов остаются недостаточно ясными, но факт проникновения незрелых клеток в кровяное русло всегда служит верным признаком расстройства костномозгового кроветворения.

Желтый костный мозг

Желтый костный мозг (medulla ossium flava) у взрослых находится в диафизах трубчатых костей. В его составе находятся многочисленные *жировые клетки (адипоциты).*

Благодаря наличию в жировых клетках пигментов типа липохромов костный мозг в диафизах имеет желтый цвет, что и определяет его название. В обычных условиях желтый костный мозг не осуществляет кроветворной функции, но в случае больших кровопотерь или при некоторых патологических состояниях организма в нем появляются очаги миелопоэза за счет дифференцировки приносимых сюда с кровью стволовых и полустволовых клеток.

Резкой границы между желтым и красным костным мозгом не существует. Небольшое количество адипоцитов постоянно встречается и в красном костном мозге. Соотношение желтого и красного костного мозга может меняться в зависимости от возраста, условий питания, нервных, эндокринных и других факторов.

Васкуляризация. Костный мозг снабжается кровью посредством сосудов, проникающих через надкостницу в специальные отверстия в компактном веществе кости. Войдя в костный мозг, артерии разветвляются на *восходящую* и *нисходящую ветви*, от которых радиально отходят артериолы. Сначала они переходят в узкие *капилляры* (2—4 мкм), а затем в области эндоста продолжаются в широкие тонкостенные с щелевидными порами *синусы* (диаметром 10—14 мкм). Из синусов кровь собирается в *центральную венулу*. Постоянное зияние синусов и наличие щелей в эндотелиальном пласте обусловливаются тем, что в синусах гидростатическое давление несколько повышено, так как диаметр выносящей вены меньше по сравнению с диаметром артерии. К базальной мембране с наружной стороны прилежат адвентициальные клетки, которые, однако, не образуют сплошного слоя, что создает благоприятные условия для миграции клеток костного мозга в кровь. Меньшая часть крови проходит со стороны периоста в каналы остеонов, а затем в эндост и синус. По мере контакта с костной тканью кровь обогащается минеральными солями и регуляторами кроветворения (колониестимулирующие факторы и др.).

Кровеносные сосуды составляют 50 % массы костного мозга, из них 30 % приходится на синусы. В костном мозге разных костей человека артерии имеют толстую среднюю и адвентициальную оболочки, многочисленные тонкостенные вены, причем артерии и вены редко идут вместе, чаще врозь. Капилляры бывают двух типов: узкие 6—20 мкм и широкие синусоидные диаметром 200—500 мкм. Узкие капилляры выполняют трофическую функцию, широкие являются местом дозревания эритроцитов и выхода в кровоток разных клеток крови. Капилляры выстланы эндотелиоцитами, лежащими на прерывистой базальной мембране (см. рис.150).

Иннервация. В иннервации участвуют нервы сосудистых сплетений, нервы мышц и специальные нервные проводники к костному мозгу. Нервы проникают в костный мозг вместе с кровеносными сосудами через костные каналы. Далее покидают их и продолжаются как самостоятельные веточки в паренхиме в пределах ячеек губчатого вещества кости. Они ветвятся на тонкие волоконца, которые либо вновь вступают в контакт с костномозговыми сосудами и оканчиваются на их стенках, либо заканчиваются свободно среди клеток костного мозга.

Возрастные изменения. Красный костный мозг в детском возрасте заполняет эпифизы и диафизы трубчатых костей и находится в губчатом веществе плоских костей. Примерно в 12—18 лет красный костный мозг в диафизах замещается желтым. В старческом возрасте костный мозг (желтый и красный) приобретает слизистую консистенцию и тогда называется желатинозным костным мозгом. Следует отметить, что этот вид костного мозга

может встречаться и в более раннем возрасте, например при развитии костей черепа и лица.

Регенерация. Красный костный мозг обладает высокой физиологической и репаративной регенерационной способностью. Источником образования гемопоэтических клеток являются стволовые клетки, находящиеся в тесном взаимодействии с ретикулярной стромальной тканью. Скорость регенерации костного мозга в значительной мере связана с микроокружением и специальными ростстимулирующими факторами гемопоэза (см. главу VII).

Вилочковая, или зобная, железа

Вилочковая железа, или тимус (thymus), — центральный орган лимфоцитопоэза и иммуногенеза. Из костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в нем происходит антигеннезависимая дифференцировка их в Т-лимфоциты, разновидности которых осуществляют реакции клеточного иммунитета и регулируют реакции гуморального иммунитета (см. главу XV).

Удаление тимуса (тимэктомия) у новорожденных животных вызывает резкое угнетение пролиферации лимфоцитов во всех лимфатических узелках кроветворных органов, исчезновение малых лимфоцитов из крови, резкое уменьшение количества лейкоцитов и другие характерные признаки (атрофия органов, кровоизлияния и пр.). При этом организм оказывается весьма чувствительным ко многим инфекционным заболеваниям, не отторгает чужеродные трансплантаты органов.

Развитие. Закладка тимуса у человека происходит в конце первого месяца внутриутробного развития из эпителия глоточной кишки, в области главным образом III и IV пар жаберных карманов в виде тяжей многослойного эпителия. Дистальная часть зачатков III пары, утолщаясь, образует тело тимуса, а проксимальная вытягивается, подобно выводному протоку экзокринной железы. В дальнейшем тимус обособляется от жаберного кармана. Правый и левый зачатки сближаются и срастаются. На 7-й неделе развития в эпителиальной строме тимуса человека появляются первые лимфоциты. На 8—11-й неделе врастающая в эпителиальную закладку органа мезенхима с кровеносными сосудами подразделяет закладку тимуса на дольки (рис.212). На 11—12-й неделе развития эмбриона человека происходит дифференцировка лимфоцитов, а на поверхности клеток появляются специфические рецепторы и антигены (см. рис.212). На 3-м месяце происходит дифференцировка органа на мозговую и корковую части, причем последняя обильнее инфильтрируется лимфоцитами и первоначальная типичная эпителиальная структура зачатка становится трудноразличимой. Эпителиальные клетки пласта раздвигаются и остаются связанными друг с другом только межклеточными мостиками, приобретая вид рыхлой сети. В строме мозгового вещества появляются своеобразные структуры — так называемые *слоистые эпителиальные тельца.*

Образующиеся в результате митотического деления Т-лимфоциты мигрируют затем в закладки лимфатических узлов (в тимусзависимые зоны) и другие периферические лимфоидные органы.

В течение 3—5 мес наблюдаются дифференцировка стромальных клеток и появление разновидностей Т-лимфоцитов — киллеров, супрессоров и

жит проявлением отбора иммунокомпетентных клеток. При попадании этих Т-лимфоцитов в кровоток развивается аутоиммунная реакция.

Клетки коркового вещества определенным образом отграничены от крови *гематотимусным барьером*, предохраняющим дифференцирующиеся лимфоциты коркового вещества от избытка антигенов. В его состав входят эндотелиальные клетки гемокапилляров с базальной мембраной, перикапиллярное пространство с единичными лимфоцитами, макрофагами и межклеточным веществом, а также эпителиоретикулоциты с их базальной мембраной. Барьер обладает избирательной проницаемостью по отношению к антигену. При нарушении барьера среди клеточных элементов коркового вещества обнаруживаются также единичные плазматические клетки, зернистые лейкоциты и тучные клетки. Иногда в корковом веществе появляются очаги экстрамедуллярного миелопоэза.

Мозговое вещество (medulla) дольки на гистологических препаратах имеет более светлую окраску, так как по сравнению с корковым веществом содержит меньшее количество лимфоцитов. Лимфоциты этой зоны представляют собой рециркулирующий пул Т-лимфоцитов и могут поступать в кровь и выходить из кровотока через посткапиллярные венулы.

Количество митотически делящихся клеток в мозговом веществе примерно в 15 раз меньше, чем в корковом. Особенностью ультрамикроскопического строения отростчатых эпителиоретикулоцитов является наличие в цитоплазме гроздевидных вакуолей и внутриклеточных канальцев, поверхность которых образует микровыросты (рис.215).

В средней части мозгового вещества расположены слоистые *эпителиальные тельца* (corpusculum thymicum). Они образованы концентрически наслоенными эпителиоретикулоцитами, цитоплазма которых содержит крупные вакуоли, гранулы кератина и пучки фибрилл. Они хорошо развиты у человека, собаки, морской свинки и слабо развиты у мышей и крыс. Количество этих телец у человека увеличивается к периоду половой зрелости, затем уменьшается. Функция телец не установлена.

Васкуляризация. Внутри органа артерии ветвятся на междольковые и внутридольковые, которые образуют дуговые ветви. От них почти под прямым углом отходят кровеносные капилляры, образующие густую сеть, особенно в корковой зоне. Капилляры коркового вещества окружены непрерывной базальной мембраной и слоем эпителиальных клеток, отграничивающим перикапиллярное пространство. В перикапиллярном пространстве, заполненном тканевой жидкостью, встречаются лимфоциты и макрофаги. Большая часть корковых капилляров переходит непосредственно в подкапсулярные венулы. Меньшая часть идет в мозговое вещество и на границе с корковым веществом переходит в посткапиллярные венулы, отличающиеся от капсулярных венул высоким призматическим эндотелием. Через этот эндотелий могут рециркулировать (уходить из вилочковой железы и вновь возвращаться) лимфоциты. Барьера вокруг капилляров в мозговом веществе нет.

Таким образом, отток крови из коркового и мозгового вещества происходит самостоятельно.

Лимфатическая система представлена глубокой (паренхиматозной) и поверхностной (капсулярной и подкапсулярной) выносящей сетью капилляров. Паренхиматозная капиллярная сеть особенно богата в корковом веществе, а в мозговом капилляры обнаружены вокруг эпителиальных

Одновременно с гибелью лимфоцитов происходит разрастание эпителиоретикулоцитов органа. Эпителиоретикулоциты набухают, в цитоплазме появляются секретоподобные капли, дающие положительную реакцию на гликопротеиды. В некоторых случаях они скапливаются между клетками, образуя подобие фолликулов.

Тимус вовлекается в стресс-реакции вместе с надпочечниками. Увеличение в организме количества гормонов коры надпочечника, в первую очередь глюкокортикоидов, вызывает очень быструю и сильную акцидентальную инволюцию тимуса.

Таким образом, функциональное значение тимуса в процессах кроветворения заключается в образовании тимусзависимых лимфоцитов, или Т-лимфоцитов, а также в селекции лимфоцитов, регуляции пролиферации и дифференцировки в периферических кроветворных органах благодаря выделяемому органом гормону — *тимозину*. Помимо описанных функций, тимус оказывает влияние на организм, выделяя в кровь и ряд других биологически активных факторов: *инсулиноподобный фактор,* понижающий содержание сахара в крови, *кальцитониноподобный фактор,* снижающий концентрацию кальция в крови, и *фактор роста.*

Селезенка

Селезенка (splen, lien) — важный кроветворный (лимфопоэтический) и защитный орган, принимающий участие как в элиминации отживающих или поврежденных эритроцитов и тромбоцитов, так и в организации защитных реакций от антигенов, которые проникли в кровоток, а также в депонировании крови.

В селезенке происходят антигензависимая пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов и образование антител, а также выработка веществ, угнетающих эритропоэз в красном костном мозге. Объем и масса этого органа сильно варьируют в зависимости от депонирования крови и активности процессов кроветворения.

Развитие. У человека селезенка закладывается на 5-й неделе эмбрионального периода развития в толще мезенхимы дорсальной брыжейки. В начале развития селезенка представляет собой плотное скопление мезенхимных клеток, пронизанное первичными кровеносными сосудами. В дальнейшем часть клеток дифференцируется в ретикулярную ткань, которая заселяется стволовыми клетками. На 7—8-й неделе развития в селезенке появляются макрофаги. На 12-й неделе развития селезенки впервые появляются В-лимфоциты с иммуноглобулиновыми рецепторами. Процессы миелопоэза в селезенке человека достигают максимального развития на 5-м месяце внутриутробного периода, после чего активность их снижается и к моменту рождения прекращается совсем. Основную функцию миелопоэза к этому времени выполняет красный костный мозг. Процессы лимфоцитопоэза в селезенке к моменту рождения, наоборот, усиливаются.

На 3-м месяце эмбрионального развития в сосудистом русле селезенки появляются широкие венозные синусы, разделяющие ее на островки. Вначале островки кроветворных клеток располагаются равномерно вокруг

артерии (Т-зона), а на 5-м месяце начинается концентрация лимфоцитов и макрофагов сбоку от нее (В-зона). К этому времени популяция В-лимфоцитов, выявляемая при помощи иммунологических методов, примерно в 3 раза превышает популяцию Т-лимфоцитов. Одновременно с развитием узелков происходит формирование красной пульпы, которая становится морфологически различимой на 6-м месяце внутриутробного развития.

Строение. Селезенка человека покрыта соединительнотканной *капсулой* и *брюшиной*. Толщина капсулы неодинакова в различных участках селезенки. Наиболее толстая капсула в *воротах* селезенки, через которые проходят кровеносные и лимфатические сосуды. Капсула состоит из плотной волокнистой соединительной ткани, содержащей фибробласты и многочисленные коллагеновые и эластические волокна. Между волокнами залегает небольшое количество гладких мышечных клеток.

Внутрь от капсулы отходят перекладины — *трабекулы селезенки,* которые в глубоких частях органа анастомозируют между собой (рис.216). Капсула и трабекулы в селезенке человека занимают примерно 5—7 % от общего объема органа и составляют его опорно-сократительный аппарат. В трабекулах селезенки человека сравнительно немного *гладких мышечных клеток*. Эластические волокна в трабекулах более многочисленны, чем в капсуле.

В селезенке различают *белую пульпу* (pulpa lienis alba) и *красную пульпу* (pulpa lienis rubra). В основе пульпы селезенки лежит ретикулярная ткань, образующая ее строму. Строение селезенки и соотношение между белой и красной пульпой могут изменяться в зависимости от функционального состояния органа.

Строма органа представлена ретикулярными клетками и ретикулярными волокнами, содержащими коллаген III и IV типов.

Белая пульпа селезенки

Белая пульпа селезенки представляет собой совокупность лимфоидной ткани, расположенной в адвентиции ее артерий в виде шаровидных скоплений, или *узелков*, и лимфатических *периартериальных влагалищ*. В целом они составляют примерно $^1/_5$ органа.

Лимфатические узелки селезенки (lymphonoduli splenici) 0,3—0,5 мм в диаметре представляют собой скопления Т- и В-лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов в петлях ретикулярной ткани (дендритных клеток), окруженные капсулой из уплощенных ретикулярных клеток. Через лимфатический узелок проходит, обычно эксцентрично, центральная артерия (a. centralis), от которой отходят радиально капилляры (рис.217).

В лимфатических узелках различают 4 нечетко разграниченные зоны: периартериальную, центр размножения, мантийную и краевую, или маргинальную, зону.

Периартериальная зона занимает небольшой участок узелка около центральной артерии и образована главным образом из *Т-лимфоцитов,* попадающих сюда через гемокапилляры, отходящие от артерии лимфатического узелка, и *интердигитирующих клеток*. Субмикроскопические отростки этих клеток вытягиваются на значительное расстояние между окружающими их лимфоцитами и плотно с ними контактируют. Полагают, что эти

Антигены, приносимые кровью, задерживаются в маргинальной зоне и красной пульпе. Далее они переносятся макрофагами на поверхность антигенпредставляющих клеток (дендритных и интердигитирующих) белой пульпы. Лимфоциты из кровотока оседают в основном в периартериальной зоне (Т-лимфоциты) и в лимфоидных узелках (В-лимфоциты). При первичном иммунном ответе продуцирующие антитела клетки появляются сначала в эллипсоидных муфтах, а затем в красной пульпе. При вторичном ответе формируются центры размножения, где образуются клоны В-лимфоцитов и клетки памяти. Дифференцировка В-лимфоцитов в плазмоциты завершается в красной пульпе. Тимуснезависимые антигены вызывают активацию В-лимфоцитов маргинальных зон. Независимо от вида антигена и способа его введения накопление лимфоцитов в селезенке происходит не столько за счет их пролиферации, сколько за счет притока уже стимулированных антигеном клеток.

Красная пульпа селезенки

Красная пульпа селезенки состоит из ретикулярной ткани с расположенными в ней клеточными элементами крови, придающими ей красный цвет, и многочисленными кровеносными сосудами, главным образом синусоидного типа.

Часть красной пульпы, расположенная между синусами, называется *селезеночными,* или *пульпарными, тяжами* (chordae splenicae). Здесь по аналогии с мозговыми тяжами лимфатических узлов заканчивают свою дифференцировку и секретируют антитела плазмоциты, предшественники которых перемещаются сюда из белой пульпы. Строма заполнена В-, Т-лимфоцитами. В этих местах могут формироваться новые узелки. В красной пульпе задерживаются моноциты, которые дифференцируются в макрофаги.

Селезенка считается «кладбищем эритроцитов» в связи с тем, что обладает способностью понижать осмотическую устойчивость старых или поврежденных эритроцитов. Это приводит эритроциты к гибели. Такие эритроциты поглощаются макрофагами красной пульпы. В результате расщепления гемоглобина поглощенных макрофагами эритроцитов образуются и выделяются в кровоток билирубин и содержащий железо трансферрин. Билирубин переносится в печень, где войдет в состав желчи. Трансферрин из кровотока захватывается макрофагами костного мозга, которые снабжают железом вновь развивающиеся эритроциты.

В селезенке депонируется кровь и скапливаются тромбоциты. Старые тромбоциты подвергаются здесь разрушению.

Синусы красной пульпы, расположенные между селезеночными тяжами, представляют собой часть сложной сосудистой системы селезенки, в связи с чем их следует рассмотреть отдельно.

Васкуляризация. В ворота селезенки входит *селезеночная артерия,* которая разветвляется на *трабекулярные артерии.* Наружная оболочка артерий рыхло соединена с тканью трабекул (см. рис.216). Средняя оболочка четко заметна на любом срезе трабекулярной артерии благодаря мышечным пучкам, идущим в составе ее стенки по спирали. От трабекулярных артерий отходят пульпарные артерии. В наружной оболочке этих артерий много спирально расположенных эластических волокон, которые обеспечивают продольное растяжение и сокращение сосудов. Недалеко от трабекул в адвентиции пульпарных артерий появляются периартериальные *лимфатические влагалища* и *лимфатические узелки.*

Центральная артерия, проходящая через узелок (a. centralis lympho-

яние и облегчает выброс крови при сокращении гладких мышечных клеток селезенки. Между артериями и венами в капсуле селезенки, а также между пульпарными артериями встречаются анастомозы.

Иннервация. В селезенке имеются чувствительные нервные волокна (дендриты нейронов спинномозговых узлов) и постганглионарные симпатические нервные волокна из узлов солнечного сплетения. Миелиновые и безмиелиновые (адренергические) нервные волокна обнаружены в капсуле, трабекулах и сплетениях вокруг трабекулярных сосудов и артерий белой пульпы, а также в синусах селезенки. Нервные окончания в виде свободных концевых веточек располагаются в соединительной ткани, на гладких мышечных клетках трабекул и сосудов, в ретикулярной строме селезенки.

Возрастные изменения. В старческом возрасте в селезенке происходит атрофия белой и красной пульпы, вследствие чего ее трабекулярный аппарат вырисовывается более четко. Количество лимфатических узелков в селезенке и размеры их центров постепенно уменьшаются. Ретикулярные волокна белой и красной пульпы грубеют и становятся более извилистыми. У лиц старческого возраста наблюдаются узловатые утолщения волокон. Количество макрофагов и лимфоцитов в пульпе уменьшается, а число зернистых лейкоцитов и тучных клеток возрастает. У детей и лиц старческого возраста в селезенке обнаруживаются гигантские многоядерные клетки — мегакариоциты. Количество железосодержащего пигмента, отражающее процесс гибели эритроцитов, с возрастом в пульпе увеличивается, но располагается он главным образом внеклеточно.

Регенерация. Физиологическое обновление лимфоидных и стромальных клеток происходит в пределах самостоятельных стволовых дифферонов. Экспериментальные исследования на животных показали возможность восстановления селезенки после удаления 80—90 % ее объема (репаративная регенерация). Однако полного восстановления формы и размеров органа при этом, как правило, не наблюдается.

Лимфатические узлы

Лимфатические узлы (noduli limphatici) располагаются по ходу лимфатических сосудов, являются органами лимфоцитопоэза, иммунной защиты и депонирования протекающей лимфы.

В лимфатических узлах происходят антигензависимая пролиферация (клонирование) и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в эффекторные клетки, образование клеток памяти. Это округлые или овальные весьма многочисленные образования размером около 0,5—1 см. Обычно лимфатические узлы с одной стороны имеют вдавление (рис. 219, А,Б). В этом месте, называемом *воротами*, в узел входят артерии и нервы, а выходят вены и выносящие лимфатические сосуды. Сосуды, приносящие лимфу, входят с противоположной, выпуклой стороны узла. Благодаря такому расположению узла по ходу лимфатических сосудов он является не только кроветворным органом, но и своеобразным фильтром для оттекающей от тканей жидкости (лимфы) на пути в кровяное русло. Протекая через лимфатические узлы, лимфа очищается от инородных частиц и антигенов на 95—99 %, от избытка воды, белков, жиров, обогащается антителами и лимфоцитами.

Развитие. Лимфатические узлы впервые возникают в конце 2-го — начале 3-го месяца внутриутробного развития плода человека. Их образование связано с размножением и накоплением в определенной области вокруг кровеносных и лимфатических сосудов мезенхимных клеток. Разрастающиеся лимфатические щели в области закладки будущего узла сливаются и образуют так называемый *подкапсулярный* (краевой) *синус*. По периферии зачатка узла в то же время из мезенхимы формируются поверхностная капсула и отходящие от нее внутрь перегородки — *трабекулы*. От краевого синуса внутрь узла между трабекулами отходят многочисленные анастомозирующие между собой *вокругузелковые* и *мозговые синусы*. Эти синусы в свою очередь разделяют мезенхимную ткань, превращающуюся в ретикулярную, на овальные скопления и тяжи, которые заселяются кроветворными клетками, и на 16-й неделе образуют *лимфатические узелки* и *мозговые тяжи*. Одновременно появляются ретикулярные волокна. В-лимфоциты вселяются раньше Т-лимфоцитов, главным образом в центральные участки лимфатического узла (будущее *мозговое вещество*), а затем в самый поверхностный (в дальнейшем — *корковое вещество*) слой. Т-лимфоциты вселяются в *промежуточную зону* между корковым и мозговым веществом (Т-зона).

Начиная с 16-й недели развития в строме закладки лимфатического узла нарастает количество макрофагов.

Входящие в узел лимфатические сосуды становятся *приносящими сосудами,* а выходящие из ворот — *выносящими*.

В конце 5-го месяца эмбрионального развития лимфатические узлы приобретают черты дефинитивного кроветворного органа.

К концу эмбриогенеза в лимфатических узлах заканчивается формирование всех структур — коркового вещества с лимфоидными узелками, мозговых тяжей, синусов, Т- и В-зон.

Строение. Несмотря на многочисленность лимфатических узлов и вариации органного строения, они имеют общие принципы организации. Снаружи узел покрыт соединительнотканной *капсулой*, несколько утолщенной в области ворот. В капсуле много коллагеновых и мало эластических волокон. Кроме соединительнотканных элементов, в ней главным образом в области ворот располагаются отдельные пучки гладких мышечных клеток, особенно в узлах нижней половины туловища. Внутрь от капсулы через относительно правильные промежутки отходят тонкие соединительнотканные перегородки, или *трабекулы,* анастомозирующие между собой в глубоких частях узла. В совокупности они составляют примерно $^1/_4$ площади среза органа. На срезах узла, проведенных через его ворота, можно различить периферическое, более плотное *корковое вещество,* состоящее из *лимфатических* узелков, *паракортикальную* (диффузную) зону, а также центральное светлое *мозговое вещество*, образованное *мозговыми тяжами* и *синусами*. Большая часть кортикального слоя и мозговые тяжи составляют область заселения В-лимфоцитов (В-зона), а паракортикальная, тимусзависимая зона содержит преимущественно Т-лимфоциты (Т-зона).

Корковое вещество

Характерным структурным компонентом коркового вещества являются лимфатические узелки (noduli lymphatici). Они представляют собой округлые образования диаметром около 0,5—1 мм (рис. 220, А, Б).

Типичные свободные макрофаги преобразуют корпускулярный антиген в молекулярный и концентрируют его до количества, способного побудить к пролиферации и дифференцировке расположенные рядом В-лимфоциты при участии Т-хелперов. В результате этого образуются *клетки памяти* Т- и В-типа и *плазмобласты*. Активированные антигеном В-лимфоциты по мере размножения и созревания образуют В-зону, откуда мигрируют в мозговые тяжи, где превращаются в плазмоциты и продуцируют антитела. Клетки памяти с током лимфы или через посткапиллярные вены вступают в циркуляцию и будут созревать в эффекторные клетки после вторичной встречи с антигеном. Макрофаги светлых центров могут фагоцитировать также погибающие клетки, в результате чего в их цитоплазме обнаруживаются хромофильные остаточные тельца.

Отростчатые («дендритные») клетки реактивных центров являются разновидностью макрофагов, способных с помощью рецепторов цитолеммы к фиксации иммуноглобулинов, а через них и антигенов, вызвавших иммунный ответ организма. Накопленные на их поверхности антигены активируют и вовлекают в иммунную реакцию контактирующие с ними В-лимфоциты. Морфологически «дендритные» клетки характеризуются отростчатой формой, электронно-прозрачной цитоплазмой, бедной рибосомами, лизосомами и канальцами цитоплазматической сети. Полагают, что эти клетки характерны для В-зон лимфатических узелков. Длительная задержка антигенов на поверхности дендритных клеток и наличие клеток памяти обеспечивают более быстрый иммунный ответ при повторной встрече с тем же антигеном.

Строение лимфатических узелков может меняться в зависимости от физиологического состояния организма (рис.221). Различают 4 стадии, отражающие происходящие в них процессы. В I стадии — формирование центра размножения — в лимфатическом узелке имеется небольшой центр, состоящий преимущественно из малодифференцированных клеток лимфоцитопоэтического ряда. Некоторые из этих клеток могут быть в состоянии митотического деления. Во II стадии у лимфатических узелков центры крупнее и содержат большое количество митотически делящихся клеток лимфоцитопоэтического ряда (от 10 и более на срезе). Центральная часть узелка выглядит светлой. В III стадии вокруг светлых центров появляется корона из малых лимфоцитов. Уменьшаются число митотически делящихся клеток и количество молодых клеток лимфоцитопоэтического ряда. В IV стадии в центре узелка фигуры митозов и макрофаги единичны. Вокруг узелка корона из малых лимфоцитов состоит преимущественно из клеток В-памяти. Это стадия относительного покоя.

Возникновение и исчезновение центров происходит в течение 2—3 сут.

Лимфоидные узелки содержат преимущественно В-лимфоциты на разных стадиях антигензависимой дифференцировки. Антигены, попавшие в лимфатический узел с током лимфы, распространяются по синусам, достигают поверхностной зоны центров размножения, фагоцитируются макрофагами, частично переработанные фиксируются на их мембране и на мембране отростков дендритных клеток. В-лимфоциты также могут посредством своих рецепторов разносить антигенную информацию. Получив информацию об антигене, В-лимфоциты превращаются в иммунобласты, пролиферируют, часть клеток дифференцируется в *плазматические клетки,* другая становится *клетками памяти* (КП).

иды примембранных слоев способны сорбировать и сохранять антиген на цитоплазматических мембранах и индуцировать пролиферацию Т-лимфоцитов.

Полагают, что интердигитирующие клетки приносятся лимфой в лимфатический узел из кожи и являются потомками внутриэпидермальных макрофагов (клетки Лангерганса). На своей мембране они могут нести антигены, полученные в коже. Из лимфоцитов здесь преобладают Т-лимфоциты-хелперы. Эту зону называют тимусзависимой, поскольку после тимэктомии она запустевает из-за убыли Т-лимфоцитов.

В паракортикальной зоне происходят пролиферация Т-клеток и дифференцировка в эффекторные клетки (клетки-киллеры и др.). Посткапиллярные венулы паракортикальной зоны являются местом проникновения в лимфатический узел циркулирующих Т- и В-лимфоцитов. В некоторых случаях при разрастании паракортикальной зоны лимфатические узелки сливаются в плато.

Мозговое вещество

От узелков и паракортикальной зоны внутрь узла, в его мозговое вещество, отходят *мозговые тяжи* (chordae medullaria), анастомозирующие между собой. В основе их лежит ретикулярная ткань, в петлях которой находятся В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Здесь происходит созревание плазматических клеток. Большая часть иммуноглобулинов, образуемых здесь плазматическими клетками, относится к классу иммуноглобулинов G. Внутри мозговых тяжей проходят кровеносные сосуды и капилляры, содержащие поры в эндотелии. Снаружи тяжи, так же как и лимфатические узелки, покрыты эндотелиоподобными ретикулярными клетками, лежащими на пучках ретикулярных фибрилл и образующих стенку синусов.

Пространства, ограниченные капсулой и трабекулами с одной стороны и узелками и мозговыми тяжами — с другой, называются *синусами,* являющимися как бы продолжением приносящих лимфатических сосудов. Различают *подкапсульный,* или *краевой,* синус (sinus subcapsularis), располагающийся между капсулой и узелками, *вокругузелковые синусы* (sinus corticalis perinodularis), проходящие между узелками и трабекулами, *мозговые синусы* (sinus medullaris), ограниченные трабекулами и мозговыми тяжами.

Наружные клетки подкапсульного синуса, прилежащие к капсуле узла, расположены на базальной мембране. По строению и функции они близки к эндотелиальным клеткам, выстилающим приносящие лимфатические сосуды. Среди этих клеток встречаются фагоцитирующие — макрофаги. Внутренние эндотелиоподобные ретикулярные клетки, покрывающие лимфатические узелки коркового вещества, не имеют базальной мембраны, а лежат на пластинке ретикулярных фибрилл. Между клетками обнаруживаются щели, через которые в просвет синуса проникают лимфоциты. Клетки, выстилающие все остальные синусы, имеют аналогичное строение.

Мозговые тяжи вместе с окружающими их трабекулами и синусами образуют *мозговое вещество* (medulla).

По синусам коркового и мозгового вещества протекает лимфа. При этом она обогащается лимфоцитами, которые поступают в нее в большем или

меньшем количестве из узелков, паракортикальной зоны и мозговых тяжей. Среди свободных клеточных элементов в синусах при различных состояниях организма можно обнаружить лимфоциты, плазмоциты, свободные макрофаги; встречаются единичные зернистые лейкоциты и эритроциты. Синусы выполняют роль защитных фильтров, в которых благодаря наличию фагоцитирующих клеток задерживается большая часть попадающих в лимфатические узлы антигенов.

Лимфатические узлы очень чувствительны к различным внешним и внутренним факторам. Например, под действием ионизирующей радиации быстро погибают лимфоциты в лимфатических узелках, в мозговых тяжах. При недостаточной функции гормонов коры надпочечников, наоборот, происходит разрастание лимфоидной ткани во всех органах (status thymicolymphaticus).

Васкуляризация. Кровеносные сосуды проникают в лимфатические узлы через их ворота. После вхождения в узел одна часть *артерий* распадается на капилляры в капсуле и трабекулах, другая заканчивается в узелках, паракортикальной зоне и мозговых тяжах. Некоторые артерии проходят сквозь узел не разветвляясь (транзитные артерии).

В узелках различают две *гемокапиллярные сети — поверхностную* и *глубокую*. От гемокапилляров начинается венозная система узла, которая совершает обратный ход, преимущественно отдельно от артерий. Эндотелий *посткапиллярных венул* более высокий, чем в обычных капиллярах, а между эндотелиальными клетками имеются поры. Особенности строения эндотелия играют определенную роль в процессах рециркуляции лимфоцитов из кровотока в узел и обратно. В обычных физиологических условиях кровь из сосудов не изливается в его синусы. Однако при воспалительных процессах в синусах регионарных лимфатических узлов часто обнаруживаются эритроциты.

Иннервация. Лимфатические узлы имеют афферентную и эфферентную адренергическую и холинергическую иннервацию. В подходящих к органу нервах, а также в капсуле обнаружены интрамуральные нервные узлы. Рецепторный аппарат хорошо выражен во всех макромикроскопических структурах: капсуле, трабекулах, сосудах, корковом и мозговом веществе. Имеются свободные и несвободные нервные окончания. Внутри узелков нервные окончания не обнаружены.

Возрастные изменения. В течение первых 3 лет после рождения у ребенка происходит окончательное формирование лимфатических узлов. На протяжении 1-го года жизни появляются центры размножения в лимфатических узелках, увеличивается число В-лимфоцитов и плазматических клеток. В возрасте от 4 до 6 лет продолжается новообразование узелков, мозговых тяжей, трабекул. Дифференцировка структур лимфатического узла в основном заканчивается к 12 годам.

С периода полового созревания начинается возрастная инволюция, которая выражается в утолщении соединительнотканных перегородок, увеличении количества жировых клеток, уменьшении коркового и увеличении мозгового вещества, уменьшении числа лимфоидных узелков в коре с центрами размножения.

В старческом возрасте центры размножения исчезают, капсула узлов утолщается, количество трабекул возрастает, фагоцитарная активность макрофагов постепенно ослабевает. Некоторые узлы могут подвергаться атрофии и замещаться жировой тканью.

Регенерация. Регенерация лимфатических узлов (частичная или полная) возможна лишь при сохранении приносящих и выносящих лимфатических сосудов и прилежащей к узлу соединительной ткани. В случае частичной резекции лимфатического узла репаративная регенерация его происходит через 2—3 нед после повреждения. Восстановление начинается с пролиферации клеток ретикулярной ткани, затем появляются очаги лимфоидного кроветворения и образуются узелки. При полном удалении лимфатического узла, но при сохранении лимфатических сосудов регенерация этого органа начинается с появления большого количества очагов лимфоидного кроветворения, которые возникают из стволовых кроветворных клеток. При этом приносящие и выносящие лимфатические сосуды анастомозируют между собой в области лимфоидного очага.

В результате дальнейших преобразований анастомозы сосудов оказываются погруженными внутрь лимфоидного очага и превращаются в синусы узла.

Гемолимфатические узлы

Кроме обычных лимфатических узлов, у жвачных и некоторых других млекопитающих встречаются *гемолимфатические узлы* (nodus lymphaticus haemalis), синусы которых содержат кровь. У человека такие узлы бывают редко. Обычно они располагаются в околопочечной клетчатке вдоль почечных артерий или по ходу брюшной аорты, реже — в заднем средостении.

Развитие. Развитие гемолимфатических узлов весьма сходно с развитием обычных лимфатических узлов, но гемолимфатические узлы относительно долго сохраняют способность к миелопоэзу (до рождения, а иногда и в течение нескольких лет в постнатальном периоде).

Строение. По величине гемолимфатические узлы, как правило, значительно меньше лимфатических. Снаружи они покрыты соединительнотканной *капсулой*, нередко содержащей пучки гладких мышечных клеток (рис.222). *Корковое вещество* меньшего объема, лимфатических узелков немного; *мозговые тяжи* тоньше и малочисленнее. *Синусы* гемолимфатических узлов, особенно мозговые, бывают относительно широкими. Благодаря значительной примеси крови синусы не всегда легко отличаются от вен, проходящих в мозговых тяжах. Критерием служат ретикулярные клетки и ретикулярные волокна в просвете сосудов. Вопрос о наличии соустьев между лимфатическими сосудами и венами гемолимфатических узлов остается спорным.

Гемолимфатические узлы вырабатывают форменные элементы крови не только лимфоидного, но и миелоидного ряда.

Возрастные изменения. С возрастом гемолимфатические узлы подвергаются инволюции. Корковое и мозговое вещества замещаются жировой тканью или прорастают рыхлой волокнистой соединительной тканью.

У эмбрионов и в раннем постнатальном периоде в гемолимфатических узлах, кроме клеток лимфоидного ряда, составляющих большинство клеточных элементов, обнаруживаются *промиелоциты, миелоциты* и *метамиелоциты,* особенно эозинофильные, *проэритробласты, нормоциты* и даже *мегакариоциты.* Кровь, находящаяся в синусах, частично вымывается лим-

фой, частично подвергается разрушению: эритроциты и их фрагменты фагоцитируются макрофагами, в цитоплазме которых всегда обнаруживается железосодержащий пигмент — гемосидерин. Истинные гемолимфатические узлы важно отличать от ложных, которые могут образовываться в результате всасывания крови лимфатическими сосудами из различных очагов кровоизлияний, в связи с чем она обнаруживается в краевом синусе и приносящих лимфатических сосудах. В отличие от добавочных селезенок гемолимфатические узлы имеют приносящие лимфатические сосуды, а в просвете синусов встречаются ретикулярные клетки. Кроме того, в добавочных селезенках находятся специфические для селезенки структуры (центральные артерии фолликулов, артериальные гильзы, венозные синусы), чего нет в гемолимфатических узлах.

Единая иммунная система слизистых оболочек

Эта система представлена скоплениями лимфоцитов в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, бронхов, мочеполовых путей, выводных протоков молочных и слюнных желез. Лимфоциты могут формировать одиночные или групповые лимфоидные узелки (миндалины, червеобразный отросток, групповые лимфатические узелки или пейеровы бляшки кишки). Лимфатические узелки осуществляют локальную иммунную защиту названных органов.

Общими для всех этих участков являются расположение лимфоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани оболочек, покрытых эпителием, образование антител, относящихся к IgA, в образовании которых участвуют как стимулированные антигенами В-лимфоциты и их потомки плазматические клетки, так и эпителиоциты оболочек, вырабатывающие секреторный компонент IgA. Сборка молекулы иммуноглобулина происходит в слизи на поверхности эпителиоцитов, где они обеспечивают местную антибактериальную и противовирусную защиту. Располагающиеся в узелках Т-лимфоциты осуществляют реакции клеточного иммунитета и регулируют деятельность В-лимфоцитов.

Глава XV

ИММУННАЯ СИСТЕМА И КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Общая характеристика. Определение понятий

Иммунная система объединяет органы и ткани, в которых происходит образование и взаимодействие клеток — иммуноцитов, выполняющих функцию распознавания генетически чужеродных субстанций (антигенов) и осуществляющих специфическую реакцию.

Иммунитет — это защита организма от всего генетически чужеродного — микробов, вирусов, от чужих клеток или генетически измененных собственных клеток.

Иммунная система обеспечивает поддержание генетической целостности и постоянства внутренней среды организма, выполняя функцию распознавания «своего» и «чужого». В организме взрослого человека она представлена *красным костным мозгом* — источником стволовых клеток для иммуноцитов, *центральным органом лимфоцитопоэза* (тимус), *периферическими органами лимфоцитопоэза* (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани в органах), *лимфоцитами* крови и лимфы, а также популяциями лимфоцитов и плазмоцитов, проникающими во все соединительные и эпителиальные ткани. Все органы иммунной системы функционируют как единое целое благодаря нейрогуморальным механизмам регуляции, а также постоянно совершающимся процессам миграции и рециркуляции клеток по кровеносной и лимфатической системам.

Главными клетками, осуществляющими контроль и иммунологическую защиту в организме, являются *лимфоциты,* а также *плазматические клетки* и *макрофаги.*

Постоянно перемещающиеся лимфоциты осуществляют «иммунный надзор». Они способны «узнавать» чужие макромолекулы бактерий и клеток различных тканей многоклеточных организмов и осуществлять специфическую защитную реакцию.

Для понимания роли отдельных клеток в иммунологических реакциях необходимо прежде всего дать определение некоторым понятиям иммунитета.

Антигены — это сложные органические вещества, способные при поступлении в организм человека и животных вызывать специфический иммунный ответ. Свойствами антигенов обладают бактерии, вирусы, паразиты, чужеродные клетки и ткани, мутационно изменившиеся собственные клетки тела (например, раковые), продукты жизнедеятельности чужеродных клеток — белки, полисахариды, полипептиды, а также искусственные высокополимерные соединения.

Антитела — это сложные белки, синтезируемые В-лимфоцитами и плазмоцитами, способные специфически соединяться с соответствующими антигенами (например, с бактериальными) и обезвреживать их. Обнаружение антител в глобулиновой фракции белков крови обусловило их название — иммуноглобулины (Ig). Выявлено несколько классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

Молекула антитела имеет форму Y и состоит из четырех полипептидных цепей — двух идентичных *тяжелых цепей — Н-цепей* (heavy chains) и параллельно расположенных двух идентичных *легких цепей — L-цепей* (англ. light chains), соединенных дисульфидными (S—S) мостиками (рис. 223). Каждая Н- и L-цепь иммуноглобулиновой молекулы имеет *вариабельные области* V (variable), располагающиеся на обоих ветвях Н- и L-цепей, и *постоянные области* С (constant). В вариабельных областях находятся *антигенсвязывающие участки* — два *Fab-фрагмента* (fragment antigen bilding) — места

Таблица 3. **Характеристика иммуноглобулинов**

Субкласс	Содержание Ig в сыворотке, %	Функция
IgG	75 %	Циркулирующее антитело в крови и лимфе. Fc-фрагмент распознается рецепторами клеток (макрофаги и др.). Соединяется с антигенами и активизирует систему комплемента (опсонизация) и лизис клеток. Способен проходить через плаценту и из плазмы крови в тканевую жидкость (здесь ~ 48 %). Период полужизни 21 сут. Содержание повышается при инфекциях, снижается при недостатке гуморального иммунитета
IgA	15 %	Преобладает в секретах желез (пот, слезы, слизь, молоко, вагинальный и простатический секреты), в слизистых оболочках (IgA:IgG=20:1), в лимфатических узлах и селезенке (IgA:IgG=1:3). Имеется секреторный IgA (полимер). Его полипептидные димеры связываются поверхностным протеином эпителиоцитов (секреторный компонент) и транспортируются через клетку (противостоит действию кишечных протеаз). Период полужизни — 5—8 сут. Уровень IgA в крови повышается при респираторных и кишечных заболеваниях. Это первая линия противомикробной защиты
IgM	10 %	Экспрессируется на поверхности В-клеток (маркер), секретируется плазмоцитами. Мощный активатор каскада комплемента. Не проходит через плаценту (его появление свидетельствует о внутриматочной инфекции)
IgD	0,2 %	Маркер В-лимфоцитов, опосредует дифференцировку В-клеток. Не проходит через плаценту. Не связывает комплемент. Период полужизни — 2,8 сут
IgE	Следы	Активируют тучные клетки (ТК) и базофилы в аллергических реакциях. IgE связывается с Fc-рецептором ТК. Синтезирует IgE — при действии аллергенов (пыльца растений, пчелиный яд и др.). При вторичном воздействии аллергена IgE, связанный с ТК, «распознает» аллерген и вызывает немедленную дегрануляцию ТК, выделение гистамина. (Местно — приступ астмы, отек, сыпь; системно — анафилактический шок.). Не связывает комплемента. Не проходит через плаценту. Связывается с аллогенными тканями. Плазмоциты с IgE находятся в бронхиальных и перитонеальных лимфатических узлах, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, немного в селезенке. Период полужизни — 2,3 сут

нотрансплантация) приводит обычно к ее отторжению. Эксперименты по пересадке кожи между разными линиями мышей показали, что отторжение трансплантата обусловлено иммунной реакцией на чужеродные антигены, находящиеся на поверхности его клеток. Позднее было показано, что в этих реакциях участвуют Т-клетки. Реакции направлены против генетически «чу-

жеродных» вариантов гликопротеинов клеточной поверхности, получивших название молекул гистосовместимости (т.е. совместимости тканей).

Главные молекулы гистосовместимости — семейство гликопротеинов, кодируемое генами, составляющими главный комплекс гистосовместимости (МНС — major histocompatibility complex). В пределах МНС локализованы гены, контролирующие главные трансплантационные антигены и гены, определяющие интенсивность иммунного ответа на тот или иной конкретный антиген, так называемые Ir-гены (immune response). Молекулы МНС имеются на поверхности клеток всех высших позвоночных. Впервые они были найдены у мышей и названы антигенами H2 (histocompatibility-2). У человека они носят название HLA (human leucocyte-associated), так как были первоначально обнаружены на лейкоцитах.

Существует два основных класса молекул МНС, каждый из которых представляет собой набор гликопротеинов клеточной поверхности. Молекулы МНС класса I экспрессируются практически на всех клетках, молекулы класса II — на клетках, участвующих в иммунных ответах (лимфоцитах, макрофагах). Молекулы класса I узнаются цитотоксическими Т-клетками, которые должны взаимодействовать с любой клеткой организма, оказавшейся зараженной вирусом, тогда как молекулы класса II узнаются Т-хелперами (Тх), которые взаимодействуют в основном с другими клетками, участвующими в иммунных ответах, такими как В-лимфоциты и макрофаги (антигенпредставляющие клетки).

Согласно клонально-селекционной теории иммунитета, в организме существуют многочисленные группы (*клоны*) лимфоцитов, генетически запрограммированные реагировать на один или несколько антигенов. Поэтому каждый конкретный антиген оказывает избирательное действие, стимулируя только те лимфоциты, которые имеют сродство к его поверхностным детерминантам.

При первой встрече с антигеном (первичный ответ) лимфоциты стимулируются и подвергаются трансформации в бластные формы, которые способны к пролиферации и дифференцировке в иммуноциты. В результате пролиферации увеличивается число лимфоцитов соответствующего клона, «узнавших» антиген. Дифференцировка приводит к появлению двух типов клеток — эффекторных и клеток памяти. Эффекторные клетки непосредственно участвуют в ликвидации или обезвреживании чужеродного материала. К эффекторным клеткам относятся *активированные лимфоциты* и *плазматические клетки.* Клетки памяти — это лимфоциты, возвращающиеся в неактивное состояние, но несущие информацию (память) о встрече с конкретным антигеном. При повторном введении данного антигена они способны обеспечивать быстрый иммунный ответ большей интенсивности (вторичный ответ) вследствие усиленной пролиферации лимфоцитов и образования иммуноцитов.

В зависимости от механизма уничтожения антигена различают клеточный иммунитет и гуморальный иммунитет.

При клеточном иммунитете эффекторными клетками являются *цитотоксические Т-лимфоциты,* или *лимфоциты-киллеры* (убийцы), которые непосредственно участвуют в уничтожении чужеродных клеток других органов или патологических собственных (например, опухолевых) клеток и выделяют литические вещества. Такая реакция лежит в основе отторжения

чужеродных тканей в условиях трансплантации или при действии на кожу химических (сенсибилизирующих) веществ, вызывающих повышенную чувствительность (гиперчувствительность замедленного типа) и др.

При гуморальном иммунитете эффекторными клетками являются *плазматические клетки,* которые синтезируют и выделяют в кровь антитела.

Характеристика иммунокомпетентных клеток

Основными клетками, осуществляющими иммунные реакции, являются Т- и В-лимфоциты (и их производные плазмоциты), макрофаги, а также ряд взаимодействующих с ними клеток (тучные клетки, эозинофилы и др.).

Лимфоциты

Популяция лимфоцитов функционально неоднородна. Различают три основных вида лимфоцитов: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и так называемые нулевые лимфоциты (0-клетки). Лимфоциты развиваются из недифференцированных лимфоидных костномозговых предшественников и при дифференцировке получают функциональные и морфологические признаки (наличие маркеров, поверхностных рецепторов), выявляемые иммунологическими методами. 0-лимфоциты (нулевые) лишены поверхностных маркеров и рассматриваются как резервная популяция недифференцированных лимфоцитов.

Т-лимфоциты — самая многочисленная популяция лимфоцитов, составляющая 70—90 % лимфоцитов крови. Они дифференцируются в вилочковой железе — тимусе (отсюда их название), поступают в кровь и лимфу и заселяют Т-зоны в периферических органах иммунной системы — лимфатических узлах (глубокая часть коркового вещества), селезенке (периартериальные влагалища лимфоидных узелков), в одиночных и множественных фолликулах различных органов, в которых под влиянием антигенов образуются Т-иммуноциты (эффекторные) и Т-клетки памяти. Для Т-лимфоцитов характерно наличие на плазмолемме особых рецепторов, способных специфически распознавать и связывать антигены. Эти рецепторы являются продуктами генов иммунного ответа [Ir(immune response)-гены]. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный иммунитет, участвуют в регуляции гуморального иммунитета, осуществляют продукцию цитокинов при действии антигенов. В популяции Т-лимфоцитов различают несколько функциональных групп клеток: цитотоксические лимфоциты (Тц), или Т-киллеры (Тк), Т-хелперы (Тх), Т-супрессоры (Тс). Тк участвуют в реакциях клеточного иммунитета, обеспечивая разрушение (лизис) чужеродных клеток и собственных измененных клеток (например, опухолевых клеток). Рецепторы позволяют им распознавать белки вирусов и опухолевых клеток на их поверхности. При этом активизация Тц (киллеров) происходит под влиянием антигенов гистосовместимости на поверхности чужеродных клеток.

Кроме того, Т-лимфоциты участвуют в регуляции гуморального иммунитета с помощью Тх и Тс. Тх стимулируют дифференцировку В-

лимфоцитов, образование из них плазмоцитов и продукцию иммуноглобулинов (Ig). Тх имеют поверхностные рецепторы, которые связываются с белками на плазмолемме В-клеток и макрофагов, стимулируя Тх и макрофаги к пролиферации, продукции интерлейкинов (пептидных гормонов), а В-клетки — к продукции антител.

Таким образом, главной функцией Тх является распознавание чужеродных антигенов (представляемых макрофагами), секреция интерлейкинов, стимулирующих В-лимфоциты и другие клетки для участия в иммунных реакциях.

Снижение в крови числа Тх ведет к ослаблению защитных реакций организма (эти лица более подвержены инфекциям). Отмечено резкое снижение числа Тх у лиц, инфицированных вирусом СПИДа[1].

Тс способны ингибировать активность Тх, В-лимфоцитов и плазмоцитов. Они участвуют в аллергических реакциях, реакциях гиперчувствительности. Тс подавляют дифференцировку В-лимфоцитов.

Одной из основных функций Т-лимфоцитов является продукция *цитокинов*, которые оказывают стимулирующее или тормозящее влияние на клетки, участвующие в иммунном ответе (хемотаксические факторы, макрофаги ингибирующий фактор — МИФ, неспецифические цитотоксические вещества и др.).

Натуральные киллеры. Среди лимфоцитов в крови, кроме вышеописанных Тц, выполняющих функцию киллеров, имеются так называемые натуральные киллеры (Нк), которые также участвуют в клеточном иммунитете. Они образуют *первую линию защиты* против чужеродных клеток, действуют немедленно, быстро разрушая клетки. Нк в собственном организме разрушают опухолевые клетки и клетки, инфицированные вирусом. Тц образуют *вторую линию защиты*, так как для их развития из неактивных Т-лимфоцитов требуется время, поэтому они вступают в действие позже Нк. Нк — это большие лимфоциты диаметром 12—15 мкм, имеют дольчатое ядро и азурофильные гранулы (лизосомы) в цитоплазме.

В-лимфоциты являются основными клетками, участвующими в гуморальном иммунитете. У человека они образуются из СКК красного костного мозга, затем поступают в кровь и далее заселяют В-зоны периферических лимфоидных органов — селезенки, лимфатических узлов, лимфоидные фолликулы многих внутренних органов. В крови их содержится 10—30 % от всей популяции лимфоцитов.

Для В-лимфоцитов характерно наличие на плазмолемме поверхностных иммуноглобулиновых рецепторов (SIg или mIg) для антигенов. Каждая В-клетка содержит 50 000—150 000 антигенспецифических молекул SIg. В популяции В-лимфоцитов находятся клетки с различными SIg: большинство ($^2/_3$) содержат IgM, меньшее число ($^1/_3$) — IgG и около 1—5 % — IgA, IgD, IgE. В плазмолемме В-лимфоцитов имеются также рецепторы для комплемента (C_3) и Fc-рецепторы.

При действии антигена В-лимфоциты в периферических лимфоидных органах активизируются, пролиферируют, дифференцируются в плазмоциты, активно синтезирующие антитела различных классов, которые поступают в кровь, лимфу и тканевую жидкость.

---

[1] СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

Развитие Т- и В-лимфоцитов

Родоначальником всех клеток иммунной системы является кроветворная стволовая клетка (СКК). СКК локализуются в эмбриональном периоде в желточном мешке, печени, селезенке. В более поздний период эмбриогенеза они появляются в костном мозге и продолжают пролиферировать в постнатальной жизни (рис.224). Из СКК в костном мозге образуется клетка—предшественник лимфопоэза (лимфоидная мультипотентная родоначальная клетка), которая генерирует два типа клеток: пре-Т-клетки (предшественники Т-клеток) и пре-В-клетки (предшественники В-клеток) (рис.225).

Дифференцировка Т-лимфоцитов

Пре-Т-клетки мигрируют из костного мозга через кровь в центральный орган иммунной системы — вилочковую железу (тимус). Еще в период эмбрионального развития в вилочковой железе создается микроокружение, имеющее значение для дифференцировки Т-лимфоцитов. В формировании микроокружения особая роль отводится ретикулоэпителиальным клеткам этой железы, способным к продукции ряда биологически активных веществ (рис.226, А, Б). Мигрирующие в вилочковую железу пре-Т-клетки приобретают способность реагировать на стимулы микроокружения. Пре-Т-клетки в вилочковой железе пролиферируют, трансформируются в Т-лимфоциты, несущие характерные мембранные антигены ($CD4^+$, $CD8^+$). Т-лимфоциты генерируют и «поставляют» в кровообращение и в тимусзависимые зоны периферических лимфоидных органов 3 типа лимфоцитов: Тц, Тх и Тс. Мигрирующие из вилочковой железы «девственные» Т-лимфоциты (виргильные Т-лимфоциты) являются короткоживущими. Специфическое взаимодействие с антигеном в периферических лимфоидных органах служит началом процессов их пролиферации и дифференцировки в зрелые и долгоживущие клетки (Т-эффекторные и Т-клетки памяти), составляющие большую часть рециркулирующих Т-лимфоцитов.

Из вилочковой железы мигрируют не все клетки. Часть Т-лимфоцитов погибает. Существует мнение, что причиной их гибели служит присоединение антигена к антигенспецифическому рецептору. В вилочковой железе нет чужеродных антигенов, поэтому данный механизм может служить для удаления Т-лимфоцитов, способных реагировать с собственными структурами организма, т.е. выполнять функцию защиты от аутоиммунных реакций. Гибель части лимфоцитов является генетически запрограммированной (апоптоз).

Дифференцировочные антигены Т-клеток. В процессе дифференцировки лимфоцитов на их поверхности появляются специфические мембранные молекулы гликопротеидов. Такие молекулы (антигены) можно обнаружить с помощью специфических моноклональных антител. Получены моноклональные антитела, которые реагируют лишь с одним антигеном клеточной мембраны. С помощью набора моноклональных антител можно идентифицировать субпопуляции лимфоцитов. Имеются наборы антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека. Антитела составляют относительно немного групп (или «кластеров»), каждая из которых узнает один-единственный белок клеточной поверхности. Создана номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека, выявляемых моноклональными антителами. Эта CD-номенклатура (CD — cluster of

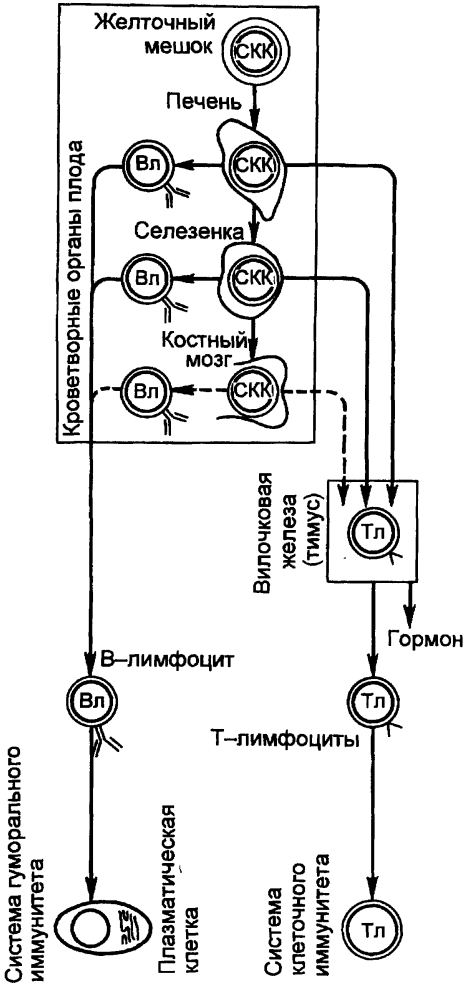
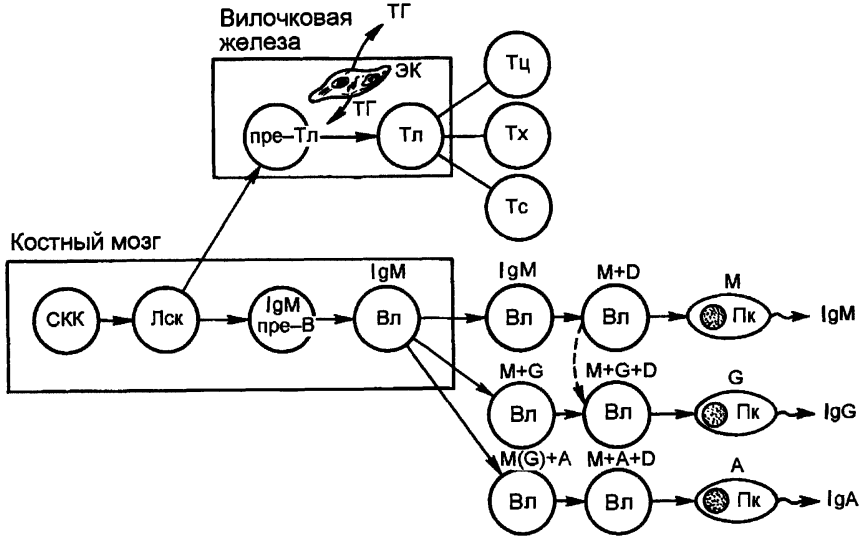


Рис. 224. Развитие иммунокомпетентных клеток (схема по М.Куперу и А.Лоутону с изменением).

Рис. 225. Развитие Т- и В-лимфоцитов (схема по Р.В.Петрову с изменением).

СКК — стволовая клетка крови; Лск — лимфоидная стволовая клетка; пре-В — клетка-предшественница В-лимфоцитов с внутриклеточным IgM; Вл — В-лимфоцит с поверхностным IgM; M, G, D, A — поверхностные иммуноглобулины на дифференцирующихся В-лимфоцитах и плазматических клетках; Пк — плазматические клетки; IgM, IgG, IgA — иммуноглобулины, секретируемые плазмоцитами; пре-Т — клетка-предшественница Т-лимфоцитов; Тл — Т-лимфоциты; ТГ — тимические гормоны; ЭК — эпителиальная клетка (ретикулоэпителиоцит); Тц — цитотоксический Т-лимфоцит; Тх — Т-хелпер; Тс — Т-супрессор.



differentiation — кластер дифференцировки) базируется на группах моноклональных антител, реагирующих с одними и теми же дифференцировочными антигенами.

Получены многоклональные антитела к ряду дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов человека. При определении общей популяции Т-клеток могут быть использованы моноклональные антитела специфичностей CD (CD2, CD3, CD5, CD6, CD7).

Известны дифференцировочные антигены Т-клеток, которые характерны либо для определенных стадий онтогенеза, либо для различающихся по функциональной активности субпопуляций. Так, CD1 — маркер ранней фазы созревания Т-клеток в вилочковой железе. В процессе дифференцировки тимоцитов на их поверхности экспрессируются одновременно маркеры CD4 и CD8. Однако в последующем маркер CD4 исчезает с части клеток и сохраняется только на субпопуляции, переставшей экспрессировать антиген CD8. Зрелые $CD4^+$ клетки являются Тх. Антиген CD8 экспрессируется примерно на $^1/_3$ периферических Т-клеток, которые созревают из $CD4^+$/$CD8^+$ Т-лимфоцитов. Субпопуляция $CD8^+$ Т-клеток включает цитотоксические и супрессорные Т-лимфоциты. Антитела к гликопротеинам CD4 и CD8 широко используются для того, чтобы различать и разделять Т-клетки соответственно на Тх и Тц.

Кроме дифференцировочных антигенов, известны специфические маркеры Т-лимфоцитов.

Т-клеточные рецепторы для антигенов представляют собой антителоподобные гетеродимеры, состоящие из полипептидных α- и β-цепей. Каждая из цепей имеет длину в 280 аминокислот, бóльшая внеклеточная часть каждой цепи свернута в два Ig-подобных домена: один вариабельный (V) и один константный (C). Антителоподобный гетеродимер кодируется генами, которые собираются из нескольких генных сегментов в процессе развития Т-клеток в вилочковой железе.

Дифференцировка В-лимфоцитов

Предшественники В-клеток (пре-В-клетки) развиваются в дальнейшем у птиц в фабрициевой сумке (bursa), откуда произошло название В-лимфоциты (рис. 227), у человека и млекопитающих — в костном мозге.

Сумка Фабрициуса (bursa Fabricii) — центральный орган иммунопоэза у птиц, где происходит развитие В-лимфоцитов, находится в области клоаки. Для ее микроскопического строения характерно наличие многочисленных складок, покрытых эпителием, в которых расположены лимфоидные узелки, ограниченные мембраной (см. рис. 227, А, Б). В узелках содержатся эпителиоциты и лимфоциты на различных стадиях дифференцировки. В период эмбриогенеза в центре фолликула формируется мозговая зона, а на периферии (снаружи от мембраны) — корковая зона, в которую, вероятно, мигрируют лимфоциты из мозговой зоны. В связи с тем что в сумке Фабрициуса у птиц образуются исключительно В-лимфоциты, она является удобным объектом для изучения строения и иммунологических характеристик этого вида лимфоцитов. Для ультрамикроскопического строения В-лимфоцитов характерно наличие в цитоплазме групп рибосом в виде розеток (см. рис. 227, Б). Эти клетки имеют более крупные ядра и менее плотный хроматин, чем у Т-лимфоцитов, в связи с увеличением содержания эухроматина.

Пре-В-клетки синтезируют внутриклеточный цитоплазматический IgM, но не имеют поверхностных иммуноглобулиновых рецепторов (см. рис. 225). Костномозговые виргильные В-лимфоциты имеют IgM-рецепторы на своей поверхности. Зрелые В-лимфоциты несут на своей поверхности иммуноглобулиновые рецепторы различных классов — IgM, IgG и др.

Дифференцированные В-лимфоциты поступают в периферические лимфоидные органы, где при действии антигенов происходят пролиферация и дальнейшая специализация В-лимфоцитов с образованием плазмоцитов и В-клеток памяти (ВП).

В ходе своего развития многие В-клетки переключаются с выработки антител одного класса на выработку антител других классов (см. рис.225). Этот процесс называется переключением класса. Все В-клетки начинают свою деятельность по синтезу антител с выработки молекул IgM, которые встраиваются в плазматическую мембрану и служат рецепторами для антигена. Затем, еще до взаимодействия с антигеном, большая часть В-клеток переходит к одновременному синтезу молекул IgM и IgD. Когда виргильная В-клетка переходит от выработки одного лишь мембраносвязанного IgM к одновременному синтезу мембраносвязанных IgM и IgD, переключение происходит, вероятно, благодаря изменению процессинга РНК.

При стимуляции антигеном некоторые из этих клеток активируются и начинают выделять антитела IgM, преобладающие в первичном гуморальном ответе.

Другие стимулированные антигеном клетки переключаются на выработку антител классов IgG, IgE или IgA; В-клетки памяти несут эти антитела на своей поверхности, а активные В-клетки их секретируют. Молекулы IgG, IgE и IgA в совокупности называются антителами вторичных классов, так как они, по-видимому, образуются только после антигенной стимуляции и преобладают во вторичных гуморальных ответах.

При помощи моноклональных антител удалось выявить определенные дифференцировочные антигены, которые еще до появления цитоплазматических μ-цепей позволяют отнести несущий их лимфоцит к В-клеточной линии. Так, антиген CD19 является самым ранним маркером, позволяющим отнести лимфоцит к В-клеточному ряду. Он присутствует на пре-В-клетках в костном мозге, на всех периферических В-клетках.

Антиген, выявляемый моноклональными антителами группы CD20, специфичен для В-лимфоцитов и характеризует более поздние стадии дифференцировки.

На гистологических срезах антиген CD20 выявляется на В-клетках герминативных центров лимфоидных узелков, в корковом веществе лимфатических узлов. В-лимфоциты несут также ряд других (например, CD24, CD37) маркеров.

Различают антигеннезависимую и антигензависимую дифференцировку и специализацию В- и Т-лимфоцитов.

Антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка генетически запрограммированы на образование клеток, способных давать специфический тип иммунного ответа при встрече с конкретным антигеном благодаря появлению на плазмолемме лимфоцитов особых «рецепторов». Она совершается в центральных органах иммунитета (тимус, костный мозг или фабрициева сумка у птиц) под влиянием специфических факторов, вырабаты-

Взаимодействия клеток в иммунном ответе

Клеточный иммунный ответ формируется при трансплантации органов и тканей, инфицировании вирусами, злокачественном опухолевом росте. В клеточном иммунитете участвует Тц (Тк), реагирующий с антигеном в комплексе с гликопротеинами МНС I класса в плазматической мембране клетки-мишени. Цитотоксическая Т-клетка убивает клетку, инфицированную вирусом, в том случае, если она узнает с помощью своих рецепторов фрагменты вирусных белков, связанные с молекулами МНС класса I на поверхности зараженной клетки. Связывание Тц с мишенями ведет к высвобождению цитотоксическими клетками порообразующих белков, называемых перфоринами, которые полимеризуются в плазматической мембране клетки-мишени, превращаясь в трансмембранные каналы. Как полагают, эти каналы делают мембрану проницаемой, что способствует гибели клетки.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивают макрофаги (антигенпрезентирующие клетки), Тх и В-лимфоциты.

Попавший в организм антиген поглощается макрофагом. Макрофаг расщепляет его на фрагменты, которые в комплексе с молекулами МНС класса II появляются на поверхности клетки. Такая обработка антигена макрофагом называется процессированием антигена.

Для дальнейшего развития иммунного ответа на антиген необходимо участие Тх. Но прежде Тх должны быть активированы сами. Эта активация происходит тогда, когда антиген, обработанный макрофагом, распознается Тх. «Узнавание» Тх-клеткой комплекса «антиген + молекула МНС II класса» на поверхности макрофага (т.е. специфичное взаимодействие рецептора этого Т-лимфоцита со своим лигандом) стимулирует секрецию интерлейкина-1 (ИЛ-1) макрофагом. Под воздействием ИЛ-1 активизируются синтез и секреция ИЛ-2 Тх-клеткой. Выделение Тх-клеткой ИЛ-2 стимулирует ее пролиферацию. Такой процесс может быть расценен как аутокринная стимуляция, так как клетка реагирует на тот агент, который сама синтезирует и секретирует. Увеличение численности Тх необходимо для реализации оптимального иммунного ответа. Тх активируют В-клетки путем секреции ИЛ-2.

Активация В-лимфоцита происходит также при прямом взаимодействии антигена с иммуноглобулиновым рецептором В-клетки. В-лимфоцит сам процессирует антиген и представляет его фрагмент в комплексе с молекулой МНС II класса на клеточной поверхности. Этот комплекс узнает уже задействованный в иммунной реакции Тх. Узнавание рецептором Тх-клетки комплекса «АГ + молекула МНС II класса» на поверхности В-лимфоцита приводит к секреции Тх-клеткой интерлейкинов — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, γ-ИФН (γ-интерферона), под действием которых В-клетка размножается и дифференцируется с образованием плазматических клеток и В-клеток памяти. Так, ИЛ-4 инициирует активацию В-клетки, ИЛ-5 стимулирует пролиферацию активированных В-клеток, ИЛ-6 вызывает созревание активированных В-клеток и превращение их в плазматические клетки, секретирующие антитела. Интерферон привлекает и активирует макрофаги, которые начинают более активно фагоцитировать и разрушать внедрившиеся микроорганизмы.

Передача большого количества переработанных макрофагом антигенов

обеспечивает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в направлении образования плазмоцитов, вырабатывающих специфические антитела на конкретный вид антигена.

Т-супрессоры (Тс), подавляют способность лимфоцитов участвовать в выработке антител и таким образом обеспечивают иммунологическую толерантность, т. е. нечувствительность к определенным антигенам. Они регулируют количество образующихся плазматических клеток и количество антител, синтезируемых этими клетками. Оказалось, что тормозить выработку антител может и особая субпопуляция В-лимфоцитов, которые получили название В-супрессоров. Показано, что Т- и В-супрессоры могут действовать подавляюще также на реакции клеточного иммунитета.

Дифференцировка клеток плазматического ряда

Этот процесс проходит в несколько этапов и продолжается в течение суток. Из стимулированных В-лимфоцитов образуются В-лимфобласты, которые размножаются, часть из них приобретает способность к синтезу антител и становится плазмобластами, превращающимися в последующем в проплазмоциты и плазмоциты (рис. 229).

Плазмобласт (plasmoblastus) — крупная клетка, характеризуется наличием большого количества рибосом и небольшим числом уплощенных цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Ядро содержит деконденсированный хроматин (эухроматин) и 1—2 больших ядрышка.

Проплазмоцит характеризуется меньшим размером тела клеток, увеличением количества концентрически расположенных узких канальцев гранулярной эндоплазматической сети. Ядро лежит эксцентрично, хроматин более компактный, расположен группами около ядерной мембраны (имеет вид спиц колеса). Около ядра видна зона более светлой цитоплазмы, в которой расположен увеличенный аппарат Гольджи.

Плазмоцит (plasmocytus) характеризуется появлением большого количества расширенных цистерн гранулярной эндоплазматической сети, заполненных продуцируемыми клеткой иммуноглобулинами. Ядро компактное, расположенное эксцентрично.

Процесс плазмоцитогенеза сопровождается потерей способности клеток к делению и движению и уменьшением количества поверхностных иммуноглобулинов в цитолемме. Продолжительность жизни плазмоцитов составляет несколько недель. Лимфобласты и незрелые плазматические клетки из лимфатических узлов, где они образуются, способны проникать в выносящие лимфатические сосуды и заселять соседние лимфатические узлы. Часть образованных из них мелких клеток, напоминающих по виду лимфоциты, проникает в кровеносные сосуды. Они имеют центрально расположенное ядро, окруженное узким ободком цитоплазмы, в которой видна развитая гранулярная эндоплазматическая сеть. Эти клетки получили название *лимфоплазмоцитов.*

Синтез иммуноглобулинов (антител) происходит при участии информационной РНК на рибосомах гранулярной эндоплазматической сети В-лимфоцитов и образуемых из них плазмоцитов. Синтезированные молекулы поступают в просвет цистерн. В В-лимфоцитах первые антитела выявляются в перинуклеарных цистернах. В процессе дальнейшей дифференцировки плазмоцитов антитела находятся во всех цистернах гранулярной эндоплазматической сети (рис. 230).

более сильный иммунный ответ по сравнению с теми, которые не фагоцитированы ими. Блокада макрофагов введением в организм животных взвеси инертных частиц (например, туши) значительно ослабляет иммунный ответ. Макрофаги способны фагоцитировать как растворимые (например, белки), так и корпускулярные антигены. Корпускулярные антигены вызывают более сильный иммунный ответ.

Некоторые виды антигенов, например пневмококки, содержащие на поверхности углеводный компонент, могут быть фагоцитированы после предварительной опсонизации. Фагоцитоз значительно облегчается, если антигенные детерминанты чужеродных клеток опсонизированы, т.е. соединены с антителом или комплексом антитела и комплемента. Процесс опсонизации обеспечивается присутствием на мембране макрофага рецепторов, которые связывают часть молекулы антитела (Fc-фрагмент) или часть комплемента (C_3). С мембраной макрофага у человека непосредственно могут связываться только антитела класса IgG, когда они находятся в комбинации с соответствующим антигеном. IgM могут связываться с мембраной макрофага в присутствии комплемента. Макрофаги способны «распознавать» растворимые антигены, например гемоглобин.

В механизме распознавания антигена выделяют два этапа, тесно связанных друг с другом. Первый этап заключается в фагоцитозе и переваривании антигена. Во втором этапе в фаголизосомах макрофага накапливаются полипептиды, растворимые антигены (сывороточные альбумины) и корпускулярные бактериальные антигены. В одних и тех же фаголизосомах может быть обнаружено несколько введенных антигенов. Изучение иммуногенности различных субклеточных фракций выявило, что наиболее активное антителообразование вызывает введение в организм лизосом. Антиген обнаруживается также в мембранах клеток. Выделяемая макрофагами большая часть переработанного материала антигенов оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку клонов Т- и В-лимфоцитов. Небольшое количество антигенного материала может длительное время сохраняться в макрофагах в виде химических соединений, состоящих не менее чем из 5 пептидов (возможно, в связи с РНК).

В В-зонах лимфатических узлов и селезенки имеются *специализированные макрофаги (дендритные клетки),* на поверхности многочисленных отростков которых сохраняются многие антигены, попадающие в организм и передающиеся соответствующим клонам В-лимфоцитов. В Т-зонах лимфатических фолликулов расположены *интердигитирующие клетки*, влияющие на дифференцировку клонов Т-лимфоцитов.

Таким образом, макрофаги принимают непосредственное активное участие в кооперативном взаимодействии клеток (Т- и В-лимфоцитов) в иммунных реакциях организма (рис.231, А,Б).

Участие тучных клеток и эозинофилов в иммунных реакциях

При первичном и особенно при повторном введении антигенов наблюдаются увеличение числа тучных клеток, их контакт с макрофагами и массовая дегрануляция. Высказывается предположение, что дегрануляция обусловлена соединением антигена с антителами (IgE), фиксированными на цитолемме. При этом выделяются содержащиеся в гранулах биологически активные вещества (гистамин, серотонин, гепарин), которые могут оказывать

неспецифическое стимулирующее влияние на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток Т- и В-лимфоцитов.

Появление в тканях избытка гистамина приводит к увеличению числа эозинофилов, которые участвуют в его разрушении. Введение в организм большинства антигенов сопровождается увеличением числа эозинофилов в тканях и регионарных лимфатических узлах. В ранней (индуктивной) фазе иммунной реакции, когда происходит «распознавание антигена», эозинофилы, как и тучные клетки, принимают участие в активизации макрофагов (см. рис.231,Б). В продуктивной фазе иммунитета (выработка антител) эозинофилы выполняют дезинтоксикационную функцию, участвуя в фагоцитозе и разрушении комплекса антиген — антитело (АГ — АТ).

Механизмы интеграции элементов иммунной системы

Иммунная система функционирует как единое целое благодаря наличию центральных нейрогуморальных и местных факторов, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки клеток, упорядоченную миграцию, осуществляемую через кровь и лимфу (рис.232). В эмбриональный период происходит переключение кроветворения из желточного мешка в печень и далее в костный мозг. У взрослых основным поставщиком СКК становится костный мозг, при этом в кровь мигрирует за сутки около 2 % всех стволовых клеток костного мозга. При действии антигенов их число увеличивается в десятки раз. Предполагают, что процесс миграции СКК из костного мозга и их рециркуляция находятся под контролем гормонов гипофиза и надпочечников. Глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников препятствуют избыточной миграции СКК и тем самым предохраняют их от «перерасходования».

Циркуляция лимфоцитов зависит также от специфических взаимодействий между поверхностью лимфоцита и поверхностью специализированных эндотелиальных клеток, выстилающих *посткапиллярные венулы с высоким эндотелием* — HEV (hight endothelial venulae) во вторичных лимфоидных органах: лимфоциты временно прикрепляются к ним, а затем мигрируют через посткапиллярные венулы (рис. 233, А,Б,В). Моноклональные антитела, связываясь с поверхностью лимфоцитов и подавляя их способность присоединяться к специализированным эндотелиальным клеткам в срезах тканей, а также циркулировать in vivo, помогают определить различные «homing-рецепторы» на эндотелиоцитах, от которых зависят пути миграции лимфоцитов.

Различают два типа миграции клеток иммунной системы: медленный и быстрый. Продолжительность медленной миграции измеряется неделями. Медленный тип миграции характерен для стволовых клеток и Т- и В-лимфоцитов, заселяющих периферические лимфоидные органы. Быстрый тип миграции (несколько часов) характерен для постоянно рециркулирующих долгоживущих лимфоцитов памяти. Они мигрируют из крови в периферические лимфоидные органы и из них обратно в кровь. Популяция быстро рециркулирующих лимфоцитов содержит главным образом Т-лимфоциты. Большинство медленно мигрирующих клеток относится к В-клеткам. При остром иммунном ответе происходит миграция предшественников эффекторных цитотоксических лимфоцитов и плазмоцитов через кровь и лимфу во все отделы иммунной системы и соединительную

Глава XVI

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА (ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ)[1]

Эндокринная система — совокупность структур: органов, частей органов, отдельных клеток, секретирующих в кровь и лимфу гормоны.

Гормоны — это высокоактивные регуляторные факторы (от греч. hormaō — возбуждаю), оказывающие стимулирующее или угнетающее влияние преимущественно на основные функции организма: обмен веществ, соматический рост, репродуктивные функции.

Эндокринная система совместно с нервной системой осуществляет регуляцию и координацию функций организма. В состав эндокринной системы входят специализированные *эндокринные железы,* или железы внутренней секреции, лишенные выводных протоков, но обильно снабженные сосудами микроциркуляторного русла, в которые выделяются продукты секреции этих желез. *Одиночные эндокринные клетки* рассеяны по разным органам и тканям организма. Подавляющее большинство гормонов принадлежит к белкам (пептиды, олигопептиды, гликопептиды) и производным аминокислот, часть — к стероидам (половые гормоны и гормоны коры надпочечников).

Для гормонов характерна специфичность действия на конкретные клетки и органы, называемые мишенями, что обусловлено наличием на последних специфических рецепторов. Гормон распознается и связывается этими клеточными рецепторами. Связывание гормона с рецептором активирует фермент аденилатциклазу, который в свою очередь вызывает образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Далее цАМФ активирует внутриклеточные ферменты, что приводит клетку-мишень в состояние функционального возбуждения.

Взаимосвязь нервной и эндокринной систем

Общим для нервных и эндокринных клеток является выработка гуморальных регулирующих факторов. Эндокринные клетки синтезируют гормоны и выделяют их в кровь, а нейроны синтезируют нейротрансмиттеры (большинство из которых является нейроаминами): норадреналин, серотонин и другие, выделяющиеся в синаптические щели. В гипоталамусе находятся секреторные нейроны, совмещающие свойства нервных и эндокринных клеток. Они обладают способностью образовывать как нейроамины, так и олигопептидные гормоны (рис.234).

Выработка гормонов эндокринными органами регулируется нервной

[1] В скобках в главе даны названия в соответствии с Международной анатомической номенклатурой.

Эндокринная система представлена следующими основными структурными компонентами.

I. **Центральные регуляторные образования эндокринной системы**

1. Гипоталамус (нейросекреторные ядра)
2. Гипофиз (аденогипофиз и нейрогипофиз)
3. Эпифиз

II. **Периферические эндокринные железы**

1. Щитовидная железа
2. Околощитовидные железы
3. Надпочечники (корковое и мозговое вещество)

III. **Органы, объединяющие эндокринные и неэндокринные функции**

1. Гонады (семенники, яичники) (см. главу XXII)
2. Плацента (см. главу V)
3. Поджелудочная железа (см. главу XVIII)

IV. **Одиночные гормонпродуцирующие клетки**

1. Нейроэндокринные клетки группы неэндокринных органов — APUD-серия
2. Одиночные эндокринные клетки, продуцирующие стероидные и другие гормоны

Среди органов и образований эндокринной системы с учетом их функциональных особенностей различают 4 основные группы.

I. **Нейроэндокринные трансдукторы** (переключатели), выделяющие нейротрансмиттеры (посредники) — либерины (стимуляторы) и статины (тормозящие факторы).

II. **Нейрогемальные образования** (медиальное возвышение гипоталамуса), задняя доля гипофиза, которые не вырабатывают собственных гормонов, но накапливают гормоны, продуцируемые в нейросекреторных ядрах гипоталамуса.

III. **Центральный орган регуляции эндокринных желез и неэндокринных функций** — аденогипофиз, осуществляющий регуляцию с помощью вырабатываемых в нем специфических тропных гормонов.

IV. **Периферические эндокринные железы и структуры** (аденогипофиззависимые и аденогипофизнезависимые). К аденогипофиззависимым эндокринным железам и структурам относятся щитовидная железа (фолликулярные эндокриноциты — тироциты), надпочечники (пучковая и сетчатая зоны коркового вещества) и гонады, деятельность которых регулируется тропными гормонами аденогипофиза. К аденогипофизнезависимым эндокринным железам и структурам относятся паращитовидные железы, кальцитониноциты (С-клетки) щитовидной железы, клубочковая зона коры и мозговое вещество надпочечников, эндокриноциты островков поджелудочной железы, одиночные гормонпродуцирующие клетки.

Как в любой системе, центральные и периферические ее звенья имеют прямые и обратные связи. Гормоны, вырабатываемые в периферических эндокринных образованиях, могут оказывать регулирующее влияние на деятельность центральных звеньев.

Одной из особенностей строения эндокринных органов является обилие в них сосудов, особенно гемокапилляров синусоидного типа и лимфокапилляров, в которые поступают секретируемые гормоны.

Центральные регуляторные образования эндокринной системы

Гипоталамус

Гипоталамус является высшим нервным центром регуляции эндокринных функций. Он контролирует и интегрирует все висцеральные функции организма и объединяет эндокринные механизмы регуляции с нервными, будучи мозговым центром симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Субстратом объединения нервной и эндокринной систем являются *нейросекреторные клетки*, которые у высших позвоночных и человека располагаются в нейросекреторных ядрах гипоталамуса.

Нейроэндокринные трансдукторы (переключатели) и нейрогемальные образования. *Медиальное возвышение* (eminentia medialis) является нейрогемальным органом гипоталамо-аденогипофизарной системы. Оно образовано эпендимой, отдельные глиальные клетки которой дифференцируются в *танициты* (tanicyti), отличающиеся разветвленными отростками, контактирующими с клубочками первичной капиллярной сети портальной системы гипоталамо-гипофизарного кровообращения. В гипоталамо-аденогипофизарной системе аккумулируются аденогипофизотропные нейрогормоны — *нейротрансмиттеры* (*либерины* и *статины*), вырабатываемые в мелкоклеточных ядрах среднего и заднего отделов гипоталамуса, которые затем поступают в портальную систему гипофиза. В гипоталамо-нейрогипофизарной системе аналогичным нейрогемальным органом оказывается *нейрогипофиз* (задняя доля гипофиза), где аккумулируются нонапептидные *нейрогормоны* (вазопрессин — антидиуретический гормон и окситоцин), вырабатываемые в крупноклеточных ядрах переднего отдела гипоталамуса, в дальнейшем выделяемые в кровь.

Секреторные нейроны (neuronum secretorium) расположены в ядрах серого вещества гипоталамуса. Строение секреторных нейронов описано в главе X. Нервные ядра (свыше 30 пар) группируются в его переднем, среднем (медиобазальном и туберальном) и заднем отделах.

В переднем гипоталамусе располагаются парные *супраоптические* (nuclei supraoptici) и *паравентрикулярные* (nuclei paraventriculares) ядра. Супраоптические ядра образованы крупными холинергическими (пептидохолинергическими) нейросекреторными клетками, содержащими как в перикарионах, так и в отростках отчетливые секреторные гранулы. Аксоны этих клеток проходят через медиальную эминенцию и гипофизарную ножку в заднюю долю гипофиза, где заканчиваются на кровеносных капиллярах утолщенными терминалями. Паравентрикулярные ядра построены более сложно.

Их *центральная крупноклеточная часть* образована такими же крупными холинергическими нейросекреторными клетками, как в супраоптическом ядре, и их аксонами, идущими в заднюю долю гипофиза. В обоих указанных ядрах крупные нейросекреторные клетки продуцируют белковые (нонапептидные) нейрогормоны — *вазопрессин* или *антидиуретический гормон* (АДГ) и *окситоцин*. У человека выработка антидиуретического гормона совершается преимущественно в супраоптическом ядре, тогда как продукция окситоцина преобладает в крупноклеточной части паравентрикулярных ядер.

Периферическая же часть паравентрикулярного ядра состоит из мелких адренергических нейросекреторных клеток. Аксоны этих клеток направляются в медиальную эминенцию.

В мелкоклеточных ядрах среднего (медиобазального и туберального) гипоталамуса их мелкие адренергические (пептидоадренергические) нейросекреторные клетки вырабатывают *аденогипофизотропные нейрогормоны*, с помощью которых гипоталамус контролирует гормонообразовательную деятельность аденогипофиза. Эти нейрогормоны по своей природе являются низкомолекулярными олигопептидами и разделяются на *либерины,* стимулирующие выделение и, вероятно, продукцию гормонов передней и средней долей гипофиза, и *статины,* угнетающие функции аденогипофиза. Важнейшие ядра этой части гипоталамуса локализуются в сером бугре (tuber cinereum) — *аркуатное* или *инфундибулярное* (n. arcuatus seu infundibularis), дугообразно охватывающее гипофизарную ножку, *вентромедиальное* (n. ventromedialis) и *дорсомедиальное* (n. dorsomedialis). Основным местом выработки гипоталамических либеринов и статинов оказываются аркуатные и вентромедиальные ядра, а также мелкие пептидоадренергические клетки мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра и аналогичные клетки в *сером перивентрикулярном веществе*, в *преоптической зоне* гипоталамуса и в *супрахиазматическом ядре.*

Аксоны мелких пептидоадренергических клеток, равно как и сопровождающих их адренергических нейронов обычного типа, направляются в медиальную эминенцию в составе тубероинфундибулярного дофаминергического пучка, берущего начало от дофаминергических нейронов туберальных ядер (рис. 235).

Регуляция гипоталамусом периферических эндокринных желез

Влияние гипоталамуса на периферические эндокринные железы осуществляется преимущественно гуморально. Гипоталамические либерины акти-

◀

супраоптического и паравентрикулярного ядер на капиллярах задней доли гипофиза); 14 — средняя доля гипофиза; 15 — гипофизарная щель; 16 — передняя доля гипофиза со вторичной капиллярной сетью; 17 — портальная (воротная) вена; 18 — туберальная часть аденогипофиза. Аденогипофизарные гормоны и места их приложения: СТГ — стимулирует рост организма в целом и его отдельных органов (в том числе рост скелета); АКТГ — стимулирует пучковую и сетчатую зоны коры надпочечников; ЛГ — стимулирует овуляцию, образование желтого тела и продукцию последним прогестерона, стимулирует продукцию тестостерона в семеннике; ФСГ — активирует рост фолликулов и выработку ими эстрогенов в яичнике, стимулирует сперматогенез в семеннике; ТТГ — активирует продукцию и секрецию тиреоидного гормона щитовидной железы; ЛТГ — активирует выработку молока в молочных железах. Гормоны, содержащиеся в задней доле гипофиза: Окс — вызывает сокращение матки и отдачу молока молочными железами; АДГ — стимулирует обратную реабсорбцию воды из первичной мочи в почках (уменьшает диурез) и одновременно повышает артериальное давление; Э — эстрогены яичника, стимулирующие развитие матки и молочных желез.

вируют клетки передней доли гипофиза к секреции соответствующих тропных гормонов, действующих на железы-мишени. Такой способ передачи называется трансаденогипофизарным. Кроме того, гипоталамус посылает свои эфферентные импульсы к регулируемым эффекторам прямо по симпатическим или парасимпатическим нервам последних, без опосредования гипофизом, т.е. парагипофизарно.

Пример: регуляция секреции инсулина в эндокринных клетках поджелудочной железы (рис.236).

Из части нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса аксоны следуют нисходящим путем и образуют синапсы на нейронах дорсального ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге. Далее по блуждающему нерву импульсы из гипоталамуса достигают островковых клеток поджелудочной железы и стимулируют секрецию инсулина. Такой путь регуляции назван «паравентрикулярным». Параллельно гипоталамические влияния могут осуществляться нейрогуморальным путем, опосредуемым через переднюю долю гипофиза: нейроны паравентрикулярных ядер секретируют *кортиколиберин,* стимулирующий секрецию АКТГ в гипофизе, который усиливает секрецию глюкокортикоидов в пучковой зоне коры надпочечников. Глюкокортикоиды тормозят секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Следовательно, секреция инсулина находится под двойным контролем — нервно-проводниковым со знаком «+» и нейрогуморальным со знаком «—». В этой регуляции участвует и иммунная система. Макрофаги выделяют пептид ИЛ-1, который проникает через гематоэнцефалический барьер и стимулирует в гипоталамусе секрецию кортиколиберина, который описанным нейрогуморальным путем приводит к выделению глюкокортикоидов. Последние тормозят секрецию ИЛ макрофагами. Таким образом, замыкается механизм обратной связи, с помощью которого регулируется секреция кортиколиберина.

Парагипофизарная регуляция эндокринных эффекторов может проявляться способностью эндокринных образований непосредственно реагировать (по принципу отрицательной обратной связи) на собственные гормоны, или иммунологические агенты, поступившие в циркуляцию, или на величину эффекта, вызванного ими в организме.

Нейросекреторная деятельность гипоталамуса в свою очередь испытывает влияние высших отделов головного мозга, особенно лимбической системы, миндалевидных ядер, гиппокампа и эпифиза. В осуществлении этих влияний существенное значение принадлежит нейроаминам — катехоламинам (дофамин и норадреналин), серотонину и ацетилхолину, содержание которых в гипоталамусе выше, чем в других отделах головного мозга. Кроме того, на нейросекреторные функции гипоталамуса сильно влияют некоторые гормоны, особенно эндорфины и энкефалины, вырабатываемые специальными нейроцитами головного мозга.

Гипофиз

Гипофиз состоит из *аденогипофиза* (передняя доля, промежуточная доля, туберальная часть) и *нейрогипофиза* (задняя доля, стебель, воронка). Аденогипофиз развивается из гипофизарного кармана выстилки верхней части ротовой полости. Гормонопродуцирующие клетки аденогипофиза имеют эпителиальное происхождение (из эпителия ротовой полости). Нейрогипофиз образуется как выпячивание промежуточного пузыря закладки головного мозга (рис.237).

Развитие. Закладка гипофиза происходит у зародыша человека на 4—5-й неделе эмбриогенеза как результат взаимодействия двух отдельных зачат-

Строение. В аденогипофизе различают переднюю долю (lobus anterior), промежуточную часть (pars intermedia) и туберальную часть (pars tuberalis).

Передняя доля образована разветвленными эпителиальными тяжами — трабекулами, формирующими сравнительно густую сеть. Промежутки между трабекулами заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью и синусоидными капиллярами, оплетающими трабекулы. Каждая трабекула образована железистыми клетками — эндокриноцитами трех родов (рис.238).

Одни из них, располагающиеся по периферии трабекул, содержат в своей цитоплазме секреторные гранулы, которые интенсивно воспринимают красители. В связи с этим такие клетки именуются *хромофильными эндокриноцитами* (endocrinocytus chromophilus). Другие же клетки, занимающие середину трабекулы, имеют нечеткие границы, и их цитоплазма окрашивается слабо — *хромофобные эндокриноциты* (endocrinocytus chromophobus).

Хромофильные эндокриноциты подразделяются на базофильные и ацидофильные по окрашиваемости их секреторных гранул. *Базофильные эндокриноциты* (endocrinocytus basophilus) получили такое название потому, что их гранулы окрашиваются основными красителями. Гранулы содержат гликопротеиды, являющиеся материалом для биосинтеза гормонов, продуцируемых этими аденоцитами. Относительное количество этих клеток в норме составляет от 4 до 10 % общего числа аденоцитов передней доли. По размерам они сравнительно крупные. Среди них различают две разновидности. Одни из них характеризуются округлой или овальной формой и эксцентрическим положением ядер. Секреторные гранулы диаметром 200—300 нм. Количество таких клеток (базофилов) возрастает во время усиленной продукции гонадотропных гормонов (гонадотропинов), в связи с чем клетки данной разновидности называются *гонадотропоцитами,* или *гонадотропными эндокриноцитами* (endocrinocytus gonadotropicus) (рис. 239). Предполагается, что одни из гонадотропоцитов вырабатывают фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин), а другим приписывается образование лютеинизирующего гормона (лютропина).

Фоллитропин влияет на формирование половых клеток, лютропин стимулирует образование желтого тела в яичнике и выработку мужского полового гормона интерстициальными клетками яичка.

При недостаточности в организме половых гормонов в передней доле гипофиза по механизму отрицательной обратной связи усиливается выработка гонадотропных гормонов (особенно фоллитропина), в связи с чем в некоторых гипертрофирующихся гонадотропоцитах развивается крупная вакуоль в области макулы, растягивающая цитоплазму наподобие кольца и оттесняющая уплотняющееся ядро на край клетки (см. рис.239, VII). Такие трансформированные гонадотропоциты получают наименование *клеток кастрации.*

Вторая разновидность базофильных клеток отличается неправильной или угловатой формой (см. рис.239, II). Их секреторные гранулы очень мелкие (диаметром 80—150 нм) и интенсивно окрашиваются альдегидфуксином. Они содержат меньше гликопротеинов, чем гонадотропоциты. Эти клетки вырабатывают тиротропный гормон — тиротропин, стимулирующий функцию фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы, и называются *тиротропоцитами,* или *тиротропными эндокриноцитами* (endocrinocytus thyrotropicus).

крупными гранулами овальной или удлиненной формы (500—600 нм в длину и 100—120 в ширину).

Еще одна группа хромофильных клеток — *кортикотропные эндокриноциты* (endocrinocytus corticotropicus), или *кортикотропоциты*, локализующиеся преимущественно в центральной зоне передней доли гипофиза, продуцируют белковый адренокортикотропный гормон (АКТГ, или кортикотропин), стимулирующий секреторную активность клеток пучковой зоны коркового вещества надпочечников. Их форма неправильна или угловата, клеточные ядра дольчатые, эндоплазматическая сеть хорошо выражена. Секреторные гранулы имеют строение пузырьков, одетых мембраной, и содержат внутри плотную белковую сердцевину, причем между мембраной и сердцевиной остается светлое пространство.

Цитоплазма *хромофобных эндокриноцитов* слабо воспринимает красители и не содержит отчетливых секреторных гранул. Хромофобные клетки составляют около 60 %. Группа хромофобов включает клетки разной степени дифференцировки и различного физиологического значения. Среди них можно обнаружить клетки, уже начавшие специализироваться в базофильные или ацидофильные клетки, но еще не успевшие накопить специфические секреторные гранулы. Другие же хромофобные клетки, наоборот, являются вполне специализированными, но лишившимися своих базофильных или ацидофильных секреторных гранул вследствие интенсивной или длительной секреции. К ряду неспециализированных принадлежит лишь небольшая часть хромофобных клеток, которые можно признать резервными. Наконец, среди хромофобов встречаются *звездчатые (фолликулозвездчатые) клетки*, небольшие по размерам, но обладающие длинными ветвистыми отростками, которыми они соединяются в широкопетлистую сеть. Некоторые из отростков проходят между соседними эндокриноцитами и заканчиваются на синусоидных капиллярах. Иногда же звездчатые клетки группируются в небольшие фолликулоподобные образования, в полостях которых накапливается гликопротеидный секрет. На апикальной поверхности таких звездчатых клеток развиваются микроворсинки, вдающиеся в просвет фолликула (см. рис.239, VIII).

Средняя (промежуточная) часть аденогипофиза представлена узкой полоской эпителия. Эндокриноциты средней доли способны вырабатывать белковый или слизистый секрет, который, накапливаясь между соседними клетками, приводит к формированию в средней доле фолликулоподобных кист. От задней доли эпителий средней доли отделяется тонкой прослойкой рыхлой соединительной ткани.

В средней части аденогипофиза содержится меланоцитостимулирующий гормон (меланоцитотропин), а также липотропин — гормон, усиливающий метаболизм липидов.

Туберальная часть аденогипофиза — отдел, прилежащий к гипофизарной ножке и соприкасающийся с нижней поверхностью медиального возвышения гипоталамуса. Туберальная часть образована эпителиальными тяжами, состоящими из кубических клеток с умеренно базофильной цитоплазмой. От туберальных тяжей, так же как от эпителия средней доли, отходят в переднюю долю трабекулы; в некоторых клетках туберальных тяжей встречаются базофильные гранулы, хотя в небольшом количестве.

Гипоталамо-аденогипофизарное кровоснабжение и его значение в гипоталамической регуляции аденогипофизарного гормонопоэза (см. рис.235). Систе-

ма гипоталамо-аденогипофизарного кровоснабжения называется портальной (воротной). Приносящие гипофизарные артерии вступают в медиальное возвышение медиобазального гипоталамуса, где разветвляются в сеть капилляров (первичное капиллярное сплетение портальной системы). Эти капилляры образуют петли и клубочки, с которыми контактируют терминали аксонов нейросекреторных клеток аденогипофизотропной зоны гипоталамуса. Капилляры первичного сплетения собираются в портальные вены, идущие вдоль гипофизарной ножки в переднюю долю, где они распадаются на капилляры синусоидного типа (вторичная капиллярная сеть), разветвляющиеся между трабекулами паренхимы железы. Наконец, синусоиды вторичной капиллярной сети собираются в выносящие вены, по которым кровь, обогатившаяся гормонами передней доли, поступает в общую циркуляцию.

Задняя доля гипофиза, или нейрогипофиз. Задняя доля гипофиза образована в основном клетками эпендимы. Они имеют отростчатую или веретеновидную форму и называются *питуицитами*. Их многочисленные тонкие отростки заканчиваются в адвентиции кровеносных сосудов или на базальной мембране капилляров.

В задней доле гипофиза аккумулируются антидиуретический гормон (вазопрессин) и окситоцин, вырабатываемые крупными пептидохолинергическими нейросекреторными клетками переднего гипоталамуса. Вазопрессин увеличивает реабсорбцию в канальцах почки, окситоцин стимулирует сокращение мускулатуры матки. Аксоны этих нейросекреторных клеток собираются в гипоталамо-нейрогипофизарные пучки, входят в заднюю долю гипофиза, где заканчиваются крупными терминалями (называемыми тельцами Херринга, или накопительными тельцами), контактирующими с капиллярами (рис.240).

Возрастные изменения. В постнатальном периоде преимущественно активируются ацидофильные аденоциты (очевидно, в связи с обеспечением повышенной продукции соматотропина, стимулирующего быстрый рост тела ребенка), а среди базофилов преобладают тиротропоциты. В пубертатном периоде, когда наступает половое созревание, увеличивается количество базофильных аденоцитов.

Регенерация. Аденогипофиз обладает ограниченной регенераторной способностью, главным образом за счет специализации хромофобных клеток. Задняя доля гипофиза, образованная нейроглией, регенерирует лучше.

Эпифиз

Эпифиз — верхний мозговой придаток (epiphysis cerebri), или шишковидное тело (corpus pineale).

Эпифиз участвует в регуляции процессов, протекающих в организме ритмически или циклически, например овариально-менструального цикла. Ритмические колебания других периодических функций, интенсивность которых закономерно изменяется на протяжении суток, называются циркадными (от лат. circa diem — около дня). Циркадные ритмы явно связаны со сменой дня и ночи (светового и темнового периодов) и их зависимость от эпифиза свидетельствует, что гормонообразовательная деятельность последнего определяется его способностью различать смену световых раздражений, получаемых организмом.

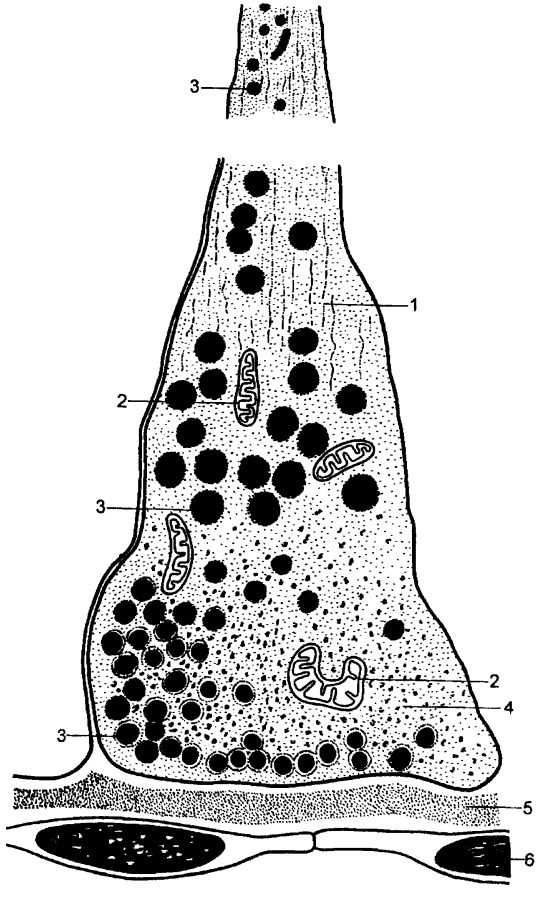


Рис. 240. Контакт терминали аксона гипоталамического секреторного нейрона с гемокапилляром задней доли гипофиза (схема по Гершенфельду).

1 — нейрофиламенты; 2 — митохондрии; 3 — гранулы нейросекрета; 4 — цитоплазма; 5 — базальная мембрана; 6 — эндотелиоциты гемокапилляра.

Развитие. У зародыша человека эпифиз развивается как выпячивание крыши III желудочка промежуточного мозга на 5—6-й неделе развития, в его состав включается субкомиссуральный орган, который развивается из эпендимы III желудочка мозга. У человека и млекопитающих он сильно редуцирован (0,2 г). Максимального развития эпифиз достигает у детей до 7 лет.

Строение. Снаружи эпифиз окружен тонкой соединительнотканной капсулой, от которой отходят разветвляющиеся перегородки внутрь железы, образующие ее строму и разделяющие ее паренхиму на дольки (рис.241), особенно в пожилом возрасте. В пинеальной паренхиме различаются клетки двух родов — секретообразующие *пинеалоциты* (endocrinocytus pinealis) и *поддерживающие глиальные* (gliocytus centralis). Пинеалоциты располагаются в центральной части долек. Они несколько крупнее опорных нейроглиальных клеток, по форме многоугольны, имеют пузыревидные ядра с крупными ядрышками. От тела пинеалоцита отходят длинные отростки, ветвящиеся наподобие дендритов, которые переплетаются с отростками глиальных клеток. Отростки, булавовидно расширяясь, направляются к капиллярам и контактируют с ними. В цитоплазме этих булавовидных расширений содержатся осмиофильные гранулы, вакуоли и митохондрии.

дней доли гипофиза. Наряду с антигонадотропином пинеалоциты образуют другой белковый гормон, повышающий уровень калия в крови, следовательно, участвующий в регуляции минерального обмена. Число регуляторных пептидов, продуцируемых пинеалоцитами, приближается к 40. Из них наиболее важны аргинин-вазотоцин, тиролиберин, люлиберин и даже тиротропин. Образование олигопептидных гормонов совместно с нейроаминами (серотонин и мелатонин) демонстрирует принадлежность пинеалоцитов к APUD-системе (см. с. 339).

Возрастные изменения. У человека эпифиз достигает максимального развития к 5—6 годам жизни, после чего, несмотря на продолжающееся функционирование, начинается его возрастная инволюция. Некоторое количество пинеалоцитов претерпевает атрофию, а строма разрастается, и в ней увеличивается отложение фосфатных и карбонатных солей в виде слоистых шариков, называемых мозговым песком.

Периферические эндокринные железы

Бранхиогенная группа эндокринных желез развивается из зачатков жаберных карманов и включает щитовидную и паращитовидные железы. Из зачатков жаберных карманов развивается также вилочковая железа — тимус, которая рассмотрена в главе, посвященной иммунокомпетентным органам. Щитовидная железа и паращитовидные (околощитовидные) железы связаны не только общим источником развития, но и функционально, выполняя главную роль в поддержании метаболического статуса и гомеостаза внутренней среды организма. Гормоны этих желез (тироксин, кальцитонин, паратгормон) регулируют скорость основного обмена и концентрацию кальция в крови.

Щитовидная железа

Эта железа содержит два типа эндокринных клеток, имеющих разное происхождение и функции: *фолликулярные эндокриноциты, тироциты,* вырабатывающие гормон тироксин (трийодтиронин и тетрайодтиронин), и *парафолликулярные эндокриноциты,* вырабатывающие гормон кальцитонин.

Кальцитонин и паратгормон (паратирин) тесно взаимодействуют в регуляции минерального обмена. Кальцитонин снижает уровень кальция в крови и ингибирует образование кости остеобластами. Паратгормон, напротив, повышает уровень кальция в сыворотке крови и стимулирует резорбцию кости остеокластами, т.е. является антагонистом кальцитонина. Гипокальциемия усиливает секрецию паратгормона, а гиперкальциемия, наоборот, подавляет. Кальцитонин и паратгормон также действуют на функцию почек и гастроинтестинальный тракт, регулируя экскрецию и поглощение кальция в этих органах.

Эмбриональное развитие. Зачаток щитовидной железы возникает у зародыша человека на 3—4-й неделе как выпячивание стенки глотки между I и II парами жаберных карманов, которое растет вдоль глоточной кишки в виде эпителиального тяжа. На уровне III—IV пар жаберных карманов этот тяж раздваивается, давая начало формирующимся правой и левой долям

лов. В фолликулах тироциты образуют выстилку (стенку) и располагаются в один слой на базальной мембране. При умеренной функциональной активности щитовидной железы (ее нормофункции) тироциты имеют кубическую форму и шаровидные ядра. Коллоид, секретируемый ими, заполняет в виде гомогенной массы просвет фолликула. На апикальной поверхности тироцитов, обращенной к просвету фолликула, имеются микроворсинки. По мере усиления тироидной активности количество и размеры микроворсинок возрастают. Одновременно базальная поверхность тироцитов, почти гладкая в периоде функционального покоя щитовидной железы, становится складчатой, что увеличивает соприкосновение тироцитов с перифолликулярными пространствами. Соседние клетки в выстилке фолликулов тесно связаны между собой многочисленными десмосомами и хорошо развитыми терминальными пластинками. По мере возрастания тироидной активности на боковых поверхностях тироцитов возникают пальцевидные выступы (интердигитации), входящие в соответствующие вдавления боковой поверхности соседних клеток.

В тироцитах хорошо развиты органеллы, особенно участвующие в белковом синтезе.

Белковые продукты, синтезируемые тироцитами, выделяются в полость фолликула, где завершается образование йодированных тирозинов и тиронинов (аминокислот, входящих в состав крупной и сложной молекулы тироглобулина). Тироидные гормоны могут попасть в циркуляцию лишь после высвобождения из этой молекулы (т.е. после расщепления тироглобулина). Когда же потребности организма в тироидном гормоне возрастают и функциональная активность щитовидной железы усиливается (гиперфункция щитовидной железы), тироциты фолликулов принимают призматическую форму. Интрафолликулярный коллоид при этом становится более жидким и пронизывается многочисленными ресорбционными вакуолями. Ослабление же функциональной активности (гипофункция щитовидной железы) проявляется, наоборот, уплотнением коллоида, его застоем внутри фолликулов, диаметр и объем которых значительно увеличиваются; высота же тироцитов уменьшается, они принимают уплощенную форму, а их ядра вытягиваются параллельно поверхности фолликула.

Секреторный цикл фолликулярных эндокриноцитов. В секреторном цикле различают основные фазы: фазу продукции и фазу выведения гормонов (рис.244).

Фаза продукции включает: А — поступление предшественников тироглобулина (аминокислот, углеводов, ионов, воды, йодидов), приносимых из кровеносного русла в тироциты; Б — синтез полипептидных цепочек тироглобулина в гранулярной эндоплазматической сети и их гликозилирование (соединение с нейтральными сахарами и сиаловой кислотой) с помощью фермента *тиропероксидазы* в аппарате Гольджи; синтез тиропероксидазы, окисляющей йодиды и обеспечивающей их соединение с тироглобулином на поверхности тироцитов и в полости фолликула и образование коллоида.

Фаза выведения включает резорбцию тироглобулина из коллоида путем пиноцитоза и гидролиза с помощью лизосомных протеаз с образованием гормонов тироксина (тетрайодтиронина) и трийодтиронина; выведение гормонов через базальную мембрану в гемокапилляры и лимфокапилляры.

Васкуляризация. Щитовидная железа обильно снабжается кровью. За единицу времени через щитовидную железу проходит приблизительно столько же крови, сколько через почки, причем интенсивность кровоснабжения значительно увеличивается при усилении функциональной активности органа.

Иннервация. В щитовидной железе много симпатических и парасимпатических нервных волокон. Стимуляция адренергических нервных волокон приводит к небольшому усилению, а парасимпатических — к угнетению функции фолликулярных эндокриноцитов. Основная регулирующая роль принадлежит тиротропному гормону. Парафолликулярные клетки невосприимчивы к гормону гипофиза, но отчетливо реагируют на симпатические (активирующие) и парасимпатические угнетающие импульсы.

Регенерация. Паренхима щитовидной железы отличается повышенной способностью к пролиферации. Источником роста тироидной паренхимы оказывается эпителий фолликулов. Деление тироцитов приводит к увеличению площади фолликула, вследствие чего в нем возникают складки, выступы и сосочки, вдающиеся в полость фолликулов (интрафолликулярная регенерация).

Размножение клеток может привести также к появлению эпителиальных почек, оттесняющих базальную мембрану кнаружи, в межфолликулярное пространство. С течением времени в пролиферирующих тироцитах этих почек возобновляется биосинтез тироглобулина, что приводит к дифференцировке островков в микрофолликулы. Микрофолликулы в результате продолжающегося синтеза и накопления коллоида в их полостях увеличиваются в размерах и становятся такими же, как материнские (экстрафолликулярная регенерация). Парафолликулярные клетки в фолликулогенезе участия не принимают.

Околощитовидные железы

Околощитовидные (паращитовидные) железы (4—5) расположены на задней поверхности щитовидной железы и отделены от нее капсулой. Масса желез — 0,05—0,3 г.

Функциональное значение околощитовидных желез заключается в регуляции метаболизма кальция. Они вырабатывают белковый гормон паратирин, который стимулирует резорбцию кости остеокластами, повышая уровень кальция в крови, и снижает уровень фосфора в крови, тормозя его резорбцию в почках, уменьшает экскрецию кальция почками, усиливает синтез 1α-2,5-дигидроксихолекальциферола (метаболита витамина D), который повышает содержание кальция в сыворотке и его всасывание в гастроинтестинальном тракте.

Развитие. Околощитовидные железы закладываются у зародыша как выступы из эпителия III и IV пар жаберных карманов глоточной кишки. Эти выступы отшнуровываются, и каждый из них развивается в отдельную околощитовидную железу, остающуюся самостоятельной, даже если некоторые из них в ходе дальнейшего эмбриогенеза включаются в щитовидную железу.

Строение. Каждая околощитовидная железа окружена тонкой соединительнотканной капсулой. Ее паренхима представлена трабекулами — эпителиальными тяжами либо скоплениями эпителиальных эндокринных клеток — *паратироцитов* (endocrinocytus parathyroideus), разделенными тонки-

объеме. Среди главных паратироцитов различают светлые (endocrinocytus principalis lucidus) и темные (endocrinocytus principalis densus). В цитоплазме светлых клеток встречаются включения гликогена.

Оксифильные паратироциты малочисленны, располагаются поодиночке или группами, они значительно крупнее, чем главные паратироциты. В цитоплазме видны оксифильные гранулы, огромное количество митохондрий, слабо развит аппарат Гольджи. Их рассматривают как стареющие формы главных клеток. Выделяют также промежуточный тип клеток.

На секреторную активность околощитовидных желез не оказывают влияния гипофизарные гормоны. Околощитовидная железа по принципу обратной связи быстро реагирует на малейшие колебания в уровне кальция в крови. Ее деятельность усиливается при гипокальциемии и ослабляется при гиперкальциемии. Паратироциты обладают рецепторами, способными непосредственно воспринимать прямые влияния ионов кальция на них.

Васкуляризация. Артерии распадаются на многочисленные капилляры, вены не анастомозируют, формируя петлистую сеть. Они лакунообразно расширяются и собираются в субкапсулярные сплетения, сообщающиеся с венами щитовидной железы.

Иннервация. Околощитовидные железы получают обильную симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Безмиелиновые волокна заканчиваются терминалями в виде пуговок или колечек между паратироцитами. Вокруг оксифильных клеток нервные терминали принимают вид корзиночек. Встречаются также инкапсулированные рецепторы. Влияние поступающих нервных импульсов ограничивается сосудодвигательными эффектами.

Возрастные изменения. У новорожденных и детей младшего возраста в паренхиме околощитовидных желез обнаруживаются только главные клетки. Оксифильные клетки появляются не ранее 5—7 лет, к этому времени их количество быстро нарастает. После 20—25 лет постепенно прогрессирует накопление адипоцитов.

Надпочечники

Надпочечники — это парные органы, образованные соединением двух отдельных самостоятельных гормонопродуцирующих желез, составляющих корковое и мозговое вещество разного происхождения, регуляции и физиологического значения (рис.248). Снаружи надпочечники покрыты соединительнотканной капсулой, в которой различаются два слоя — наружный (плотный) и внутренний (более рыхлый).

В корковом веществе надпочечников образуется комплекс стероидных гормонов, которые регулируют обмен углеводов, состав ионов во внутренней среде организма и половые функции — глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны. Функция коры, кроме клубочковой зоны, контролируется адренокортикотропным гормоном гипофиза (АКТГ) и гормонами почек — ренин-ангиотензиновой системой.

В мозговом веществе продуцируются катехоламины (эпинефрин и норэпинефрин), которые влияют на быстроту сердечных сокращений, сокращение гладких мышц и метаболизм углеводов и липидов.

Развитие. Закладка корковой части обнаруживается у зародыша человека на 5-й неделе внутриутробного периода в виде утолщений целомического эпителия по обе стороны корня брыжейки. В дальнейшем эти эпители-

альные утолщения, образованные крупными клетками с ацидофильной цитоплазмой, собираются в компактное интерреналовое тело. Ацидофильные клетки становятся зачатком первичной (фетальной) коры будущих надпочечников. На 10-й неделе внутриутробного периода первичная кора окружается снаружи мелкими базофильными клетками (происходящими тоже из целомического эпителия), которые дают начало дефинитивной коре надпочечников.

В плодном периоде объем фетальной коры значительно увеличивается, составляя бóльшую часть *коркового вещества* надпочечника. В конце плодного периода и сразу после рождения фетальная кора дегенерирует. В течение первого года жизни она постепенно исчезает, заменяясь дефинитивной корой. В фетальной коре синтезируются главным образом глюкокортикоиды — кортизол и дегидроэпиандростерон, которые метаболизируются в печени в 16α-производные, из которых в свою очередь образуются в плаценте женские половые гормоны — эстрогены (эстриол, эстрадиол, эстрон).

Из того же целомического эпителия, из которого возникает интерреналовое тело, закладываются также половые валики — зачатки гонад, что обусловливает их функциональную взаимосвязь и близость химической природы их стероидных гормонов.

Мозговая часть надпочечников закладывается у зародыша человека на 6—7-й неделе внутриутробного периода. Из общего зачатка симпатических ганглиев, располагающегося в аортальной области зародыша, выселяются нейробласты (симпатобласты), внедряющиеся в интерреналовое тело, где размножаются и дают начало мозговой части надпочечников. Следовательно, железистые (хромаффинные) клетки мозговой части надпочечников должны рассматриваться как нейроэндокринные. У зародыша хромаффинные клетки вначале содержат только норадреналин (норэпинефрин), а адреналин (эпинефрин) появляется на более поздних стадиях эмбриогенеза.

Строение. Основными структурными компонентами надпочечников является корковое и мозговое вещество.

Корковое вещество надпочечников

Корковые эндокриноциты (endocrinocytus corticalis) образуют эпителиальные тяжи, ориентированные перпендикулярно к поверхности надпочечника (см. рис.248).

В коре надпочечника имеется три основные зоны: клубочковая зона (zona glomerulosa), составляющая около 15 % толщины коры, пучковая зона (zona fasciculata) — 75 % и сетчатая зона (zona reticularis) — 10 % толщины коры. Промежутки между эпителиальными тяжами заполнены рыхлой соединительной тканью, по которой проходят кровеносные капилляры и нервные волокна, оплетающие тяжи. Под капсулой имеется тонкая прослойка мелких эпителиальных клеток, размножением которых обеспечивается регенерация коры и создается возможность возникновения добавочных интерреналовых телец, иногда обнаруживаемых на поверхности надпочечников и нередко оказывающихся источниками опухолей (в том числе и злокачественных).

Клубочковая зона (zona glomerulosa) образована мелкими корковыми эндокриноцитами (12—15 мкм), которые формируют округлые скопления («клубочки»). В этой зоне клетки содержат мало липидных включений.

Их агранулярная эндоплазматическая сеть представлена мелкими пузырьками, между которыми обнаруживаются рибосомы. Митохондрии овальной или удлиненной формы отличаются пластинчатыми кристами. Хорошо развит аппарат Гольджи.

В клубочковой зоне вырабатываются минералокортикоиды, главным из которых является альдостерон.

Основная функция минералокортикоидов — поддержание гомеостаза электролитов в организме. Минералокортикоиды влияют на реабсорбцию и экскрецию ионов в почечных канальцах.

В частности, альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия, хлора, бикарбоната и усиливает экскрецию ионов калия и водорода. На синтез и секрецию альдостерона влияет ряд факторов. Гормон эпифиза адреногломерулотропин стимулирует образование альдостерона. Стимулирующее влияние на синтез и секрецию альдостерона оказывают компоненты ренин-ангиотензиновой системы, а тормозящее — натрийуретические факторы. Простагландины могут оказывать как стимулирующее (E_1 и E_2), так и тормозящее ($F_{1\alpha}$ и $F_{2\alpha}$) влияние. При гиперсекреции альдостерона происходят задержка натрия в организме, обусловливающая повышение артериального давления, и потеря калия, сопровождающаяся мышечной слабостью.

При пониженной секреции альдостерона отмечаются потеря натрия, сопровождающаяся гипотензией, и задержка калия, ведущая к нарушениям сердечного ритма. Кроме того, минералокортикоиды усиливают воспалительные процессы. Минералокортикоиды жизненно важны. Разрушение или удаление клубочковой зоны приводит к смертельному исходу.

Между клубочковой и пучковой зонами располагается узкая прослойка мелких малоспециализированных клеток. Она называется промежуточной. Предполагается, что размножение клеток данной прослойки обеспечивает пополнение и регенерацию пучковой и сетчатой зон.

Пучковая зона (zona fasciculata) занимает среднюю часть тяжей и наиболее выражена. Корковые эндокриноциты этой зоны (рис.249) отличаются крупными размерами (20 мкм), кубической или призматической формой; на поверхности, обращенной к капиллярам, имеются микроворсинки. Цитоплазма этих клеток изобилует каплями липидов. Митохондрии крупные, округлой или овальной формы, с кристами в виде извитых и ветвящихся трубок (везикулярные кристы). Гладкая эндоплазматическая сеть хорошо выражена. Рибосомы лежат в цитоплазме свободно. В этой зоне наряду со светлыми клетками встречаются в разном количестве темные с уплотненной цитоплазмой, содержащей мало липидных включений, но повышенное количество рибонуклеопротеидов. В темных клетках, помимо развитой агранулярной эндоплазматической сети, имеется гранулярная эндоплазматическая сеть. Светлые и темные клетки представляют разные функциональные состояния одних и тех же корковых эндокриноцитов. Полагают, что в темных клетках осуществляется синтез специфических белков — ферментов, которые в дальнейшем участвуют в образовании кортикостероидов, о чем свидетельствует обильное содержание в цитоплазме темных клеток рибосом. По мере выработки стероидов и их накопления цитоплазма клеток становится светлой, и они вступают в фазу выделения готового секреторного продукта в циркуляцию.

В пучковой зоне вырабатываются глюкокортикоидные гормоны: кортикостерон, кортизон и гидрокортизон (кортизол). Они влияют на метаболизм углеводов, белков и липидов и усиливают процессы

стает. Кристы митохондрий в адренокортикоцитах трубчатые. Эндоплазматическая сеть в этих адренокортикоцитах преимущественно вакуолярная, в цитоплазме преобладают свободные рибосомы. Аппарат Гольджи хорошо развит.

В сетчатой зоне вырабатывается андрогенстероидный гормон, близкий по химической природе и физиологическим свойствам к тестостерону семенников. Поэтому опухоли коры надпочечников у женщин нередко оказываются причиной вирилизма (развитие вторичных половых признаков мужского пола, в частности усов и бороды). В сетчатой зоне образуются также женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон), но в небольших количествах. Иногда в сетчатой зоне на границе с мозговой частью (мозговым веществом) сохраняются остатки фетальной коры. Ее клетки отличаются ацидофильной цитоплазмой. Эти остаточные образования иначе называются Х-зоной. Она постоянно обнаруживается в надпочечниках самок некоторых млекопитающих, а у самцов становится заметной после кастрации.

Мозговое вещество надпочечников

Мозговое вещество (medulla) отделено от коркового вещества тонкой, местами прерывающейся прослойкой соединительной ткани. Эта часть надпочечников образована скоплением сравнительно крупных клеток округлой формы — *мозговых эндокриноцитов,* или *хромаффиноцитов* (endocrinocytus medullaris), между которыми находятся кровеносные сосуды (синусоиды). Различают *светлые эндокриноциты,* или *эпинефроциты* (endocrinocytus lucidus, epinephrocytus), секретирующие адреналин, и *темные эндокриноциты,* или *норэпинефроциты* (endocrinocytus densus), секретирующие норадреналин. Цитоплазма клеток густо заполнена электронно-плотными секреторными гранулами диаметром 100—500 нм, окаймленными мембраной. Сердцевина гранулы заполнена белком, аккумулирующим секретируемые катехоламины — норадреналин и адреналин. После обработки надпочечников раствором бихромата калия в железистых клетках откладывается бурый осадок низших окислов хрома. Подобным же образом эти клетки восстанавливают четырехокись осмия и нитрат серебра, вследствие чего эти клетки получают наименование хромаффинных, или осмиофильных, или аргирофильных.

Электронно-плотные хромаффинные гранулы, помимо биогенных аминов (норадреналин, адреналин, ДОФА), содержат пептиды — энкефалины и хромогранины, что подтверждает их принадлежность к нейроэндокринным клеткам APUD-системы. Кроме того, в мозговом веществе находятся мультиполярные нейроны автономной нервной системы.

Катехоловые амины (норадреналин и адреналин) оказывают влияние на гладкомышечные клетки сосудов, желудочно-кишечного тракта, бронхов, на сердечную мышцу, а также на метаболизм углеводов (глюкогенолиз, глюконеогенез), липидов (липолиз).

Катехоловые амины образуются из аминокислоты тирозина, которая при декарбоксилировании образует ДОФА (дигидрооксифенилаланин), из которого последовательно образуются норадреналин и адреналин. Действие катехоламинов на клетки-мишени реализуется через α- и β-адренергические мембранные рецепторы, связанные с G-белком, активирующим или ингибирующим аденилатциклазу. Образование и выброс в кровь катехоламинов стимулируется при активации симпатической нервной системы.

Регуляция секреторных функций коры надпочечников. Специфическим возбудителем гормонообразовательной деятельности пучковой и сетчатой зон является аденогипофизарный АКТГ.

Регуляция клубочковой зоны более сложна. Поскольку альдостерон образуется из кортикостерона, биосинтез которого стимулируется АКТГ, начальные стадии генеза минералокортикоидов подчиняются влиянию этого аденогипофизарного активатора. Но переход кортикостерона в альдостерон определяется дополнительным вмешательством ренина (гормон, вырабатываемый в почке). Кроме того, стимулирует образование альдостерона гормон эпифиза адреногломерулотропин.

Возрастные изменения. Кора надочечников у человека достигает полного развития в возрасте 20—25 лет, когда соотношение ширины ее зон приближается к 1:9:3. После 59 лет ширина коры начинает уменьшаться. В корковых эндокриноцитах постепенно уменьшаются количество и размеры липидных включений, а соединительнотканные прослойки между эпителиальными тяжами утолщаются. Редукция поражает главным образом сетчатую и отчасти клубочковую зону. Ширина же пучковой зоны относительно увеличивается, что обеспечивает достаточную интенсивность глюкокортикоидной функции надпочечников вплоть до преклонного возраста. Мозговая часть надпочечников не претерпевает выраженных возрастных изменений. После 40 лет отмечается некоторая гипертрофия хромаффиноцитов[1], но лишь в преклонном возрасте в них наступают атрофические изменения, ослабевает синтез катехоламинов, а в сосудах и строме обнаруживаются признаки склероза.

Васкуляризация. У мозгового и коркового вещества надпочечника имеется общее кровоснабжение. Артерии, входящие в надпочечник, разветвляются на артериолы, образующие густую субкапсулярную сеть, от которой отходят капилляры, снабжающие кровью кору. Их эндотелий фенестрирован, что облегчает поступление кортикальных стероидных гормонов из корковых эндокриноцитов в ток крови. Из сетчатой зоны капилляры вступают в мозговую часть, где принимают вид синусоидов и сливаются в венулы, которые переходят в венозное сплетение мозгового вещества. Наряду с ними в мозговую часть входят также артерии, берущие начало от субкапсулярной сети. Проходя через кору и обогащаясь продуктами, секретируемыми адренокортикоцитами, кровь приносит к хромаффиноцитам специальные, вырабатываемые в коре ферменты, которые активируют метилирование норадреналина, т.е. образование адреналина.

В мозговой части ветвление кровеносных сосудов таково, что каждый хромаффиноцит одним концом соприкасается с артериальным капилляром, а другим обращен к венозному синусоиду, в который выделяет катехоламины. Венозные синусоиды собираются в центральную вену надпочечника, впадающую в нижнюю полую вену. Таким образом, в циркуляцию поступают одновременно и кортикостероиды, и катехоламины, чем обеспечивается возможность совместного действия обоих регуляторных факторов на эффекторные органы или системы. По другим же венам кровь из коры и мозгового вещества направляется в воротную вену печени, принося в нее адреналин (увеличивающий мобилизацию глюкозы из гликогена) и глюкокортикоиды, стимулирующие, наоборот, глюконеогенез в печени.

[1] Помимо мозговой части надпочечников, скопления хромаффинных клеток обнаруживаются также в параганглиях, входящих в состав ганглиев автономной нервной системы, в каротидных тельцах.

Иннервация. Надпочечники получают эфферентные нервные импульсы главным образом по чревным и блуждающим нервам. В кору входят постганглионарные (безмиелиновые) симпатические волокна, а в мозговую часть (как и в другие симпатические ганглии) преганглионарные (миелиновые) волокна. В капсуле нередко встречаются микроганглии и одиночные ганглиозные нервные клетки. В корковой части, деятельность которой активизируется аденогипофизарным АКТГ, роль прямых нервных импульсов ограничивается вазомоторными эффектами. В мозговом веществе, которое не зависит от гипофиза, регуляция его секреторной деятельности осуществляется исключительно нервными импульсами, поступающими главным образом по чревным нервам. Раздражение последних усиливает отдачу адреналина и норадреналина хромаффинными клетками в ток крови.

Одиночные гормонпродуцирующие клетки

Совокупность одиночных гормонпродуцирующих клеток называют диффузной эндокринной системой (ДЭС). Среди одиночных гормонпродуцирующих клеток различают две самостоятельные группы: I — нейроэндокринные клетки APUD-серии (нервного происхождения); II — клетки не нервного происхождения.

В первую группу входят секреторные нейроциты, образующиеся из нейробластов нервного гребешка, обладающие способностью одновременно продуцировать нейроамины, а также синтезировать белковые (олигопептидные) гормоны, т. е. имеющие признаки как нервных, так и эндокринных клеток, поэтому называемые *нейроэндокринными клетками*. Эти клетки характеризуются способностью поглощать и декарбоксилировать предшественники аминов (англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — APUD).

Согласно современным представлениям, клетки APUD-серии развиваются из всех зародышевых листков и присутствуют во всех тканевых типах: 1) производные нейроэктодермы (*нейроэндокринные клетки* нейросекреторных ядер гипоталамуса, эпифиза, мозгового вещества надпочечников, пептидэргические нейроны центральной и периферической нервной системы); 2) производные кожной эктодермы (клетки APUD-серии аденогипофиза, клетки Меркеля в эпидермисе); 3) производные кишечной энтодермы — энтериноциты — клетки гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы; 4) производные мезодермы (секреторные кардиомиоциты развиваются из миоэпикардиальной пластинки); 5) производные мезенхимы — тучные клетки.

Для клеток APUD-серии характерны следующие признаки: наличие специфических гранул, присутствие аминов (катехоламинов или серотонина), поглощение аминокислот — предшественников аминов (ДОФА, или 5-окситриптофана), наличие фермента — декарбоксилазы этих аминокислот, специфической флуоресценции аминов. Выявление особенностей строения разнообразных клеток APUD-серии производится иммунофлуоресцентными методами с применением антисывороток к пептидным гормонам, а также методом электронной микроскопии (рис.250).

Клетки APUD-серии встречаются в головном мозге и во многих органах — в эндокринных и неэндокринных. Клетки APUD-серии встречаются

в большинстве органов и систем — в желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе, коже, эндокринных органах (щитовидная железа), матке, тимусе, параганглиях и др.

По морфологическим, биохимическим и функциональным признакам выделено более 20 видов клеток APUD-серии, обозначаемых буквами латинского алфавита A, B, C, D и др. Принято выделять в специальную группу эндокринные клетки гастроэнтеропанкреатической системы (ГЭП-система) — см. главу XVII.

Описание эндокринных клеток различных органов дается в соответствующих главах.

Примерами нейроэндокринных клеток этой группы, находящихся в эндокринных органах, могут служить парафолликулярные клетки щитовидной железы и хромаффинные клетки мозговой части надпочечников, а в неэндокринных — энтериноциты (энтерохромаффинные клетки) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Принадлежность ряда клеток к APUD-серии доказывается тем, что они совмещают продукцию олигопептидных гормонов с образованием нейроамина (серотонина), притом столь интенсивно, что они оказываются основным источником системного серотонина, содержащегося в циркулирующей крови.

Олигопептидные гормоны, продуцируемые нейроэндокринными клетками, оказывают местное (паракринное) действие на клетки органов, в которых они локализуются, но главным образом дистантное (эндокринное) — на общие функции организма вплоть до высшей нервной деятельности.

Общей топографической особенностью этих клеток является их расположение около кровеносных сосудов, среди клеток, находящихся в составе эпителия, — полярная дифференцировка (хотя и не всегда четко выраженная), соответствующая выделению секрета (инкрета) в сосуды микроциркуляторного русла. Одновременно олигопептидные гормоны вырабатываются некоторыми нейроэндокринными нейронами гипоталамуса головного мозга.

Соотношение образования регуляторных олигопептидов и нейроаминов в разных нейроэндокринных клетках может быть различно.

Эндокринные клетки APUD-серии обнаруживают тесную и прямую зависимость от нервных импульсов, поступающих к ним по симпатической и парасимпатической иннервации, но не реагируют на тропные гормоны передней доли гипофиза; их состояние и активность после гипофизэктомии не нарушаются.

Вторая группа включает одиночные гормонпродуцирующие клетки или их скопление, происходящие не из нейробластов, а из других источни-

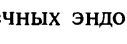


Рис. 250. Строение и распределение различных типов желудочно-кишечных эндокриноцитов в пищеварительной системе человека.

А — международная классификация и распределение эндокриноцитов. Ультраструктура их гранул (по Д.Грубе и В.Форссману с изменением). Б — ультрамикроскопическое строение желудочно-кишечных эндокриноцитов: 1 — EC-клетки с гранулами разнообразной формы; 2 — L-клетки с крупными электронно-плотными гранулами; 3 — D_1-клетки с многочисленными мелкими гранулами; 4 — D-клетки с крупными умеренно плотными гранулами (по С.М.Говалову, И.М.Коростышевской, М.С.Виноградовой).

ков. К этой группе относятся разнообразные клетки эндокринных и неэндокринных органов, выделяющие стероидные и другие гормоны: инсулин (В-клетки), глюкагон (А-клетки), энтероглюкагон (L-клетки), пептиды (D_1-клетки, К-клетки), секретин (S-клетки) и др. К ним относятся также клетки Лейдига (гландулоциты) семенника, продуцирующие тестостерон и клетки зернистого слоя фолликулов яичника, вырабатывающие эстрогены и прогестерон, являющиеся стероидными гормонами (эти клетки мезодермального происхождения). Продукция этих гормонов активируется аденогипофизарными гонадотропинами, а не нервными импульсами (см. главу XXII).

Глава XVII

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Пищеварительная система человека состоит из *пищеварительной трубки* и расположенных вне ее *желез* (слюнные железы, печень и поджелудочная железа), секрет которых участвует в процессе пищеварения. Пищеварением называются процессы химической и механической обработки пищи с последующим всасыванием продуктов расщепления ее, происходящие последовательно в различных отделах пищеварительной трубки.

В пищеварительной системе условно выделяют три основных отдела: передний, средний и задний.

Передний отдел включает органы ротовой полости, глотку и пищевод. В переднем отделе происходит главным образом механическая обработка пищи. Средний отдел состоит из желудка, тонкой и толстой кишки, печени и поджелудочной железы. В этом отделе осуществляются преимущественно химическая обработка пищи, всасывание продуктов расщепления ее и формирование каловых масс. Задний отдел представлен каудальной частью прямой кишки и обеспечивает функцию эвакуации непереваренных остатков пищи из пищеварительного канала.

Для понимания гистологического строения и гистофизиологии различных отделов пищеварительной системы вначале необходимо ознакомиться с особенностями гистогенеза и общими принципами строения пищеварительной трубки.

Гистогенез. Эпителиальная выстилка пищеварительной трубки и железы развиваются из энтодермы и эктодермы. Из энтодермы формируются однослойный призматический эпителий слизистой оболочки желудка, тонкого и большей части толстого кишечника, а также железистая паренхима печени и поджелудочной железы. Из эктодермы ротовой и анальной бухт эмбриона образуется многослойный плоский эпителий ротовой полости, слюнных желез и каудального отдела прямой кишки. Мезенхима является источником развития соединительной ткани и сосудов, а также гладкой мускулатуры пищеварительных органов. Из висцерального листка спланхнотома развивается однослойный плоский эпителий (мезотелий) серозной оболочки — висцерального листка брюшины.

Общий план микроскопического строения пищеварительной трубки

Пищеварительная трубка в любом ее отделе состоит из внутренней *слизистой оболочки* (tunica mucosa), *подслизистой основы* (tela submucosa), *мышечной оболочки* (tunica muscularis) и наружной оболочки, которая представлена либо *серозной оболочкой* (tunica serosa), либо *адвентициальной оболочкой* (tunica adventitia) (рис. 251).

Слизистая оболочка. Свое название она получила в связи с тем, что поверхность ее постоянно увлажняется выделяемой железами слизью. Эта оболочка состоит, как правило, из трех пластинок: *эпителия, собственной пластинки слизистой оболочки* (lamina propria mucosae) и *мышечной пластинки слизистой оболочки* (lamina muscularis mucosae).

Эпителий в переднем и заднем отделах пищеварительной трубки — многослойный плоский, а в среднем отделе — однослойный призматический. Железы расположены либо эндоэпителиально (например, бокаловидные клетки в кишечнике), либо экзоэпителиально в собственной пластинке слизистой оболочки (пищевод, желудок) и в подслизистой основе (пищевод, двенадцатиперстная кишка) или за пределами пищеварительного канала (печень, поджелудочная железа).

Собственная пластинка слизистой оболочки лежит под эпителием, отделена от него базальной мембраной и представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью. Здесь находятся кровеносные и лимфатические сосуды, нервные элементы, скопления лимфоидной ткани. В некоторых отделах (пищевод, желудок) могут располагаться простые железы.

Мышечная пластинка слизистой оболочки расположена на границе с подслизистой основой и состоит из 1—3 слоев, образованных гладкими мышечными клетками. В некоторых отделах (язык, десны, кроме корня языка, где располагаются сосочки, окруженные валом) гладкие мышечные клетки отсутствуют (см. с. 523).

Рельеф слизистой оболочки на протяжении всего пищеварительного канала неоднороден. Поверхность ее может быть гладкой (губы, щеки), образовывать углубления (ямочки в желудке, крипты в кишечнике), складки (во всех отделах), ворсинки (в тонкой кишке).

Подслизистая основа. Состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Наличие подслизистой основы обеспечивает подвижность слизистой оболочки, образование складок. В подслизистой основе имеются сплетения кровеносных и лимфатических сосудов, скопления лимфоидной ткани и подслизистое нервное сплетение (plexus nervorum submucosus). В некоторых отделах (пищевод, двенадцатиперстная кишка) расположены железы.

Мышечная оболочка. Состоит, как правило, из двух слоев мышечных элементов — внутреннего циркулярного и наружного продольного. В переднем и заднем отделах пищеварительного канала мышечная ткань преимущественно поперечнополосатая, а в среднем — гладкая. Мышечные слои разделены соединительной тканью, в которой находятся кровеносные и лимфатические сосуды и межмышечное нервное сплетение (plexus nervorum intermuscularis). Сокращения мышечной оболочки способствуют перемешиванию и продвижению пищи в процессе пищеварения.

Серозная оболочка. Большая часть пищеварительной трубки покрыта серозной оболочкой — висцеральным листком брюшины. Брюшина

Таблица 4. **Главные эндокринные клетки гастроинтестинального тракта**

Тип клеток и их локализация	Продуцируемый гормон	Основное действие
A-клетки (желудок)	Глюкагон	Печеночный гликогенолиз
G-клетки (пилорическая часть желудка)	Гастрин Энкефалин	Стимуляция секреции пепсиногена, соляной кислоты в желудке и моторики желудка Медиация боли
S-клетки (тонкая кишка)	Секретин	Секреция бикарбонатов и воды в поджелудочной железе и желчных путях
K-клетки (тонкая кишка)	GIP-гастроингибирующий полипептид	Торможение секреции соляной кислоты в желудке
L-клетки (тонкая кишка)	Глюкагоноподобное вещество (глицентин)	Печеночный гликогенолиз
I-клетки (тонкая кишка)	Холецистокинин	Секреция ферментов поджелудочной железы, сокращение желчного пузыря
D-клетки (пилорическая часть желудка, двенадцатиперстная кишка)	Соматостатин	Ингибиция синтеза белка, местное торможение других эндокриноцитов
M_0-клетки (тонкий кишечник)	Мотилин	Усиление подвижности кишечника
E_c-клетки (пищеварительный тракт)	Серотонин	Регуляция всасывания воды и электролитов, усиление подвижности органов пищеварительной трубки
	Субстанция P	Модуляция болевой чувствительности
	Мелатонин	Регуляция фотопериодичности функций
D_1-клетки (пищеварительный тракт)	VIP-вазоактивный интестинальный пептид	Секреция ионов и воды, повышение подвижности кишечника, снижение артериального давления, вазодилатация, стимуляция секреции в поджелудочной железе
P-клетки (желудочно-кишечный тракт)	Бомбезин	Усиление секреции соляной кислоты и панкреатического сока, сокращение ГМК в желчном пузыре
ECL-клетки (тело и дно фундальных желез)	Гистамин	Усиление активности панетовских клеток и соляной кислоты
PP-клетки (пилорическая часть желудка)	Панкреатический полипептид	Ингибирует синтез белка

сти относятся *губы, щеки, десны, твердое* и *мягкое небо, язык, миндалины, слюнные железы, зубы*. Здесь находится также орган вкуса.

Основная механическая функция переднего отдела определяет особенности его строения. В частности, для переднего отдела характерно наличие в слизистой оболочке многослойного плоского эпителия, предохраняющего от повреждений подлежащую соединительную ткань. Кроме того, в переднем отделе пищеварительной системы может происходить начальная химическая обработка углеводов пищи амилазой и мальтазой слюны. Некоторые органы переднего отдела пищеварительной трубки участвуют в обеспечении защитной функции.

Промежуточный отдел губы состоит из двух зон: наружной (гладкой) и внутренней (ворсинчатой). В *наружной зоне* роговой слой эпителия сохраняется, но становится тоньше и прозрачнее. В этой области нет волос, постепенно исчезают потовые железы, а сохраняются только сальные железы, открывающие свои протоки на поверхность эпителия. Сальных желез больше в верхней губе, особенно в области угла рта. Собственная пластинка слизистой оболочки является продолжением соединительнотканной части кожи; сосочки ее в этой зоне невысокие. *Внутренняя зона* у новорожденных покрыта эпителиальными сосочками, которые иногда называют ворсинками. Эти эпителиальные сосочки по мере роста организма постепенно сглаживаются и становятся малозаметными. Эпителий внутренней зоны переходного отдела губы взрослого человека в 3—4 раза толще, чем в наружной зоне, лишен рогового слоя. Сальные железы здесь, как правило, отсутствуют. Лежащая под эпителием рыхлая волокнистая соединительная ткань, вдаваясь в эпителий, образует очень высокие сосочки, в которых находятся многочисленные капилляры. Циркулирующая в них кровь просвечивает через эпителий и обусловливает красный цвет губы. Сосочки содержат огромное количество нервных окончаний, поэтому красный край губы очень чувствителен.

Слизистый отдел губы покрыт многослойным плоским неороговевающим эпителием. Однако в клетках поверхностного слоя эпителия все же можно обнаружить небольшое количество зерен кератина. Эпителиальный пласт в слизистом отделе губы значительно толще, чем в кожном. Собственная пластинка слизистой оболочки здесь образует сосочки, однако они менее высокие, чем в лежащем рядом переходном отделе. Мышечная пластинка слизистой оболочки отсутствует, и поэтому собственная пластинка без резкой границы переходит в подслизистую основу, примыкающую непосредственно к поперечнополосатым мышцам.

В подслизистой основе располагаются секреторные отделы *слюнных губных желез* (gll. labiales). Железы довольно крупные, иногда достигают величины горошины. По строению это сложные альвеолярно-трубчатые железы. По характеру секрета они относятся к смешанным слизисто-белковым железам. Выводные протоки их выстланы многослойным плоским неороговевающим эпителием и открываются на поверхности губы.

В подслизистой основе слизистого отдела губы расположены артерии и обширное венозное сплетение, распространяющееся и в красную часть губы.

Щеки

Щеки — это мышечные образования, покрытые снаружи кожей, а изнутри — слизистой оболочкой. В слизистой оболочке щеки различают три зоны: верхнюю, или *максиллярную* (zona maxillaris), нижнюю, или *мандибулярную* (zona mandibularis), и среднюю, или *промежуточную* (zona intermedia). В слизистой оболочке отсутствует мышечная пластинка.

Максиллярная и мандибулярная зоны щеки имеют строение, сходное со строением слизистой части губы. Эпителий здесь многослойный плоский неороговевающий, сосочки собственной пластинки слизистой оболочки небольших размеров. В этих областях хорошо выражена подслизистая основа, в которой находится большое количество *слюнных желез щеки* (gll. buccales). Наиболее крупные из них лежат в области коренных зу-

бов (gll. molares). По мере удаления от ротового отверстия железы располагаются в более глубоких слоях, т.е. в толще щечных мышц и даже снаружи от них.

Средняя, или промежуточная, зона щеки занимает область шириной около 10 мм, тянущуюся от угла рта до ветви нижней челюсти. В эмбриональном периоде и в течение первого года жизни ребенка на этом участке имеются эпителиальные ворсинки, такие же, как на переходной части губы. Сосочки собственной пластинки слизистой оболочки здесь, как и в переходной части губы, больших размеров. Слюнные железы отсутствуют. Для промежуточной части щеки характерно наличие нескольких редуцированных желез, таких же, как в промежуточном отделе губы. Промежуточная зона щеки, как и промежуточный отдел губы, является зоной контакта кожи и слизистой оболочки ротовой полости, формирующейся вследствие срастания эмбриональных закладок при формировании ротового отверстия.

С подлежащими тканями слизистая оболочка щеки соединена при помощи подслизистой основы, в которой располагается много кровеносных сосудов и нервов. Мышечная оболочка щеки образована щечной мышцей, в толще которой лежат щечные слюнные железы с белково-слизистыми и чисто слизистыми секреторными отделами.

Десны. Твердое небо

Десны образованы слизистой оболочкой, плотно сращенной с надкостницей верхней и нижней челюстей. Слизистая оболочка выстлана многослойным плоским эпителием, который иногда ороговевает. Собственная пластинка слизистой оболочки образует длинные сосочки, глубоко вдающиеся в эпителий. Сосочки становятся ниже в той части десны, которая непосредственно прилежит к зубам. В соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки местами имеются большие скопления тканевых базофилов. Основное вещество ее резко метахроматично, т.е. содержит в своем составе значительное количество гликозаминогликанов. Мышечная пластинка слизистой оболочки отсутствует. Десна богато иннервирована. В эпителии находятся свободные нервные окончания, а в собственной пластинке слизистой оболочки — инкапсулированные и неинкапсулированные нервные окончания.

Твердое небо состоит из костной основы, покрытой слизистой оболочкой. Подслизистая основа отсутствует, поэтому слизистая оболочка плотно сращена с надкостницей. Слизистая оболочка выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. В области шва твердого неба эпителий слизистой оболочки иногда образует утолщения, имеющие вид характерных тяжей. У новорожденных они представлены эпителиальными тельцами, состоящими из концентрически наслоенных эпителиоцитов и достигающими величины булавочных головок. Собственная пластинка слизистой оболочки образует сосочки, вдающиеся в эпителий. В ней расположены мощные пучки коллагеновых волокон, сильно переплетающиеся между собой и вплетающиеся в надкостницу. Эта особенность в строении твердого неба лучше выражена в местах плотных сращений слизистой оболочки с костью (например, область шва, зона перехода в десны). В остальных местах между собственной пластинкой слизистой оболочки и надкостницей располагается небольшая прослойка жировой ткани, соответствующая местоположению

подслизистой основы других частей ротовой полости. В средних участках твердого неба между слизистой оболочкой и надкостницей располагаются группы *небных слюнных желез* (gll. palatinae). Небные слюнные железы альвеолярно-трубчатые, разветвленные.

Мягкое небо. Язычок

Мягкое небо и язычок состоят из сухожильно-мышечной основы, покрытой слизистой оболочкой. В мягком небе и язычке различают ротоглоточную (переднюю) и носоглоточную (заднюю) поверхности. У плодов и новорожденных гистологическая граница между ними проходит приблизительно по линии перегиба слизистой оболочки с ротовой поверхности на носовую на дужках мягкого неба и на язычке. У взрослых эта граница смещается на заднюю (носовую) поверхность, так что весь язычок оказывается одетым слизистой оболочкой, характерной для ротовой полости.

Слизистая оболочка ротовой поверхности мягкого неба и язычка покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. Собственная пластинка слизистой оболочки образует высокие узкие сосочки, глубоко вдающиеся в эпителий. За ней располагается сильно развитый слой эластических волокон. Мышечная пластинка слизистой оболочки отсутствует.

Далее следует хорошо выраженная подслизистая основа, образованная рыхлой волокнистой соединительной тканью, богатой жировыми элементами, в которой расположены слизистые слюнные железы. Выводные протоки этих желез открываются на ротовой поверхности мягкого неба и язычка.

В язычке скопления желез находятся и внутри мышечного слоя. Поперечнополосатая мышечная ткань, составляющая основу язычка, имеет ряд особенностей. Мышечные волокна ее ветвятся и образуют между собой анастомозы.

Слизистая оболочка носовой поверхности мягкого неба покрыта псевдомногослойным реснитчатым эпителием, содержащим бокаловидные клетки. Собственная пластинка слизистой оболочки здесь лишена сосочков и отделена от эпителия хорошо выраженной базальной мембраной. На поверхности эпителия открываются мелкие слюнные железы слизистого типа. За собственной пластинкой следует слой эластических волокон. Мышечная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа отсутствуют. В месте перехода слизистой оболочки ротовой поверхности неба в носовую эпителий становится сначала многослойным призматическим, а затем многорядным мерцательным.

Язык

Язык человека, помимо участия во вкусовом восприятии, механической обработке пищи и акте глотания, является органом речи. Основу языка составляет поперечнополосатая мышечная ткань соматического типа.

Язык покрыт слизистой оболочкой. Рельеф ее различен на нижней, боковых и верхней поверхностях языка. Наиболее простое строение имеет слизистая оболочка на его нижней поверхности. Эпителий

здесь многослойный плоский неороговевающий. Собственная пластинка слизистой оболочки вдается в эпителий, образуя короткие сосочки. За собственной пластинкой следует подслизистая основа, которая прилежит непосредственно к мышцам. Благодаря наличию подслизистой основы слизистая оболочка нижней поверхности языка легко смещается.

Слизистая оболочка верхней и боковых поверхностей языка неподвижно сращена с его мышечным телом и снабжена особыми образованиями — сосочками. Подслизистая основа отсутствует. В языке человека имеется 4 вида сосочков: *нитевидные* (papillae filiformes), *грибовидные* (papillae fungiformes), *желобоватые* (papillae vallatae) и *листовидные* (papillae foliatae). Все сосочки языка являются производными слизистой оболочки и построены по общему плану (рис. 255). Поверхность сосочков образована многослойным плоским неороговевающим или частично ороговевающим (в нитевидных сосочках) эпителием, лежащим на базальной мембране. Основу каждого сосочка составляет вырост (первичный сосочек) собственного соединительнотканного слоя слизистой оболочки. От вершины первичного сосочка отходит от 5 до 20 и более тонких соединительнотканных вторичных сосочков, вдающихся в эпителий. В соединительнотканной основе сосочков языка расположены многочисленные кровеносные капилляры, просвечивающиеся через эпителий (кроме нитевидных) и придающие сосочкам характерный красный цвет.

Нитевидные сосочки самые многочисленные, равномерно покрывают верхнюю поверхность языка, концентрируясь особенно в углу, образованном сосочками, окруженными валом. По размерам они наиболее мелкие среди сосочков языка. Длина их около 0,3 мм. Наряду с нитевидными сосочками встречаются *конические* (papillae conicae). При ряде заболеваний процесс отторжения поверхностных ороговевающих эпителиоцитов может замедляться, а эпителиальные клетки, накапливаясь в больших количествах на вершинах сосочков, образуют мощные роговые пласты. Эти массы, покрывая беловатой пленкой поверхность сосочков, создают картину обложенности языка белым налетом.

Грибовидные сосочки немногочисленны и располагаются на спинке языка среди нитевидных сосочков. Наибольшее их количество сосредоточено на кончике языка и по его краям. Они более крупных размеров, чем нитевидные, — 0,7—1,8 мм в длину и около 0,4—1 мм в диаметре. Основная масса этих сосочков имеет форму гриба с узким основанием и широкой вершиной. Среди них встречаются конические и линзовидные формы.

В толще эпителия находятся *вкусовые почки* (gemmae gustatoriae), располагающиеся чаще всего в области «шляпки» грибовидного сосочка. В срезах через эту зону в каждом грибовидном сосочке обнаруживается до 3—4 вкусовых почек. В некоторых сосочках вкусовые почки отсутствуют.

Желобоватые сосочки (*сосочки языка, окруженные валом*) встречаются на верхней поверхности корня языка в количестве от 6 до 12. Расположены они между телом и корнем языка вдоль пограничной линии. Они хорошо различимы даже невооруженным глазом. Их длина около 1—1,5 мм, диаметр 1—3 мм. В отличие от нитевидных и грибовидных сосочков, отчетливо возвышающихся над уровнем слизистой оболочки, верхняя поверхность этих сосочков лежит почти на одном уровне с нею. Они имеют узкое основание и широкую, уплощенную свободную часть. Вокруг сосочка располагается узкая, глубокая щель — *желобок* (отсюда название — желобоватый сосочек). Желоб

поперечнополосатых волокон находятся концевые отделы слюнных белковых желез, выводные протоки которых открываются в желоб. Секрет этих желез промывает желоб сосочка и очищает его от скапливающихся в нем пищевых частиц, слущивающегося эпителия и микробов.

Листовидные сосочки языка хорошо развиты только у детей. Они представлены двумя группами, расположенными по правому и левому краям языка. Каждая группа включает 4—8 параллельно расположенных сосочков, разделенных узкими пространствами. Длина одного сосочка около 2—5 мм. В эпителии боковых поверхностей сосочка заключены вкусовые почки. В пространства, разделяющие листовидные сосочки, открываются выводные протоки слюнных белковых желез. Их концевые отделы расположены между мышцами языка. Секрет этих желез промывает узкие пространства между сосочками. У взрослого человека листовидные сосочки редуцируются, а на местах, где ранее располагались белковые железы, развиваются жировая и лимфоидная ткани.

Слизистая оболочка корня языка характеризуется отсутствием сосочков. Однако поверхность эпителия здесь не ровная, а имеет ряд возвышений и углублений. Возвышения образуются за счет скопления в собственной пластинке слизистой оболочки лимфатических узелков, достигающих иногда 0,5 см в диаметре. Здесь же слизистая оболочка образует углубления — *крипты*, в которые открываются протоки многочисленных слюнных слизистых желез. Совокупность скоплений лимфоидной ткани в корне языка называется *язычной миндалиной.*

Мышцы языка образуют тело этого органа. Пучки поперечнополосатых мышц языка располагаются в трех взаимно перпендикулярных направлениях: одни из них лежат вертикально, другие продольно, третьи поперечно. Мускулатура языка разделена на правую и левую половины плотной соединительнотканной перегородкой. Рыхлая волокнистая соединительная ткань, лежащая между отдельными мышечными волокнами и пучками, содержит много жировых долек. Здесь же расположены концевые отделы слюнных желез языка. На границе между мышечным телом и собственной пластинкой слизистой оболочки верхней поверхности языка имеется мощная соединительнотканная пластинка, состоящая из переплетающихся наподобие решетки пучков коллагеновых и эластических волокон. Она образует так называемый сетчатый слой. Это своеобразный апоневроз языка, который особенно сильно развит в области желобоватых сосочков. На конце и у краев языка толщина его уменьшается. Поперечнополосатые мышечные волокна, проходя через отверстия сетчатого слоя, прикрепляются к маленьким сухожилиям, образованным лежащими в собственной пластинке слизистой оболочки пучками коллагеновых волокон.

Слюнные железы языка (gll. lingualis) подразделяются на три вида: белковые, слизистые и смешанные.

Белковые слюнные железы расположены поблизости от желобоватых и листовидных сосочков в толще языка. Это простые трубчатые разветвленные железы. Их выводные протоки открываются в ровики сосочков, окруженных валом, или между листовидными сосочками и выстланы многослойным плоским эпителием, иногда содержащим реснички. Концевые отделы представлены разветвленными трубочками с узким просветом. Они состоят из клеток конической формы, выделяющих белковый секрет, между которыми проходят межклеточные секреторные капилляры.

Слизистые железы расположены главным образом в корне языка и вдоль его боковых краев. Это одиночные простые альвеолярно-трубчатые разветвленные железы. Их протоки выстланы многослойным эпителием, иногда снабжены ресничками. На корне языка они открываются в крипты язычной миндалины. Трубчатые концевые отделы этих желез состоят из слизистых клеток.

Смешанные железы располагаются в его переднем отделе. Их протоки (около 6 млн) открываются вдоль складок слизистой оболочки под языком. Секреторные отделы смешанных желез расположены в толще языка.

Кровоснабжение языка осуществляется входящими в него язычными артериями, которые обильно разветвляются и образуют широкую сеть в мышцах языка. Они же дают ветви к поверхностным частям языка. В сетчатом слое языка сосуды располагаются горизонтально, а затем от них отходят вертикальные конечные ветви к сосочкам слизистой оболочки. Конечные ветви формируют в соединительнотканных сосочках капиллярную сеть, от которой в каждый более мелкий сосочек входит одна петля кровеносных капилляров. Кровь от поверхностных слоев языка оттекает в венозное сплетение, располагающееся в собственном слое слизистой оболочки. Более крупное венозное сплетение находится в основании языка. Маленькие лимфатические сосуды также образуют сеть в собственной пластинке слизистой оболочки. Эта сеть связана с более крупной сетью, имеющейся в подслизистой основе нижней поверхности языка.

Лимфатические сосуды в большом количестве находятся и в области миндалины языка.

Иннервация. Разветвления подъязычного нерва и барабанной струны образуют многочисленные двигательные нервные окончания на поперечнополосатых мышечных волокнах. Чувствительная иннервация передних $^{2}/_{3}$ языка осуществляется ветвями тройничного нерва, задней $^{1}/_{3}$ — ветвями языкоглоточного нерва. В собственной пластинке слизистой оболочки языка имеется хорошо выраженное нервное сплетение, от которого отходят нервные волокна к вкусовым почкам, эпителию, железам и сосудам. Нервные волокна, входящие в эпителий, разветвляются среди эпителиальных клеток и заканчиваются свободными нервными окончаниями. Иннервация вкусовых почек описана в главе XII.

Лимфоэпителиальное глоточное кольцо Пирогова. Миндалины

На границе ротовой полости и глотки в слизистой оболочке располагаются большие скопления лимфоидной ткани. В совокупности они образуют *лимфоэпителиальное глоточное кольцо*, окружающее вход в дыхательные и пищеварительные пути. Наиболее крупные скопления этого кольца носят название миндалин. По месту их расположения различают *небные миндалины, глоточную миндалину, язычную миндалину*. Кроме перечисленных миндалин, в слизистой оболочке переднего отдела пищеварительной трубки существует ряд скоплений лимфоидной ткани, из которых наиболее крупными являются скопления в области слуховых труб — *трубные миндалины* и в желудочке гортани — *гортанные миндалины*.

Миндалины выполняют в организме важную защитную функцию, обезвреживая микробы, постоянно попадающие из внешней среды в организм через носовые и ротовые отверстия. Наряду с другими органами, содержа-

далине активно фагоцитируются лейкоцитами, при этом часть лейкоцитов погибает. Под влиянием микробов и различных ферментов, выделяемых лейкоцитами, эпителий миндалины часто бывает разрушен. Однако через некоторое время за счет размножения клеток эпителиального пласта эти участки восстанавливаются.

Собственная пластинка слизистой оболочки образует небольшие сосочки, вдающиеся в эпителий. В рыхлой волокнистой соединительной ткани этого слоя расположены многочисленные *лимфатические узелки*. В центрах некоторых узелков хорошо выражены более светлые участки — *герминативные центры*. Лимфоидные узелки миндалин чаще всего отделены друг от друга тонкими прослойками соединительной ткани. Однако некоторые узелки могут сливаться. Мышечная пластинка слизистой оболочки не выражена.

Подслизистая основа, располагающаяся под скоплением лимфоидных узелков, образует вокруг миндалины капсулу, от которой в глубь миндалины отходят соединительнотканные перегородки. В этом слое сосредоточены основные кровеносные и лимфатические сосуды миндалины и ветви языкоглоточного нерва, осуществляющие ее иннервацию. Здесь же находятся и секреторные отделы небольших *слюнных желез*. Протоки этих желез открываются на поверхности слизистой оболочки, расположенной вокруг миндалины. Снаружи от подслизистой основы лежат поперечнополосатые мышцы глотки — аналог мышечной оболочки.

Глоточная миндалина расположена в участке дорсальной стенки глотки, лежащем между отверстиями слуховых труб. Строение ее сходно с другими миндалинами. Во взрослом организме она выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. Однако в криптах глоточной миндалины и у взрослого иногда встречаются участки псевдомногослойного реснитчатого эпителия, характерного для эмбрионального периода развития.

При некоторых патологических состояниях глоточная миндалина может быть очень сильно увеличена (аденоиды).

Язычная миндалина расположена в слизистой оболочке корня языка. Эпителий, покрывающий поверхность миндалины и выстилающий крипты, многослойный плоский неороговевающий. Эпителий и подлежащая собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрированы лимфоцитами, проникающими сюда из лимфатических узелков. На дне многих крипт открываются выводные протоки слюнных желез языка. Их секрет способствует промыванию и очищению крипт.

Слюнные железы

Общая морфофункциональная характеристика. В ротовую полость открываются выводные протоки трех пар больших слюнных желез: *околоушных, подчелюстных* и *подъязычных*, лежащих за пределами слизистой оболочки. Кроме того, в толще слизистой оболочки ротовой полости находятся многочисленные мелкие слюнные железы: *губные, щечные, язычные, небные.*

Эпителиальные структуры всех слюнных желез развиваются из эктодермы, как и многослойный плоский эпителий, выстилающий ротовую полость. Поэтому для строения их выводных протоков и секреторных отделов характерна многослойность.

Слюнные железы представляют собой сложные альвеолярные или аль-

Белковые железы выделяют жидкий секрет, богатый ферментами. Слизистые железы образуют более густой, вязкий секрет с большим содержанием муцина — вещества, в состав которого входят гликопротеины. По механизму отделения секрета из клеток все слюнные железы мерокриновые.

Слюнные железы выполняют экзокринные и эндокринные функции. Экзокринная функция заключается в регулярном отделении в ротовую полость слюны. В ее состав входят вода (около 99 %), белковые вещества, в том числе ферменты, неорганические вещества, а также клеточные элементы (клетки эпителия, лейкоциты).

Слюна увлажняет пищу, придает ей полужидкую консистенцию, что облегчает процессы жевания и глотания. Постоянное смачивание слизистой оболочки щек и губ слюной способствует акту артикуляции. Одной из важных функций слюны является ферментативная обработка пищи. Ферменты слюны могут участвовать в расщеплении полисахаридов (амилаза, мальтаза, гиалуронидаза), нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов (нуклеазы и калликреин), белков (калликреиноподобные протеазы, пепсиноген, трипсиноподобные ферменты), клеточных оболочек (лизоцим). Помимо секреторной функции, слюнные железы выполняют экскреторную функцию. Со слюной во внешнюю среду выделяются различные органические и неорганические вещества: мочевая кислота, креатин, железо, йод и др. Защитная функция слюнных желез состоит в выделении бактерицидного вещества — *лизоцима*.

Эндокринная функция слюнных желез обеспечивается наличием в слюне биологически активных веществ типа гормонов — *инсулина*, *паротина*, *фактора роста нервов* (ФРН), *фактора роста эпителия* (ФРЭ), *тимоциттрансформирующего фактора* (ТТФ), *фактора летальности* и др. Слюнные железы активно участвуют в регуляции водно-солевого гомеостаза.

Развитие. Закладка околоушных желез происходит на 8-й неделе эмбриогенеза, когда из эпителия ротовой полости в подлежащую мезенхиму начинают расти эпителиальные тяжи в направлении к правому и левому ушным отверстиям. От этих тяжей отпочковываются многочисленные выросты, формирующие сначала выводные протоки, а затем концевые отделы. На 10—12-й неделе имеются система разветвленных эпителиальных тяжей, врастание нервных волокон. На 4—6-м месяце развития формируются концевые отделы желез, а к 8—9-му месяцу в них появляются просветы. Вставочные протоки и концевые отделы у плодов и детей до двухлетнего возраста представлены типичными слизистыми клетками. Из мезенхимы к 5—$5^1/_2$ мес эмбриогенеза дифференцируются соединительнотканная капсула и прослойки междольковой соединительной ткани. Сначала секрет имеет слизистый характер. В последние месяцы развития слюна плода проявляет амилолитическую активность.

Подчелюстные железы закладываются на 6-й неделе эмбриогенеза. На 8-й неделе в эпителиальных тяжах образуются просветы. Эпителий первичных выводных протоков сначала двухслойный, затем многослойный. Концевые отделы формируются на 16-й неделе. Слизистые клетки концевых отделов образуются в процессе ослизнения клеток вставочных протоков. Процесс дифференцировки концевых отделов и внутридольковых протоков на вставочные отделы и слюнные трубки продолжается в постнаталь-

или *сероцитов* (serocyti), и *миоэпителиальных клеток*. *Сероциты* имеют узкую апикальную часть, выступающую в просвет концевого отдела. В ней содержатся ацидофильные секреторные гранулы, количество которых изменяется в зависимости от фазы секреции. Базальная часть клетки более широкая, содержит ядро. В фазе накопления секрета размеры клеток значительно увеличиваются, а после выделения его уменьшаются, ядро округляется. В секрете околоушных желез преобладает белковый компонент, но часто содержатся и мукополисахариды, поэтому такие железы могут быть названы серомукозными. В секреторных гранулах выявляются α-амилаза, ДНКаза. Цитохимически и электронно-микроскопически различают несколько типов гранул — ШИК-положительные с электронно-плотным ободком[1], ШИК-отрицательные и мелкие гомогенные сферической формы. Между сероцитами в концевых отделах околоушной железы располагаются межклеточные секреторные канальцы, просвет которых имеет диаметр около 1 мкм. В эти канальцы выделяется из клеток секрет, который далее поступает в просвет концевого секреторного отдела. Общая секреторная площадь концевых отделов обеих желез достигает почти 1,5 м^2.

Миоэпителиальные клетки (миоэпителиоциты) составляют второй слой клеток в концевых секреторных отделах. По происхождению это эпителиальные клетки, по функции — сократительные элементы, напоминающие мышечные. Их называют также звездчатыми эпителиоцитами, так как они имеют звездчатую форму и своими отростками охватывают концевые секреторные отделы наподобие корзинок (см. рис. 257). Миоэпителиальные клетки всегда располагаются между базальной мембраной и основанием эпителиальных клеток. Своими сокращениями они способствуют выделению секрета из концевых отделов.

Внутридольковые вставочные протоки околоушной железы начинаются непосредственно от ее концевых отделов. Они обычно сильно разветвлены (см. рис. 257, 258). Вставочные протоки выстланы кубическим или плоским эпителием. Второй слой в них образуют миоэпителиоциты. В клетках, прилежащих к ацинусу, обнаруживаются электронно-плотные гранулы, содержащие мукополисахариды, здесь же расположены тонофиламенты, рибосомы и агранулярная эндоплазматическая сеть.

Исчерченные слюнные протоки являются продолжением вставочных и располагаются также внутри долек. Диаметр их значительно больший, чем вставочных протоков, просвет хорошо выражен. Исчерченные протоки ветвятся и часто образуют ампулярные расширения. Они выстланы однослойным призматическим эпителием[2]. Цитоплазма эпителиоцитов ацидофильна. В апикальной части клеток видны микроворсинки, секреторные гранулы с содержимым различной электронной плотности, аппарат Гольджи. В базальных частях эпителиальных клеток отчетливо выявляется базальная исчерченность, образованная митохондриями, расположенными в цитоплазме между складками цитолеммы перпендикулярно к базальной мембране. В исчерченных отделах выявлены циклические изменения, не связанные с ритмом пищеварительного процесса.

---

[1] ШИК — реактив Шиффа и йодная кислота применяются для гистохимического выявления углеводов.

[2] Второй слой образован миоэпителиоцитами.

но-плотная сердцевина. Концевые отделы (ацинусы) состоят из 10—18 серомукозных клеток, из которых лишь 4—6 клеток расположены вокруг просвета ацинуса. Секреторные гранулы содержат гликолипиды и гликопротеиды. *Смешанные концевые отделы* более крупные, чем белковые, и состоят из двух видов клеток — слизистых и белковых. *Слизистые клетки* (mucocyti) более крупные по сравнению с белковыми и занимают центральную часть концевого отдела. Ядра слизистых клеток располагаются всегда у их основания, они сильно уплощены и уплотнены. Цитоплазма этих клеток имеет ячеистую структуру благодаря наличию в ней слизистого секрета, который избирательно окрашивается муцикармином и электронно-прозрачен. Небольшое количество *белковых клеток* охватывает слизистые клетки в виде *серозного полулуния* (semilunium serosum). Белковые (серозные) полулуния Джиануцци являются характерными структурами смешанных желез. Между железистыми клетками расположены межклеточные секреторные канальцы. Снаружи от клеток полулуния лежат *миоэпителиальные клетки.*

Вставочные протоки подчелюстной железы менее разветвленные и более короткие, чем в околоушной железе, что объясняется ослизнением части этих отделов в процессе развития. Клетки этих отделов содержат мелкие секреторные гранулы, часто с мелкими плотными сердцевинами.

Исчерченные протоки в подчелюстной железе очень хорошо развиты, длинные и сильно ветвятся (см. рис. 257). В них часто встречаются сужения и баллонообразные расширения. Выстилающий их призматический эпителий с хорошо выраженной базальной исчерченностью содержит желтый пигмент. Среди клеток при электронной микроскопии различают несколько типов — *широкие темные, высокие светлые, мелкие треугольной формы* (*малодифференцированные*) и *клетки, имеющие форму бокала.* В базальной части высоких клеток на боковых поверхностях расположены многочисленные цитоплазматические выросты. У некоторых животных (грызуны), кроме исчерченных протоков, имеются *гранулярные отделы*, в клетках которых нередко имеется хорошо развитый аппарат Гольджи, располагающийся часто в их базальном отделе, и гранулы, содержащие трипсиноподобные протеазы, а также ряд гормональных и ростстимулирующих факторов. Установлено, что эндокринные функции слюнных желез (выделение инсулиноподобного и других веществ) связаны с этими отделами.

Междольковые выводные протоки подчелюстной железы, располагающиеся в соединительнотканных перегородках, выстланы сначала двухслойным, а затем многослойным эпителием. *Проток подчелюстной железы* открывается рядом с протоком подъязычной железы на переднем крае уздечки языка. Его устье выстлано многослойным плоским эпителием. Проток подчелюстной железы сильнее разветвлен, чем проток околоушной железы.

Подъязычная железа

Подъязычная железа (gl. sublinguale) — *сложная альвеолярно-трубчатая разветвленная железа.* По характеру отделяемого секрета — *смешанная, слизисто-белковая*, с преобладанием слизистой секреции. В ней имеются концевые секреторные отделы трех типов: белковые, смешанные и слизистые.

Белковые концевые отделы очень немногочисленны (см. рис. 257). *Смешанные концевые отделы* составляют основную массу железы и состоят из бел-

ковых полулуний и слизистых клеток. Полулуния, образованные *серомукозными клетками*, в них выражены лучше, чем в подчелюстной железе. Клетки, формирующие полулуния, в подъязычной железе значительно отличаются от соответствующих клеток в околоушной и подчелюстной железах. Их секреторные гранулы дают реакцию на муцин. Эти клетки выделяют одновременно белковый и слизистый секрет и потому носят название серомукозных клеток. В них сильно развита гранулярная эндоплазматическая сеть. Они снабжены межклеточными секреторными канальцами. Чисто *слизистые концевые отделы* этой железы состоят из характерных слизистых клеток, содержащих хондроитинсульфат В и гликопротеиды. *Миоэпителиальные элементы* образуют наружный слой во всех типах концевых отделов.

В подъязычной железе общая площадь вставочных протоков очень мала, так как они еще в процессе эмбрионального развития почти целиком ослизняются, формируя слизистые части концевых отделов. Исчерченные протоки в этой железе развиты слабо: они очень короткие, а в некоторых местах отсутствуют. Эти протоки выстланы призматическим или кубическим эпителием, в котором также видна базальная исчерченность, как и в соответствующих протоках других слюнных желез.

В цитоплазме эпителиальных клеток, выстилающих исчерченные протоки, содержатся мелкие пузырьки, которые рассматриваются как показатель экскреции.

Внутридольковые и междольковые выводные протоки подъязычной железы образованы двухслойным призматическим, а в устье — многослойным плоским эпителием. Соединительнотканные внутридольковые и междольковые перегородки в этих железах развиты лучше, чем в околоушных или подчелюстных железах.

Васкуляризация. Все слюнные железы богато снабжены сосудами. Артерии, входящие в железы, сопровождают разветвления выводных протоков. От них отходят веточки, питающие стенки протоков. У концевых отделов мелкие артерии распадаются на капиллярную сеть, густо оплетающую каждый из этих отделов. Из кровеносных капилляров кровь собирается в вены, которые следуют по ходу артерий.

Для кровеносной системы слюнных желез характерно наличие значительного количества артериоловенулярных анастомозов. Они располагаются в воротах железы, при входе сосудов в дольку и перед капиллярными сетями концевых отделов. Анастомозы в слюнных железах обусловливают возможность значительного изменения интенсивности кровоснабжения отдельных концевых отделов, долек и даже всей железы, а следовательно, изменения секреции в слюнных железах.

Иннервация. Эфферентные, или секреторные, волокна крупных слюнных желез происходят из двух источников: отделов парасимпатической и симпатической нервной системы. Гистологически в железах обнаруживаются миелиновые и безмиелиновые нервы, следующие по ходу сосудов и протоков. Они образуют нервные окончания в стенках сосудов, на концевых отделах и в выводных протоках желез. Морфологические различия между секреторными и сосудистыми нервами не всегда можно определить. В экспериментах на подчелюстной железе животных было показано, что вовлечение в рефлекс симпатических эфферентных путей ведет к образованию вязкой слюны, содержащей большое количество слизи. При раздражении парасимпатических эфферентных путей образуется жидкий белковый сек-

рет. Закрытие и открытие просвета артериоловенулярных анастомозов и конечных вен также определяется нервными импульсами.

Возрастные изменения. После рождения процессы морфогенеза в околоушных слюнных железах продолжаются до 16—20 лет; при этом железистая ткань преобладает над соединительной тканью. После 40 лет отмечаются инволютивные изменения, характеризующиеся уменьшением объема железистой ткани, увеличением жировой ткани, сильным разрастанием соединительной ткани. В течение первых 2 лет жизни в околоушных железах вырабатывается в основном слизистый секрет, с 3-го года до глубокой старости — белковый, а к 80-м годам опять преимущественно слизистый.

В подчелюстных железах полное развитие серозных и слизистых секреторных отделов наблюдается у 5-месячных детей. Максимальное развитие их отмечается к 25 годам. После 50 лет начинаются инволютивные изменения. Рост подъязычных желез, как и других, наиболее интенсивно происходит в течение первых двух лет жизни.

Регенерация. Функционирование слюнных желез неизбежно сопровождается частичным разрушением эпителиальных железистых клеток. Отмирающие клетки характеризуются крупными размерами, пикнотическими ядрами и плотной зернистой цитоплазмой, сильно окрашивающейся кислыми красителями. Такие клетки получили название набухающих. Восстановление паренхимы желез осуществляется главным образом путем внутриклеточной регенерации и редкими делениями протоковых клеток.

Зубы

Зубы являются частью жевательного аппарата и состоят главным образом из минерализованных тканей. Они принимают также участие в произношении звуков речи человека, а у животных это еще и орган защиты и нападения. У человека они представлены двумя генерациями: вначале образуются выпадающие, или молочные, а затем постоянные зубы. В лунках челюстных костей зубы укрепляются плотной соединительной тканью — *периодонтом*, который в области шейки зуба образует циркулярную *зубную связку*. Коллагеновые волокна зубной связки имеют преимущественно радиальное направление. С одной стороны они проникают в цемент корня зуба, а с другой — в альвеолярную кость. Периодонт выполняет не только механическую, но и трофическую функцию, так как в нем проходят кровеносные сосуды, питающие корень зуба.

Развитие. В развитии зубов различают 3 этапа, или периода: 1 — образование и обособление зубных зачатков, 2 — дифференцировка зубных зачатков, 3 — гистогенез зубных тканей (рис. 260).

Первый этап при развитии молочных зубов протекает одновременно с обособлением ротовой полости и образованием ее преддверия. Он начинается в конце 2-го месяца внутриутробного периода, когда в эпителии ротовой полости возникает *щечно-губная пластинка*, растущая в мезенхиму. Затем в этой пластинке появляется щель, знаменующая обособление полости рта и появление преддверия.

В области закладки однокоренных зубов от дна преддверия растет второе эпителиальное выпячивание в виде валика, превращающегося в *зубную пластинку* (lamina dentalis). Зубная пластинка в области закладки многокорневых зубов развивается самостоятельно непосредственно из эпителия ро-

сти коллагеновых фибрилл, расположенных вблизи отростков одонтобластов (перитубулярный дентин).

Дентинобласты — клетки мезенхимной природы, высокие призматические клетки с четко выраженной полярной дифференциацией. Их верхушечная часть имеет отростки, через которые происходит секреция органических веществ, образующих матрицу дентина — *предентин*. Преколлагеновые и коллагеновые фибриллы матрицы имеют радиальное направление. Это мягкое вещество заполняет промежутки между дентинобластами и внутренними клетками эмалевого органа — энамелобластами. Количество предентина постепенно увеличивается. Позднее, когда происходит кальцификация дентина, эта зона входит в состав плащевого дентина. В стадии обызвествления дентина соли кальция, фосфора и других минеральных веществ откладываются в виде глыбок, которые объединяются в глобулы. В дальнейшем развитие дентина замедляется, а около пульпы появляются тангенциальные коллагеновые волокна *околопульпарного дентина.*

В конце 5-го месяца эмбрионального развития в предентине зачатка зуба начинаются отложение известковых солей и формирование окончательного дентина. Однако процесс обызвествления предентина при этом не захватывает участки, окружающие апикальные отростки дентинобластов. Это ведет к возникновению системы радиальных каналов, идущих от внутренней поверхности дентина к наружной (рис. 263). Кроме того, участки предентина на границе с эмалью также остаются необызвествленными и носят название *интерглобулярных пространств.*

Параллельно развитию дентина в закладке зуба идет процесс дифференцировки *пульпы*, в которой с помощью фибробластов постепенно образуется основное вещество, содержащее преколлагеновые и коллагеновые волокна. Гистохимически в периферической части пульпы, в области расположения дентинобластов и предентина, обнаруживаются ферменты, гидролизующие фосфатные соединения (фосфогидролазы), благодаря которым фосфатные ионы доставляются дентину и эмали.

Отложение первых слоев дентина индуцирует дифференцировку внутренних клеток эмалевого органа, которые начинают продуцировать эмаль, покрывающую образованный слой дентина. Внутренние клетки эмалевого органа секретируют белки неколлагенового типа — амелогенины. Минерализация эмали в отличие от таковой дентина и цемента происходит очень быстро после образования органической матрицы. Этому способствуют амелогенины. В зрелой эмали минеральных веществ содержится более 95 %. Образование эмали происходит циклически, в результате чего в ее структуре отмечается исчерченность. Энамелобласты претерпевают инверсию полюсов и расположения аппарата Гольджи, в котором формируются секреторные гранулы.

Энамелобласты — клетки эпителиальной природы, высокие, призматической формы, с хорошо выраженной полярной дифференциацией. Первые зачатки эмали появляются в виде кутикулярных пластинок на поверхности энамелобластов, обращенных к дентину в области коронки зуба (см. рис.264). По ориентации эта поверхность базальная. Однако с началом эмалеобразования происходит перемещение, или инверсия, ядра и органелл клетки (центросома и аппарат Гольджи) в противоположный конец клетки. В результате базальная часть энамелобластов становится как бы апикальной, а апикальная — базальной. После такого изменения полюсов клеток питание

ружный слой зубного мешочка превращается в зубную связку — *периодонт*. Таким образом, эмалевый орган выполняет прежде всего морфогенетическую роль, определяя форму развивающегося зуба.

Закладка постоянных зубов начинается в конце 4-го — начале 5-го месяца внутриутробного развития (первых 10 зубов, сменяющих 10 молочных), а заканчивается в возрасте 2,5—3 лет («зуб мудрости»). Зачаток постоянного зуба находится позади каждого зачатка молочного зуба. Прорезывание молочных зубов у ребенка начинается на 6—7-м месяце жизни. К этому времени сформирована только коронка зуба, а формирование корня лишь начинается. Молочные большие коренные зубы (моляры) заменяются постоянными малыми коренными (премолярами).

Закладка постоянных больших коренных зубов происходит на 1—4-м году жизни. Сначала оба зуба (молочный и постоянный) лежат в общей альвеоле. Затем между ними появляется костная перегородка.

Постоянный зуб развивается очень медленно. Когда наступает время выпадения молочных зубов, т.е. в возрасте 6—7 лет, остеокласты разрушают эту перегородку и корень выпадающего зуба, а постоянный зуб начинает усиленно развиваться. Так же как и молочные, постоянные зубы выталкиваются (прорезываются) под давлением, которое создается в пульпе зуба в связи с образованием основного вещества соединительной ткани. До прорезывания зубов минеральные вещества (кальций, фосфор, фтор и др.) и питательные вещества поступают только из крови. После прорезывания в этих процессах возрастает роль слюны и соответственно ее химического состава.

Строение. Зуб состоит из твердых и мягких частей. В твердой части зуба различают *эмаль, дентин* и *цемент*; мягкая часть зуба представлена так называемой *пульпой*.

Эмаль (enamelum) покрывает коронку зуба. Наибольшего развития она достигает у вершины коронки (до 3,5 мм). Эмаль содержит незначительное количество органических веществ (около 3—4 %) и неорганические соли (96—97 %). Среди неорганических веществ подавляющую часть составляют фосфаты и карбонаты кальция и около 4 % — фторид кальция. Эмаль построена из *эмалевых призм* (prisma enameli) толщиной 3—5 мкм. Каждая призма состоит из тонкой фибриллярной сети, в которой находятся кристаллы гидроксиапатитов, имеющих вид удлиненных призм (см. рис. 261). Призмы располагаются пучками, имеют извитой ход и залегают почти перпендикулярно к поверхности дентина. На поперечном срезе эмалевые призмы обычно имеют многогранную или вогнуто-выпуклую форму. Между призмами находится менее обызвествленное склеивающее вещество. Благодаря S-образно изогнутому ходу призм на продольных шлифах зуба одни из них оказываются рассеченными более продольно, а другие — более поперечно, что обусловливает чередование светлых и темных эмалевых полос. На продольных шлифах можно видеть еще более тонкие параллельные линии. Их появление связывают с периодичностью роста и различной зональной обызвествленностью призм, а также с отражением в структуре эмали силовых линий, возникающих в результате действия силового фактора во время жевания.

Снаружи эмаль покрыта *тонкой кутикулой* (cuticula enameli), которая на жевательной поверхности зуба быстро стирается и остается заметной лишь на его боковых поверхностях. Химический состав эмали меняется в зависимости от обмена веществ в организме, интенсивности растворения крис-

пространства встречаются в коронке зуба, а мелкие, но многочисленные находятся в корне, где они образуют *зернистый слой*. Интерглобулярные пространства принимают участие в обмене веществ дентина.

Основное вещество дентина пронизано дентинными *канальцами*, в которых проходят отростки дентинобластов, расположенных в пульпе зуба (см. с. 365), и тканевая жидкость. Канальцы берут начало в пульпе, около внутренней поверхности дентина, и, веерообразно расходясь, заканчиваются на его наружной поверхности. В отростках дентинобластов обнаружена ацетилхолинэстераза, играющая большую роль в передаче нервного импульса. Количество канальцев в дентине, их форма и размеры неодинаковы в различных участках. Более плотно они расположены около пульпы. В дентине корня зуба канальцы ветвятся на всем протяжении, а в коронке они почти не дают боковых ветвей и распадаются на мелкие веточки около эмали. На границе с цементом дентинные канальцы также разветвляются, образуя анастомозирующие между собой аркады. Некоторые канальцы проникают в цемент и эмаль, особенно в области жевательных бугорков, и заканчиваются колбовидными вздутиями. Система канальцев обеспечивает трофику дентина. Дентин в области соединения с эмалью имеет обычно фестончатый край, что способствует более прочному соединению их. Внутренний слой стенки дентинных канальцев содержит много преколлагеновых аргирофильных волокон, которые сильно минерализованы по сравнению с остальным веществом дентина.

На поперечных шлифах дентина заметны концентрические параллельные линии, появление которых, очевидно, связано с периодичностью роста дентина.

Между дентином и дентинобластами находится *полоска предентина*, или необызвествленного дентина, состоящего из коллагеновых волокон и аморфного вещества. В опытах с применением радиоактивного фосфора показано, что дентин растет постепенно путем наслоения нерастворимых фосфатов в предентине. Образование дентина не прекращается у взрослого человека. Так, вторичный, или заместительный, дентин, отличающийся нечеткой направленностью дентинных канальцев, наличием многочисленных интерглобулярных пространств, может быть как в предентине, так и пульпе (*дентикли*). Дентикли образуются при нарушении обмена веществ, при местных воспалительных процессах. Обычно они локализуются около дентинобластов, с деятельностью которых связано образование дентиклей. Источником их развития являются дентинобласты (см. с. 360). Небольшое количество солей может проникать в дентин через периодонт и цемент.

Цемент (cementum) покрывает корень зуба и шейку, где в виде тонкого слоя частично может заходить на эмаль. По направлению к верхушке корня цемент утолщается.

По химическому составу цемент приближается к кости. В нем содержится около 30 % органических веществ и 70 % неорганических веществ, среди которых преобладают соли фосфата и карбоната кальция.

По гистологическому строению различают бесклеточный, или первичный, и клеточный, или вторичный, цемент. *Бесклеточный цемент* располагается преимущественно в верхней части корня, а клеточный — в его нижней части (рис. 265). В многокорневых зубах клеточный цемент залегает главным образом у разветвлений корней. *Клеточный цемент* содержит клетки — *цементоциты*, многочисленные коллагеновые волокна, которые не имеют

пульпы находятся незрелые коллагеновые волокна. Они проходят между клетками и продолжаются далее в коллагеновые волокна дентина.

В промежуточном слое располагаются незрелые коллагеновые волокна и мелкие клетки, которые, подвергаясь дифференцировке, заменяют отжившие дентинобласты.

Центральный слой состоит из рыхло лежащих клеток, волокон и кровеносных сосудов. Среди клеточных форм этого слоя различают адвентициальные клетки, макрофаги и фибробласты. Между клетками обнаруживаются как аргирофильные, так и коллагеновые волокна. Эластических волокон в пульпе зуба не обнаружено.

Пульпа зуба имеет определяющее значение в питании и обмене веществ зуба. Удаление пульпы резко затормаживает обменные процессы, нарушает развитие, рост и регенерацию зуба.

Зубодесневое соединение. Зуб укрепляется в альвеоле челюсти с помощью периодонта и сращения многослойного плоского эпителия с кутикулой шейки зуба.

Периодонт (*перицемент*) образован плотной волокнистой соединительной тканью, состоящей из толстых пучков коллагеновых волокон, идущих в основном в горизонтальном и косом направлениях. Периодонт не только удерживает зуб в лунке челюсти, но и амортизирует давление при жевании, а также благодаря большому количеству рецепторных окончаний является рефлексогенной зоной.

Эпителий десны — многослойный плоский ороговевающий, особенно на вестибулярной поверхности. Под эпителием располагается *собственная пластинка соединительной ткани*, которая плотно срастается с надкостницей альвеолы. Железы в десне отсутствуют. Между поверхностью зуба и десной имеется *карман*, дно которого расположено на уровне соединения эмали и цемента.

Нарушение целостности зубодесневого соединения может привести к инфицированию и воспалению.

Васкуляризация и иннервация. Сосуды (разветвления верхнечелюстной артерии) вместе с нервами (разветвления тройничного нерва) проникают в полость зуба через основной и дополнительный каналы, расположенные в корне зуба. Артерии входят в корень зуба одним или несколькими стволиками. Разветвляясь в пульпе на множество анастомозирующих капилляров, они собираются далее в вену. В пульпе обнаружено небольшое количество лимфатических капилляров.

Нервы образуют в пульпе зуба два сплетения: более глубокое состоит преимущественно из миелиновых волокон, более поверхностное — из безмиелиновых. Терминальные разветвления рецепторов пульпы нередко связаны одновременно с соединительной тканью и сосудами пульпы (поливалентные рецепторы). Дентинобласты густо оплетаются тонкими окончаниями тройничного нерва.

Вопрос о природе чувствительности дентина окончательно не решен. Многие исследователи отрицают данные о проникновении нервных окончаний в дентинные канальцы, хотя в начальных отделах этих канальцев окончания иногда обнаруживаются (рис. 266).

Возможно, в возникновении боли определенную роль играет гидродинамический механизм раздражения нервных окончаний, расположенных во внутренних отделах дентинных канальцев (передача давления столба жид-

цесс сопровождается регенерацией периферического слоя пульпы путем дифференцировки клеточных элементов промежуточной зоны и превращения их в дентинобласты. Показано также, что в дентинобластическом слое пульпы на всех стадиях развития зуба содержатся клетки, обладающие способностью к пролиферации. Образование дентина происходит примерно через 2 нед после повреждения. Этот процесс начинается с появления предентина. Волокна в основном веществе заместительного дентина в отличие от первичного околопульпарного дентина располагаются без определенного порядка. К концу 4-й недели предентин обызвествляется. Канальцы заместительного дентина имеют неправильную ориентацию и очень слабо ветвятся. Цемент зуба регенерирует плохо. Восстановления эмали после повреждения зуба не происходит вообще. При воздействии на эмаль патогенных факторов эмаль реагирует образованием зон гиперминерализации.

Глотка

В глотке перекрещиваются дыхательный и пищеварительный пути. В ней различают три отдела, которые имеют различное строение: *носовой*, *ротовой* и *гортанный*. Каждый из этих отделов отличается от другого строением слизистой оболочки.

Слизистая оболочка носового отдела глотки покрыта многорядным реснитчатым эпителием, содержит смешанные железы (респираторный тип слизистой оболочки).

Слизистая оболочка ротового и гортанного отделов выстлана многослойным (плоским) эпителием, располагающимся на собственной пластинке слизистой оболочки, в которой имеется хорошо выраженный слой эластических волокон. В подслизистой основе лежат концевые отделы сложных слизистых желез. Выводные протоки их открываются на поверхности эпителия. Слизистая оболочка и подслизистая основа глотки примыкают к мышечной стенке (аналог мышечной оболочки), которая состоит из двух слоев поперечнополосатых мышц — внутреннего продольного и наружного кольцевого. Снаружи глотка окружена адвентициальной оболочкой.

Пищевод

Развитие. Эпителий пищевода образуется из прехордальной пластинки, расположенной в энтодерме передней кишки, остальные слои — из окружающей ее мезенхимы. Особый интерес представляет вопрос о развитии эпителия пищевода, который в течение всего эмбрионального периода претерпевает многократные изменения. Сначала эпителиальная выстилка пищевода представлена однослойным призматическим эпителием. У 4-недельного эмбриона он становится двухслойным. После этого наблюдается интенсивное разрастание эпителия, которое приводит к полному закрытию просвета пищевода. Разросшиеся эпителиальные клетки в дальнейшем подвергаются распаду, вновь освобождая просвет пищевода. К 3-му месяцу внутриутробного развития пищевод выстлан многорядным мерцательным эпителием. С 4-го месяца мерцательные клетки постепенно вытесняются пузырьковидными, содержащими гликоген клетками, которые преобразуются в плоские клетки. Начиная с 6-го месяца эпителий пищевода становится

многослойным плоским. У новорожденных в эпителии могут встречаться островки мерцательных клеток. У взрослых эти клетки сохраняются изредка только в протоках слизистых желез. Причины трансформации одного вида эпителия в другой неясны. Образование многослойного эпителия в слизистой оболочке пищевода обеспечивает сохранность стенки пищевода при прохождении грубых комков пищи. Железы пищевода появляются в конце 2-го месяца, мышечная оболочка пищевода — на 2-м месяце, а мышечный слой слизистой оболочки — на 4-м месяце внутриутробного развития плода.

Строение. Пищевод построен из *слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной* и *адвентициальной оболочек* (рис. 267,А,Б). Слизистая оболочка и подслизистая основа образуют в пищеводе 7—10 продольно расположенных *складок*, вдающихся в его просвет.

Слизистая оболочка пищевода построена из эпителия, собственной и мышечной пластинок. *Эпителий* слизистой оболочки — многослойный плоский неороговевающий, но в пожилом возрасте его поверхностные клетки могут подвергаться ороговению. В составе эпителиального пласта имеется 20—25 клеточных слоев. В пищеводе человека плоские клетки поверхностного слоя эпителия содержат небольшое количество зерен кератогиалина.

Собственная пластинка слизистой оболочки образует соединительнотканные сосочки, вдающиеся в эпителий. В ней находятся большие скопления лимфоцитов вокруг протоков слизистых желез, образуя даже отдельные лимфатические узелки. В собственной пластинке расположены *кардиальные железы пищевода* (glandulae cardiacae oesophagi). Они представлены двумя группами. Одна группа желез залегает на уровне перстневидного хряща гортани и 5-го кольца трахеи, вторая группа находится в нижней части пищевода, около входа в желудок. По своему строению эти железы напоминают кардиальные железы желудка (отсюда их название). Это простые разветвленные трубчатые железы (см. рис. 267,В). Концевые отделы их образованы кубическими и призматическими эпителиоцитами с зернистой цитоплазмой, иногда содержащей муцин. В некоторых концевых отделах кардиальных желез находятся париетальные клетки, вырабатывающие хлориды. Самые мелкие протоки этих желез соединяются в расширенные крупные протоки, которые открываются на вершинах сосочков собственной пластинки слизистой оболочки. Эпителий протоков призматический. Он сходен со слизистым эпителием желудочных ямочек и дает характерную реакцию на муцин. Иногда на месте расположения кардиальных желез слизистая оболочка пищевода приобретает характер слизистой оболочки желудка (см. с. 558). Кардиальные железы появляются в пищеводе задолго до того, как его эпителий становится многослойным. Кардиальные железы пищевода содержат большое количество *эндокринных клеток*, располагающихся главным образом в концевых отделах, а также в выводных протоках. По цитохимическим особенностям различают клетки трех типов. Первые соответствуют энтерохромаффинным клеткам желудочно-кишечного тракта, синтезирующим серотонин (EC). Вторые напоминают энтерохромаффиноподобные клетки (ECL), характерные для слизистой оболочки тела желудка. Природа третьих неясна. Для врача строение и функция кардиальных желез пищевода представляют интерес потому, что именно в местах их расположения часто образуются дивертикулы, кисты, язвы и опухоли пищевода.

Мышечная пластинка слизистой оболочки пищевода состоит из располо-

женных вдоль него пучков гладких мышечных клеток, окруженных сетью эластических волокон. Эта пластинка начинается в виде отдельных небольших пучков на уровне перстневидного хряща гортани; далее по ходу пищевода толщина этого слоя увеличивается и около желудка достигает 200—400 мкм. Мышечная пластинка слизистой оболочки играет большую роль в проведении по пищеводу пищи и в защите внутренней его поверхности от повреждения острыми телами в случае их попадания в пищевод. Раздражение стенки пищевода грубым пищевым комком вызывает снижение тонуса мышечной пластинки, а это ведет к расширению соответствующего участка слизистой оболочки. Таким образом, прохождение комка пищи, содержащего грубые частицы, облегчается.

Подслизистая основа пищевода обеспечивает большую подвижность слизистой по отношению к мышечной оболочке. Вместе со слизистой оболочкой она образует многочисленные продольные складки, которые расправляются во время проглатывания пищи. В подслизистой основе находятся собственные железы пищевода.

Собственные железы пищевода (glandulae oesophagea propriae). Это сложные сильно разветвленные альвеолярно-трубчатые железы (см. рис. 267,Б,В). Их концевые отделы состоят исключительно из слизистых клеток. Секрет изливается в мелкие выводные протоки, которые сливаются в более крупные. Эти протоки проходят через мышечную пластинку слизистой оболочки и образуют в собственной пластинке крупные ампулообразные протоки, открывающиеся на поверхности эпителия. Эпителий, выстилающий мелкие протоки, низкий призматический, в более крупных протоках он многослойный плоский, иногда в нем встречаются реснитчатые клетки. Собственные железы пищевода располагаются главным образом на вентральной поверхности его верхней трети. Функция собственных желез пищевода состоит в выделении слизи, постоянно увлажняющей поверхность слизистой оболочки и способствующей прохождению пищевых комков.

Мышечная оболочка состоит из *внутреннего циркулярного* и *наружного продольного* слоев, разделенных прослойкой рыхлой волокнистой соединительной ткани. В верхней трети пищевода эти слои представлены поперечнополосатой мышечной тканью, которая является продолжением мышечной ткани глотки. В средней трети пищевода мышечная оболочка содержит как поперечнополосатую, так и гладкую мышечные ткани. В нижней трети оба слоя образованы только гладкой мышечной тканью. Это обстоятельство может служить ориентиром для определения уровня пищевода на гистологическом срезе. Оба мышечных слоя не всегда лежат точно циркулярно или продольно. Во внутреннем слое встречаются спиральные и косые пучки, в наружном слое отдельные пучки также могут иметь неодинаковое расположение. Утолщение внутреннего циркулярного слоя мышечной оболочки на уровне перстневидного хряща образует верхний сфинктер пищевода, а утолщение этого слоя на уровне перехода пищевода в желудок — нижний сфинктер пищевода. Сокращение мышечной оболочки пищевода способствует проталкиванию пищи в пищеводе по направлению к желудку.

Адвентициальная оболочка с одной стороны связана с прослойками соединительной ткани, расположенными в мышечной оболочке, а с другой — с окружающей пищевод соединительной тканью средостения. В адвентициальной оболочке много продольно ориентированных сосудов и

а в собственной пластинке слизистой оболочки желудка наряду с желудочными железами могут находиться слизистые железы пищевода. Кольцевой слой мышечной оболочки пищевода образует здесь утолщение, формируя *сфинктер*.

Средний и задний отделы пищеварительной системы

В среднем отделе пищеварительного тракта происходит главным образом химическая обработка пищи под воздействием ферментов, вырабатываемых железами, всасывание продуктов переваривания пищи, формирование каловых масс.

Желудок

Желудок выполняет в организме ряд важнейших функций. Главной из них является секреторная. Она заключается в выработке железами желудочного сока. В его состав входят ферменты пепсин, ренин, липаза, а также соляная кислота и слизь.

Пепсин — основной фермент желудочного сока, с помощью которого в желудке начинается процесс переваривания белков. Пепсин вырабатывается в неактивной форме в виде пепсиногена, который в содержимом желудка в присутствии соляной кислоты превращается в активную форму — пепсин.

Из пепсиногена у человека образуется несколько близких по строению пепсинов, а также пепсиноподобный фермент гастриксин. Эти ферменты наиболее активны в кислой среде (для пепсина оптимум pH 1,5—2,5, для гастриксина pH 3,0). Кроме того, в желудочном соке детей грудного возраста открыт фермент ренин, который близок по свойствам пепсину.

Пепсин гидролизует большинство белков, поступивших с пищей, до полипептидов меньших размеров (альбумозы и пептоны), которые далее поступают в кишечник и подвергаются ферментативному распаду до конечных продуктов — свободных аминокислот. Однако некоторые белки (кератины, гистоны, протамины, мукопротеиды) пепсином не расщепляются.

Ренин у грудных детей превращает растворимый казеиноген молока в нерастворимый казеин (створаживание молока). У взрослых людей эту функцию выполняет пепсин.

Липаза содержится в желудочном соке в небольшом количестве, у взрослых малоактивна, у детей расщепляет жиры молока.

Слизь, покрывая поверхность слизистой оболочки желудка, предохраняет ее от действия хлористоводородной кислоты и от повреждения грубыми комками пищи.

Осуществляя химическую переработку пищи, желудок вместе с тем выполняет еще некоторые важные для организма функции. Механическая функция желудка состоит в перемешивании пищи с желудочным соком и проталкивания переработанной пищи в двенадцатиперстную кишку. В осуществлении функции принимает участие мускулатура желудка. В стенке желудка образуется антианемический фактор, который способствует поглощению витамина B_{12}, поступающего с пищей. При отсутствии этого фактора у человека развивается злокачественное малокровие.

кардиальном отделе и теле желудка их глубина составляет всего $^1/_4$ толщины слизистой оболочки. В пилорической части желудка ямочки более глубокие. Они занимают около половины толщины всей слизистой оболочки. На дне желудочных ямочек открываются железы, лежащие в собственной пластинке слизистой оболочки. Слизистая оболочка наиболее тонкая в кардиальном отделе.

Слизистая оболочка желудка состоит из трех слоев — эпителия, собственной пластинки (l.propria mucosae) и мышечной пластинки (l.muscularis mucosae).

Эпителий, выстилающий поверхность слизистой оболочки желудка и ямочек, однослойный призматический железистый (рис. 269,А,Б,В). Все *поверхностные эпителиоциты желудка* (epitheliocyti superficiales gastrici) постоянно выделяют мукоидный (слизеподобный) секрет. Каждая железистая клетка четко подразделяется на две части — базальную и апикальную (рис. 270). В базальной части, прилежащей к базальной мембране, лежит овальной формы ядро, над которым располагается аппарат Гольджи. Апикальная часть клетки заполнена зернами или каплями мукоидного секрета. Специфичность секрета поверхностных эпителиоцитов у человека и животных определяется составом углеводного компонента, в то время как белковая часть характеризуется общностью гистохимических свойств. Углеводный компонент играет определяющую роль в защитной реакции слизистой оболочки желудка на повреждающее действие желудочного сока. Роль поверхностных эпителиоцитов желудка заключается в выработке слизи, которая служит защитой как от механического воздействия грубых частиц пищи, так и от химического действия желудочного сока. Количество слизи в желудке сильно увеличивается при попадании в него раздражающих веществ (алкоголь, кислота, горчица и др.).

В *собственной пластинке слизистой оболочки* расположены железы желудка, между которыми лежат тонкие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. В ней в большем или меньшем количестве всегда имеются скопления лимфоидных элементов либо в виде диффузных инфильтратов, либо в виде солитарных (одиночных) лимфатических узелков, которые чаще всего располагаются в области перехода желудка в двенадцатиперстную кишку.

Мышечная пластинка слизистой оболочки состоит из трех слоев, образованных гладкой мышечной тканью: внутреннего и наружного циркулярных и среднего — продольного (см. рис. 269). От мышечной пластинки отдельные мышечные клетки отходят в соединительную ткань собственной пластинки слизистой оболочки. Сокращение мышечных элементов слизистой оболочки обеспечивает подвижность ее, а также способствует выведению секрета из желез желудка.

Железы желудка (gll. gastricae) в различных его отделах имеют неодинаковое строение. Различают три вида желудочных желез: собственные железы желудка, пилорические и кардиальные. Количественно преобладают собственные железы желудка. Они залегают в области тела и дна желудка (фундальные). Кардиальные и пилорические железы располагаются в одноименных частях желудка.

Собственные железы желудка (gll. gastricae propriae) — наиболее многочисленные. У человека их насчитывается около 35 млн. Площадь каждой железы составляет приблизительно 100 мм^2. Общая секреторная по-

различных фаз секреции главных клеток выявлено, что в активной фазе выработки и накопления секрета эти клетки крупные, в них хорошо различимы гранулы зимогена. После выделения секрета величина клеток и количество гранул в их цитоплазме заметно уменьшаются. Экспериментально доказано, что при раздражении блуждающего нерва клетки быстро освобождаются от гранул пепсиногена.

Париетальные экзокриноциты (exocrinocyti parietales) располагаются снаружи от главных и слизистых клеток, плотно прилегая к их базальным концам (см. рис. 271). Они больше главных клеток, неправильной округлой формы. Париетальные клетки лежат поодиночке и сосредоточены главным образом в области тела и шейки железы. Цитоплазма этих клеток резко оксифильна. В каждой клетке содержится одно или два ядра округлой формы, лежащих в центральной части цитоплазмы. Внутри клеток располагаются особые системы *внутриклеточных канальцев* (canaliculis intracellulares) с многочисленными микроворсинками и мелкими везикулами и трубочками, формирующими тубуловезикулярную систему, играющую важную роль в транспорте Cl^--ионов. Внутриклеточные канальцы переходят в *межклеточные канальцы*, находящиеся между главными и слизистыми клетками и открывающиеся в просвет железы (см. рис. 271). От апикальной поверхности клеток отходят микроворсинки. Для париетальных клеток характерно наличие многочисленных митохондрий. Роль париетальных клеток собственных желез желудка заключается в выработке H^+-ионов и хлоридов, из которых образуется соляная кислота.

Слизистые клетки, мукоциты (mucocyti), представлены двумя видами. Одни располагаются в теле собственных желез (см. рис. 271) и имеют уплотненное ядро в базальной части клеток. В апикальной части этих клеток обнаружено множество круглых или овальных гранул, небольшое количество митохондрий и аппарат Гольджи. Другие слизистые клетки (шеечные) располагаются только в шейке собственных желез. Ядра у них уплощенные, иногда неправильной треугольной формы, лежат обычно у основания клеток. В апикальной части этих клеток находятся секреторные гранулы. Слизь, выделяемая шеечными клетками, слабо окрашивается основными красителями, но хорошо выявляется муцикармином. По сравнению с поверхностными клетками желудка шеечные клетки меньших размеров и всегда содержат значительно меньшее количество капель слизи. Их секрет по составу отличается от мукоидного секрета, выделяемого железистым эпителием желудка. В шеечных клетках в противоположность другим клеткам фундальных желез часто обнаруживаются фигуры митоза. Полагают, что эти клетки являются *недифференцированными эпителиоцитами* (epitheliocyti nondifferentiati) — источником регенерации как секреторного эпителия желез, так и эпителия желудочных ямок. *Эндокринные клетки* описаны далее.

Пилорические железы (gll. pyloricae) расположены в зоне перехода желудка в двенадцатиперстную кишку (рис. 272,А,Б). Их число составляет около 3,5 млн. Пилорические железы отличаются от собственных желез несколькими признаками: расположены более редко, гораздо сильнее разветвлены, имеют широкие просветы; большинство пилорических желез лишено париетальных клеток.

Концевые отделы пилорических желез построены в основном из клеток, напоминающих слизистые клетки собственных желез. Ядра их сплющены и лежат у основания клеток. В цитоплазме при использовании специаль-

мому, секреторные клетки этих желез идентичны клеткам, выстилающим пилорические железы желудка и кардиальные железы пищевода. В них также обнаружены дипептидазы. Иногда в кардиальных железах встречаются в небольшом количестве главные и париетальные клетки.

Желудочно-кишечные эндокриноциты (endocrinocyti gastrointestinales). В желудке по морфологическим, биохимическим и функциональным признакам выделено несколько видов эндокринных клеток (см. главу XVI).

EC-клетки — самые многочисленные, располагаются в области тела и дна желез между главными клетками. Эти клетки секретируют серотонин и мелатонин. Серотонин стимулирует секрецию пищеварительных ферментов, выделение слизи, двигательную активность. Мелатонин регулирует фотопериодичность функциональной активности (т.е. зависит от действия светового цикла). *G-клетки* (гастринпродуцирующие) также многочисленны и находятся главным образом в пилорических железах, а также в кардиальных, располагаясь в области их тела и дна, иногда шейки. Выделяемый ими гастрин стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками, соляной кислоты — париетальными, а также моторику желудка. При гиперсекреции желудочного сока у человека отмечается увеличение числа G-клеток. Кроме гастрина, эти клетки выделяют энкефалин, являющийся одним из эндогенных морфинов. Ему приписывают роль медиации боли. Менее многочисленными являются P-, ECL-, D-, D_1-, A- и X-клетки. *P-клетки* секретируют бомбезин, стимулирующий выделение соляной кислоты и панкреатического сока, богатого ферментами, а также усиливают сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря. ECL-клетки (энтерохромаффиноподобные) характеризуются разнообразием формы и располагаются главным образом в теле и дне фундальных желез. Эти клетки вырабатывают гистамин, который регулирует секреторную активность париетальных клеток, выделяющих хлориды. D- и D_1-клетки выявляются главным образом в пилорических железах. Они являются продуцентами активных полипептидов. *D-клетки* выделяют соматостатин, ингибирующий синтез белка. *D_1-клетки* секретируют вазоинтестинальный пептид (ВИП), который расширяет кровеносные сосуды и снижает артериальное давление, а также стимулирует выделение гормонов поджелудочной железы. *A-клетки* синтезируют глюкагон, т.е. имеют сходную функцию с эндокринными A-клетками островков поджелудочной железы. Функция *X-клеток* неизвестна.

Подслизистая основа желудка состоит из рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, содержащей большое количество эластических волокон (см. рис. 269, А). В ней расположены артериальное и венозное сплетения, сеть лимфатических сосудов и подслизистое нервное сплетение.

Мышечная оболочка желудка относительно слабо развита в области его дна, хорошо выражена в теле и наибольшего развития достигает в привратнике. В мышечной оболочке различают три слоя, образованных гладкими мышечными клетками (см. рис. 269, А). Наружный, продольный, слой является продолжением продольного мышечного слоя пищевода. Средний — циркулярный, также представляющий собой продолжение циркулярного слоя пищевода, наибольшего развития достигает в пилорической области, где образует пилорический сфинктер толщиной около 3—5 см. Внутренний слой представлен пучками гладких мышечных клеток, имеющих косое направление. Между слоями мышечной оболочки располагаются межмышечное нервное сплетение и сплетения лимфатических сосудов.

Серозная оболочка желудка образует наружную часть его стенки.

Васкуляризация. *Артерии*, питающие стенку желудка, проходят через серозную и мышечную оболочки, отдавая им соответствующие ветви, а

далее переходят в мощное сплетение в подслизистой основе. Веточки от этого сплетения проникают через мышечную пластинку слизистой оболочки в ее собственную пластинку и образуют там второе сплетение. От этого сплетения отходят мелкие артерии, продолжающиеся в *кровеносные капилляры*, оплетающие железы и обеспечивающие питание эпителия желудка. Из кровеносных капилляров, лежащих в слизистой оболочке, кровь собирается в мелкие *вены*. Непосредственно под эпителием проходят относительно крупные посткапиллярные вены звездчатой формы (vv. stellatae). Повреждение эпителия желудка обычно сопровождается разрывом этих вен и значительным кровотечением. Вены слизистой оболочки, собираясь вместе, формируют сплетение, расположенное в собственной пластинке около артериального сплетения. Второе венозное сплетение располагается в подслизистой основе. Все вены желудка, начиная с вен, лежащих в слизистой оболочке, снабжены клапанами. Лимфатическая сеть желудка берет начало от *лимфатических капилляров*, слепые концы которых находятся непосредственно под эпителием желудочных ямочек и желез в собственной пластинке слизистой оболочки (см. рис. 252, Б). Эта сеть сообщается с широкопетлистой *сетью лимфатических сосудов*, расположенной в подслизистой основе. От лимфатической сети отходят отдельные сосуды, пронизывающие мышечную оболочку. В них вливаются лимфатические сосуды из лежащих между мышечными слоями сплетений.

Иннервация. Желудок имеет два источника эфферентной иннервации: *парасимпатический* (от блуждающего нерва) и *симпатический* (из пограничного симпатического ствола). В стенке желудка располагаются три нервных сплетения: *межмышечное, подслизистое* и *субсерозное*. Нервные ганглии малочисленны в кардиальной области, увеличиваются в числе и размерах в направлении привратника.

Ганглии самого мощного межмышечного сплетения построены преимущественно из клеток I типа и незначительного количества клеток II типа. Наибольшее количество клеток II типа наблюдается в пилорической области желудка. Подслизистое сплетение развито слабо. Возбуждение блуждающего нерва ведет к ускорению сокращения желудка и усилению выделения железами желудочного сока. Возбуждение симпатических нервов, наоборот, вызывает замедление сократительной деятельности желудка и ослабление желудочной секреции.

Афферентные волокна образуют чувствительное сплетение, расположенное в мышечной оболочке, волокна которого осуществляют рецепторную иннервацию нервных узлов, гладких мышц, соединительной ткани. В желудке обнаружены поливалентные рецепторы.

Тонкая кишка

В тонкой кишке подвергаются химической обработке все виды питательных веществ — белки, жиры и углеводы.

В переваривании белков участвуют ферменты панкреатического сока (*трипсин, химотрипсин, коллагеназа, эластаза, карбоксилаза*) и кишечного сока (*аминопептидаза, лейцинаминопептидаза, аланинаминопептидаза, трипептидазы, дипептидазы, энтерокиназа*).

Энтерокиназа вырабатывается клетками слизистой оболочки кишки в неактивной форме (киназоген), обеспечивает превращение неактивного фермента трипси-

ногена в активный трипсин. Пептидазы обеспечивают дальнейший последовательный гидролиз пептидов, начавшийся в желудке, до свободных аминокислот, которые всасываются эпителиоцитами кишечника и поступают в кровь.

В переваривании углеводов также участвуют ферменты поджелудочной железы и кишечного сока: β-*амилаза*, *амило-1,6-глюкозидаза*, *олиго-1,6-глюкозидаза*, *мальтаза* (α-глюкозидаза), *лактаза*, которые расщепляют полисахариды и дисахариды до простых сахаров (моносахаридов) — глюкозы, фруктозы, галактозы, всасываемых эпителиоцитами кишки и поступающих в кровь.

Переваривание жиров осуществляют *панкреатические липазы*, расщепляющие триглицериды, и *кишечная липаза*, обеспечивающая гидролитическое расщепление моноглицеридов. Продуктами расщепления жиров в кишечнике являются жирные кислоты, глицерин, моноглицериды. В тонкой кишке происходит также процесс всасывания продуктов расщепления белков, жиров и углеводов в кровеносные и лимфатические сосуды. Кроме того, кишечник выполняет механическую функцию: проталкивает химус в каудальном направлении. Эта функция осуществляется благодаря перистальтическим сокращениям мышечной оболочки кишечника. Эндокринная функция, выполняемая специальными секреторными клетками, заключается в выработке биологически активных веществ — *серотонина, гистамина, мотилина, секретина, энтероглюкагона, холецистокинина, панкреозимина, гастрина* и *ингибитора гастрина*.

Развитие. Тонкая кишка начинает развиваться на 5-й неделе эмбриогенеза. Эпителий ворсинок, крипт и дуоденальные железы тонкой кишки образуются из кишечной энтодермы. На первых этапах дифференцировки эпителий однорядный кубический, затем он становится двухрядным призматическим, и, наконец, на 7—8-й неделе образуется однослойный призматический эпителий. На 8—10-й неделе развития возникают ворсинки и крипты. В течение 20—24-й недели формируются циркулярные складки. К этому времени появляются и дуоденальные железы. Клетки кишечного эпителия у 4-недельного эмбриона не дифференцированы и характеризуются высокой пролиферативной активностью. Дифференцировка эпителиоцитов начинается на 6—12-й неделе развития. Появляются столбчатые (каемчатые) эпителиоциты, для которых характерно интенсивное развитие микроворсинок, увеличивающих резорбционную поверхность. Гликокаликс начинает формироваться к концу эмбрионального — началу плодного периода. В это время в эпителиоцитах отмечаются ультраструктурные признаки резорбции — большое число везикул, лизосом, мультивезикулярных и мекониальных телец.

Бокаловидные экзокриноциты дифференцируются на 5-й неделе развития, эндокриноциты — на 6-й неделе. В это время среди эндокриноцитов преобладают переходные клетки с недифференцированными гранулами, выявляются EC-клетки, G-клетки и S-клетки. В плодном периоде преобладают EC-клетки, большинство из которых не сообщается с просветом крипт («закрытый» тип); в более позднем плодном периоде появляется «открытый» тип клеток. Экзокриноциты с ацидофильными гранулами малодифференцированы у эмбрионов и плодов человека. Собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа тонкой кишки образуются из мезенхимы на 7—8-й неделе эмбриогенеза. Гладкая мышечная ткань в стенке тонкой кишки развивается из мезенхимы неодновременно в различных учас-

Циркулярные складки (plicae circulares) образованы слизистой оболочкой и подслизистой основой.

Кишечные ворсинки (villi intestinales) представляют собой выпячивания слизистой оболочки пальцевидной или листовидной формы, свободно вдающиеся в просвет тонкой кишки.

Форма ворсинок у новорожденных и в раннем постнатальном периоде пальцевидная, а у взрослых уплощенная — листовидная (или языковидная). Ворсинки уплощенной формы имеют две поверхности — краниальную и каудальную и два края (гребни).

Число ворсинок в тонкой кишке очень велико. Больше всего их в двенадцатиперстной и тощей кишке (22—40 ворсинок на 1 мм^2), несколько меньше — в подвздошной кишке (18—31 ворсинка на 1 мм^2). В двенадцатиперстной кишке ворсинки широкие и короткие (высота их 0,2—0,5 мм), в тощей и подвздошной кишке они несколько тоньше, но выше (до 0,5—1,5 мм). В образовании каждой ворсинки участвуют структурные элементы всех слоев слизистой оболочки.

Кишечные крипты (железы) (cryptae seu glandulae intestinales) представляют собой углубления эпителия в виде многочисленных трубочек, лежащих в собственной пластинке слизистой оболочки (см. рис. 273, А, В). Их устья открываются в просвет между ворсинками. На 1 мм^2 поверхности кишки приходится до 100 крипт, а всего в тонком кишечнике более 150 млн крипт. Каждая крипта имеет длину около 0,25—0,5 мм, диаметр до 0,07 мм. Общая площадь крипт в тонком кишечнике составляет около 14 м^2 .

Слизистая оболочка тонкой кишки состоит из однослойного призматического каемчатого эпителия (epithelium simplex columnarum limbatum), собственного слоя слизистой оболочки (lamina propria mucosae) и мышечного слоя слизистой оболочки (lamina muscularis mucosae).

Эпителиальный пласт тонкой кишки содержит четыре основные популяции клеток — столбчатые эпителиоциты (epitheliocyti columnares), бокаловидные экзокриноциты (exocrinocyti calciformes), клетки Панета или экзокриноциты с ацидофильными гранулами (exocrinocyti cum gzanulis acidophilis), эндокриноциты (endocrinocyti), а также М-клетки, являющиеся модификацией столбчатых эпителиоцитов. Источником развития этих популяций являются *стволовые клетки*, находящиеся на дне крипт, из которых вначале образуются коммитированные клетки-предшественники, которые делятся митозом и дифференцируются в конкретный вид эпителиоцитов. Клетки-предшественники также находятся в криптах, а в процессе дифференцировки перемещаются в направлении вершины ворсинки, где располагаются дифференцированные клетки, неспособные к делению, которые здесь заканчивают жизненный цикл и слущиваются. Весь цикл обновления эпителиоцитов у человека составляет 5—6 сут.

Таким образом, эпителий крипт и ворсинок представляет единую систему, в которой можно выделить несколько компартментов клеток, находящихся на различных стадиях дифференцировки, и каждый компартмент составляет около 7—10 слоев клеток. Все клетки кишечной крипты представляют собой один клон, т.е. являются потомками одной стволовой клетки. Первый компартмент представлен 1—5 рядами клеток в базальной части крипт — коммитированными клетками-предшественниками всех четырех видов клеток — *столбчатых, бокаловидных, панетовских* и *эндокрин-*

ных. Панетовские клетки, дифференцирующиеся из стволовых клеток и клеток-предшественников, не перемещаются, а остаются на дне крипт. Остальные клетки после 3—4 делений клеток-предшественников в криптах (*делящаяся транзитная популяция*, составляющая 5—15-е ряды клеток) перемещаются в ворсинку, где составляют *транзитную неделящуюся популяцию* и *популяцию дифференцированных клеток*. Физиологическая регенерация (обновление) эпителия в комплексе крипта — ворсинка обеспечивается митотическим делением клеток-предшественников. В основе репаративной регенерации лежит подобный механизм, и дефект эпителия ликвидируется размножением клеток. Кроме эпителиоцитов, в эпителиальном пласте могут находиться лимфоциты, располагающиеся в межклеточных пространствах и далее мигрирующие в l. propria и отсюда в лимфокапилляры. Лимфоциты стимулируются антигенами, попадающими в кишечник, и играют важную роль в иммунологической защите кишечника.

Строение кишечной ворсинки. С поверхности каждая кишечная ворсинка выстлана однослойным призматическим эпителием (см. рис. 273, Б). В эпителии различают три основных вида клеток: столбчатые эпителиоциты (и их разновидность — М-клетки), бокаловидные экзокриноциты, эндокриноциты.

Столбчатые эпителиоциты ворсинки (epitheliocyti columnares villi), или энтероциты, составляют основную массу эпителиального пласта, покрывающего ворсинку. По форме это призматические клетки, имеющие высоту около 22—26 мкм и ширину около 8 мкм. Они характеризуются выраженной полярностью строения, что отражает их функциональную специализацию — обеспечение резорбции и транспорта веществ, поступающих с пищей.

На апикальной поверхности клеток имеется *исчерченная каемка* (limbus striatus), образованная множеством микроворсинок (рис. 274). Количество микроворсинок на 1 мкм^2 поверхности клетки составляет от 60 до 90. Высота каждой микроворсинки у человека около 0,9—1,25 мкм, диаметр — 0,08—0,11 мкм, промежутки между микроворсинками равны 0,01—0,02 мкм. Благодаря огромному числу микроворсинок поверхность всасывания кишки увеличивается в 30—40 раз. В микроворсинках имеются тонкие филаменты и микротрубочки. В каждой микроворсинке имеется центральная часть, где вертикально расположен пучок актиновых микрофиламентов, которые соединены с одной стороны с плазмолеммой верхушки ворсинки, а в основании ворсинки соединяются с терминальной сетью — горизонтально ориентированными микрофиламентами в апикальной части цитоплазмы энтероцита. Этот комплекс обеспечивает сокращение микроворсинок в процессе всасывания. На поверхности микроворсинок расположен *гликокаликс,* представленный липопротеидами и гликопротеинами (см. рис. 274; рис. 275).

В плазмолемме и гликокаликсе микроворсинок исчерченной каемки обнаружено высокое содержание ферментов, участвующих в расщеплении и транспорте всасывающихся веществ: фосфатазы, нуклеозиддифосфатазы, L-, D-гликозидазы, аминопептидазы и др. Содержание фосфатаз в эпителии тонкой кишки превышает их уровень в печени почти в 700 раз, причем $^3/_4$ их количества находится в каемке. Установлено, что расщепление пищевых веществ и всасывание их наиболее интенсивно происходят в области исчерченной каемки. Эти процессы получили название пристеночного и мембранного пищеварения в отличие от полостного, совершающегося в просвете кишечной трубки, и внутриклеточного (см. с. 585).

В апикальных частях энтероцитов расположены *соединительные комплексы*, состоящие из двух типов межклеточных контактов (соединений) *плотных изолирующих контактов* (zonula occludens) и *адгезивных поясков, или лент* (zonula adherens), соединяющих соседние клетки и закрывающих сообщение между просветом кишки и межклеточными пространствами.

При участии микрофиламентов терминальной сети обеспечивается закрытие межклеточных щелей между энтероцитами, что предотвращает поступление в них различных веществ в процессе пищеварения. Под терминальной сетью в апикальной части энтероцита расположены трубочки и цистерны гладкой эндоплазматической сети, участвующие в процессах всасывания жиров, а также митохондрии, обеспечивающие энергией процессы всасывания и транспорта метаболитов.

В базальной части столбчатого эпителиоцита находятся ядро овальной формы, синтетический аппарат — рибосомы и гранулярная эндоплазматическая сеть. Аппарат Гольджи расположен над ядром, при этом его цистерны лежат вертикально по отношению к поверхности энтероцита. Формирующиеся в области аппарата Гольджи лизосомы и секреторные везикулы перемещаются в апикальную часть клетки и локализуются непосредственно под терминальной сетью и вдоль латеральной плазмолеммы.

Характерно наличие между базальными частями энтероцитов широких межклеточных пространств, ограниченных их латеральными плазмолеммами (см. рис. 274, Б). На латеральных плазмолеммах имеются складки и отростки, которые соединяются с отростками соседних клеток. При активном всасывании жидкости складки расправляются и объем межклеточного пространства увеличивается. В базальных частях энтероцитов имеются тонкие латеральные базальные отростки, контактирующие с подобными отростками соседних клеток и лежащие на базальной мембране. Базальные отростки соединены простыми контактами и обеспечивают закрытие межклеточного пространства между энтероцитами. Наличие межклеточных пространств такого типа характерно для эпителиев, участвующих в транспорте жидкости; при этом эпителий функционирует как селективный барьер.

В латеральной плазмолемме энтероцита локализуются энзимы транспорта ионов (Na^+, K^+-АФТаза), играющие важную роль в переносе метаболитов от апикальной плазмолеммы к латеральной и в межклеточное пространство, а далее через базальную мембрану в l. propria и капилляры.

Энтероциты выполняют также секреторную функцию, продуцируя метаболиты и ферменты, необходимые для терминального пищеварения (пристеночного и мембранного). Синтез секреторных продуктов происходит в гранулярной эндоплазматической сети, а образование секреторных гранул — в аппарате Гольджи, откуда секреторные везикулы, содержащие гликопротеины, транспортируются к поверхности клетки и локализуются в апикальной цитоплазме под терминальной сетью и вдоль латеральной плазмолеммы.

М-клетки (клетки с микроскладками) являются разновидностью энтероцитов, они располагаются на поверхности групповых лимфатических фолликулов (пейеровых бляшек) и одиночных лимфатических фолликулов. Они имеют уплощенную форму, малое число микроворсинок и получили свое название в связи с наличием на их апикальной поверхности *микроскладок*. С помощью микроскладок они способны захватывать макромоле-

кулы из просвета кишки и формировать эндоцитозные везикулы, транспортируемые к базолатеральным плазмолеммам и далее в межклеточное пространство. Таким образом могут поступать из полости кишки антигены, которые привлекают лимфоциты, что стимулирует иммунный ответ в лимфоидной ткани кишечника.

Бокаловидные экзокриноциты (exocrinocyti caliciformes) в ворсинках расположены поодиночке среди столбчатых клеток (см. рис. 273, Б). Число их увеличивается по направлению от двенадцатиперстной кишки к подвздошной. По своему строению это типичные слизистые клетки. В них наблюдаются циклические изменения, связанные с накоплением и последующим выделением слизи. В фазе накопления секрета ядра этих клеток оказываются прижатыми к их основанию, в цитоплазме же клеток над ядром видны капли слизи. Аппарат Гольджи и митохондрии располагаются около ядра. Формирование секрета происходит в области аппарата Гольджи. В стадии накопления слизи в клетке обнаруживается большое число сильно измененных митохондрий. Они крупные, светлые, с короткими кристами. После выделения секрета бокаловидная клетка становится узкой, ядро ее уменьшается, цитоплазма освобождается от гранул секрета. Слизь, выделяемая бокаловидными экзокриноцитами, служит для увлажнения поверхности слизистой оболочки кишечника и этим способствует продвижению пищевых частиц, а также участвует в процессах пристеночного пищеварения (см. с. 584). Под эпителием ворсинки находится *базальная мембрана*, за которой следует рыхлая волокнистая соединительная ткань *собственной пластинки слизистой оболочки*. В ней проходят кровеносные и лимфатические сосуды и нервы, ориентированные вдоль ворсинки. В строме ворсинки всегда присутствуют отдельные гладкие мышечные клетки — производные мышечного слоя слизистой оболочки. Пучки гладких миоцитов обвиты сетью ретикулярных волокон, которые связывают их со стромой ворсинки и базальной мембраной. Сокращение миоцитов способствует проталкиванию всасывающихся продуктов гидролиза пищи в кровь и лимфу ворсин кишечника. Другие пучки гладких мышечных клеток, проникающие в подслизистую основу, образуют циркулярные слои вокруг проходящих там сосудов. Сокращение этих мышечных групп регулирует кровоснабжение органа.

Строение кишечной крипты. Эпителиальная выстилка кишечных крипт содержит стволовые клетки, клетки-предшественники столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов, эндокриноцитов и клетки Панета на всех стадиях развития (экзокриноциты с ацидофильными гранулами).

Столбчатые эпителиоциты составляют основную массу эпителиальной выстилки крипт. По сравнению с аналогичными клетками ворсинок они более низкие, имеют более тонкую исчерченную каемку и базофильную цитоплазму. В эпителиоцитах нижней половины крипт часто видны фигуры митоза. Эти элементы служат источником регенерации как для эпителиальных клеток ворсинок, так и для клеток крипт. *Бокаловидные экзокриноциты* постоянно находятся в криптах, их строение сходно с описанными в ворсинке. *Экзокриноциты с ацидофильными гранулами* (exocrinocyti cum granulis acidophilis), или клетки Панета, располагаются группами или поодиночке на дне крипт (см. рис. 273,В). В их апикальной части видны плотные сильно преломляющие свет гранулы. Эти гранулы резко ацидофильны, окрашиваются эозином в ярко-красный цвет, растворяются в кислотах, но устойчивы к щелочам. Цитохимически в гранулах обнаружены белково-полисахаридный

комплекс, ферменты, лизоцим. В цитоплазме базальной части обнаруживается значительная базофилия. Вокруг большого округлого ядра располагается немного митохондрий, над ядром находится аппарат Гольджи. Ацидофилия гранул обусловлена наличием богатого аргинином белка. В клетках Панета выявлено большое количество цинка, а также ферментов — кислой фосфатазы, дегидрогеназ и дипептидаз. Наличие в этих клетках ряда ферментов указывает на участие их секрета в процессах пищеварения — расщеплении дипептидов до аминокислот. Не менее важной является антибактериальная функция секрета, связанная с выработкой лизоцима, который разрушает клеточные стенки бактерий и простейших. Таким образом, клетки Панета играют важную роль в регуляции бактериальной флоры тонкого кишечника.

Эндокриноцитов в крипте значительно больше, чем в ворсинках.

Наиболее многочисленными являются *ЕС-клетки*, секретирующие серотонин, мотилин и вещество Р. *А-клетки*, продуцирующие энтероглюкагон, малочисленны. *S-клетки*, вырабатывающие секретин, распределены в разных отделах кишечника нерегулярно. Кроме того, в кишечнике найдены *I-клетки*, секретирующие холецистокинин и панкреозимин — биологически активные вещества, оказывающие стимулирующее действие на функции поджелудочной железы и печени. Обнаружены также *G-клетки*, вырабатывающие гастрин, *D-* и D_1*-клетки*, продуцирующие активные пептиды (соматостатин и вазоактивный интестинальный пептид — ВИП) (см. главу XVI и табл. 1).

Для *собственной пластинки слизистой оболочки* (см. рис. 273, А, Б) характерно содержание большого количества ретикулярных волокон. Они образуют густую сеть по всей собственной пластинке и, подходя к эпителию, участвуют в образовании базальной мембраны. С ретикулярными волокнами тесно связаны отростчатые клетки, сходные по строению с ретикулярными клетками кроветворных органов. В собственной пластинке постоянно встречаются эозинофилы, лимфоциты, а также плазматические клетки. В ней расположены сосудистые и нервное сплетения.

Мышечная пластинка слизистой оболочки состоит из двух слоев: внутреннего циркулярного и наружного (более рыхлого) — продольного (см. рис. 273, А). Толщина обоих слоев около 40 мкм. В них имеются и косо идущие пучки мышечных клеток. От внутреннего циркулярного мышечного слоя отдельные мышечные клетки отходят в собственную пластинку слизистой оболочки.

Подслизистая основа нередко содержит дольки жировой ткани. В ней располагаются сосуды и подслизистое нервное сплетение.

Мышечная оболочка тонкой кишки состоит из двух слоев: внутреннего — циркулярного (более мощного) и наружного — продольного (см. рис. 273, А). Направление хода пучков мышечных клеток в обоих слоях не строго циркулярное и продольное, а спиральное. В наружном слое завитки спирали более растянуты по сравнению с внутренним слоем. Между обоими мышечными слоями располагается прослойка рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой находятся узлы мышечно-кишечного нервного сплетения и сосуды.

Функция мышечной оболочки заключается в перемешивании и проталкивании химуса по ходу кишечника. В тонкой кишке различают сокращения двух видов. Сокращения местного характера обусловлены главным образом сокращениями внутреннего слоя мышечной оболочки. Они совершаются рит-

мически — 12—13 раз в минуту. Другие сокращения — перистальтические — вызываются действием мышечных элементов обоих слоев и распространяются последовательно по всей длине кишки. Перистальтические сокращения прекращаются после разрушения мышечно-кишечного нервного сплетения. Усиление перистальтики тонкой кишки происходит при возбуждении симпатических нервов, ослабление — при возбуждении блуждающего нерва.

Серозная оболочка покрывает снаружи тонкую кишку со всех сторон, за исключением двенадцатиперстной кишки, которая покрыта брюшиной только спереди, а в остальных частях имеет соединительнотканную оболочку.

Двенадцатиперстная кишка

Особенности строения двенадцатиперстной кишки определяются главным образом наличием дуоденальных желез в подслизистой основе (рис. 276). В этот отдел тонкой кишки открываются протоки двух крупных желез — печени и поджелудочной железы. Химус из желудка поступает в двенадцатиперстную кишку и подвергается дальнейшей обработке ферментами кишечного и панкреатического соков и желчных кислот. Здесь же начинаются активные процессы всасывания.

Дуоденальные железы (бруннеровы железы). В филогенезе дуоденальные железы появляются у млекопитающих животных, что обусловлено интенсификацией процессов пищеварения в связи с увеличением энергозатрат организма. В эмбриогенезе у млекопитающих и человека дуоденальные железы закладываются и дифференцируются позже других желез — поджелудочной железы, печени, желез желудка. Различия в строении и функции желез связаны с характером питания животных (растительноядные, плотоядные, всеядные). У человека дуоденальные железы закладываются на 20—22-й неделе эмбриогенеза. Они расположены в подслизистой основе по всей длине двенадцатиперстной кишки (см. рис. 276, А, Б, В). Почти половину железистого поля (~ 43 %) занимает зона компактного расположения долек (*компактно-диффузная зона*), далее идет *столбчатая зона* (в складках слизистой оболочки) и в каудальной части — *зона единичных долек.*

Дуоденальные железы у всех млекопитающих и человека *альвеолярно-трубчатые, разветвленные.* Их выводные протоки открываются в крипты либо у основания ворсинок непосредственно в полость кишки. *Гландулоциты* концевых отделов — типичные *слизистые* (*мукозные*) *клетки* с характерными гранулами секрета (см. рис. 276, В). Камбиальные элементы расположены в устье протоков, поэтому обновление клеток желез идет от протоков в направлении концевых отделов. В дуоденальных железах имеются *эндокриноциты* различных видов — Ec, G, S, D (см. рис. 276, Г).

Секрет гландулоцитов богат нейтральными гликопротеидами с присутствующими в них терминальными дисахаридами, в которых галактоза связана с остатками галактозамина или гликозамина. В гландулоцитах постоянно отмечаются одновременно синтез, накопление гранул и выделение секрета.

В фазе покоя (вне приема пищи) в гландулоцитах имеют место незначительно выраженные процессы синтеза и экзоцитоза секреторных гранул. При приеме пищи отмечаются усиление секреции путем экзоцитоза гранул, апокринии и даже выделение секрета путем диффузии. Асин-

ков в стенке тонкой кишки детей от 3 до 13 лет составляет около 15 000. По мере старения организма количество их уменьшается.

Сгруппированные лимфоидные узелки (noduli lymphatici aggregati), или пейеровы бляшки, как правило, располагаются в подвздошной кишке, но иногда встречаются в тощей и двенадцатиперстной кишке. Число узелков варьирует в зависимости от возраста: в тонкой кишке у детей около 100, у взрослых — около 30—40, а в старческом возрасте их количество значительно уменьшается.

Длина одного сгруппированного лимфоидного узелка может быть от 2 до 12 см, а ширина — около 1 см. Наиболее крупные из них проникают в подслизистую основу. Ворсинки в слизистой оболочке в местах расположения сгруппированных лимфоидных узелков, как правило, отсутствуют.

Для эпителиальной выстилки, расположенной над узелками, характерно, как уже указывалось, наличие М-клеток, через которые транспортируются антигены, стимулирующие лимфоциты. Образующиеся плазмоциты секретируют иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM), главным из которых является IgA. На один плазмоцит, секретирующий IgG, приходится 20—30 плазмоцитов, продуцирующих IgA, и 5 — продуцирующих IgM. IgA в отличие от других иммуноглобулинов более активен, так как не разрушается протеолитическими ферментами кишечника. Резистентность к кишечным протеазам обусловлена соединением IgA с *секреторным компонентом*, образуемым эпителиоцитами. В эпителиоцитах синтезируется гликопротеин, который включается в их базальную плазмолемму (трансмембранный гликопротеин) и служит Fc-рецептором для IgA (рис. 278). При соединении IgA с Fc-рецептором образуется комплекс, который с помощью эндоцитоза поступает в эпителиоцит и в составе транцитозной везикулы переносится в апикальную часть клетки и выделяется в просвет кишки путем экзоцитоза через апикальную плазмолемму. При выделении указанного комплекса в просвет кишки от него отщепляется только часть гликопротеина, непосредственно связанная с IgA и называемая *секреторным компонентом*. Остальная его часть («хвост» молекулы) остается в составе плазмолеммы. В просвете кишки IgA осуществляет защитную функцию, нейтрализуя антигены, токсины, микроорганизмы.

Васкуляризация. *Артерии*, входя в стенку тонкой кишки, образуют *три сплетения*: *межмышечное* — между внутренним и наружным слоями мышечной оболочки; *широкопетлистое* — в подслизистой основе и *узкопетлистое* — в слизистой оболочке. Из последнего выходят артериолы, образующие кровеносные капилляры вокруг кишечных крипт, и по 1—2 артериолы, входящие в каждую ворсинку и распадающиеся там на капиллярные сети. Из кровеносных капилляров ворсинки кровь собирается в венулу, проходящую вдоль ее оси (см. рис. 273, А). Вены тонкой кишки образуют *два сплетения — сплетение в слизистой оболочке* и *сплетение в подслизистой основе*. Имеются многочисленные артериоловенулярные анастомозы типа замыкающих артерий, регулирующие приток крови к кишечным ворсинкам. Во время акта пищеварения анастомозы между артериями и венами закрыты, и вся масса крови устремляется в слизистую оболочку, к ее ворсинкам. В период голодания анастомозы открыты и основная масса крови проходит, минуя слизистую оболочку. Запирающие вены регулируют объем венозного оттока от тонкой кишки. В случае резкого переполнения эти вены могут депонировать значительные количества крови.

Иннервация. Афферентная иннервация осуществляется *мышечно-кишечным чувствительным сплетением* (plexus myentericus sensibilis), образованным чувствительными нервными волокнами спинальных ганглиев и их рецепторными окончаниями. Ветвистые и кустиковые нервные окончания часто встречаются в подслизистой основе и собственной пластинке слизистой оболочки. Их терминальные веточки достигают сосудов, *дуоденальных желез*, эпителия кишечных крипт и ворсинок. Обильные ветвления чувствительных волокон наблюдаются в подвздошной кишке и илеоцекальной области, где преобладают кустиковидные формы рецепторов. Отдельные рецепторы имеются в самих нервных ганглиях.

Эфферентная иннервация осуществляется *симпатическими* и *парасимпатическими нервами*. В толще стенки кишки хорошо развиты парасимпатические *мышечно-кишечное* и *подслизистое нервные сплетения. Мышечно-кишечное сплетение* (plexus myentericus) наиболее развито в двенадцатиперстной кишке, где наблюдаются многочисленные, плотно расположенные крупные ганглии. Количество и размеры ганглиев в тонкой кишке уменьшаются в каудальном направлении. В ганглиях различают клетки I и II типа, причем клеток I типа значительно больше. Для тонкой кишки по сравнению с другими отделами пищеварительной трубки характерно наличие большого количества клеток II типа. Их особенно много в двенадцатиперстной кишке, в начальном отделе подвздошной кишки и в илеоцекальной области.

Особенности структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла кишечной ворсинки. Кровеносные и лимфатические сосуды ворсинок активно участвуют в процессах всасывания и транспортировки веществ, поступающих с пищей.

Кровеносные сосуды. В ворсинку входит обычно *одна прекапиллярная артериола*, располагающаяся в центре или эксцентрично. На вершине ворсинки она делится на *два распределительных магистральных капилляра*, которые спускаются по двум краям (маргинально) листовидной ворсинки, располагаясь подэпителиально. Из магистральных (маргинальных) капилляров образуются *фонтанообразные капиллярные сети* (из 3—5 капилляров), которые располагаются подэпителиально вдоль двух плоских стенок (краниальной и каудальной) ворсинок. Это гемокапилляры висцерального типа с фенестрированными эндотелиоцитами, в которых ядросодержащая часть обращена к строме ворсинки, а фенестрированная часть с межэндотелиальными контактами — к эпителию. Из капилляров среднего и нижнего отделов ворсинки образуется, как правило, одна *посткапиллярная венула*, из которой кровь поступает в вены следующего этапа.

Маргинальные капилляры по краям ворсинки составляют блок шунтирования, а капилляры на ее краниальной и каудальной поверхностях — блок реабсорбции. Их состояние зависит от цикла пищеварения (голод или поступление пищи). В состоянии функционального покоя (голод) микрососуды блока шунтирования работают как полушунты: кровь идет по центральной артериоле, от нее по маргинальным и далее по фонтанообразным капиллярам краниальной и каудальной поверхностей, а далее в венулу. Капилляры подэпителиальной сети краниальной и каудальной стенок имеют ограниченную функцию (рис. 279).

При функциональной нагрузке (поступление пищи) маргинальные капилляры превращаются в резорбирующие сосуды и в кровоток включаются все капилляры подэпителиальной сети (см. рис. 279, А, Б).

ронов). При приеме пищи появляются открытые межклеточные щели вследствие сокращения эндотелиоцитов.

Во внесосудистом транспорте жидкости принимает участие межклеточное вещество соединительной ткани ворсинки. В интерстициальной части ворсинки можно выделить две зоны — центральную и подэпителиальную.

В *подэпителиальной зоне* происходит накопление белков, поступающих из гемокапилляров. Большие концентрации белков в этой зоне являются важнейшим фактором, обеспечивающим всасывание жидкости из плоскости кишки («онкотический насос»). Объем интерстициального пространства в *центральной зоне* меняется в зависимости от поступления в него жидкости, белков, липидов и может увеличиваться более чем в 2 раза, в то время как в подэпителиальной части меняется незначительно. Увеличение концентрации белка в направлении к базальной части ворсинки обусловливает перемещение масс жидкости из ее апикальных отделов к основанию.

Таким образом, существует два вектора транспорта интерстициальной жидкости: 1 — радиальный — от периферии ворсинки к ее центру, 2 — аксиальный — от верхушки ворсинки к основанию.

Фильтрация жидкости из гемокапилляров в интерстициальное пространство ворсинки происходит в состоянии функционального покоя (голода) и обусловлена увеличением гидростатического и коллоидно-осмотического давления в капилляре вследствие расслабления прекапиллярных сфинктеров. Поток жидкости из плазмы уравновешивается базовым уровнем лимфооттока, поэтому объем интерстициального пространства ворсинки остается постоянным.

При активном всасывании веществ из просвета кишки происходит двукратное увеличение потока лимфы (часть интерстициальной жидкости резорбируется в гемокапилляры). В оттекающей лимфе увеличивается количество белков, усиленно поступающих в интерстиций. Содержание белка больше в подэпителиальном слое, что связано с наличием здесь густой сети капилляров и особенностью строения эндотелиоцитов (фенестры и межклеточные контакты) в этой зоне. В переносе белков важную роль играют специальные структуры, короткие трансэндотелиальные каналы и «протекающие» межклеточные контакты (конвективные пути).

Усиление процессов пищеварения приводит к усиленному транспорту белков в большей части гемокапилляров и в микрососудах основания ворсинки, что сопровождается интенсивным всасыванием жидкости из полости кишки, прежде всего в апикальные отделы ворсинки. Сочетанный эффект фильтрации жидкости из капилляров и ее поступление из полости кишки приводит к гидратации интерстициального пространства и возрастанию гидростатического давления; при этом объем межклеточного матрикса увеличивается более чем в 2 раза. Гидростатическое давление в верхних и средних отделах ворсинки стимулирует процесс резорбции в лимфокапиллярах.

Гистофизиология процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке. Пищеварение в тонкой кишке включает два основных процесса: 1) дальнейшую ферментативную обработку веществ, содержащихся в химусе, до конечных продуктов и подготовку их к всасыванию; 2) всасывание.

Процессы пищеварения происходят в различных зонах кишки, в связи с чем различают *внеклеточное: полостное* (в полости кишки), *пристеночное* (около стенки кишки), *мембранное* (на апикальных частях плазмолеммы энтероцитов и их гликокаликсе) и *внутриклеточное пищеварение* (в цитоплазме энтероцитов) (рис.280).

имеются адекватные ферменты. Кроме того, гликокаликс выполняет защитную функцию, обеспечивая изоляцию энтероцитов от бактерий и образованных ими токсических веществ. В гликокаликсе находятся рецепторы для гормонов, антигенов, токсинов.

Внутриклеточное пищеварение происходит внутри столбчатых эпителиоцитов, обеспечивается их ферментами, в основном находящимися в лизосомах. Неполностью расщепленные низкомолекулярные вещества попадают в эпителиоцит путем *эндоцитоза* или *трансмембранного переноса*. Эндоцитозные вакуоли сливаются с лизосомами, и их содержимое гидролизуется с помощью соответствующих гидролаз. Этот тип пищеварения является филогенетически более древним. У позвоночных внутриклеточное пищеварение путем эндоцитоза наблюдается лишь в первые дни после рождения. Этим путем антитела матери, находящиеся в молозиве и молоке, могут передаваться новорожденным и обеспечивать их иммунологическую защиту.

Образующиеся при расщеплении белков, углеводов и жиров мономеры — аминокислоты, моносахариды, моноглицериды и жирные кислоты — далее через эпителиоциты всасываются в кровь и лимфу.

Всасывание — прохождение продуктов конечного расщепления пищи (мономеров) через эпителий, базальную мембрану, сосудистую стенку и поступление их в кровь и лимфу. Гистофизиология всасывания продуктов расщепления белков, углеводов и жиров имеет некоторые особенности.

Всасывание жиров — наиболее изученный процесс. У человека большая часть липидов всасывается в двенадцатиперстной кишке и верхней части тощей кишки (рис.281). Главную роль в расщеплении липидов и их обработке играют липазы (поджелудочной железы и кишечника) и печеночная желчь.

В кишечнике происходит эмульгирование жиров с помощью *желчных кислот*, поступающих с желчью, при этом образуются капельки величиной не более 0,5 мкм. Желчные кислоты являются также активаторами панкреатической липазы, которая расщепляет эмульгированные триглицериды и диглицериды до моноглицеридов. Кишечная липаза расщепляет моноглицериды до жирных кислот и глицерина. Расщепление происходит с помощью ферментов плазмолеммы и гликокаликса энтероцита. Жирные кислоты с короткой углеродной цепочкой (<10 С-атомов) и глицерин хорошо растворяются в воде и свободно всасываются, поступая через воротную вену в печень. Жирные кислоты с длинной углеродной цепью (>10 С) и моноглицериды всасываются при участии солей желчных кислот, с которыми в зоне гликокаликса образуют мицеллы диаметром 4—6 нм. *Мицеллы* по размерам в 150 раз меньше, чем эмульгированные капли, и состоят из гидрофобного ядра (жирные кислоты и глицероиды) и гидрофильной оболочки (желчные кислоты, фосфолипиды). В составе мицелл жирные кислоты и моноглицериды переносятся к всасывающей поверхности кишечного эпителия. Существует два механизма поступления липидов в эпителиоциты: 1) путем диффузии и пиноцитоза мицелл, далее происходит их внутриклеточный распад с высвобождением липидного компонента и желчных кислот, желчные кислоты поступают в кровь, а затем в печень; 2) только липиды мицелл поступают в эпителиоциты, а желчные кислоты остаются в просвете кишечника и далее всасываются в кровь. Имеет место постоянная рециркуля-

ются с белками и образуют *хиломикроны* — маленькие частицы диаметром от 100 до 5000 нм (0,2—1 мкм). В них содержатся более 80 % триглицеридов, холестерин (8 %), фосфолипиды (7 %) и белок (2 %). Путем экзоцитоза они выделяются из эпителиоцитов на их латеральной поверхности, поступают в межэпителиальные пространства, в соединительнотканный матрикс и в *лимфокапилляры*. Из лимфокапилляров хиломикроны поступают в лимфу грудного протока и далее в кровеносное русло. После приема жиров с пищей через 1—2 ч в крови повышается концентрация триглицеридов и появляются хиломикроны, через 4—6 ч их содержание становится максимальным, а через 10—12 ч — нормальным, и они полностью исчезают. Большая часть хиломикронов поступает в лимфатические капилляры и немного в гемокапилляры. Липиды с длинными углеродными цепями поступают главным образом в лимфокапилляры. Жирные кислоты с меньшим числом углеродных атомов поступают в гемокапилляры.

Всасывание углеводов. Расщепление молекул гликогена и крахмала до мальтозы осуществляется α-амилазой поджелудочной железы и глюкозидами. Далее мальтоза гидролизуется ферментом мальтазой на 2 молекулы глюкозы, а сахароза — ферментом сахаразой на молекулы глюкозы и фруктозы. Содержащаяся в молоке лактоза под влиянием фермента лактазы расщепляется на глюкозу и галактозу. Образующиеся моносахара (глюкоза, фруктоза и галактоза) всасываются энтероцитами и поступают в кровь.

Полисахариды и дисахариды (мальтоза, сахароза, лактоза), которые не подвергались расщеплению в полости кишки, гидролизуются на поверхности энтероцитов в процессе пристеночного и мембранного пищеварения. Для всасывания простых сахаров необходимы ионы Na^+, которые образуют комплекс с углеводами и поступают внутрь клетки, где комплекс распадается и Na^+ транспортируется обратно. Процесс обеспечивается энергией за счет АТФ. Более 90 % всосавшихся моносахаридов поступает в гемокапилляры и далее в печень, остальные — в лимфокапилляры и далее в венозную систему.

Всасывание белков у новорожденных происходит с помощью пиноцитоза. Пиноцитозные пузырьки формируются между основаниями микроворсинок, транспортируются к латеральным стенкам (плазмолеммам) энтероцитов и путем экзоцитоза выделяются в межэпителиальное пространство и далее в сосуды. Таким способом всасываются из материнского молока γ-глобулины, обеспечивающие иммунную защиту новорожденного.

У взрослых расщепление белков начинается в желудке, а далее продолжается в тонком кишечнике до образования аминокислот, которые всасываются. В кишечном соке содержатся ферменты поджелудочной железы — протеиназы (трипсин, химотрипсин, коллагеназа) и пептидазы (карбоксипептидаза, эластаза), собственные ферменты кишечника — энтерокиназа (гликопротеид, синтезируемый в двенадцатиперстной кишке) и ряд пептидаз (аминопептидаза, лейцинаминопептидаза, трипептидазы, дипептидазы и др.).

Ферменты поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, эластаза) вырабатываются в неактивной форме и становятся активными в тонкой кишке. Например, трипсиноген (неактивная форма) превращается в трипсин под влиянием энтерокиназы, которая вырабатывается в кишечнике также в неактивной форме — в виде киназогена, активизирующегося под влиянием трипсина и ряда пептидаз. Трипсин гидролизует пептиды. Химотрипсин также активируется в кишечнике

и гидролизует не только пептиды, но и ряд веществ, в которых содержатся группы с ароматическими аминокислотами — фенилаланином, тирозином, триптофаном.

Эластаза вырабатывается в форме проэластазы, которая в кишке активизируется и действует на эластин; карбоксипептидазы синтезируются в неактивной форме в поджелудочной железе, а в кишечнике активизируются; аминопептидазы синтезируются в неактивной форме в кишечнике, активируются трипсином.

Таким образом, под воздействием трипсина и химотрипсина образуются различной длины пептиды и некоторое количество аминокислот, под воздействием пептидазы обеспечивается дальнейший гидролиз пептидов до дипептидов и свободных аминокислот, под воздействием дипептидазы завершается расщепление дипептидов до аминокислот.

Всасывание свободных аминокислот и их транспортировка осуществляются через энтероциты. Энергия для транспорта поставляется за счет биохимических реакций (например, за счет энергии движения Na^+). Через эпителий кишки происходит также всасывание воды с растворенными в ней минеральными веществами, витаминов и некоторых других веществ.

Толстая кишка

Толстая кишка выполняет важные функции — интенсивное всасывание воды из химуса и формирование каловых масс. Способность к всасыванию жидкостей используют во врачебной практике для введения больным питательных веществ с помощью клизм. В толстой кишке выделяется значительное количество слизи, которая облегчает продвижение содержимого по кишечнику и способствует склеиванию непереваренных частиц пищи. Одной из функций толстой кишки является выделительная. Через слизистую оболочку этой кишки выделяется ряд веществ, например кальций, магний, фосфаты, соли тяжелых металлов и т.д. В толстой кишке вырабатываются витамин К и витамин В. Этот процесс осуществляется с участием бактериальной флоры, постоянно присутствующей в кишечнике. С помощью бактерий в толстой кишке происходит переваривание клетчатки.

Развитие. Эпителий ободочной кишки и тазовой части прямой кишки развивается из энтодермы. В кожной и промежуточной зонах анальной части прямой кишки эпителий имеет эктодермальное происхождение. Граница между эпителием кишечного и кожного типа выражена нерезко и расположена между столбчатой и промежуточной зонами прямой кишки. Эпителий кишечной трубки сильно разрастается на 6—7-й неделе внутриутробной жизни плода. Ворсинки и крипты в слизистой оболочке эмбриона закладываются почти одновременно. Позднее сюда врастает мезенхима, что ведет к сильному выпячиванию ворсинок в просвет кишки. На 4-м месяце эмбрионального развития закладка толстой кишки содержит большое количество ворсинок. В дальнейшем усиленный рост поверхности слизистой оболочки приводит к растягиванию и сглаживанию этих ворсинок. К концу эмбриогенеза ворсинок в толстом кишечнике уже нет.

Мышечная оболочка толстой кишки развивается на 3-м месяце внутриутробного периода, а мышечная пластинка слизистой оболочки — на 4-м месяце развития зародыша.

ки»). *Кишечные железы (крипты)* в ободочной кишке развиты больше, чем в тонкой, расположены чаще, размеры их больше (0,4—0,7 мм), они шире, содержат очень много бокаловидных экзокриноцитов.

Слизистая оболочка ободочной кишки, как и тонкой, имеет три слоя — эпителий, собственную пластинку (l. propria) и мышечную пластинку (l. muscularis mucosae).

Эпителий слизистой оболочки однослойный призматический. Он состоит из трех основных видов клеток: столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и желудочно-кишечных эндокриноцитов. Кроме того, имеются недифференцированные эпителиоциты. *Столбчатые эпителиоциты* располагаются на поверхности слизистой оболочки и в ее криптах. По своему строению они сходны с аналогичными клетками тонкой кишки, но у них более тонкая исчерченная каемка (рис. 283). *Бокаловидные экзокриноциты*, выделяющие слизь, имеются в большом количестве в криптах. Строение их было описано ранее. У основания кишечных крипт лежат недифференцированные эпителиоциты. В них часто видны митозы. За счет этих клеток происходит регенерация столбчатых эпителиоцитов и бокаловидных экзокриноцитов. Изредка встречаются эндокринные клетки и клетки с ацидофильными гранулами.

Собственная пластинка слизистой оболочки образует тонкие соединительнотканные прослойки между кишечными криптами. В этой пластинке часто встречаются одиночные лимфоидные узелки, из которых лимфоциты мигрируют в окружающую соединительную ткань и проникают в эпителий.

Мышечная пластинка слизистой оболочки сильнее выражена, чем в тонкой кишке, и состоит из двух слоев. Внутренний слой более плотный, образован преимущественно циркулярно расположенными пучками гладких миоцитов. Наружный слой представлен пучками гладких миоцитов, ориентированных частично продольно, частично косо по отношению к оси кишки. Мышечные клетки в этом слое расположены более рыхло, чем во внутреннем.

Подслизистая основа содержит много жировых клеток. Здесь располагаются сосудистые, а также нервное подслизистое сплетения. В подслизистой основе ободочной кишки всегда очень много лимфоидных узелков; они распространяются сюда из собственной пластинки слизистой оболочки.

Мышечная оболочка представлена двумя слоями гладких мышц: внутренним — циркулярным и наружным — продольным. Наружный слой мышечной оболочки в ободочной кишке имеет особое строение. Этот слой не сплошной, и пучки гладких миоцитов в нем собраны в три ленты, тянущиеся вдоль всей ободочной кишки. В участках кишки, лежащих между лентами, обнаруживается лишь тонкий слой, состоящий из незначительного количества продольно расположенных пучков гладких миоцитов. Эти участки кишки образуют вздутия, выбухающие наружу. Между двумя слоями мышечной оболочки есть прослойка рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой проходят сосуды и находится мышечно-кишечное нервное сплетение.

Серозная оболочка покрывает ободочную кишку снаружи. Иногда она имеет пальцеобразные выросты. Эти выросты представляют собой скопления жировой ткани, покрытые брюшиной.

образование куполов под эпителием, расположенных над узелками. Эпителий, покрывающий купол, однослойный кубический, иногда плоский, инфильтрирован лимфоцитами. Вокруг зоны купола расположены высокие складки слизистой оболочки (см. рис. 284, Б). На дне крипт дифференцируются экзокриноциты с ацидофильными гранулами. В процессе развития аппендикс заселяется как Т-лимфоцитами, так и В-лимфоцитами. Завершение основных морфогенетических процессов отмечается к 40-й неделе развития, когда число лимфатических узелков в органе достигает 70, количество эндокриноцитов максимально (среди них преобладают ЕС- и S-клетки).

Слизистая оболочка червеобразного отростка имеет кишечные железы (крипты), покрытые однослойным призматическим эпителием с небольшим содержанием бокаловидных клеток (см. рис. 284, Б). На дне кишечных крипт чаще, чем в других отделах толстой кишки, встречаются экзокриноциты с ацидофильными гранулами. Здесь же располагаются недифференцированные эпителиоциты и эндокринные клетки, причем их здесь больше, чем в криптах тонкой кишки (в среднем в каждой около 5 клеток).

Собственная пластинка слизистой оболочки без резкой границы (вследствие слабого развития мышечной пластинки слизистой) переходит в подслизистую основу. В собственной пластинке и в подслизистой основе располагаются многочисленные крупные местами сливающиеся скопления лимфоидной ткани. При попадании инфекции в просвет отростка всегда наступают выраженные изменения его стенки. В лимфоидных узелках возникают крупные светлые центры, лимфоциты сильно инфильтрируют соединительную ткань собственной пластинки, и часть их проходит через эпителий в просвет червеобразного отростка. В этих случаях в просвете отростка часто можно видеть отторгнутые эпителиоциты и скопления погибших лимфоцитов. В подслизистой основе располагаются кровеносные сосуды и нервное подслизистое сплетение.

Мышечная оболочка имеет два слоя: внутренний — циркулярный и наружный — продольный. Продольный мышечный слой отростка сплошной в отличие от соответствующего слоя ободочной кишки. Снаружи отросток обычно покрыт серозной оболочкой, которая образует собственную брыжейку отростка.

Червеобразный отросток осуществляет защитную функцию, скопления лимфоидной ткани в нем входят в состав периферических отделов иммунной системы.

Прямая кишка

Стенка прямой кишки состоит из тех же оболочек, что и стенка ободочной кишки. В тазовой части прямой кишки ее слизистая оболочка имеет три поперечные складки. В образовании этих складок участвуют подслизистая основа и кольцевой слой мышечной оболочки. Ниже этих складок располагается 8—10 продольных складок, между которыми видны углубления.

В анальной части кишки различают три зоны: столбчатую, промежуточную и кожную. В столбчатой зоне продольные складки образуют заднепроходные столбы. В промежуточной зоне эти образования соединяются, образуя зону слизистой оболочки с гладкой поверхностью в виде кольца шириной около 1 см (zona haemorrhoidalis).

Слизистая оболочка прямой кишки состоит из эпителия, собственной и мышечной пластинок. *Эпителий* в верхнем отделе прямой кишки однослойный призматический, в столбчатой зоне нижнего отдела — многослойный, кубический, в промежуточной — многослойный плоский неороговевающий, в кожной — многослойный плоский ороговевающий. Переход от многослойного кубического эпителия к многослойному плоскому совершается резко в виде зигзагообразной — аноректальной линии (linea anorectalis).

Переход в эпителий кожного типа постепенный. В эпителии прямой кишки встречаются столбчатые эпителиоциты с исчерченной каемкой, бокаловидные экзокриноциты и эндокринные (ECL) клетки. Последних особенно много в столбчатой зоне. Эпителий в верхней части прямой кишки образует кишечные крипты. Они несколько длиннее, чем в ободочной кишке, но менее многочисленны. В нижних отделах кишки крипты постепенно исчезают.

Собственная пластинка принимает участие в формировании складок прямой кишки. Здесь располагаются *одиночные лимфоидные узелки* и сосуды. В области столбчатой зоны в этой пластинке залегает сеть тонкостенных кровеносных лакун, кровь из которых оттекает в геморроидальные вены. В собственной пластинке этой области проходят протоки желез, расположенных в подслизистой основе.

В промежуточной зоне собственная пластинка содержит большое количество эластических волокон, а также лимфоцитов и тканевых базофилов (тучные клетки). Здесь находятся и единичные сальные железы.

В кожной зоне, окружающей анальное отверстие, к сальным железам присоединяются волосы. Потовые железы в собственной пластинке слизистой оболочки появляются на расстоянии 1—1,5 см от ануса, представляют собой трубчатые железы, концевые отделы которых свернуты кольцом (gll. circumanales). Это железы апокринового типа.

Мышечная пластинка слизистой оболочки, как и в других отделах толстой кишки, состоит из двух слоев. Пучки гладких миоцитов ее постепенно переходят в узкие продольные пучки, тянущиеся до столбчатой зоны.

В подслизистой основе располагаются сосудистые и нервные сплетения. Здесь же встречаются пластинчатые нервные тельца. В подслизистой основе лежит сплетение геморроидальных вен. При нарушении тонуса стенок этих сосудов появляются варикозные расширения. При патологических изменениях эти образования могут быть причиной кровотечений. В подслизистой основе столбчатой зоны прямой кишки имеется 6—8 разветвленных трубчатых образований, тянущихся до циркулярного слоя мышечной оболочки, прободающих его и слепо заканчивающихся в межмышечной соединительной ткани. На концах их образуются ампулярные расширения, которые выстланы одним или двумя слоями кубических клеток. Эпителий главных протоков этих рудиментарных анальных желез (gll. anales) состоит из нескольких слоев полигональных клеток. Устье протока выстлано многослойным плоским эпителием. Эти эпителиальные трубочки расценивают как гомологи анальных желез животных. У человека при патологических условиях они могут служить местом образования фистул.

Мышечная оболочка состоит из двух слоев: внутреннего — циркулярного и наружного — продольного. Циркулярный слой на разных уровнях прямой кишки образует два утолщения, которые выделяются как отдельные анатомические образования — сфинктеры (m. sphincter ani internus et externus). Последняя мышца в отличие от всей мышечной оболочки обра-

зована поперечнополосатой мышечной тканью. Наружный продольный слой мышечной оболочки прямой кишки в противоположность другим отделам толстой кишки сплошной. Между обоими мышечными слоями имеется прослойка рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, в которой лежат мышечно-кишечные сплетения и сосуды.

Серозная оболочка покрывает прямую кишку в верхней ее части; в нижних отделах прямая кишка имеет соединительнотканную оболочку.

Иннервация. В парасимпатическом мышечно-кишечном нервном сплетении толстой кишки, начиная с проксимальных отделов, моторные нейроны I типа постепенно заменяются чувствительными нейронами II типа, которые в прямой кишке становятся преобладающими.

Афферентная иннервация в прямой кишке выражена. В толстой кишке афферентные волокна образуют в мышечной оболочке чувствительное сплетение. Чувствительные окончания имеют вид кустиков и терминалей, оканчивающихся в гладких мышцах.

Печень

Печень (hepar) — самая крупная железа пищеварительного тракта. Функции печени чрезвычайно разнообразны. В ней обезвреживаются многие продукты обмена веществ, инактивируются гормоны, биогенные амины, а также ряд лекарственных препаратов. Печень участвует в защитных реакциях организма против микробов и чужеродных веществ в случае проникновения их извне. В ней образуется гликоген — главный источник поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови. В печени синтезируются важнейшие белки плазмы крови: фибриноген, альбумины, протромбин и др. Здесь метаболизируется железо и образуется желчь, необходимая для всасывания жиров в кишечнике. Большую роль она играет в обмене холестерина, который является важным компонентом клеточных мембран. В печени накапливаются необходимые для организма жирорастворимые витамины — A, D, E, K и др. Кроме того, в эмбриональном периоде печень является органом кроветворения. Столь многочисленные и важные функции печени определяют ее значение для организма как жизненно необходимого органа.

Развитие. Зачаток печени образуется из энтодермы в конце 3-й недели эмбриогенеза и имеет вид мешковидного выпячивания вентральной стенки туловищной кишки (печеночная бухта), врастающего в брыжейку. В процессе роста печеночная бухта подразделяется на верхний (краниальный) и нижний (каудальный) отделы. Краниальный отдел служит источником развития печени и печеночного протока, каудальный — желчного пузыря и желчного протока. Устье печеночной бухты, в которое впадают краниальный и каудальный отделы, образует общий желчный проток. Эпителиальные клетки краниального отдела печеночной бухты быстро разрастаются в мезенхиме брыжейки, формируя многочисленные тяжи. Между эпителиальными тяжами располагается сеть широких кровеносных капилляров, происходящих из желточной вены, которая в процессе развития дает начало воротной вене.

Сложившаяся таким путем железистая паренхима печени своим строением напоминает губку. Дальнейшая дифференцировка печени происходит во второй половине внутриутробного периода развития и в первые годы

Центральные и поддольковые вены — сосуды безмышечного типа. Они сливаются и образуют *ветви печеночных вен*, которые в количестве 3—4 выходят из печени и впадают в *нижнюю полую вену*. Ветви печеночных вен имеют хорошо развитые мышечные сфинктеры. С их помощью регулируется отток крови от долек и всей печени в соответствии с ее химическим составом и массой.

Таким образом, печень снабжается кровью из двух мощных источников — воротной вены и печеночной артерии. Благодаря этому через печень проходит за непродолжительное время вся кровь организма, обогащаясь белками, освобождаясь от продуктов азотистого обмена и других вредных веществ. Паренхима печени имеет огромное число кровеносных капилляров, и вследствие этого кровоток в печеночных дольках осуществляется медленно, что способствует обмену между кровью и клетками печени, выполняющими защитную, обезвреживающую, синтетическую и другие важные для организма функции. При необходимости в сосудах печени может депонироваться большая масса крови.

Печеночные дольки. Согласно классическому представлению, печеночные дольки образованы *печеночными балками* и *внутридольковыми синусоидными кровеносными капиллярами*. Печеночные балки, построенные из *гепатоцитов* — печеночных эпителиоцитов, расположены в радиальном направлении. Между ними в том же направлении от периферии к центру долек проходят кровеносные капилляры.

Внутридольковые кровеносные капилляры выстланы плоскими эндотелиоцитами. В области соединения эндотелиальных клеток друг с другом имеются мелкие *поры*. Эти участки эндотелия называются ситовидными (рис. 287). Между эндотелиоцитами рассеяны многочисленные *звездчатые макрофаги* (клетки Купфера), не образующие сплошного пласта. В отличие от эндотелиоцитов они имеют моноцитарное происхождение и являются макрофагами печени (macrophagocytus stellatus), с которыми связаны ее защитные реакции. Звездчатые макрофаги имеют отростчатую форму и строение, типичное для фагоцитов. К звездчатым макрофагам и эндотелиальным клеткам со стороны просвета синусоидов прикрепляются с помощью псевдоподии *ямочные клетки* (pit-клетки). В их цитоплазме, кроме органелл, присутствуют секреторные гранулы (рис. 288). Эти клетки относятся к большим гранулярным лимфоцитам, которые обладают естественной киллерной активностью и одновременно эндокринной функцией. Благодаря этому ямочные клетки в зависимости от условий могут осуществлять противоположные эффекты: например, при заболеваниях печени они, как киллеры, уничтожают поврежденные гепатоциты, а в период выздоровления, подобно эндокриноцитам (апудоцитам), стимулируют пролиферацию печеночных клеток. Основная часть ямочных клеток находятся в зонах, окружающих сосуды портального тракта (триады).

Базальная мембрана на большом протяжении у внутридольковых капилляров отсутствует, за исключением их периферических и центральных отделов. Капилляры окружены узким (0,2—1 мкм) *вокругсинусоидным пространством*. Через поры в эндотелии капилляров составные части плазмы крови могут попадать в это пространство, а в условиях патологии сюда проникают и форменные элементы. В нем, кроме жидкости, богатой белками, находятся микроворсинки гепатоцитов, иногда отростки звездчатых макрофагов, аргирофильные волокна, оплетающие печеночные балки, а также отростки клеток, известных под названием *перисинусоидальные липоциты*. Эти клетки

месте плотно прилегают друг к другу, образуя замыкательные пластинки. Поверхности гепатоцитов, ограничивающие желчные капилляры, имеют микроворсинки, которые вдаются в их просвет.

Полагают, что циркуляция желчи по этим капиллярам (канальцам) регулируется с помощью микрофиламент, располагающихся в цитоплазме гепатоцитов вокруг просвета канальцев. При угнетении их сократительной способности в печени может наступить холестаз, т.е. застой желчи в канальцах и протоках. На обычных гистологических препаратах желчные капилляры остаются незаметными и выявляются только при специальных методах обработки (импрегнация серебром или инъекции капилляров окрашенной массой через желчный проток). На таких препаратах видно, что желчные капилляры слепо начинаются на центральном конце печеночной балки, идут вдоль нее, слегка изгибаясь и отдавая в стороны короткие слепые выросты, и, наконец, на периферии печеночных долек переходят в *холангиолы* — короткие трубочки, узкий просвет которых ограничен 2—3 овальными клетками. Холангиолы впадают в *междольковые желчные протоки* (ductuli interlobulares).

Таким образом, желчные капилляры располагаются внутри печеночных балок, тогда как между балками проходят кровеносные капилляры. Поэтому каждый гепатоцит в печеночной балке имеет две стороны. Одна сторона — билиарная — обращена к просвету желчного капилляра, куда клетки секретируют желчь, другая — васкулярная — направлена к кровеносному внутридольковому капилляру, в который клетки выделяют глюкозу, мочевину, белки и другие вещества. Между кровеносными и желчными капиллярами нигде нет непосредственной связи, так как их отделяют друг от друга печеночные и эндотелиальные клетки. Только при заболеваниях (паренхиматозная желтуха и др.), связанных с повреждением и гибелью части печеночных клеток, желчь может поступать в кровеносные капилляры. В этих случаях желчь разносится кровью по всему организму и окрашивает его ткани в желтый цвет (желтуха).

Согласно другой точки зрения о строении печеночных долек, они состоят из широких пластинок (laminae hepaticae), анастомозирующих между собой. Между пластинами располагаются кровяные лакуны (vas sinusoidem), по которым медленно циркулирует кровь. Стенка лакун образована эндотелиоцитами и звездчатыми макрофагоцитами. От пластин они отделены перилакунарным пространством.

В последнее время в науке появилось представление о гистофункциональных единицах печени, отличных от классических печеночных долек. В качестве таковых рассматриваются так называемые *портальные печеночные дольки и печеночные ацинусы. Портальная печеночная долька* включает сегменты трех соседних классических печеночных долек, окружающих триаду. Поэтому она имеет треугольную форму, в ее центре лежит триада, а на периферии, т.е. по углам, — вены (центральные). В связи с этим в портальной дольке кровоток по кровеносным капиллярам направлен от центра к периферии (см. рис.289, А). *Печеночный ацинус* образован сегментами двух рядом расположенных классических долек, благодаря чему имеет форму ромба. У острых его углов проходят вены (центральные), а у тупого угла — триада, от которой внутрь ацинуса идут ее ветви (вокругдольковые). От этих ветвей к венам (центральным) направляются гемокапилляры (см. рис. 289, А). Таким образом, в ацинусе, так же как и в портальной дольке, кровоснабжение осуществляется от его центральных участков к периферическим.

Ядра гепатоцитов круглой формы, величина их колеблется от 7 до 16 мкм. Это объясняется наличием в печеночных клетках наряду с обычными ядрами (диплоидными) более крупных — полиплоидных. Число этих ядер с возрастом постепенно увеличивается и к старости достигает 80 %.

Цитоплазма печеночных клеток окрашивается не только кислыми, но и основными красителями, так как отличается большим содержанием РНП. В ней присутствуют все виды общих органелл. Гранулярная эндоплазматическая сеть имеет вид узких канальцев с прикрепленными рибосомами. В центролобулярных клетках она расположена параллельными рядами, а в периферических — в разных направлениях. Агранулярная эндоплазматическая сеть в виде трубочек и пузырьков встречается либо в ограниченных участках цитоплазмы, либо рассеяна по всей цитоплазме. Гранулярный вид сети участвует в синтезе белков крови, а агранулярный — в метаболизме углеводов. Кроме того, эндоплазматическая сеть за счет образующихся в ней ферментов осуществляет дезинтоксикацию вредных веществ (а также инактивацию ряда гормонов и лекарств). Около канальцев гранулярной эндоплазматической сети располагаются пероксисомы, с которыми связан обмен жирных кислот. Большинство митохондрий имеет округлую или овальную форму и размер 0,8—2 мкм. Реже наблюдаются митохондрии нитчатой формы, длина которых достигает 7 мкм и более. Митохондрии отличаются сравнительно небольшим числом крист и умеренно плотным матриксом. Они равномерно распределены в цитоплазме. Количество их в одной клетке может меняться. Аппарат Гольджи в период интенсивного желчеотделения перемещается в клетки к просвету желчного капилляра. Вокруг него встречаются отдельные или небольшими группами лизосомы. На васкулярной и билиарной поверхностях клеток имеются микроворсинки.

Гепатоциты содержат различного рода включения: гликоген, липиды, пигменты и др., образующиеся из продуктов, приносимых кровью. Количество их меняется в различные фазы деятельности печени. Наиболее легко эти изменения обнаруживаются в связи с процессами пищеварения. Уже через 3—5 ч после приема пищи количество гликогена в гепатоцитах возрастает, достигая максимума через 10—12 ч. Через 24—48 ч после еды гликоген, постепенно превращаясь в глюкозу, исчезает из цитоплазмы клеток. В тех случаях, когда пища богата жирами, в цитоплазме клеток появляются капли жира, причем раньше всего — в клетках, расположенных на периферии печеночных долек. При некоторых заболеваниях накопление жира в клетках может переходить в их патологическое состояние — ожирение. Процессы ожирения гепатоцитов резко проявляются при алкоголизме, травмах мозга, лучевой болезни и др. В печени наблюдается суточный ритм секреторных процессов: днем преобладает выделение желчи, а ночью — синтез гликогена. По-видимому, этот ритм регулируется при участии гипоталамуса и гипофиза. Желчь и гликоген образуются в разных зонах печеночной дольки: желчь обычно вырабатывается в периферической зоне, и только затем этот процесс постепенно распространяется на центральную зону, а отложение гликогена осуществляется в обратном направлении — от центра к периферии дольки. Гепатоциты выделяют в кровь глюкозу, мочевину, белки, жиры, а желчные капилляры — желчь.

Желчевыводящие пути. К ним относятся внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки. К внутрипеченочным принадлежат *междольковые желчные протоки*, а к внепеченочным — *правый и левый печеночные протоки, общий печеночный, пузырный* и *общий желчный протоки*. Междольковые желчные протоки вместе с разветвлениями воротной вены и печеночной артерии образуют в печени триады. Стенка междольковых протоков состоит из однослойного кубического, а в более крупных протоках — из цилиндрического эпителия, снабженного каемкой, и тонкого слоя рыхлой соединительной ткани. В апикальных отделах эпителиальных клеток протоков нередко встречаются в виде зерен или капель составные части желчи. На этом основании предполагают, что междольковые желчные протоки выполняют секреторную функцию. Печеночные, пузырный и общий желчный протоки имеют примерно одинаковое строение. Это сравнительно тонкие трубки диаметром около 3,5—5 мм, стенка которых образована тремя оболочками. Слизистая оболочка состоит из однослойного высокого призматического эпителия и хорошо развитого слоя соединительной ткани (собственная пластинка). Для эпителия этих протоков характерно наличие в его клетках лизосом и включений желчных пигментов. Некоторые считают это доказательством резорбтивной, т.е. всасывательной, функции эпителия протоков. В эпителии нередко встречаются бокаловидные клетки. Количество их резко увеличивается при заболеваниях желчных путей. Собственная пластинка желчных протоков отличается богатством эластических волокон, расположенных продольно и циркулярно. В небольшом количестве в ней имеются слизистые железы. Мышечная оболочка тонкая, состоит из спирально расположенных пучков гладких миоцитов, между которыми много соединительной ткани. Мышечная оболочка хорошо выражена лишь в определенных участках протоков — в стенке пузырного протока при переходе его в пузырь и в стенке общего желчного протока при впадении его в двенадцатиперстную кишку. В этих местах пучки гладких миоцитов располагаются главным образом циркулярно. Они образуют сфинктеры, которые регулируют поступление желчи в кишечник. *Адвентициальная оболочка* состоит из рыхлой соединительной ткани.

Желчный пузырь

Желчный пузырь (vesica biliaris) представляет собой тонкостенный орган (толщина стенки 1,5—2 мм), вмещающий 40—70 мл желчи. Стенка желчного пузыря состоит из трех оболочек: *слизистой, мышечной* и *адвентициальной* (рис. 291). Пузырь со стороны брюшной полости покрыт серозной оболочкой. Слизистая оболочка образует многочисленные складки. Она выстлана высокими призматическими эпителиальными *клетками*, имеющими каемку. Под эпителием располагается *собственная пластинка слизистой оболочки*, содержащая большое количество эластических волокон. В области шейки пузыря в ней находятся *альвеолярно-трубчатые железы*, выделяющие слизь. Эпителий слизистой оболочки обладает способностью всасывать воду и некоторые другие вещества из желчи, заполняющей полость пузыря. Поэтому пузырная желчь всегда более густой консистенции и более темного цвета, чем желчь, изливающаяся непосредственно из печени. Мышечная оболочка желчного пузыря состоит из пучков гладких миоцитов, распо-

цессы регенерации происходят путем компенсаторного увеличения размеров клеток (гипертрофии) и размножения гепатоцитов. Стимулирует регенерацию печени пища, богатая углеводами и белками.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа (pancreas) является смешанной железой, включающей экзокринную и эндокринную части. В экзокринной части вырабатывается панкреатический сок, богатый пищеварительными ферментами — *трипсином, липазой, амилазой* и др., поступающий по выводному протоку в двенадцатиперстную кишку, где его ферменты участвуют в расщеплении белков, жиров и углеводов до конечных продуктов. В эндокринной части синтезируется ряд гормонов — *инсулин, глюкагон, соматостатин, ВИП, панкреатический полипептид*, принимающие участие в регуляции углеводного, белкового и жирового обмена в тканях и др.

Развитие. Поджелудочная железа развивается из энтодермы и мезенхимы. Ее зачаток появляется в конце 3-й недели эмбриогенеза в виде дорсального и вентральных выпячиваний стенки туловищного отдела эмбриональной кишки, врастающих в брыжейку. Из них формируются головка, тело и хвост железы. На 3-м месяце плодного периода энтодермальные зачатки начинают дифференцироваться на *экзокринные* и *эндокринные отделы* железы. В экзокринных отделах образуются ацинусы и выводные протоки, а эндокринные отделы, вначале имеющие вид почек на выводных протоках, затем отшнуровываются от них и превращаются в островки. Из мезенхимы развиваются соединительнотканные элементы стромы, а также сосуды.

Строение. Поджелудочная железа с поверхности покрыта тонкой *соединительнотканной капсулой*, срастающейся с висцеральным листком *брюшины*. Ее паренхима разделена на *дольки*, между которыми проходят соединительнотканные тяжи. В них расположены кровеносные сосуды, нервы, интрамуральные нервные ганглии, пластинчатые тельца и выводные протоки (рис. 292). Дольки включают экзокринные и эндокринные части железы. На долю первой части приходится около 97 %, а второй — до 3 % всей массы железы.

Экзокринная часть

Эта часть поджелудочной железы в дольках представлена *панкреатическими ацинусами, вставочными и внутридольковыми протоками*, а также *междольковыми протоками* и *общим панкреатическим протоком*, открывающимся в двенадцатиперстную кишку.

Структурно-функциональной единицей экзокринной части поджелудочной железы является панкреатический ацинус (acinus pancreaticus). Он включает *секреторный отдел* и *вставочный проток*, которым начинается вся протоковая система железы. Внешне ацинус напоминает мешочек размером 100—150 мкм. Между ацинусами располагаются ретикулярные волокна, кровеносные капилляры, а также нервные волокна и нервные ганглии вегетативной нервной системы. Ацинусы состоят из 8—12 крупных *экзокринных панкреатоцитов*, или *ациноцитов* (acinocytus), расположенных на базальной мембране, и нескольких мелких протоковых, или *центроацинозных, эпителиоцитов* (см. рис. 292, А, Б).

рашиваются кислыми красителями, т.е. являются оксифильными. Зимогенная зона клеток в основном занята крупными *секреторными гранулами* (диаметром до 80 нм). Среди них выделяют гранулы различной степени зрелости (плотности). Зимогенные гранулы содержат синтезируемые в клетках ферменты в неактивной форме, т.е. в виде зимогена. В гомогенной зоне преобладает гранулярная эндоплазматическая сеть, состоящая из массы плоских мешочков, мембраны которых усеяны рибосомами. В них осуществляется синтез ферментов панкреатического сока. Обилие рибосом обусловливает базофилию этой зоны. Ядра ацинозных клеток, содержащие 1—2 ядрышка, преимущественно располагаются в их базальной части.

В надъядерной части клеток расположен обширный аппарат Гольджи. Митохондрии рассеяны по всей цитоплазме, но большинство их находится под цитолеммой и рядом с комплексом Гольджи. Они отличаются разнообразной формой.

Секреторную деятельность ациноциты осуществляют циклически. Их секреторный цикл, включающий фазы поглощения исходных веществ, синтеза секрета, накопления его и затем выделения по мерокриновому типу, занимает в среднем $1^1/_2$—2 ч. Однако в зависимости от физиологических потребностей организма в пищеварительных ферментах этот цикл может сократиться или, наоборот, увеличиться.

Выделившийся из ациноцитов секрет попадает во *вставочный проток* (ductus intercalatus), стенка которого состоит из мелких клеток. В одних случаях они примыкают к ациноцитам сбоку, имея общую с ними базальную мембрану, в других — проникают в центр ацинуса, располагаясь на апикальной поверхности ациноцитов. При такой локализации они называются *центроацинозными эпителиоцитами* (cellulae centroacinosi). Центроацинозные клетки имеют неправильную, уплощенную форму, их овальное ядро окружено узким слоем светлой цитоплазмы, бедной органеллами. На свободной, обращенной в просвет ацинуса поверхности имеются единичные микроворсинки.

Вставочные протоки переходят в *межацинозные протоки* (ductus interaciṇosi). Стенки этих протоков выстланы однослойным кубическим эпителием. Их цитолемма образует внутренние складки и микроворсинки. Клетки соединяются друг с другом с помощью десмосом. В цитоплазме клеток много митохондрий и хорошо развит аппарат Гольджи. Существует мнение, что эпителиальные клетки протоков продуцируют жидкий компонент панкреатического сока.

Межацинозные протоки впадают в более крупные *внутридольковые протоки* (ductus intralobulares), стенки которых покрыты однослойным кубическим эпителием. Ядра эпителиальных клеток крупные, в цитоплазме — немногочисленные митохондрии, слабовыраженный аппарат Гольджи, свободные рибосомы, гладкая эндоплазматическая сеть. Вокруг протоков расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань, в которой проходят кровеносные капилляры и нервные волокна.

Внутридольковые протоки далее продолжаются в *междольковые протоки* (ductus interlobulares), которые лежат в соединительнотканных перегородках (септах) между дольками. Они впадают в общий проток поджелудочной железы, проходящий в ее толще от хвоста к головке, где он открывается (вместе с общим желчным протоком) в полость двенадцатиперстной кишки. Все эти протоки выстланы слизистой оболочкой, состоящей из высоко-

содержимое отделено от окружающей мембраны узким светлым ободком. В гранулах А-клеток обнаружен гормон *глюкагон*. По своему действию он является антагонистом инсулина. Под его влиянием в тканях происходит усиленное расщепление гликогена до глюкозы. В связи с этим в случаях его недостатка количество глюкозы в крови может снижаться.

Следовательно, инсулин и глюкагон строго поддерживают постоянство сахара в крови и определяют содержание гликогена в тканях (прежде всего в печени).

D-клетки, число которых в островках невелико (5—10 %), располагаются в основном на их периферии, имеют грушевидную и реже звездчатую форму. D-гранулы среднего размера (325 нм), умеренной плотности и лишены светлого ободка. D-клетки секретируют гормон *соматостатин*. Этот гормон задерживает выделение инсулина и глюкагона А- и В-клетками, а также подавляет синтез ферментов ацинозными клетками поджелудочной железы. В небольшом числе в островках находятся D_1*-клетки*, содержащие мелкие (160 нм) аргирофильные гранулы, значительной плотности с узким светлым ободком. Этот вид клеток выделяет *вазоактивный интестинальный полипептид* (ВИП), который снижает артериальное давление, стимулирует выделение сока и гормонов поджелудочной железой.

PP-клетки (2—5 %) вырабатывают панкреатический полипептид, стимулирующий выделение желудочного и панкреатического сока. Это полигональные клетки с очень мелкими зернами в цитоплазме (размер гранул не более 140 нм). PP-клетки обычно локализуются по периферии островков в области головки железы, а также встречаются вне островков среди экзокринных отделов и протоков.

Помимо экзокринных (ацинозных) и эндокринных (инсулярных) клеток, в дольках поджелудочной железы описан еще один тип секреторных клеток — *промежуточные*, или *ациноостровковые, клетки* (рис. 295). Происхождение их дискуссионно. Скорее всего, это самостоятельный тип клеток. Они располагаются группами вокруг островков среди экзокринной паренхимы. Характерной особенностью промежуточных клеток является наличие в них гранул двух типов — крупных зимогенных, присущих ацинозным клеткам, и мелких, типичных для инсулярных клеток (A, B, D, PP).

Их митохондрии делятся по величине на крупные и мелкие, а гранулярная эндоплазматическая сеть по степени развития занимает промежуточное положение. Гранулы ациноостровковых клеток напоминают гранулы одного из видов клеток островков — A, B или D. В связи с этим предложено классифицировать ациноостровковые клетки по их гормональному профилю на три типа: A, B и D. Большая часть ациноостровковых клеток выделяет в кровь как эндокринные, так и зимогенные гранулы. Реже встречаются клетки, из которых те и другие гранулы поступают в выводные протоки железы.

Согласно одному из предложений, ациноостровковые клетки выделяют в кровь трипсиноподобные ферменты, которые освобождают из проинсулина активный инсулин.

Васкуляризация. Поджелудочная железа снабжается кровью, приносимой по ветвям чревной и верхней брыжеечной артерий. Разветвления этих артерий в междольковой соединительной ткани и внутри долек образуют густые капиллярные сети, оплетающие ацинусы и проникающие в островки. Существует мнение, что эти капиллярные сети между собой не сообщают-

Возрастные изменения. В поджелудочной железе они прежде всего проявляются в изменении соотношения между ее экзокринной и эндокринной частями. Островки наиболее сильно развиты в железе в первые годы жизни. С возрастом их число постепенно уменьшается.

Регенерация. Пролиферативная (митотическая) активность клеток поджелудочной железы крайне низкая, поэтому в физиологических условиях в ней происходит обновление клеток путем внутриклеточной регенерации.

Глава XVIII

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Дыхательная система — это совокупность органов, обеспечивающих в организме внешнее дыхание, а также ряд важных недыхательных функций.

В состав дыхательной системы входят различные органы, выполняющие воздухопроводящую и дыхательную (газообменную) функции: *полость носа, носоглотка, гортань, трахея, внелегочные бронхи и легкие.*

Внешнее дыхание, т. е. поглощение из вдыхаемого воздуха кислорода и снабжение им крови, а также удаление из организма углекислого газа, является основной функцией дыхательной системы. Газообмен осуществляется легкими.

Среди недыхательных функций дыхательной системы очень важными являются терморегуляция и увлажнение вдыхаемого воздуха, депонирование крови в обильно развитой сосудистой системе, участие в регуляции свертывания крови благодаря выработке тромбопластина и его антагониста — гепарина, участие в синтезе некоторых гормонов, в водно-солевом и липидном обмене, а также в голосообразовании, обонянии и иммунной защите.

Легкие принимают активное участие в метаболизме серотонина, разрушающегося под влиянием моноаминоксидазы (МАО). МАО выявляется в макрофагах, в тучных клетках легких.

В дыхательной системе происходят инактивация брадикинина, синтез лизоцима, интерферона, пирогена и др. При нарушении обмена веществ и развитии патологических процессов выделяются некоторые летучие вещества (ацетон, аммиак, этанол и др.).

Защитная фильтрующая роль легких состоит не только в задержке пылевых частиц и микроорганизмов в воздухоносных путях, но и в улавливании клеток (опухолевых, мелких тромбов) сосудами легких («ловушки»).

Развитие. Гортань, трахея и легкие развиваются из одного общего зачатка, который появляется на 3—4-й неделе путем выпячивания вентральной стенки передней кишки. Гортань и трахея закладываются на 3-й неделе из верхней части непарного мешковидного выпячивания вентральной стенки передней кишки. В нижней части этот непарный зачаток делится по средней линии на два мешка, дающих зачатки правого и левого легкого. Эти мешки в свою очередь позднее подразделяются на множество связанных

между собой более мелких выпячиваний, между которыми врастает мезенхима. На 8-й неделе появляются зачатки бронхов в виде коротких ровных трубочек, а на 10—12-й неделе стенки их становятся складчатыми, выстланными цилиндрическими эпителиоцитами (формируется древовидно разветвленная система бронхов — бронхиальное дерево). На этой стадии развития легкие напоминают железу (железистая стадия). На 5—6-м месяце эмбриогенеза происходит развитие конечных (терминальных) и респираторных бронхиол, а также альвеолярных ходов, окруженных сетью кровеносных капилляров и подрастающими нервными волокнами (канальцевая стадия).

Из мезенхимы, окружающей растущее бронхиальное дерево, дифференцируются гладкая мышечная ткань, хрящевая ткань, волокнистая соединительная ткань бронхов, эластические, коллагеновые элементы альвеол, а также прослойки соединительной ткани, прорастающие между дольками легкого. С конца 6-го — начала 7-го месяца и до рождения дифференцируется часть альвеол и выстилающие их альвеолоциты 1-го и 2-го типов (альвеолярная стадия).

В течение всего эмбрионального периода альвеолы имеют вид спавшихся пузырьков с незначительным просветом. Из висцерального и париетального листков спланхнотома в это время образуются висцеральный и париетальный листки плевры. При первом вдохе новорожденного альвеолы легких расправляются, в результате чего резко увеличиваются их полости и уменьшается толщина альвеолярных стенок. Это способствует обмену кислорода и углекислоты между кровью, протекающей по капиллярам, и воздухом альвеол.

Воздухоносные пути

К ним относятся *носовая полость, носоглотка, гортань, трахея* и *бронхи.* В воздухоносных путях по мере продвижения воздуха происходят очищение, увлажнение, приближение температуры вдыхаемого воздуха к температуре тела, рецепция газовых, температурных и механических раздражителей, а также регуляция объема вдыхаемого воздуха. В типичных случаях (трахея, бронхи) стенки воздухоносных путей состоят из четырех оболочек: слизистой, подслизистой, фиброзно-хрящевой и адвентициальной. Все воздухоносные пути выстланы слизистыми оболочками. Последние состоят из *эпителия, собственной пластинки* и в ряде случаев из *гладкомышечных элементов (мышечной пластинки).* Эпителий слизистой оболочки воздухоносных путей имеет различное строение в разных отделах: в верхних он многослойный ороговевающий, переходящий в неороговевающий, в более дистальных отделах он становится многорядным и, наконец, однослойным реснитчатым.

В эпителии воздухоносных путей, кроме *реснитчатых клеток,* определяющих название всего эпителиального пласта, содержатся *бокаловидные железистые клетки, антигенпредставляющие (клетки Лангерганса — отростчатые макрофаги), нейроэндокринные, щеточные (каемчатые), секреторные клетки Клара и базальные эпителиоциты* (рис. 296).

Реснитчатые клетки снабжены мерцательными ресничками (до 250 на каждой клетке) длиною 3—5 мкм, которые своими движениями, более сильными в сторону носовой полости, способствуют выведению слизи и осевших пылевых частиц. Эти клетки имеют разнообразные рецепторы (адренорецеп-

Секреторные клетки (бронхиолярные экзокриноциты), или *клетки Клара*, встречаются в бронхиолах. Они характеризуются куполообразной верхушкой, окруженной короткими микроворсинками, содержат округлое ядро, хорошо развитую эндоплазматическую сеть агранулярного типа, аппарат Гольджи, немногочисленные электронно-плотные секреторные гранулы. Эти клетки вырабатывают липо- и гликопротеины, ферменты, принимающие участие в инактивации поступающих с воздухом токсинов.

Некоторые авторы отмечают, что в бронхиолах встречается еще один тип клеток — безреснитчатые, в апикальных частях которых содержатся скопления гранул гликогена, митохондрии и секретоподобные гранулы. Функция их неясна.

Базальные, или *камбиальные, клетки* — это малодифференцированные клетки, сохранившие способность к митотическому делению. Они располагаются в базальном слое эпителиального пласта и являются источником для процессов физиологической и репаративной регенерации.

Собственная пластинка слизистой оболочки (lamina propria) воздухоносных путей содержит многочисленные эластические волокна, ориентированные главным образом продольно, кровеносные и лимфатические сосуды и нервы.

Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо развита в средних и нижних отделах воздухоносных путей.

Носовая полость

В носовой полости различают преддверие и собственно носовую полость, включающую дыхательную и обонятельную области.

Строение. Преддверие образовано полостью, расположенной под хрящевой частью носа. Оно выстлано многослойным плоским ороговевающим эпителием, который является продолжением эпителиального покрова кожи. Под эпителием в соединительнотканном слое заложены сальные железы и корни щетинковых волос. Волосы носовой полости задерживают пылевые частицы из вдыхаемого воздуха. В более глубоких частях преддверия волосы становятся короче и количество их уменьшается, эпителий становится неороговевающим, переходящим в многорядный, реснитчатый.

Внутренняя поверхность собственно носовой полости в дыхательной части покрыта *слизистой оболочкой,* состоящей из *многорядного призматического реснитчатого эпителия и соединительнотканной собственной пластинки,* соединенной с надхрящницей или надкостницей (рис. 297). В эпителии, расположенном на базальной мембране, различают 4 вида клеток: *реснитчатые, микроворсинчатые, базальные* и *бокаловидные*[1].

Реснитчатые клетки снабжены мерцательными ресничками. Между реснитчатыми клетками располагаются *микроворсинчатые,* с короткими ворсинками на апикальной поверхности и *базальные* малоспециализированные клетки.

Бокаловидные клетки являются одноклеточными слизистыми железами, умеренно увлажняющими в норме свободную поверхность эпителия.

---

[1] Выстилки верхней части стенки слизистой оболочки дыхательной области носа и крыши задней части полостей представляют собой орган обоняния, описанный в главе XII.

пературе (18—33 °С) и в слабощелочной среде. Мерцание ресничек (до 250 в минуту) обеспечивает выведение слизи с осевшими на ней пылевыми частицами вдыхаемого воздуха и микробами.

Бокаловидные клетки — одноклеточные эндоэпителиальные железы — выделяют слизистый секрет, богатый гиалуроновой и сиаловой кислотами, на поверхность эпителиального пласта. Их секрет вместе с слизистым секретом желез подслизистой основы увлажняет эпителий и создает условия для прилипания попадающих с воздухом пылевых частиц. Слизь содержит также иммуноглобулины, выделяемые плазматическими клетками, находящимися в составе слизистой оболочки, которые обезвреживают многие микроорганизмы, попадаемые с воздухом. *Нейроэндокринные клетки* имеют пирамидальную форму, округлое ядро и секреторные гранулы. Эти клетки выделяют пептидные гормоны и биогенные амины и регулируют сокращение мышечных клеток воздухоносных путей. *Базальные клетки* — камбиальные, имеют овальную или треугольную форму. По мере их специализации в цитоплазме появляются тонофибриллы и гликоген, увеличивается количество органелл.

Под базальной мембраной эпителия располагается собственная пластинка слизистой оболочки (lamina propria), состоящая из рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, богатая эластическими волокнами. В отличие от гортани эластические волокна в трахее принимают продольное направление. В собственной пластинке слизистой оболочки встречаются лимфатические узелки и отдельные циркулярно расположенные пучки гладких мышечных клеток.

Подслизистая основа (tela submucosa) трахеи состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, без резкой границы переходящей в плотную волокнистую соединительную ткань надхрящницы незамкнутых хрящевых колец. В подслизистой основе располагаются *смешанные белково-слизистые железы,* выводные протоки которых, образуя на своем пути колбообразные расширения, открываются на поверхности слизистой оболочки. Этих желез особенно много в задней и боковой стенках трахеи.

Волокнисто-хрящевая оболочка (tunica fibrocartilaginea) трахеи состоит из 16—20 гиалиновых хрящевых колец, не замкнутых на задней стенке трахеи. Свободные концы этих хрящей соединены пучками гладких мышечных клеток, прикрепляющихся к наружной поверхности хряща. Благодаря такому строению задняя поверхность трахеи оказывается мягкой, податливой, что имеет большое значение при глотании. Пищевые комки, проходящие по пищеводу, расположенному непосредственно позади трахеи, не встречают препятствия со стороны стенки трахеи.

Адвентициальная оболочка (tunica adventitia) трахеи состоит из рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, которая соединяет этот орган с прилежащими частями средостения.

Васкуляризация. Кровеносные сосуды трахеи, так же как и гортани, образуют в ее слизистой оболочке несколько параллельно расположенных сплетений, а под эпителием — густую капиллярную сеть. Лимфатические сосуды также формируют сплетения, из которых поверхностное сплетение находится непосредственно под сетью кровеносных капилляров.

Иннервация. Нервы, подходящие к трахее, содержат спинномозговые и вегетативные волокна и образуют два сплетения, ветви которых заканчива-

ются в ее слизистой оболочке нервными окончаниями. Мышцы задней стенки трахеи иннервируются из ганглиев вегетативной нервной системы.

Функция трахеи как воздухоносного органа в значительной мере связана со структурно-функциональными особенностями бронхиального дерева легких.

Легкие

Легкие занимают бóльшую часть грудной клетки и постоянно изменяют свою форму в зависимости от фазы дыхания. Поверхность легкого покрыта серозной оболочкой — *висцеральной плеврой.*

Строение. Легкое состоит из системы *воздухоносных путей* — бронхов (бронхиальное дерево) и системы легочных пузырьков, или *альвеол,* выполняющих роль собственно *респираторных отделов* дыхательной системы.

Бронхиальное дерево

Бронхиальное дерево (arbor bronchialis) включает *главные бронхи* (правый и левый), которые подразделяются на *внелегочные долевые бронхи* (крупные бронхи 1-го порядка), разветвляющиеся затем на крупные *зональные внелегочные* (по 4 в каждом легком) *бронхи* (бронхи 2-го порядка). Внутрилегочные бронхи *сегментарные* (по 10 в каждом легком) подразделяются на бронхи 3—5-го порядка (*субсегментарные*), которые по своему диаметру относятся к средним бронхам (2—5 мм диаметром). Средние бронхи, разветвляясь, переходят в мелкие (диаметром 1—2 мм) бронхи и затем в *терминальные бронхиолы* (bronchioli terminales). За ними начинаются **респираторные отделы легкого**, выполняющие газообменную функцию.

Всего в легком у взрослого человека насчитывается до 23 генераций ветвлений бронхов и альвеолярных ходов. Конечные бронхиолы соответствуют 16-й генерации (рис. 301).

Строение бронхов, хотя и неодинаково на протяжении бронхиального дерева, имеет общие черты. Внутренняя оболочка бронхов — слизистая — выстлана, подобно трахее, многорядным реснитчатым эпителием, толщина которого постепенно уменьшается за счет изменения формы клеток от высоких призматических до низких кубических. Среди эпителиальных клеток, помимо *реснитчатых, бокаловидных, эндокринных и базальных,* описанных выше, в дистальных отделах бронхиального дерева встречаются *секреторные клетки Клара*, а также *каемчатые (щеточные)* (рис. 302).

Собственная пластинка слизистой оболочки бронхов богата продольно направленными эластическими волокнами, которые обеспечивают растяжение бронхов при вдохе и возвращение их в исходное положение при выдохе. Слизистая оболочка бронхов имеет продольные складки, обусловленные сокращением косоциркулярных пучков гладких мышечных клеток (мышечная пластинка слизистой оболочки), отделяющих слизистую оболочку от подслизистой соединительнотканной основы. Чем меньше диаметр бронха, тем относительно сильнее развита мышечная пластинка слизистой оболочки.

На всем протяжении воздухоносных путей в слизистой оболочке встре-

телия. Их секрет увлажняет слизистую оболочку и способствует прилипанию, обволакиванию пылевых и других частиц, которые впоследствии выделяются наружу. Белковый компонент слизи обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами. В бронхах малого калибра (диаметром 1—2 мм) железы отсутствуют.

Фиброзно-хрящевая оболочка по мере уменьшения калибра бронха характеризуется постепенной сменой замкнутых хрящевых колец (в главных бронхах) на хрящевые пластинки (долевые, зональные, сегментарные, субсегментарные бронхи) и островки хрящевой ткани (в бронхах среднего калибра). В бронхах среднего калибра вместо гиалиновой хрящевой ткани появляется эластическая хрящевая ткань. В бронхах малого калибра фиброзно-хрящевая оболочка отсутствует.

Наружная адвентициальная оболочка построена из волокнистой соединительной ткани, переходящей в междолевую и междольковую соединительную ткань паренхимы легкого. Среди соединительнотканных клеток обнаруживаются тучные клетки, принимающие участие в регуляции местного гомеостаза и свертываемости крови.

Таким образом, **бронхи крупного калибра** диаметром соответственно от 5 до 15 мм характеризуются на фиксированных препаратах складчатой слизистой оболочкой, благодаря сокращению гладкой мышечной ткани, многорядным реснитчатым эпителием, наличием желез, крупных хрящевых пластин в фиброзно-хрящевой оболочке.

Бронхи среднего калибра отличаются меньшей высотой клеток эпителиального пласта и снижением толщины слизистой оболочки, наличием желез, уменьшением размеров хрящевых островков. **В бронхах малого калибра** эпителий реснитчатый двухрядный, а затем однорядный, хряща и желез нет, мышечная пластинка слизистой оболочки становится более мощной по отношению к толщине всей стенки. Продолжительное сокращение мышечных пучков при патологических состояниях, например при бронхиальной астме, резко уменьшает просвет мелких бронхов и затрудняет дыхание.

Следовательно, мелкие бронхи выполняют функцию не только проведения, но и регуляции поступления воздуха в респираторные отделы легких.

Конечные (терминальные) бронхиолы диаметром около 0,5 мм. Слизистая оболочка их выстлана *однослойным кубическим реснитчатым эпителием*, в котором встречаются *щеточные, секреторные* (клетки Клара) и *реснитчатые клетки* (рис. 303). В собственной пластинке слизистой оболочки этих бронхиол расположены продольно идущие эластические волокна, между которыми залегают отдельные пучки гладких мышечных клеток. Вследствие этого бронхиолы легко растяжимы при вдохе и возвращаются в исходное положение при выдохе.

В эпителии бронхов, а также в межальвеолярной соединительной ткани встречаются отростчатые дендритные клетки, как предшественники клеток Лангерганса, так и их дифференцированные формы, принадлежащие к макрофагической системе. Клетки Лангерганса имеют отростчатую форму, дольчатое ядро, содержат в цитоплазме специфические гранулы в виде теннисной ракетки (гранулы Бирбека). Они играют роль антигенпредставляющих клеток, синтезируют интерлейкины и фактор некроза опухоли, обладают способностью стимулировать предшественники Т-лимфоцитов.

В детском и юношеском возрасте прогрессивно увеличиваются дыхательная поверхность легких, эластические волокна в строме органа, особенно при физической нагрузке (спорт, физический труд). Общее количество легочных альвеол у человека в юношеском и молодом возрасте увеличивается примерно в 10 раз. Соответственно изменяется и площадь дыхательной поверхности. Однако относительная величина респираторной поверхности с возрастом уменьшается. После 50—60 лет происходят разрастание соединительнотканной стромы легкого, отложение солей в стенке бронхов, особенно прикорневых. Все это приводит к ограничению экскурсии легких и уменьшению основной газообменной функции.

Регенерация. Физиологическая регенерация органов дыхания наиболее интенсивно протекает в пределах слизистой оболочки за счет малоспециализированных клеток. После удаления части органа ее восстановления путем отрастания практически не происходит. После частичной пульмонэктомии в эксперименте в оставшемся легком наблюдается компенсаторная гипертрофия с увеличением объема альвеол и последующим размножением структурных компонентов альвеолярных перегородок. Одновременно расширяются сосуды микроциркуляторного русла, обеспечивающие трофику и дыхание.

Плевра

Легкие снаружи покрыты плеврой, называемой *легочной,* или *висцеральной.* Висцеральная плевра плотно срастается с легкими, эластические и коллагеновые волокна ее переходят в интерстициальную ткань, поэтому изолировать плевру, не травмируя легкие, трудно. В висцеральной плевре встречаются гладкие мышечные клетки. В париетальной плевре, выстилающей наружную стенку плевральной полости, эластических элементов меньше, гладкие мышечные клетки встречаются редко. В легочной плевре есть два нервных сплетения: мелкопетлистое под мезотелием и крупнопетлистое в глубоких слоях плевры. Плевра имеет сеть кровеносных и лимфатических сосудов. В процессе органогенеза из мезодермы формируется только однослойный плоский эпителий — мезотелий, а соединительнотканная основа плевры развивается из мезенхимы. В зависимости от состояния легкого мезотелиальные клетки становятся то плоскими, то высокими.

Глава XIX

КОЖА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Кожа

Кожа (cutis) образует внешний покров организма, площадь которого у взрослого человека достигает 1,5—2 м^2. Кожа состоит из эпидермиса (эпителиальная ткань) и дермы (соединительнотканная основа). С подлежащими частями организма кожа соединяется слоем жировой ткани — подкожной клетчаткой, или гиподермой (рис. 311). Толщина кожи в различных частях тела вирьирует от 0,5 до 5 мм.

Функции. Кожа защищает подлежащие части организма от повреждений. Здоровая кожа непроницаема для микроорганизмов, многих ядовитых и вредных веществ, за исключением растворенных в жирах[1].

Кожа участвует в водно-солевом, а также в тепловом обмене с внешней средой. В течение суток через кожу человека выделяется около 500 мл воды, что составляет 1 % всего ее количества в организме. Кроме воды, через кожу вместе с потом выводятся различные соли, главным образом хлориды, а также молочная кислота и продукты азотистого обмена. Около 80 % всех тепловых потерь организма происходит через кожную поверхность. В случаях нарушения этой функции (например, при длительной работе в резиновом комбинезоне) могут возникнуть перегревание организма и тепловой удар.

В коже под действием ультрафиолетовых лучей синтезируется витамин D. Отсутствие его в организме вызывает тяжелое заболевание — рахит.

Наличие в коже обильной сосудистой сети и артериоловенулярных анастомозов определяет значение ее как депо крови. У взрослого человека в сосудах кожи может задерживаться до 1 л крови.

Кожа активно участвует в иммунных процессах. В ней происходят распознавание антигенов и их элиминация.

Благодаря обильной иннервации кожный покров представляет собой огромное рецепторное поле, в котором сосредоточены осязательные, температурные и болевые нервные окончания. В некоторых участках кожи, например на голове и кистях, на 1 $см^2$ ее поверхности насчитывается до 300 чувствительных точек.

Развитие. Кожа развивается из двух эмбриональных зачатков. Эпителиальный покров (эпидермис) ее образуется из кожной эктодермы, а подлежащие соединительнотканные слои — из дерматомов (производных сомитов). В первые недели развития зародыша эпителий кожи состоит всего из одного слоя плоских клеток. Постепенно эти клетки становятся все более высокими. В конце 2-го месяца над ними появляется второй слой клеток, а на 3-м месяце эпителий становится многослойным. Одновременно в наружных его слоях (в первую очередь на ладонях и подошвах) начинаются процессы ороговения. На 3-м месяце внутриутробного периода в коже закладываются эпителиальные зачатки волос, желез и ногтей. В соединительнотканной основе кожи в этот период начинают образовываться волокна и густая сеть кровеносных сосудов. В глубоких слоях этой сети местами появляются очаги кроветворения. Лишь на 5-м месяце внутриутробного развития образование кровяных элементов в них прекращается и на их месте формируется жировая ткань.

Как уже указывалось, кожа состоит из эпидермиса и дермы.

[1] Наиболее легко проникают в кожу человека жир кашалота и персиковое масло, которые могут быть проводниками в организм веществ, растворенных в них.

кератиносомы. Затем в них разрушаются органеллы и ядра, а между ними образуется межклеточное цементирующее вещество, богатое липидами — церамидами (керамидами) и др. и поэтому непроницаемое для воды. Одновременно кератиноциты постепенно перемещаются из нижнего слоя в поверхностный, где завершается их дифференцировка и они получают название роговых чешуек *(корнеоцитов)*. Весь процесс кератинизации продолжается 3—4 нед (на подошвах стоп — быстрее).

Базальный слой (stratum basale) образован кератиноцитами, меланоцитами, клетками Меркеля, Лангерганса и камбиальными (стволовыми). Кератиноциты соединяются с базальной мембраной полу- или гемидесмосомами, а между собой и с клетками Меркеля — с помощью десмосом.

Кератиноциты имеют призматическую форму, округлое богатое хроматином ядро и базофильную цитоплазму. В ней выявляются органеллы, *кератиновые промежуточные тонофиламенты* и в некоторых клетках гранулы черного пигмента меланина. Меланин фагоцитируется кератиноцитами из меланоцитов, в которых образуется. В базальном слое кератиноциты размножаются путем митотического деления, и новообразованные клетки включаются в процесс кератинизации (дифференцировки). В базальном слое встречаются клетки в G_0-периоде жизненного цикла. Среди них — стволовые клетки дифферона кератиноцитов (см. рис.312), которые в определенные моменты способны возвращаться в митотический цикл.

Таким образом, базальный слой, включающий стволовые клетки и делящиеся кератиноциты, является ростковым, за счет которого постоянно (каждые 3—4 нед) происходит обновление (физиологическая регенерация) эпидермиса.

Меланоциты — пигментные клетки, не связанные десмосомами с соседними клетками. Наиболее вероятно их невральное происхождение. Они имеют несколько ветвящихся отростков, достигающих зернистого слоя. В их цитоплазме отсутствуют тонофибриллы, но много рибосом и меланосом. *Меланосомы* — структуры овальной формы, состоящие из плотных пигментных гранул и фибриллярного каркаса, окруженных общей мембраной. Они оформляются в аппарате Гольджи, где к ним присоединяются ферменты тирозиназа и ДОФА-оксидаза. Эти ферменты участвуют в образовании из аминокислоты тирозина кожного пигмента меланина, содержащегося в меланосомах (от лат. melas — черный).

Положительная реакция на ДОФА-оксидазу является специфической для меланоцитов. В среднем на 10 кератиноцитов приходится один меланоцит. Пигмент меланин обладает способностью задерживать ультрафиолетовые лучи и поэтому не позволяет им проникать в глубь организма, где они могут вызвать повреждение внутренних органов. Синтез пигмента возрастает под действием ультрафиолетовой радиации и меланоцитстимулирующего гормона гипофиза. В самом эпидермисе УФ-лучи оказывают влияние также на кератиноциты, стимулируя в них синтез витамина D, участвующего в минерализации костной ткани.

Клетки Меркеля наиболее многочисленны в сенсорных областях кожи (пальцы, кончик носа и др.). К их основанию подходят афферентные нервные волокна. Возможно, что клетки Меркеля и афферентные нервные волокна образуют в эпидермисе осязательные механорецепторы, реагирующие на прикосновение. В цитоплазме клеток выявляются гранулы с плотной сердцевиной, содержащие бомбезин, ВИП, энкефалин и другие гормоноподобные вещества. В связи с этим полагают, что клетки Меркеля обладают

эндокринной способностью и могут быть отнесены к АПУД-системе. Эти клетки участвуют в регуляции регенерации эпидермиса, а также тонуса и проницаемости кровеносных сосудов дермы с помощью ВИП и гистамина, высвобождающегося под их влиянием из тучных клеток.

Клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) выполняют иммунологические функции макрофагов эпидермиса.

Эти клетки способны мигрировать из эпидермиса в дерму и в регионарные лимфатические узлы, а также могут воспринимать антигены в эпидермисе и «представлять» их внутриэпидермальным лимфоцитам и лимфоцитам регионарных лимфатических узлов, запуская таким образом иммунологические реакции. Лимфоциты, относящиеся к Т-популяции, проникают в базальный и шиповатый слои эпидермиса из дермы. Здесь может происходить их пролиферация под влиянием интерлейкина-1 (ИЛ-1), выделяемого клетками Лангерганса, а также под влиянием факторов типа тимозина и тимопоэтина, вырабатываемых кератиноцитами. Таким образом, внутриэпидермальные макрофаги (клетки Лангерганса) и лимфоциты участвуют в построении иммунологического защитного барьера кожи, относящегося к периферической части иммунной системы организма.

Клетки Лангерганса не связаны десмосомами с окружающими кератиноцитами. Для них характерны отростчатая форма, лопастного вида ядро и присутствие в цитоплазме аргентаффинных гранул (гранулы Бирбека), имеющих вид теннисных ракеток. Своими отростками клетки Лангерганса объединяют окружающие их кератиноциты в эпидермальные пролиферативные единицы (ЭПЕ), из которых состоит эпидермис[1]. Пролиферативные единицы имеют форму вертикальных колонок, они занимают всю толщу эпидермиса и состоят из центрально расположенной клетки Лангерганса и кератиноцитов (примерно из 20 в «тонкой» коже и из 50 — в «толстой» коже) всех слоев эпидермиса. В ЭПЕ клетки Лангерганса оказывают регулирующее влияние на пролиферацию (деление) и дифференцировку (ороговение) кератиноцитов, возможно, с помощью кейлонов, обнаруженных в их гранулах.

Шиповатый слой (stratum spinosum) включает кератиноциты и клетки Лангерганса. Кератиноциты, образующие 5—10 слоев, имеют полигональную форму. Они соединяются между собой и с находящимися в базальном слое кератиноцитами с помощью многочисленных десмосом, имеющих вид шипов на поверхности клеток (после мацерации). В их цитоплазме усиливаются синтез кератина и образование из него *тонофиламент*, которые соединяются в пучки — *тонофибриллы*, а также формируются новые структуры — *кератиносомы*, или *ламеллярные гранулы* (гранулы Одланда). Они представляют собой ограниченные мембраной скопления пластин, содержащих липиды (холестеринсульфат, церамиды и др.) и гидролитические ферменты.

Зернистый слой (stratum granulosum) состоит из 3—4 слоев кератиноцитов овальной формы, в которых синтезируются белки — *кератин*, филаггрин, инволюкрин и кератолинин. *Филаггрин* участвует в аггрегации кератиновых тонофиламент, образуя между ними аморфный матрикс. К ним присоединяются белки, полисахариды, липиды, аминокислоты, которые высвобождаются при начинающемся здесь (под влиянием гидролитических ферментов кератиносом и лизосом) распаде ядер и органелл. В результате

[1] ЭПЕ хорошо выражены только в медленно обновляющемся эпидермисе.

образуется сложное по составу соединение — *кератогиалин*. При световой микроскопии оно выявляется в виде крупных, не ограниченных мембраной базофильных кератогиалиновых гранул. Они заполняют цитоплазму кератиноцитов и придают им зернистый вид. *Инволюкрин* и *кератолинин* образуют белковый слой под плазмолеммой, защищающий ее от действия гидролитических ферментов кератиносом и лизосом, которые активизируются под воздействием клеток Лангерганса. При этом количество кератиносом в кератиноцитах увеличивается и они выделяются путем экзоцитоза в межклеточные щели, где содержащиеся в них липиды (церамиды, холестеринсульфат и др.) образуют цементирующее вещество. Последнее соединяет кератиноциты между собой и создает в эпидермисе водонепроницаемый барьер, который предохраняет кожу от высыхания.

Блестящий слой (stratum lucidum) образуют плоские кератиноциты (корнеоциты), в которых полностью разрушаются ядро и органеллы, кератогиалиновые гранулы сливаются в светопреломляющую массу, состоящую из агрегированных кератиновых фибрилл и аморфного матрикса, включающего филаггрин, и более толстым становится слой кератолинина под плазмолеммой[1]. Между клетками почти исчезают десмосомы, но увеличивается количество цементирующего вещества, богатого липидами. Постепенно кератиноциты полностью заполняются продольно расположенными кератиновыми фибриллами, спаянными аморфным матриксом из филаггрина. Одновременно кератиноциты смещаются в наружный роговой слой.

Роговой слой (stratum corneum), толщина которого на ладонях и подошвах стоп достигает 600 мкм и более, состоит из закончивших дифференцировку кератиноцитов (корнеоцитов), получивших название роговых чешуек. Они имеют форму плоских многогранников, расположенных друг на друге в виде колонок. Чешуйки имеют толстую прочную оболочку, содержащую белок *кератолинин*. Вся внутренняя часть чешуек заполнена продольно расположенными кератиновыми фибриллами, связанными дисульфидными мостиками. Фибриллы упакованы в аморфном матриксе, состоящем из другого вида кератина. Филаггрин при этом расщепляется на аминокислоты, которые включаются в кератин фибрилл. Чешуйки связаны между собой с помощью межклеточного цементирующего вещества, богатого липидами, что делает его непроницаемым для воды. В процессе жизнедеятельности постоянно происходит десквамация (отторжение) роговых чешуек с поверхности эпидермиса. Важная роль в этом, вероятно, принадлежит липолитическим ферментам (стероид- или холестеринсульфатазам), найденным в лизосомах клеток Лангерганса. Под их влиянием может происходить расщепление межклеточного вещества — холестеринсульфата, цементирующего роговые чешуйки.

Таким образом, в эпидермисе кожи происходят постоянно взаимосвязанные процессы пролиферации и кератинизации кератиноцитов. Значение этих процессов заключается в том, что они приводят к образованию в эпидермисе регулярно обновляющегося рогового слоя, который отличается механической и химической устойчивостью, высокой гидроизолирующей способностью, плохой теплопроводимостью и непроницаемостью для бактерий и их токсинов.

---

[1] Электронно-микроскопически блестящий слой как отдельный слой не определяется.

Процессы пролиферации и кератинизации в эпидермисе регулируются при участии нервной системы, эндокринных желез (надпочечников и др.), а также регуляторных веществ — кейлонов, простагландинов, эпителиального фактора роста, вырабатываемых в самом эпидермисе клетками Лангерганса и кератиноцитами. Нарушение этих регуляторных механизмов приводит к изменению процессов пролиферации и кератинизации в эпидермисе, что лежит в основе некоторых кожных болезней (псориаз и др.).

Под влиянием некоторых внешних и внутренних факторов характер эпидермиса может существенно изменяться. Так, например, при сильных механических воздействиях, при А-авитаминозе, под влиянием гидрокортизона резко усиливаются процессы ороговения[1].

Между эпидермисом и подлежащей дермой располагается базальная мембрана (рис. 312).

Собственно кожа, дерма

Собственно кожа (corium), или дерма, имеет толщину от 0,5 до 5 мм, наибольшую — на спине, плечах, бедрах. Дерма делится на два слоя — *сосочковый* и *сетчатый* (см. рис.311), которые не имеют между собой четкой границы.

Сосочковый слой (stratum papillare) располагается непосредственно под эпидермисом, состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, выполняющей трофическую функцию. Свое название этот слой получил от многочисленных сосочков, вдающихся в эпителий. Их величина и количество в коже различных частей тела неодинаковы. Наибольшее количество сосочков высотой до 0,2 мм находится в коже ладоней и подошв. В коже лица сосочки развиты слабо, а с возрастом могут совсем исчезнуть. Сосочковый слой дермы определяет рисунок на поверхности кожи, имеющий строго индивидуальный характер[2].

Соединительная ткань сосочкового слоя состоит из тонких коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон, а также из клеток, среди которых наиболее часто встречаются фибробласты, макрофаги, тучные клетки и др. Здесь также встречаются гладкие мышечные клетки, местами собранные в небольшие пучки, связанные с корнем волоса. Это мышца, поднимающая волосы. Однако имеются мышечные пучки, не связанные с ними. Больше всего их в коже головы, щек, лба и тыльной поверхности конечностей. Сокращение мышечных клеток обусловливает появление так называемой гусиной кожи. При этом сжимаются мелкие кровеносные сосуды и уменьшается приток крови к коже, вследствие чего понижается теплоотдача организма.

Сетчатый слой (stratum reticulare), обеспечивающий прочность кожи, образован плотной неоформленной соединительной тканью с мощными пучками коллагеновых волокон и сетью эластических волокон. Пучки коллагеновых волокон проходят в основном в двух направле-

[1] Нередко наблюдается изменение этих процессов на небольших участках кожи, испытывающих сильное трение (мозоли), или это происходит в результате нарушения обменных процессов в организме (юношеские бородавки).

[2] По отпечаткам рисунка кожи пальцев, обнаруженным на различных предметах, можно узнать человека, оставившего отпечатки. Этим широко пользуются в криминалистической и судебно-медицинской практике (*дактилоскопия*).

ниях: одни из них лежат параллельно поверхности кожи, другие — косо. Вместе они образуют сеть, строение которой определяется функциональной нагрузкой на кожу. В участках кожи, испытывающих сильное давление (кожа стопы, подушечек пальцев, локтей и др.), хорошо развита широкопетлистая, грубая сеть коллагеновых волокон. Наоборот, в тех участках, где кожа подвергается значительному растяжению (область суставов, тыльная сторона стопы, лицо и т.д.), в сетчатом слое обнаруживается узкопетлистая более нежная коллагеновая сеть. Эластические волокна в основном повторяют ход коллагеновых пучков. Их значительно больше в участках кожи, часто испытывающих растяжение (в коже лица, суставов и т.д.). Клеточные элементы сетчатого слоя представлены главным образом фибробластами.

В дерме вокруг сосудов микроциркуляторного русла — лимфатических капилляров и посткапиллярных венул присутствуют периваскулярные лимфатические узелки, схожие с узелками селезенки.

Периваскулярные лимфатические узелки имеют центральную и мантийную зоны, в которых происходят пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Полагают, что благодаря этим узелкам в коже может быстро развиваться иммунная защитная реакция при поступлении в нее антигенов. Постоянное присутствие в эпидермисе и дерме иммунокомпетентных клеток, а также лимфоидных узелков свидетельствует о том, что кожа является не только местом реализации иммунологических процессов, но и активно участвует в них, выполняя роль одного из органов иммуногенеза.

В большинстве участков кожи человека в ее сетчатом слое располагаются *кожные железы — потовые и сальные*, а также корни волос.

В дерме некоторых участков кожи имеется пигмент, который располагается в цитоплазме *дермальных меланоцитов* — клеток отростчатой формы. В отличие от меланоцитов эпидермиса они не дают положительной ДОФА-реакции, т.е. они содержат, но не синтезируют пигмент. Каким путем попадает пигмент в эти клетки, точно неизвестно, но предполагают, что он поступает из эпидермиса.

Дермальные меланоциты встречаются лишь в определенных местах кожи — в области анального отверстия и в околососковых кружках.

Пигментный обмен в коже тесно связан с содержанием в ней витаминов (А, С, РР), а также зависит от эндокринных факторов — гормонов гипофиза, надпочечников и др.

Пучки коллагеновых волокон из сетчатого слоя дермы продолжаются в слое *подкожной клетчатки*.

Подкожная клетчатка (tela subcutanea), богатая жировой тканью, смягчает действие на кожу различных механических факторов, поэтому она особенно хорошо развита в тех участках кожи, которые подвергаются сильным механическим воздействиям (подушечки пальцев, ступни и т.д.). Здесь подкожная клетчатка полностью сохраняется даже при крайней степени истощения организма. Подкожный слой обеспечивает некоторую подвижность кожи по отношению к нижележащим частям, что в значительной мере предохраняет ее от разрывов и других механических повреждений. Скопление жировой ткани в гиподерме ограничивает теплоотдачу.

Васкуляризация. Кровеносные сосуды образуют в коже несколько сплетений, от которых отходят веточки, питающие различные ее части. Сосудистые сплетения залегают в коже на разных уровнях.

Различают *глубокое* и *поверхностное артериальные сплетения*, а также одно глубокое и два поверхностных венозных сплетения.

Артерии кожи берут начало из широкопетлистой сосудистой сети, расположенной между мышечными фасциями и подкожной клетчаткой (фасциальная артериальная сеть). От этой сети отходят сосуды, которые, пройдя слой подкожной жировой ткани, на границе ее с дермой разветвляются и образуют глубокую кожную артериальную сеть. От нее идут веточки, снабжающие кровью жировые дольки, потовые железы и волосы. Из глубокой кожной артериальной сети начинаются артерии, которые проходят сетчатый слой дермы и в основании сосочкового слоя распадаются на артериолы, образующие подсосочковую (поверхностную) артериальную сеть. От этой сети в свою очередь отходят более тонкие короткие веточки — терминальные артериолы, распадающиеся в сосочках на капилляры, имеющие форму шпилек, длина которых не превышает 0,4 мм. *Терминальные артериолы*, отходящие от подсосочковой сети, снабжают кровью группы сосочков. Характерно, что они не анастомозируют друг с другом. Этим можно объяснить, почему иногда покраснение или побледнение кожи происходит «пятнами». От подсосочковой сети отходят также артериальные сосуды к сальным железам и корням волос.

Капилляры сосочкового слоя, сальных желез и корней волос собираются в вены, впадающие в подсосочковые венозные сплетения. Различают два подсосочковых сплетения, лежащих одно за другим. Из них кровь поступает в кожное (глубокое) венозное сплетение, лежащее между дермой и подкожной клетчаткой. В это же сплетение отводится кровь от жировых долек и потовых желез. Кожное сплетение соединяется с фасциальным венозным сплетением, от которого отходят более крупные венозные стволы.

В коже многочисленны артериоловенулярные анастомозы, особенно на кончиках пальцев рук и ног, в области ногтевого ложа. Они имеют прямое отношение к процессу терморегуляции.

Лимфатические сосуды кожи образуют два сплетения: *поверхностное*, лежащее ниже подсосочковых венозных сплетений, и *глубокое*, расположенное на границе с подкожной клетчаткой.

Иннервация. Кожа иннервируется как ветвями цереброспинальных нервов, так и нервами вегетативной системы. К цереброспинальной нервной системе принадлежат многочисленные чувствительные нервы, образующие в коже огромное количество чувствительных нервных сплетений. Нервы вегетативной нервной системы иннервируют в коже сосуды, гладкие миоциты и потовые железы[1].

Нервы в подкожной клетчатке образуют основное нервное сплетение кожи, от которого отходят многочисленные стволики, дающие начало новым сплетениям, расположенным вокруг корней волос, потовых желез, жировых долек и в сосочковом слое дермы. Густое нервное сплетение сосочкового слоя посылает миелиновые и безмиелиновые нервные волокна в соединительную ткань и в эпидермис, где они образуют большое число чувствительных нервных окончаний. Нервные окончания распределены в коже неравномерно. Они особенно многочисленны вокруг корней волос и в участках кожи с повышенной чувствительностью, например на ладонях и подошвах, на лице, в области половых органов. К ним относятся свободные и несвободные нервные окончания: *пластинчатые нервные тельца (тельца Фатера—Пачини), концевые колбы, осязательные тельца и осязательные клетки Меркеля* (см. главу XII). Считается, что чувст-

[1] Функция сальных желез, очевидно, регулируется еще и гормонами.

во боли передается расположенными в эпидермисе свободными нервными окончаниями, где они предположительно доходят до зернистого слоя, а также нервными окончаниями, лежащими в сосочковом слое дермы.

Вероятно, что свободные окончания одновременно являются терморецепторами. Чувство прикосновения (осязание) воспринимается осязательными тельцами и клетками Меркеля, а также нервными сплетениями вокруг корней волос. Осязательные тельца находятся в сосочковом слое дермы, осязательные клетки Меркеля — в ростковом слое эпидермиса.

Чувство давления связано с наличием пластинчатых нервных телец Фатера—Пачини, лежащих глубоко в коже. К механорецепторам относятся и концевые колбы, расположенные, в частности, в коже наружных половых органов.

Производные кожи

Железы кожи

В коже человека находятся три вида желез: *молочные, потовые* и *сальные*[1]. Поверхность железистого эпителия потовых и сальных желез примерно в 600 раз превышает поверхность эпидермиса. Эти кожные железы обеспечивают терморегуляцию (около 20 % тепла отдается организмом путем испарения пота), защиту кожи от повреждений (жировая смазка предохраняет кожу от высыхания, а также от мацерации водой и влажным воздухом), выделение из организма некоторых ферментов и продуктов обмена веществ (мочевина, мочевая кислота, аммиак и др.).

Потовые железы (gll.sudoriferae) встречаются почти во всех участках кожного покрова. Их количество достигает более 2,5 млн. Наиболее богата потовыми железами кожа лба, лица, ладоней и подошв, подмышечных и паховых складок. В этих местах на 1 см^2 поверхности кожи открывается свыше 300 желез, тогда как в других участках кожи — 120—200 желез. Секрет потовых желез — *пот* — содержит 98 % воды и 2 % плотного остатка, который состоит из органических и неорганических веществ. Кроме воды, вместе с потом организм выделяет продукты белкового обмена и некоторые соли, например хлорид натрия. За сутки выделяется около 500—600 мл пота[2].

Потовые железы подразделяются на *эккриновые* (мерокриновые) и *апокриновые*. Эккриновые железы распространены в коже повсеместно. Апокриновые железы находятся лишь в определенных местах кожного покрова, например в подмышечных впадинах, области заднего прохода, коже лба, больших половых губах. Развиваются они в период полового созревания организма и отличаются несколько большими размерами. Секрет их богаче органическими веществами, которые при разложении на поверхности кожи придают ему особенный, резкий запах. Разновидностью апокриновых потовых желез являются железы век и железы, выделяющие ушную серу.

---

[1] Молочные железы описаны в главе XXI «Половая система».

[2] При тяжелой физической работе, высокой внешней температуре и лихорадочных состояниях организма количество выделяемого пота может резко возрастать до 2—4 и даже 10 л в сутки.

обладающий сосудорасширяющим действием, что способствует отдаче тепла организмом. Помимо секреторных клеток, на базальной мембране концевых отделов располагаются *миоэпителиоциты*. Сокращаясь, они способствуют выделению секрета.

Концевые отделы апокриновых желез значительно более крупные: их диаметр достигает 150—200 мкм. Они состоят из *секреторных* и *миоэпителиальных клеток*. Секреторные клетки имеют оксифильную цитоплазму с фосфолипидными гранулами и не отличаются высокой активностью щелочной фосфатазы. В процессе секреции апикальные концы клеток разрушаются (апокриния) и входят в состав секрета. Функция апокриновых потовых желез связана с функцией половых желез: в предменструальный и менструальный периоды и во время беременности секреция апокриновых желез возрастает.

Переход концевого отдела в выводной проток совершается резко. Стенка выводного протока состоит из *двухслойного кубического эпителия*, клетки которого окрашиваются более интенсивно. Проходя через эпидермис, выводной проток эккриновых потовых желез приобретает штопорообразный ход[1]. Здесь его стенка образована плоскими клетками. Клетки выводных протоков потовых желез обладают слабо выраженной способностью реабсорбировать компоненты секрета.

Сальные железы (gll.sebaceae) наибольшего развития достигают в период полового созревания под влиянием половых гормонов: у мужчин — тестостерона, у женщин — прогестерона. В отличие от потовых желез сальные железы почти всегда связаны с волосами своим выводным протоком. Только там, где нет волос (губы, соски, слизистые оболочки наружных половых органов и др.), они располагаются самостоятельно. Больше всего сальных желез на голове, лице и верхней части спины. На ладонях и подошвах стоп они отсутствуют. Секрет сальных желез (кожное сало) обладает бактерицидными свойствами и служит жировой смазкой для волос и эпидермиса кожи.

За сутки сальные железы человека выделяют около 20 г кожного сала. Оно смягчает кожу, придает ей эластичность и облегчает трение соприкасающихся поверхностей кожи, а также препятствует развитию в ней микроорганизмов. В отличие от потовых сальные железы располагаются более поверхностно — в пограничных отделах сосочкового и сетчатого слоев дермы. Около одного корня волоса можно встретить 1—3 железы. Сальные железы являются *простыми альвеолярными с разветвленными концевыми отделами* (см. рис. 313,Б). Секретируют они по голокриновому типу.

Концевые отделы, диаметр которых колеблется от 0,2 до 2 мм, состоят из *клеток-себоцитов*, среди которых различают недифференцированные, дифференцированные и некротические (погибающие) формы. Недифференцированные клетки, способные к пролиферации, составляют *наружный ростковый (герминативный) слой* концевого отдела, лежащий на базальной мембране. Вступившие на путь дифференцировки клетки из этого слоя перемещаются внутрь концевого отдела. При этом они увеличиваются в объеме и в них развивается агранулярная эндоплазматическая сеть, в которой синтезируются липиды, постепенно заполняющие цитоплазму.

[1] Выводные протоки апокриновых желез в тех случаях, когда они открываются на поверхности кожи, имеют в эпидермисе более прямой ход и отчетливо выраженную стенку.

Затем под влиянием гидролитических ферментов лизосом клетки некротизируются и, распадаясь, превращаются в секрет — кожное сало. Последнее по выводному протоку поступает в воронку волоса и далее на поверхность его стержня и эпидермиса кожи. Выводной проток короткий. Стенка его состоит из многослойного плоского эпителия. Ближе к концевому отделу количество слоев в стенке протока уменьшается, эпителий становится кубическим и переходит в наружный ростковый слой концевого отдела.

Волосы

Волосы (pili) покрывают почти всю поверхность кожи[1]. Наибольшая плотность их расположения на голове. Длина волос колеблется от нескольких миллиметров до 1,5—2 м (редко), толщина — от 0,005 до 0,6 мм.

Различают три вида волос: *длинные,* к которым относятся волосы головы, бороды, усов, а также располагающиеся в подмышечных впадинах и на лобке; *щетинистые* — волосы бровей, ресниц, а также растущие в наружном слуховом проходе и в преддверии носовой полости; *пушковые*, покрывающие остальные участки кожного покрова.

Развитие. Волосы развиваются на 3-м месяце эмбриогенеза. Группы клеток эпидермиса в виде тяжей врастают в дерму, образуя волосяные фолликулы, из которых и происходит рост волос. Прежде всего волосы появляются в области бровей, подбородка и верхней губы. Несколько позднее они образуются в коже других участков тела.

Перед рождением или вскоре после него эти первые волосы (lanugo) выпадают (за исключением области бровей, век и головы) и заменяются новыми, пушковыми волосами (vallus). В области бровей, век и головы позднее также происходит смена волос на более грубые — длинные и щетинистые.

В период полового созревания грубые волосы появляются в подмышечных впадинах, на лобке, а у мужчин, кроме того, на лице, иногда на груди, спине, бедрах и т.д. Волосы, образовавшиеся в период полового созревания, по характеру строения являются окончательными. В дальнейшем они подвергаются периодической смене.

Строение. Волосы являются эпителиальными придатками кожи. В волосе различают две части: стержень и корень. Стержень волоса находится над поверхностью кожи. Корень волоса скрыт в толще кожи и доходит до подкожной клетчатки. Стержень длинных и щетинистых волос состоит из коркового, мозгового вещества и кутикулы; в пушковых волосах имеются только корковое вещество и кутикула. Корень волоса состоит из эпителиоцитов, находящихся на разных стадиях формирования коркового, мозгового вещества и кутикулы волоса.

Корень волоса располагается в волосяном мешке, стенка которого состоит из *внутреннего* и *наружного эпителиальных (корневых) влагалищ.* Все вместе они составляют волосяной фолликул. Фолликул окружен соединительнотканным дермальным влагалищем (*волосяной сумкой*) (рис. 314,А,Б,В).

---

[1] Лишена волос только кожа ладоней, подошв, тыльной поверхности ногтевых фаланг пальцев рук и ног, красной каймы губ, сосков, малых половых губ, головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти.

Корень волоса заканчивается расширением — *волосяной луковицей.* С ней сливаются оба эпителиальных корневых влагалища фолликула. Снизу в волосяную луковицу вдается соединительная ткань с капиллярами в виде *волосяного сосочка.* В месте перехода корня волоса в стержень эпидермис кожи образует углубление — *волосяную воронку.* Волос, выйдя из воронки, появляется над поверхностью кожи. Базальный и шиповатый слои эпидермиса воронки переходят в наружное эпителиальное корневое влагалище. Внутреннее эпителиальное корневое влагалище на этом уровне заканчивается. В волосяную воронку открывается проток одной или нескольких сальных желез. Ниже сальных желез в косом направлении проходит *мышца, поднимающая волос* (m. arrector pili).

Волосяная луковица (bulbus pili) является матрицей, т.е. той частью волоса, из которой происходит его рост. Она состоит из эпителиальных клеток, способных к размножению. Размножаясь, клетки волосяной луковицы передвигаются в мозговое и корковое вещество корня волоса, его кутикулу и во внутреннее эпителиальное влагалище. Таким образом, за счет клеток волосяной луковицы происходит рост самого волоса и его внутреннего эпителиального (корневого) влагалища. Питание волосяной луковицы осуществляется сосудами, расположенными в *волосяном сосочке* (papilla pili). По мере того как клетки волосяной луковицы переходят в мозговое и корковое вещество, в кутикулу волоса и внутреннее эпителиальное корневое влагалище, в них усиливаются процессы ороговения. В более удаленных от волосяной луковицы участках клетки погибают и превращаются в роговые чешуйки. Поэтому строение корня волоса, его кутикулы и внутреннего эпителиального влагалища на разных уровнях неодинаковое. Наиболее интенсивно процесс ороговения клеток происходит в *корковом веществе* и *кутикуле волоса.* В результате в них образуется «*твердый*» *кератин*, который отличается по физическим и химическим свойствам от «мягкого» кератина эпидермиса кожи.

Твердый кератин более прочный. У человека из него, кроме того, построены ногти, а у животных — копыта, клювы, перья.

Твердый кератин плохо растворяется в воде, кислотах и щелочах; в его составе особенно много серосодержащей аминокислоты цистина. При образовании твердого кератина отсутствуют промежуточные стадии — накопление в клетках зерен кератогиалина.

Во внутреннем эпителиальном влагалище и в мозговом веществе волоса процессы ороговения протекают так же, как в эпидермисе кожи, т.е. в клетках появляются зерна кератогиалина (трихогиалина)[1]. Среди базальных эпителиоцитов волосяной луковицы и наружного корневого влагалища располагаются пигментные клетки — *меланоциты.* Они синтезируют пигмент меланин в двух формах, от которых зависит цвет волос, — в форме эумеланина, имеющего цвет от коричневого до черного, и в форме феомеланина — желтого и рыжего цвета.

Мозговое вещество волоса (medulla pili) хорошо выражено только в длинных и щетинистых волосах. Мозговое вещество состоит из клеток полигональной формы, лежащих друг на друге в виде монетных столбиков. Они содержат ацидофильные, блестящие гранулы трихогиалина, мелкие пузырь-

[1] Трихогиалин отличается от кератогиалина тем, что окрашивается не основными, а кислыми красками.

ки газа и небольшое количество зерен пигмента. Процессы ороговения в мозговом веществе протекают медленно, поэтому примерно до уровня протоков сальных желез мозговое вещество состоит из не полностью ороговевших клеток, в которых обнаруживаются пикнотические ядра или их остатки. Только выше указанного уровня клетки подвергаются полному ороговению. С возрастом процессы ороговения в мозговом веществе волоса усиливаются, при этом в клетках снижается количество пигмента — волосы седеют.

Корковое вещество волоса (cortex pili) составляет основную его массу. Процессы ороговения в корковом веществе протекают интенсивно и без промежуточных стадий. На протяжении большей части корня и всего стержня волоса корковое вещество состоит из плоских роговых чешуек. Только в области шейки волосяной луковицы в этом веществе встречаются не полностью ороговевшие клетки с овальными ядрами. В роговых чешуйках содержатся твердый кератин, зерна пигмента и пузырьки газа. Чем лучше в волосе развито корковое вещество, тем он прочнее, эластичнее.

Кутикула волоса (cuticula pili) непосредственно прилежит к корковому веществу. Ближе к волосяной луковице она представлена цилиндрическими клетками, лежащими перпендикулярно к поверхности коркового вещества. В более отдаленных от луковицы участках эти клетки приобретают наклонное положение и превращаются в роговые чешуйки, накладывающиеся друг на друга в виде черепицы. Эти чешуйки содержат твердый кератин, но полностью лишены пигмента.

Внутреннее эпителиальное корневое влагалище (vagina epithelialis radicularis interna) является производным волосяной луковицы. В нижних отделах корня волоса оно переходит в вещество волосяной луковицы, а в верхних отделах на уровне протоков сальных желез исчезает. В нижних отделах во внутреннем эпителиальном влагалище различают три слоя: *кутикулу, внутренний* (гранулосодержащий) *эпителиальный слой Хаксли* и *наружный* (бледный) *эпителиальный слой Хенле.* В средних и верхних отделах корня волоса все эти три слоя сливаются, и здесь внутреннее корневое влагалище состоит только из полностью ороговевших клеток, содержащих мягкий кератин.

Наружное эпителиальное корневое влагалище (vagina epithelialis radicularis externa) образуется из базального и шиповатого слоев эпидермиса кожи, которые продолжаются вплоть до волосяной луковицы. Клетки его богаты гликогеном. Это влагалище постепенно истончается и переходит в волосяную луковицу.

Корневое дермальное влагалище (vagina dermalis radicularis), или *волосяная сумка*, — соединительнотканная оболочка волоса. В ней различают наружный — продольный слой волокон и внутренний — циркулярный слой волокон.

Мышца, поднимающая волос (m. arrector pili), состоит из гладких мышечных клеток. У щетинковых, пушковых волос, волос бороды и подмышечных впадин она отсутствует или развита слабо. Мышца залегает в косом направлении и одним концом вплетается в волосяную сумку, а другим — в сосочковый слой дермы. При ее сокращении корень принимает перпендикулярное направление к поверхности кожи, и в результате этого стержень волоса несколько приподнимается над кожей (волосы «встают дыбом»), что наблюдается у многих животных.

Смена волос. Волосяные фолликулы в процессе своей жизнедеятельности проходят через повторяющиеся циклы. Каждый из них включает период

гибели старого волоса и периоды образования и роста нового волоса, что обеспечивает смену волос. У человека в зависимости от возраста, области кожи, а также от воздействия различных внешних факторов цикл волосяного фолликула продолжается от 2 до 5 лет. В нем различают три фазы — катагена, телогена и анагена. Фаза катагена, продолжающаяся 1—2 нед, характеризуется прекращением митотической активности в матриксе (луковице) волоса, которая превращается в так называемую волосяную колбу, состоящую из подвергшихся ороговению клеток. Колба отделяется от волосяного сосочка и вместе с волосом поднимается кверху, в результате чего волосяной фолликул становится короче. В нем разрушается внутреннее эпителиальное влагалище, тогда как наружное эпителиальное влагалище сохраняется, образуя мешочек, в основании которого остаются стволовые клетки, дающие в дальнейшем начало развитию и росту нового волоса. Фаза телогена продолжается 2—4 мес. Это период покоя, когда оставшаяся часть корня волоса и колба могут сохраняться в фолликуле до следующего цикла. Фаза анагена составляет основную часть времени цикла волосяного фолликула — около 2—5 лет. Она включает период формирования нового фолликула и рост волоса, что напоминает морфогенез фолликулов в эмбриогенезе в коже плода. При этом стволовые клетки в основании наружного эпителиального мешочка начинают интенсивно делиться, образуя конусообразный матрикс, который постепенно обрастает нижерасположенный волосяной сосочек. Пролиферация клеток матрикса приводит к образованию нового волоса, кутикулы и внутреннего эпителиального влагалища. По мере роста нового волоса старый волос вытесняется из волосяного мешка. Процесс заканчивается выпадением старого и появлением на поверхности кожи нового волоса.

Ногти

Ноготь (ungus) — производное эпидермиса. Развитие ногтей начинается на 3-м месяце внутриутробного развития. Прежде чем появиться ногтю, на месте его будущей закладки образуется так называемое *ногтевое ложе.* При этом эпителий, покрывающий дорсальные поверхности терминальных фаланг пальцев рук и ног, утолщается и несколько погружается в подлежащую соединительную ткань. В более поздней стадии из эпителия проксимальной части ногтевого ложа начинает вырастать сам ноготь. Вследствие медленного роста (около 0,25—1 мм в неделю) только к последнему месяцу беременности ноготь достигает кончика пальца. Ноготь — роговая пластинка, лежащая на ногтевом ложе (рис. 315). Ногтевое ложе состоит из эпителия и соединительной ткани. Эпителий ногтевого ложа — подногтевая пластинка (hyponychium) представлен ростковым слоем эпидермиса. Лежащая на нем ногтевая пластинка является его роговым слоем. Ногтевое ложе с боков и у основания ограничено кожными складками — *ногтевыми валиками* (задним и боковыми). Ростковый слой их эпидермиса переходит в эпителий ногтевого ложа, а роговой слой надвигается на ноготь сверху (особенно на его основание), образуя так называемую *надногтевую пластинку, или кожицу* (eponychium). Между ногтевым ложем и ногтевыми валиками имеются ногтевые щели (задняя и боковые). *Ногтевая* (роговая) *пластинка* своими краями вдается в эти щели. Она образована плотно прилегающими друг к другу роговыми чешуйками, в которых содержится твердый кератин.

Предпочка образуется из передних 8—10 сегментных ножек мезодермы. У зародыша человека предпочка не функционирует в качестве мочеотделительного органа и вскоре после закладки подвергается атрофии.

Первичная почка формируется из большого числа *сегментных ножек* (до 25), расположенных в области туловища зародыша. Сегментные ножки отшнуровываются от сомитов и спланхнотома и превращаются в канальцы первичной почки. Канальцы растут по направлению к *мезонефральному протоку*, образующемуся при развитии предпочки, и вступают с ним в сообщение. Навстречу им от аорты отходят сосуды, распадающиеся на *капиллярные клубочки*. Канальцы своим слепым концом обрастают эти клубочки, образуя их *капсулы*. Капиллярные клубочки и капсулы вместе формируют *почечные тельца*. Возникший при развитии предпочки мезонефральный проток открывается в заднюю кишку.

Окончательная почка закладывается у зародыша на 2-м месяце, но развитие ее заканчивается лишь после рождения ребенка. Эта почка образуется из двух источников — *мезонефрального протока* и *нефрогенной ткани*, представляющей собой не разделенные на сегментные ножки участки мезодермы в каудальной части зародыша. Мезонефральный проток дает начало *мочеточнику, почечной лоханке, почечным чашечкам, сосочковым каналам* и *собирательным трубкам*.

Из нефрогенной ткани дифференцируются *почечные канальцы*. На одном их конце образуются *капсулы*, охватывающие *сосудистые клубочки*. Другим концом они соединяются с собирательными трубками. Образовавшись, окончательная почка начинает быстро расти и с 3-го месяца оказывается лежащей выше первичной почки, которая во второй половине беременности атрофируется.

Почки

Почка (ren) — парный орган, в котором непрерывно образуется моча. Почки регулируют водно-солевой обмен между кровью и тканями, поддерживают кислотно-щелочное равновесие в организме, выполняют эндокринные функции.

Строение. Почка покрыта соединительнотканной капсулой и, кроме того, спереди *серозной оболочкой*. Вещество почки подразделяется на *корковое* и *мозговое*. *Корковое вещество* (cortex renis) темно-красного цвета, располагается общим слоем под капсулой[1].

Мозговое вещество (medulla renis) более светлой окраски, разделено на 8—12 пирамид. Вершины пирамид, или сосочки, свободно выступают в почечные чашки. В процессе развития почки ее корковое вещество, увеличиваясь в массе, проникает между основаниями пирамид в виде почечных колонок. В свою очередь мозговое вещество тонкими лучами врастает в корковое, образуя *мозговые лучи*.

Строму почки составляет рыхлая волокнистая соединительная, интерстициальная ткань. Паренхима почки представлена эпителиальными *почеч-*

[1] В раннем эмбриогенезе почки имеют дольчатое строение. При дальнейшем развитии основания долек сливаются, образуя корковое вещество. Только в мозговом веществе дольчатость в виде пирамид сохраняется.

риолы даже несколько шире. Поэтому кровяное давление в капиллярах этих клубочков ниже, чем в клубочках корковых нефронов.

Выносящие клубочковые артериолы юкстамедуллярных нефронов идут в мозговое вещество, распадаясь на пучки тонкостенных сосудов, несколько более крупных, чем обычные капилляры, — *прямые сосуды* (vasa recta). В мозговом веществе как от выносящих артериол, так и от прямых сосудов отходят ветви для формирования *мозговой перитубулярной капиллярной сети* (rete capillare peritubulare medullaris). Прямые сосуды образуют петли на различных уровнях мозгового вещества, поворачивая обратно. Нисходящие и восходящие части этих петель образуют противоточную систему сосудов, называемую *сосудистым пучком* (fasciculis vascularis). Капилляры мозгового вещества собираются в *прямые вены,* впадающие в дуговые вены.

Вследствие этих особенностей околомозговые нефроны участвуют в мочеобразовании менее активно. В то же время юкстамедуллярное кровообращение играет роль шунта, т.е. более короткого и легкого пути, по которому проходит часть крови через почки в условиях сильного кровенаполнения, например, при выполнении человеком тяжелой физической работы.

Тонкое строение нефрона. Нефрон начинается в почечном тельце (диаметр около 200 мкм), представленном сосудистым клубочком и его капсулой. *Сосудистый клубочек* (glomerulus) состоит более чем из 50 кровеносных капилляров. Их *эндотелиальные клетки* имеют многочисленные поры (возможно, кроме того, и фенестры) диаметром до 0,1 мкм. Эндотелиальные клетки капилляров располагаются на внутренней поверхности гломерулярной базальной мембраны. С наружной стороны на ней лежит эпителий внутреннего листка капсулы клубочка (рис.319).

Капсула клубочка (capsula glomeruli) по форме напоминает двухстенную чашу, образованную *внутренним* и *наружным листками,* между которыми расположена щелевидная полость — *полость капсулы,* переходящая в просвет проксимального канальца нефрона.

Внутренний листок капсулы проникает между капиллярами сосудистого клубочка и охватывает их почти со всех сторон. Он образован крупными (до 30 мкм) неправильной формы эпителиальными клетками — *подоцитами* (podocyti). Последние синтезируют компоненты гломерулярной базальной мембраны, образуют вещества, регулирующие кровоток в капиллярах и ингибирующие пролиферацию мезангиоцитов (см. ниже). На поверхности подоцитов есть рецепторы к комплементу и антигенам, что свидетельствует об активном участии этих клеток в иммуновоспалительных реакциях. От тел подоцитов отходят несколько больших широких отростков — *цитотрабекулы*, от которых в свою очередь начинаются многочисленные мелкие отростки — *цитоподии*, прикрепляющиеся к гломерулярной базальной мембране. Между цитоподиями располагаются узкие фильтрационные щели, сообщающиеся через промежутки между телами подоцитов с полостью капсулы. Фильтрационные щели заканчиваются фильтрационной пористой диафрагмой. Она представляет собой барьер для альбуминов и других крупномолекулярных веществ. На поверхности подоцитов и их ножек имеется отрицательно заряженный слой гликокаликса.

Гломерулярная базальная мембрана, являющаяся общей для эндотелия кровеносных капилляров и подоцитов внутреннего листка капсулы, включает менее плотные (светлые) наружный и внутренний слои (lam. rara ext. et

Основными компонентами матрикса являются адгезивный белок ламинин и коллаген, образующий тонкофибриллярную сеть. Вероятно, матрикс участвует в фильтрации веществ из плазмы крови капилляров клубочка. Наружный листок капсулы клубочка представлен одним слоем плоских и кубических эпителиальных клеток, расположенных на базальной мембране. Эпителий наружного листка капсулы переходит в эпителий проксимального отдела нефрона.

Проксимальный отдел имеет вид извитого и короткого прямого канальца диаметром до 60 мкм с узким неправильной формы просветом. Стенка канальца образована однослойным кубическим каемчатым эпителием. Он осуществляет реабсорбцию, т.е. обратное всасывание в кровь (в капилляры перитубулярной сети) из первичной мочи ряда содержащихся в ней веществ — белков, глюкозы, электролитов, воды. Механизм этого процесса связан с гистофизиологией эпителиоцитов проксимального отдела. Поверхность этих клеток покрыта щеточной каемкой с высокой активностью щелочной фосфатазы, участвующей в полном обратном всасывании глюкозы (см. рис.317). В цитоплазме клеток образуются пиноцитозные пузырьки и находятся лизосомы, богатые протеолитическими ферментами. Путем пиноцитоза клетки поглощают из первичной мочи белки, которые расщепляются в цитоплазме под влиянием лизосомальных ферментов до аминокислот, транспортируемых в кровь перитубулярных капилляров. В своей базальной части клетки имеют исчерченность — базальный лабиринт, образованный внутренними складками цитолеммы и расположенными между ними митохондриями. Складки цитолеммы, богатые ферментами, Na^+, K^+- АТФазами, и митохондрии, содержащие фермент сукцинатдегидрогеназу (СДГ), играют важную роль в обратном активном транспорте электролитов (Na^+, K^+, Ca^{++} и др.), что в свою очередь имеет большое значение для пассивного обратного всасывания части воды (рис. 321,А,Б). В прямой части проксимального канальца, кроме того, в его просвет секретируются некоторые органические продукты — креатинин и др.

В результате реабсорбции и секреции в проксимальных отделах первичная моча претерпевает значительные качественные изменения: так, из нее полностью исчезают сахар и белок. При заболевании почек эти вещества могут обнаруживаться в окончательной моче больного вследствие поражения клеток проксимальных отделов нефронов.

Петля нефрона состоит из тонкого канальца и прямого дистального канальца. В коротких и промежуточных нефронах тонкий каналец имеет только нисходящую часть, а в юкстамедуллярных нефронах и длинную восходящую часть, которая переходит в прямой (толстый) дистальный каналец. *Тонкий каналец* имеет диаметр около 15 мкм. Стенка его образована плоскими эпителиоцитами (рис.322). В нисходящих тонких канальцах цитоплазма эпителиоцитов светлая, бедная органеллами и ферментами. В этих канальцах происходит пассивная реабсорбция воды на основе разности осмотического давления между мочой в канальцах и тканевой жидкостью интерстициальной ткани, в которой проходят сосуды мозгового вещества. В восходящих тонких канальцах эпителиоциты отличаются высокой активностью ферментов Na^+, K^+-АТФазы в плазмолемме и СДГ в митохондриях. С помощью этих ферментов здесь реабсорбируются электролиты — Na, Cl и др.

Дистальный каналец имеет больший диаметр — в прямой части до 30 мкм, в извитой от 20 до 50 мкм (см. рис.321). Он выстлан низким цилинд-

рическим эпителием, клетки которого лишены щеточной каемки, но имеют базальный лабиринт с высокой активностью Na^+, K^+- АТФазы и СДГ. Прямая часть и прилежащая к ней извитая часть дистального канальца почти непроницаемы для воды, но активно осуществляют реабсорбцию электролитов под влиянием гормона альдостерона надпочечников. В результате реабсорбции из канальцев электролитов и задержки воды в восходящих тонких и прямых дистальных канальцах моча становится гипотонической, т.е. слабо концентрированной, тогда как в интерстиции повышается осмотическое давление, что вызывает пассивный транспорт воды из мочи в нисходящих тонких канальцах и главным образом в собирательных трубочках в интерстиций, а затем в кровь.

Собирательные почечные трубочки в верхней корковой части выстланы однослойным кубическим эпителием, а в нижней мозговой части — однослойным низким цилиндрическим эпителием. В эпителии различают *светлые* и *темные клетки.* Светлые клетки бедны органеллами, их цитоплазма образует внутренние складки. Темные клетки по своей ультраструктуре напоминают париетальные клетки желез желудка, секретирующие хлористоводородную кислоту (см. рис.322). В собирательных трубках с помощью светлых клеток завершается пассивное обратное всасывание из мочи в кровь части воды. Кроме того, происходит подкисление мочи, что, вероятно, связано с секреторной деятельностью темных эпителиоцитов, выделяющих в просвет трубочек ионы водорода.

Реабсорбция воды в собирательных трубочках зависит от концентрации в крови антидиуретического гормона гипофиза. В его отсутствие стенка собирательных трубочек и конечных частей извитых дистальных канальцев непроницаема для воды, поэтому концентрация мочи не повышается. В присутствии гормона стенки указанных канальцев очень проницаемы для воды, которая выходит пассивно путем осмоса в гипертоническую среду интерстиция мозгового вещества и затем в сосуды. В этом процессе важную роль играют прямые сосуды (сосудистые пучки), которые уносят воду, поступающую из собирательных трубочек. В результате по мере продвижения по собирательным трубочкам моча становится все более концентрированной и из организма выделяется гипертонической.

Таким образом, расположенные в мозговом веществе канальцы нефронов (тонкие, прямые дистальные) и медуллярные отделы собирательных трубочек, участвующие в реабсорбции электролитов и воды в зависимости от своих гистофункциональных особенностей, а также гиперосмолярная интерстициальная ткань мозгового вещества и проходящие в ней прямые сосуды и капилляры составляют противоточно-множительный аппарат почек (рис.323). Он обеспечивает концентрирование и уменьшение объема выделяемой мочи, что является механизмом для регуляции водно-солевого гомеостаза в организме. Этот аппарат задерживает в организме соли и жидкость посредством их реабсорбции.

Итак, мочеобразование — сложный процесс, в котором участвуют сосудистые клубочки, нефроны, собирательные трубочки и интерстициальная ткань с кровеносными капиллярами и прямыми сосудами. В почечных тельцах нефронов происходит первая фаза этого процесса — *фильтрация*, в результате чего образуется первичная моча (более 100 л в сутки). В канальцах нефронов и в собирательных трубочках протекает вторая фаза мочеобразования, т.е. *реабсорбция*, следствием чего является качественное и коли-

чественное изменение мочи. Из нее полностью исчезают сахар и белок, а также вследствие обратного всасывания большей части воды (при участии интерстиция) снижается количество мочи (до 1,5—2 л в сутки), что приводит к резкому возрастанию в окончательной моче концентрации выделяемых шлаков: креатиновых тел — в 75 раз, аммиака — в 40 раз и т.д. Заключительная (третья) *секреторная фаза* мочеобразования осуществляется в канальцах нефронов и собирательных трубках, где реакция мочи становится слабокислой (см. рис.323). Все фазы образования мочи — результат активной деятельности клеток почек.

Эндокринная система почек. Эта система участвует в регуляции кровообращения и мочеобразования в почках и оказывает влияние на общую гемодинамику и водно-солевой обмен в организме. К ней относятся ренин-ангиотензиновый, простагландиновый и калликреин-кининовый аппараты (системы).

Ренин-ангиотензиновый аппарат, или юкстагломерулярный аппарат (ЮГА), т.е. околоклубочковый, секретирует в кровь активное вещество — ренин. Он катализирует образование в организме *ангиотензинов,* оказывающих сильное сосудосуживающее влияние и вызывающих гипертензию, а также стимулирует продукцию гормона *альдостерона* в надпочечниках и *вазопрессина* (антидиуретического) в гипоталамусе.

Альдостерон увеличивает в канальцах нефронов реабсорбцию Na и Cl, что вызывает их задержку в организме. Вазопрессин, или антидиуретический гормон, снижает кровоток в клубочках нефронов и увеличивает реабсорбцию воды в собирательных трубочках, задерживая ее таким образом в организме и вызывая снижение количества выделяемой мочи. Сигналом для секреции ренина в кровь является снижение кровяного давления в приносящих артериолах сосудистых клубочков.

Кроме того, возможно, что ЮГА принадлежит важная роль в выработке *эритропоэтинов.* В состав ЮГА входят *юкстагломерулярные клетки, плотное пятно* и *юкставаскулярные клетки (клетки Гурмагтига)* (см. рис.319).

Юкстагломерулярные клетки лежат в стенке приносящих и выносящих артериол под эндотелием. Они имеют овальную или полигональную форму, а в цитоплазме — крупные секреторные (рениновые) гранулы, которые не окрашиваются обычными гистологическими методами, но дают положительную ШИК-реакцию.

Плотное пятно (macula densa) — участок стенки дистального отдела нефрона в том месте, где он проходит рядом с почечным тельцем между приносящей и выносящей артериолами. В плотном пятне эпителиальные клетки более высокие, почти лишены базальной складчатости, а их базальная мембрана чрезвычайно тонкая (по некоторым данным, полностью отсутствует). Допускают, что плотное пятно, подобно «натриевому рецептору», улавливает изменения содержания натрия в моче и воздействует на околоклубочковые клетки, секретирующие ренин.

Юкставаскулярные клетки лежат в треугольном пространстве между приносящей и выносящей артериолами и плотным пятном. Они имеют овальную или неправильную форму, образуют далеко простирающиеся отростки, контактирующие с клетками мезангия клубочка. В их цитоплазме выявляются фибриллярные структуры.

Некоторые авторы причисляют к ЮГА также мезангиальные клетки сосудистых клубочков. Предполагают, что клетки Гурмагтига и мезангия включаются в продукцию ренина при истощении юкстагломерулярных клеток.

Простагландиновый аппарат по своему действию на почки является антагонистом ренин-ангиотензинового аппарата. Простагландины оказывают сосудорасширяющее действие, увеличивают клубочковый кровоток, объем выделяемой мочи и экскрецию с ней Na. Стимулами для выделения простагландинов в почках являются ишемия, повышение содержания ангиотензина, вазопрессина, кининов. Основное место синтеза простагландинов — мозговое вещество почек, где они образуются нефроцитами петель нефронов, собирательных трубочек и интерстициальными клетками.

Интерстициальные клетки, имеющие мезенхимное происхождение, располагаются в строме мозговых пирамид. От их вытянутого или звездчатой формы тела отходят отростки; некоторые из них оплетают канальцы петли нефронов, а другие — кровеносные капилляры. В цитоплазме интерстициальных клеток хорошо развиты органеллы и находятся липидные (осмиофильные) гранулы.

Калликреин-кининовый аппарат обладает сильным сосудорасширяющим действием и повышает натрийурез и диурез путем угнетения реабсорбции Na и воды в канальцах нефронов. Кинины — это небольшие пептиды, которые образуются под влиянием ферментов калликреинов из белков предшественников кининогенов, содержащихся в плазме крови. В почках калликреины выявляются в клетках дистальных канальцев, и на их уровне происходит высвобождение кининов. Вероятно, свое действие кинины оказывают, стимулируя секрецию простагландинов.

Таким образом, в почках существует эндокриннный комплекс, участвующий в регуляции общего и почечного кровообращения, а через него оказывающий влияние на мочеобразование. Он функционирует на основе взаимодействий, которые могут быть представлены в виде схемы:

Ангиотензиноген → Ангиотензин I → Ангиотензин II → Альдостерон
↑
Выброс: Активный ренин
↑
Неактивный ренин ↖ Калликреин
↑
Простагландины ← Кинины ← Кининогены

Лимфатическая система почки представлена сетью капилляров, окружающих канальцы коркового вещества и почечные тельца. В сосудистых клубочках лимфатических капилляров нет. Лимфа из коркового вещества оттекает через футлярообразную сеть лимфатических капилляров, окружающих междольковые артерии и вены, в отводящие лимфатические сосуды 1-го порядка, которые в свою очередь окружают дуговые артерии и вены. В эти сплетения лимфатических сосудов впадают лимфатические капилляры мозгового вещества, окружающие прямые артерии и вены. В остальных участках мозгового вещества они отсутствуют.

Лимфатические сосуды 1-го порядка образуют более крупные лимфатические коллекторы 2-го, 3-го и 4-го порядка, которые вливаются в междолевые синусы почки. Из этих сосудов лимфа поступает в регионарные лимфатические узлы.

Иннервация. Иннервацию почки осуществляют эфферентные симпатические и парасимпатические нервы и афферентные заднекорешковые нервные волокна. Распределение нервов в почке различное. Одни из них имеют отношение к сосудам почки, другие — к почечным канальцам. Почечные канальцы снабжаются нервами симпатической и парасимпатической систем. Их окончания локализуются под мембраной эпителия. Однако, по некоторым данным, нервы могут проходить через базальную мембрану и оканчи-

ваться на эпителиальных клетках почечных канальцев. Описаны также поливалентные окончания, когда одна веточка нерва заканчивается на почечном канальце, а другая — на капилляре.

Возрастные изменения. Возрастные особенности строения почек указывают на то, что выделительная система человека в постэмбриональном периоде продолжает свое развитие длительное время. Так, по толщине корковый слой у новорожденного составляет всего $^1/_4$—$^1/_5$, а у взрослого — $^1/_2$—$^1/_3$ мозгового вещества. Однако при этом увеличение массы почечной ткани связано не с образованием новых, а с ростом и дифференцировкой уже существующих нефронов, которые в детском возрасте еще не полностью развиты. В почке ребенка обнаруживается большое число нефронов с мелкими нефункционирующими и слабодифференцированными клубочками. Толщина извитых канальцев нефронов у детей в среднем 18—36 мкм, тогда как у взрослого она достигает 40—60 мкм. Особенно резким изменениям с возрастом подвергается длина нефронов. Их рост продолжается вплоть до половой зрелости. Поэтому с возрастом, по мере того как увеличивается масса канальцев, количество клубочков на единицу поверхности почки уменьшается.

Подсчитано, что у новорожденных на один и тот же объем почечной ткани приходится до 50 клубочков, у 8—10-месячных детей — 18—20 клубочков, а у взрослых — 4—6 клубочков.

Мочевыводящие пути

К мочевыводящим путям относятся *почечные чашечки* и *лоханки, мочеточники, мочевой пузырь* и *мочеиспускательный канал,* который у мужчин одновременно выполняет функцию выведения из организма семенной жидкости и поэтому будет описан в главе «Половая система».

Строение стенок почечных чашечек и лоханок, мочеточников и мочевого пузыря в общих чертах сходно. В них различают *слизистую оболочку,* состоящую из переходного эпителия и собственной пластинки, *подслизистую основу, мышечную и наружную оболочки.*

В стенке почечных чашечек и почечных лоханок вслед за переходным эпителием располагается собственная пластинка слизистой оболочки, незаметно переходящая в соединительную ткань подслизистой основы. Мышечная оболочка состоит из тонких слоев спирально расположенных гладких миоцитов. Однако вокруг сосочков почечных пирамид миоциты принимают циркулярное расположение. Наружная оболочка без резких границ переходит в соединительную ткань, окружающую крупные почечные сосуды.

Мочеточники обладают выраженной способностью к растяжению благодаря наличию в них глубоких продольных складок слизистой оболочки. В подслизистой основе нижней части мочеточников располагаются мелкие альвеолярно-трубчатые железы, по строению сходные с предстательной железой. Мышечная оболочка, образующая в верхней части мочеточников два, а в нижней части три слоя, состоит из гладкомышечных пучков, охватывающих мочеточник в виде спиралей, идущих сверху вниз. Они являются продолжением мышечной оболочки почечных лоханок и внизу переходят в мышечную оболочку мочевого пузыря, имеющую также спиралевидное строение. Лишь в той части, где мочеточник проходит через стен-

ный слой образует мышечный сфинктер. Наружная оболочка на верхнезадней и частично на боковых поверхностях мочевого пузыря представлена листком брюшины (серозная оболочка), в остальной его части она является адвентициальной.

Стенка мочевого пузыря богато снабжена кровеносными и лимфатическими сосудами. Мочевой пузырь иннервируется как симпатическими и парасимпатическими, так и спинальными (чувствительными) нервами. Кроме того, в мочевом пузыре обнаружено значительное число нервных ганглиев и рассеянных нейронов вегетативной нервной системы. Особенно много нейронов у места впадения в мочевой пузырь мочеточников. В серозной, мышечной и слизистой оболочках мочевого пузыря имеется также большое число рецепторных нервных окончаний.

Глава XXI

ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Половая система — совокупность органов, обеспечивающих репродуктивную функцию; она состоит из гонад, где происходит образование половых клеток, половых гормонов и добавочных органов полового тракта.

В мужском и женском организмах органы половой системы имеют выраженные морфофункциональные особенности, определяющие вторичные половые признаки. В мужском организме гонады представлены *яичками*, а добавочные органы — *семявыносящими путями, семенными пузырьками, предстательной железой* и *половым членом*. В женском организме гонады представлены *яичниками*, а добавочные органы — *маткой, маточными трубами* (яйцеводами), *влагалищем*, а также наружными половыми органами. В женском организме с половой системой тесно связаны *молочные железы*.

Различия между полами предопределяются генетически через половые хромосомы (XY у мужчин и XX у женщин). Существенной особенностью функционирования женской половой системы является цикличность ее деятельности, ее периодичность. При этом выделение половой клетки и изменения интенсивности секреции женских половых гормонов повторяются регулярно, тогда как мужская половая система функционирует непрерывно с момента достижения половой зрелости до старческого увядания.

Развитие. Закладка половой системы в начальных стадиях эмбриогенеза протекает у обоих полов одинаково (индифферентная стадия), притом в тесном контакте с развитием выделительной системы (рис. 325, 326). Закладка гонад становится заметна у 4-недельного зародыша в виде *половых валиков* — утолщений целомического эпителия на поверхностях обеих *первичных почек* (mesonephros). Однако первичные половые клетки у зародышей обоего пола — *гоноциты* в пресомитных стадиях эмбриогенеза появляются раньше (на 3-й неделе) и характеризуются крупными клеточными ядрами, повышенным содержанием гликогена и высокой активностью щелочной фосфатазы в цитоплазме. Вначале они обнаруживаются в стенке желточного мешка, где быстро размножаются, затем в стенке задней киш-

клеток. В тех же половых шнурах, из которых развивается сеть яичка, гоноциты постепенно редуцируются.

Канальцы сети яичка, приближаясь к белочной оболочке *средостения,* сливаются в *выносящие канальцы* (ductuli efferentes), формирующиеся путем перестройки эпителиальной выстилки канальцев первичной почки. Выносящие канальцы яичка, собираясь, переходят далее в *канал придатка* яичка (ductus epididymis), проксимальный отдел которого, многократно извиваясь, образует *придаток семенника* (epididymis), тогда как его дистальная часть становится *семявыносящим протоком* (ductus defferes). Парамезонефральный проток в мужском организме атрофируется и сохраняется только верхний конец и нижний, превращающийся в *предстательную* (мужскую) *маточку* (utriculus prostaticus), располагающуюся у взрослого мужчины в толще предстательной железы у места впадения семявыносящего протока в мочеиспускательный канал. Ген, способствующий редукции парамезонефрального протока, локализован в коротком плече 19-й хромосомы человека и проявляет свою активность на 10—12-й неделе эмбрионального развития. *Предстательная железа* и *семенные пузырьки* развиваются как выросты мочеполового синуса. После 22-й недели гоноциты превращаются в *сперматогонии*, при этом они утрачивают гликоген и высокую активность щелочной фосфатазы.

В онтогенезе эндокринная функция яичка устанавливается раньше, чем генеративная. Мужской половой гормон — тестостерон начинает вырабатывать у зародыша человека ГПД-ген половой детерминации приблизительно с 8—10-й недели внутриутробного периода. В зародышевом яичке еще до начала биосинтеза тестостерона образуются поочередно несколько белковых (пептидных) андрогенов, принадлежащих к ингибинам. Первым на стадии индифферентной гонады появляется гормон, под влиянием которого происходит редукция парамезонефрального протока, и с этого момента индифферентный зачаток половой системы дифференцируется по мужскому типу.

К середине эмбриогенеза, когда в семенных канальцах развивающегося яичка уже дифференцируется эпителиосперматогенный слой, а в просвете в большом количестве скапливаются гоноциты, начинается выработка второго ингибина, который, с одной стороны, угнетает размножение гоноцитов и вызывает их разрушение, а с другой — одновременно ингибирует секрецию ФСГ аденогипофизом. Этот пептид вырабатывается эпителием сети яичка.

Наконец, по мере приближения к пренатальному периоду эмбриогенеза у плода мужского пола появляется ингибин, который, сохраняя способность избирательно угнетать секрецию ФСГ, действует на соответствующие центры гипоталамуса.

Строение. Снаружи большая часть семенника покрыта *серозной оболочкой* — брюшиной, под которой располагается плотная соединительнотканная оболочка, получившая название *белочной* (tunica albuginea) (рис. 327). На заднем крае яичка белочная оболочка утолщается, формируя *средостение* (mediastinum testis), от которого в глубь железы отходят *соединительнотканные перегородки* (septula testis), разделяющие железу на дольки (около 250 долек), в каждой из которых находится 1—4 извитых семенных канальца (tubuli seminiferi convoluti). Каждый семенной каналец имеет диаметр от 150 до 250 мкм и длину от 30 до 70 см. Приближаясь к средостению, канальцы

(300—450 в каждом семеннике), сливаются и становятся прямыми, а в толще средостения соединяются с канальцами *сети семенника*. Из этой сети выходит 10—12 *выносящих канальцев* (ductuli efferens), впадающих в *проток придатка* (ductus epididymis).

Стенку семенного канальца образует *собственная оболочка* (tunica propria), состоящая из *базального слоя* (stratum basale), *миоидного слоя* (stratum myoideum) и *волокнистого слоя* (stratum fibrosum). Внутреннюю выстилку канальца образует эпителиосперматогенный слой (или так называемый сперматогенный эпителий)[1], расположенный на *базальной мембране. Базальный слой* (внутренний волокнистый слой), расположенный между двумя базальными мембранами (сперматогенного эпителия и миоидных клеток), состоит из сети коллагеновых волокон. *Миоидный слой* образован миоидными клетками, содержащими актиновые филаменты. Миоидные клетки обеспечивают ритмические сокращения стенки канальцев. *Наружный волокнистый слой* состоит из двух частей. Непосредственно к миоидному слою примыкает *неклеточный слой,* образованный базальной мембраной миоидных клеток и коллагеновыми волокнами. За ними расположен слой, состоящий из фибробластоподобных клеток, прилежащий к базальной мембране эндотелиоцитов гемокапилляра.

В соединительной ткани между семенными канальцами расположены гемокапилляры и лимфокапилляры, обеспечивающие обмен веществ между кровью и сперматогенным эпителием. Избирательность поступления веществ из крови в сперматогенный эпителий и различия в химическом составе плазмы крови и жидкости из семенных канальцев позволили сформулировать представление о *гематотестикулярном барьере.* Гематотестикулярным барьером называется совокупность структур, располагающихся между просветами капилляров и семенных канальцев (рис.328).

Эпителиосперматогенный слой (epithelium spermatogenicum) имеет две основных популяции клеток: *сперматогенные клетки* (cellulae spermatogenicae), находящиеся на различных стадиях дифференцировки (стволовые клетки, сперматогонии, сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды) и *поддерживающие клетки,* или *сустентоциты* (epitheliocytus sustentans). Обе популяции клеток находятся в тесной морфофункциональной связи.

Поддерживающие клетки (клетки Сертоли) лежат на базальной мембране, имеют пирамидальную форму и достигают своей вершиной просвета извитого семенного канальца. Ядра их имеют неправильную форму с инвагинациями, трехчленное ядрышко (ядрышко и две группы околоядрышкового хроматина). В цитоплазме особенно хорошо развита агранулярная эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи. Встречаются также микротрубочки, микрофиламенты, лизосомы и особые кристаллоидные включения. Обнаруживаются включения липидов, углеводов, липофусцина. На боковых поверхностях сустентоцитов образуются бухтообразные углубления, в которых располагаются дифференцирующиеся сперматогонии, сперматоциты и сперматиды. Между соседними поддерживающими клетками формируются зоны *плотных контактов,* которые подразделяют сперматогенный эпителий на два отдела — наружный базальный и внутренний адлюминальный. В базальном отделе расположены сперматогонии, имеющие максимальный доступ к питатель-

[1] Термин устаревший, так как эпителий не является источником образования сперматогенных клеток.

Стволовые клетки расположены в базальной части канальца изолированно от других сперматогоний. Морфологически в популяции стволовых А-сперматогоний различают светлые и темные клетки (см. рис.329). Для обоих клеток характерно преобладание в ядрах деконденсированного хроматина и расположение ядрышек около ядерной оболочки. Однако в темных клетках типа А степень конденсации хроматина большая, чем в светлых клетках. Темные клетки относят к «резервным» медленно обновляющимся стволовым клеткам, а светлые — к полустволовым быстро обновляющимся клеткам. Для стволовых клеток характерно наличие овальных ядер с диффузно распределенным хроматином, одного или двух ядрышек, большое содержание в цитоплазме рибосом и полисом, малое количество других органелл.

Часть стволовых клеток типа А при делении не завершают цитокинез и остаются соединенными цитоплазматическими мостиками. Появление таких спаренных сперматогоний свидетельствует о начале процессов дифференцировки мужских половых клеток. Дальнейшее деление таких клеток приводит к образованию цепочек или групп сперматогоний, соединенных цитоплазматическими мостиками. Клетки типа В имеют более крупные ядра, хроматин в них не дисперсный, а собран в глыбки.

В следующий период сперматогонии перестают делиться и дифференцируются в *сперматоциты 1-го порядка* (период роста). Синцитиальные группы сперматогоний перемещаются в адлюминальную зону сперматогенного эпителия. В период роста сперматогонии увеличиваются в объеме и вступают в первое деление мейоза *(редукционное деление)*. Профаза первого деления длинная и состоит из 5 стадий: лептотены, зиготены, пахитены, диплотены, диакинеза.

Перед профазой в S-периоде *сперматоцита 1-го порядка* происходит удвоение количества ДНК. Сперматоцит находится на стадии *прелептотены*. В стадии *лептотены* хромосомы становятся видимыми в виде тонких нитей. В стадии *зиготены* гомологичные хромосомы расположены парами (конъюгируют), образуя *биваленты*. Ее значение заключается в том, что между конъюгирующими хромосомами происходит обмен генами. В результате прогрессирующей спирализации пары конъюгирующих хромосом продолжают укорачиваться и одновременно утолщаться — *пахитенная стадия* (от лат. pachys — толстый). Гомологичные хромосомы находятся в тесном контакте по всей своей длине. На этой стадии с помощью электронного микроскопа в сперматоцитах 1-го порядка обнаружены синаптонемные комплексы в местах соприкосновения гомологичных хромосом — парные параллельно расположенные ленты шириной около 60 нм, разделенные светлым промежутком шириной около 100 нм. В светлом промежутке видны срединная электронно-плотная линия и пересекающие его тонкие филаменты. Оба конца комплекса присоединены к ядерной оболочке. У человека на этой стадии формируется 23 синаптонемных комплекса. В *диплотене* гомологичные хромосомы, образующие бивалент, отходят друг от друга, так что становится видна каждая в отдельности, но сохраняют связь в перекрестках хромосом. Одновременно можно видеть, что каждая хромосома состоит из двух хроматид. Дальнейшая спирализация приводит к тому, что пары конъюгирующих хромосом приобретают вид коротких телец разнообразной формы — так называемых *тетрад*. Поскольку каждая тетрада образована двумя конъюгировавшими хромосомами, число тетрад оказывается вдвое меньше, чем исходное число хромосом, т.е. гаплоидным, — у человека 23 тетрады.

В сперматидах около ядра располагаются аппарат Гольджи, центросома и скапливаются мелкие митохондрии. Процесс формирования сперматозоида начинается с образования в зоне аппарата Гольджи уплотненной гранулы — *акробласта,* прилежащего к поверхности ядра. В дальнейшем акробласт, увеличиваясь в размерах, в виде шапочки охватывает ядро, а в середине акробласта дифференцируется уплотненное тельце. Такую структуру называют *акросомой.* Она лежит в том конце трансформирующей сперматиды, который обращен к поддерживающей клетке. Центросома, состоящая из двух центриолей, перемещается в противоположный конец сперматиды. Проксимальная центриоль прилегает к поверхности ядра, а дистальная разделяется на две части. От передней части дистальной центриоли начинает формироваться *жгутик* (flagellum), который затем становится осевой нитью развивающегося сперматозоида. Задняя же половина дистальной центриоли принимает вид колечка. Смещаясь вдоль жгутика, это колечко определяет заднюю границу средней или связывающей части сперматозоида.

Цитоплазма по мере роста хвоста сползает с ядра и сосредоточивается в связующей части. Митохондрии располагаются спиралеобразно между проксимальной центриолью и колечком.

Цитоплазма сперматиды во время ее превращения в спермий сильно редуцируется. В области головки она сохраняется только в виде тонкого слоя, покрывающего акросому; небольшое количество цитоплазмы остается в области связующего отдела и, наконец, она очень тонким слоем покрывает жгутик. Часть цитоплазмы сбрасывается и распадается в просвете семенного канальца либо поглощается поддерживающими клетками. Кроме того, эти клетки вырабатывают жидкость, накапливающуюся в просвете извитого семенного канальца. В эту жидкость попадают, высвобождаясь из верхушек поддерживающих клеток, сформировавшиеся сперматозоиды и вместе с ней уходят в дистальные части канальца.

Процесс сперматогенеза в целом длится у человека около 75 сут, но протекает на протяжении извитого семенного канальца волнообразно. Поэтому на каждом отрезке канальца имеется определенный набор клеток сперматогенного эпителия.

Эпителиосперматогенный слой чрезвычайно чувствителен к повреждающим действиям. При различных интоксикациях, авитаминозах, недостаточности питания и других условиях (особенно при воздействии ионизирующим излучением) сперматогенез ослабляется или даже прекращается, а сперматогенный эпителий атрофируется. Аналогичные деструктивные процессы развиваются при крипторхизме (когда семенники не опускаются в мошонку, оставаясь в брюшной полости), длительном пребывании организма в среде с высокой температурой, лихорадочных состояний и особенно после перевязки или перерезки семявыводящих каналов. Деструктивный процесс при этом поражает в первую очередь формирующиеся сперматозоиды и сперматиды. Последние набухают, нередко сливаются в характерные округлые массы — так называемые семенные шары, плавающие в просвете канальца. Так как нижние слои сперматогенного эпителия (сперматогонии и сперматоциты 1-го порядка) при этом сохраняются более длительно, то восстановление сперматогенеза после прекращения действия повреждающего агента иногда оказывается возможным.

Деструкция, описанная выше, ограничивается только сперматогенным слоем. Поддерживающие клетки в указанных обстоятельствах сохраняются и

даже гипертрофируются, а гландулоциты часто увеличиваются в количестве и образуют большие скопления между запустевающими семенными канальцами.

Эндокринные функции

В рыхлой соединительной ткани между петлями извитых канальцев располагаются *интерстициальные клетки — гландулоциты* (клетки Лейдига), скапливающиеся здесь вокруг кровеносных капилляров (рис.331). Эти клетки сравнительно крупные, округлой или многоугольной формы, с ацидофильной цитоплазмой, вакуолизированной по периферии, содержащей гликопротеидные включения, а также глыбки гликогена и белковые кристаллоиды в виде палочек или лент. С возрастом в цитоплазме интерстициальных клеток начинает откладываться пигмент. Хорошо развитая гладкая эндоплазматическая сеть, многочисленные митохондрии с трубчатыми и везикулезными кристами указывают на способность интерстициальных клеток к выработке стероидных веществ, в данном случае мужского полового гормона.

Семявыносящие пути

Семявыносящие пути составляют систему канальцев (см.рис.327) яичка и его придатков, по которым сперма (сперматозоиды и жидкость) продвигается в мочеиспускательный канал.

Отводящие пути начинаются *прямыми канальцами яичка* (tubuli seminiferi recti), впадающими в сеть яичка (rete testis), располагающуюся в *средостении* (mediastinum). От этой сети отходят 12—15 *извитых выносящих канальцев* (ductuli efferentes testis), которые соединяются с *протоком придатка* (ductus epididymidis) в области *головки придатка*. Этот проток, многократно извиваясь, формирует *тело придатка* и в нижней хвостовой части его переходит в прямой *семявыносящий проток* (ductus deferens), поднимающийся к выходу из мошонки, а затем достигающий предстательной железы, где впадает в *мочеиспускательный канал*.

Все семявыводящие пути построены по общему плану и состоят из *слизистой, мышечной* и *адвентициальной оболочек*. Эпителий, выстилающий эти канальцы, обнаруживает признаки железистой деятельности, особенно выраженной в головке придатка.

В прямых канальцах яичка эпителий образован клетками призматической формы. В канальцах сети семенника в эпителии преобладают кубические и плоские клетки. В эпителии семявыводящих канальцев чередуются группы реснитчатых клеток с железистыми клетками, секретирующими по апокриновому типу.

В придатке яичка эпителий протока становится двухрядным. В его составе находятся высокие призматические клетки, несущие на своих апикальных верхушках стереоцилии, а между базальными частями этих клеток располагаются вставочные клетки. Эпителий протока придатка принимает участие в выработке жидкости, разбавляющей сперму во время прохождения сперматозоидов, а также в образовании гликокаликса — тонкого слоя, которым покрываются сперматозоиды. Удаление гликокаликса при эякуляции приводит к активизации сперматозоидов (капацитация). Одновременно придаток семенника оказывается резервуаром для накапливающейся спермы.

ция спермы. В связи со значительным развитием мышечной оболочки слизистая оболочка семявыносящего протока собирается в продольные складки (см.рис.327). Дистальный конец этого протока ампулообразно расширен. Снаружи семяотводящие пути на всем протяжении покрыты соединительнотканной *адвентициальной оболочкой.*

Ниже места соединения семявыносящего протока и семенных пузырьков начинается *семявыбрасывающий проток* (ductus ejaculatorius). Он проникает через предстательную железу и открывается в *мочеиспускательный канал.* В отличие от семявыносящего протока семявыбрасывающий проток не имеет столь выраженной *мышечной оболочки. Наружная оболочка* его срастается с соединительнотканной стромой простаты.

Васкуляризация. Кровоснабжение семенника обеспечивается через ветвь внутренней семенной артерии, входящей в состав семенного канатика в средостение, где она разветвляется на сеть капилляров, проникающих по соединительнотканным перегородкам внутрь долек и оплетающих петли извитых семенных канальцев. Вокруг этих капилляров скапливаются интерстициальные клетки.

Лимфатические капилляры также образуют сеть между канальцами семенника, а далее образуют выносящие лимфатические сосуды.

Иннервация. Нервные волокна, как симпатические, так и парасимпатические, проникают в семенник вместе с кровеносными сосудами. В паренхиме семенника рассеяны многочисленные чувствительные нервные окончания. Нервные импульсы, поступающие в семенник, способны оказывать некоторое влияние на его генеративную и эндокринную функции, но основная регуляция его деятельности осуществляется гуморальными влияниями гонадотропных гормонов аденогипофиза.

Возрастные изменения. Генеративная функция семенника начинается еще в препубертатном возрасте, но в этот период сперматогенез останавливается в начальных стадиях. Полное завершение сперматогенеза (образование сперматозоидов) наступает лишь после достижения половой зрелости — пубертатного периода. У новорожденного семенные канальцы еще имеют вид сплошных клеточных тяжей, состоящих из поддерживающих клеток и сперматогоний. Такое строение семенные канальцы сохраняют в течение первых 4 лет постнатального периода развития мальчика. Просвет в семенных канальцах появляется лишь к 7—8 годам жизни. В это время количество сперматогоний значительно увеличивается, а около 9 лет среди них появляются одиночные сперматоциты 1-го порядка, что указывает на начало второй стадии сперматогенеза — стадии роста. Между 10 и 15 годами семенные канальцы становятся извитыми: в их просветах обнаруживаются сперматоциты 1-го и 2-го порядка и даже сперматиды, а поддерживающие клетки достигают полной зрелости. К 12—14 годам заметно усиливается рост и развитие выводящих протоков и придатка семенника, что свидетельствует о поступлении в циркуляцию мужского полового гормона в достаточно высокой концентрации. В соответствии с этим в семенниках отмечается большое количество крупных интерстициальных клеток. Возрастная инволюция семенника у мужчин происходит между 50 и 80 годами. Она проявляется в нарастающем ослаблении сперматогенеза, разрастании соединительной ткани. Однако даже в пожилом возрасте в некоторых семенных канальцах сохраняется сперматогенез и их строение остается нормальным.

Предстательная железа

Предстательная железа, или простата, — мышечно-железистый орган, охватывающий верхнюю часть мочеиспускательного канала (уретры), в которую открываются протоки многочисленных простатических желез.

Развитие. У зародыша человека оно начинается на 11—12-й неделе эмбриогенеза, при этом из эпителия уретры в окружающую мезенхиму врастают 5—6 тяжей. В первой половине пренатального эмбриогенеза человека из разрастающихся эпителиальных тяжей развиваются преимущественно альвеолярно-трубчатые простатические железы, а со второй половины преобладает рост гладкой мышечной ткани и соединительнотканных прослоек предстательной железы. Просветы в эпителиальных тяжах появляются в конце предплодного периода развития зародыша. Обособленно от указанных желез из эпителия уретры возникают небольшие железы, располагающиеся между *предстательной маточкой* и *семявыбрасывающим протоком.*

Строение. Предстательная железа — дольчатая железа, покрытая тонкой соединительнотканной капсулой. Ее паренхима состоит из многочисленных отдельных слизистых желез, выводные протоки которых открываются в мочеиспускательный канал. Железы располагаются вокруг мочеиспускательного канала тремя группами: центральная, периферическая и переходная.

Центральная группа состоит из мелких желез в составе слизистой оболочки непосредственно вокруг мочеиспускательного канала. Промежуточная группа в виде кольца залегает в соединительной ткани подслизистой основы.

Периферическая группа состоит из собственно предстательных желез. Она занимает остальную, большую часть органа. Концевые отделы альвеолярно-трубчатых предстательных желез образованы высокими слизистыми экзокриноцитами (exocrinocytus mucosus), между основаниями которых располагаются мелкие вставочные клетки (рис.333). Выводные протоки перед впадением в уретру расширяются в виде ампул неправильной формы, выстланных многорядным призматическим эпителием. Мышечно-эластическую строму железы (stroma myoelasticum) образуют рыхлая волокнистая соединительная ткань и мощные пучки гладких мышечных клеток, радиально расходящиеся от центра предстательной железы и разделяющие ее на дольки. Каждая долька и каждая железа окружены продольными и циркулярными слоями гладких мышечных клеток, которые, сокращаясь, выбрасывают секрет из предстательных желез в момент эякуляции.

В месте впадения семявыносящего канала в мочеиспускательный канал в предстательной железе расположен *семенной бугорок* (colliculus seminalis). С поверхности он выстлан переходным эпителием, а его основу составляют соединительная ткань, богатая эластическими волокнами, и гладкие мышечные клетки. Благодаря наличию многочисленных нервных окончаний семенной бугорок отличается наибольшей чувствительностью. Возбуждение семенного бугорка вызывает его эрекцию, благодаря чему предотвращается попадание эякулята в мочевой пузырь.

Позади семенного бугорка располагается *предстательная маточка* (utriculus prostaticus), открывающаяся на поверхность семенного бугорка.

Функции предстательной железы многообразны. Вырабатываемый простатой секрет, выбрасываемый во время эякуляции, содержит иммуноглобулины, ферменты, витамины, лимонную кислоту, ионы цинка и др. Сек-

Бульбоуретральные железы

Бульбоуретральные железы по своему строению являются альвеолярно-трубчатыми, открывающимися своими протоками в верхней части мочеиспускательного канала. Их концевые отделы и выводные протоки имеют неправильную форму. Концевые трубчато-альвеолярные отделы местами соединяются друг с другом и состоят из слизистых клеток (exocrinocytus mucosus). В расширенных альвеолах этих желез эпителий бывает чаще всего уплощенным, в остальных отделах железы — кубическим или призматическим. Клетки эпителия заполнены капельками мукоида и своеобразными палочковидными включениями. Между концевыми отделами располагаются прослойки рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, содержащей пучки гладких мышечных клеток.

Половой член

Половой член — копулятивный орган. Его основная масса образована тремя *пещеристыми* (кавернозными) *телами,* которые, переполняясь кровью, становятся ригидными и обеспечивают эрекцию. Снаружи пещеристые тела окружены *белочной оболочкой* (tunica albuginea), образованной плотной волокнистой соединительной тканью. Эта ткань изобилует эластическими волокнами и содержит значительное количество гладких мышечных клеток. В середине нижнего кавернозного тела проходит *мочеиспускательный канал,* по которому выделяется сперма. Он разделяется на предстательную часть (pars prostatica), перепончатую часть (pars membranacea) и губчатую часть (pars spongiosa).

Мочеиспускательный канал имеет хорошо выраженную *слизистую* оболочку. Ее эпителий в предстательной железе переходный, в мембранозной части — многорядный призматический, а начиная с области ладьевидной ямки в губчатой части эпителий уретры становится многослойным плоским и обнаруживает признаки ороговения. В многорядном эпителии встречаются многочисленные бокаловидные и немногочисленные эндокринные клетки. Под эпителием располагается собственная пластинка слизистой оболочки, богатая эластическими волокнами. В рыхлой волокнистой ткани этого слоя проходит сеть венозных сосудов, имеющая связь с полостями кавернозного тела уретры. В слизистой оболочке мочеиспускательного канала располагаются мелкие слизистые железы. В подслизистой основе имеется сеть широких венозных сосудов.

Мышечная оболочка мочеиспускательного канала хорошо развита в его простатической части, где она состоит из внутреннего продольного и наружного циркулярного слоев гладких миоцитов. При переходе перепончатой части мочеиспускательного канала в его пещеристую часть мышечные слои постепенно истончаются и сохраняются только одиночные пучки мышечных клеток.

Основа головки полового члена состоит из плотной волокнистой соединительной ткани, в которой заложена сеть анастомозирующих вен, переполняющихся кровью во время эрекции. В толстой стенке их располагаются продольные и циркулярно расположенные пучки гладких мышечных клеток. Кожа, покрывающая головку полового члена, тонкая. В ней расположены сальные (препуциальные) железы (gll. sebacea preputiales).

Васкуляризация. Артерии, приносящие кровь к кавернозным телам, имеют толстую мышечную оболочку и широкий просвет. Артерия полового члена, снабжающая его кровью, распадается на несколько крупных ветвей, которые проходят по перегородкам пещеристой ткани. При спокойном состоянии полового члена они спиралевидно закручены и поэтому называются завитыми, или улитковыми (aa. helicinae). Во внутренней оболочке этих артерий имеются утолщения, состоящие из пучков гладких мышечных клеток, а также коллагеновых волокон. Эти утолщения оказываются своего рода клапанами, закрывающими просвет сосуда. Вены тоже отличаются толстой стенкой, хорошо выраженным мышечным слоем во всех оболочках: продольным — во внутренней оболочке, циркулярным — в средней и продольным — в наружной адвентициальной оболочке. Сосудистые полости кавернозных тел, сеть которых находится между артериями и венами, имеют очень тонкие стенки, выстланные эндотелием. Кровь из полостей уходит по небольшим тонкостенным сосудам, впадающим в глубокие вены. Эти сосуды играют роль клапанов или шлюзов, так как во время эрекции стенка вены сокращается и зажимает их просвет, что препятствует оттоку крови из полостей. В сосудистой системе полового члена обнаружены также типичные артериоловенулярные анастомозы.

Иннервация. Симпатические безмиелиновые волокна в половом члене образуют сплетение, иннервирующее пучки гладких мышечных клеток в стенках сосудов и в перегородках между сосудистыми полостями пещеристых тел. В коже полового члена и слизистой оболочке мочеиспускательного канала рассеяны многочисленные рецепторы. Среди них имеются свободные ветвящиеся окончания, залегающие в эпителии головки полового члена и крайней плоти, а также в субэпителиальной ткани.

Особенно многочисленны и разнообразны в тканях полового члена несвободные инкапсулированные окончания. К ним относятся осязательные тельца в сосочковом слое крайней плоти и головке полового члена, генитальные тельца, пластинчатые в глубоких слоях соединительнотканной части полового члена и в белочной оболочке пещеристых тел.

Гормональная регуляция деятельности мужской половой системы

Обе функции гонад (генеративная и гормонообразовательная) активируются аденогипофизарными гонадотропинами — фоллитропином (фолликулостимулирующий гормон) и лютропином (лютеинизирующий гормон). Фоллитропин влияет преимущественно на эпителиосперматогенный слой, герминативную функцию семенника, а функции гландулоцитов регулируются лютропином. Однако в действительности взаимодействия гонадотропинов более сложны. Доказано, что регуляция герминативной функции семенника осуществляется совместным влиянием фоллитропина и лютропина. Пептидные ингибины угнетают фолликулостимулирующую функцию гипофиза (по механизму отрицательной обратной связи), что приводит к ослаблению влияния, оказываемого на семенники фоллитропином, но не препятствует действию на него лютропина. Тем самым ингибин регулирует взаимодействие обоих аденогипофизарных гонадотропинов, проявляющееся в регуляции ими деятельности семенника (рис.335).

Яичники

Яичники (парный орган) выполняют генеративную (образование женских половых клеток) и эндокринную (выработка половых гормонов) функции.

Развитие. Дифференцировка яичника наступает к 6-й неделе эмбриогенеза.

В эмбриогенезе яичников усиленное развитие мезенхимы происходит в основании тел первичных почек, при этом редуцируются свободные концы половых шнуров и почечные канальцы, а мезонефральные протоки атрофируются, тогда как парамезонефральные протоки (мюллеровы) становятся *маточными трубами,* концы которых расширяются в воронки, охватывающие яичники. Нижние части парамезонефральных протоков, сливаясь, дают начало *матке* и *влагалищу.*

К началу 7-й недели начинается отделение яичника от мезонефроса и формирование сосудистой ножки яичника — *мезоварий* (mesovarium). У 7—8-недельных эмбрионов яичник представлен *корковым веществом,* а *мозговое вещество* развивается позже. *Корковое вещество* формируется при врастании половых шнуров от поверхности эпителия полового валика. Между половыми шнурами постепенно прорастает мезенхима, расчленяющая их на отдельные островки. В результате активного размножения овогоний в эмбриогенезе, особенно на 3—4-м месяце развития, количество половых клеток прогрессивно увеличивается. Около половины овогоний с 3-го месяца развития начинает дифференцироваться в овоцит первого порядка (период малого роста), находящийся в профазе мейоза. На этой стадии клетка сохраняется до периода полового созревания, когда происходит завершение всех фаз мейоза (период большого роста). К моменту рождения число овогоний прогрессивно уменьшается и составляет около 4—5 %, большая часть клеток подвергается атрезии (см. с. 463), основные клетки представляют собой вступившие в период роста овоциты 1-го порядка. Общее число половых клеток к моменту рождения составляет около 300 000—400 000. У новорожденной девочки еще продолжается процесс врастания половых шнуров от поверхностного эпителия, который прекращается к концу первого года жизни (после формирования соединительнотканной оболочки яичников). Мозговое вещество развивается из первичной почки (разрастающейся мезенхимы и кровеносных сосудов мезоварий). Эндокринная функция яичников начинает проявляться при достижении женским организмом половой зрелости. Первичный малый рост фолликулов не зависит от гормонов гипофиза, большой рост стимулируется ФСГ аденогипофиза.

Яичник взрослой женщины. С поверхности орган окружен *белочной оболочкой* (tunica albuginea), образованной плотной волокнистой соединительной тканью, покрытой *мезотелием* (рис.336). Свободная поверхность мезотелия снабжена микроворсинками. В цитоплазме определяются умеренно развитая гранулярная эндоплазматическая сеть, митохондрии и другие органеллы. Под белочной оболочкой располагается *корковое вещество,* а глубже — *мозговое вещество.*

Корковое вещество (cortex ovarii) образовано так называемыми фолликулами различной степени зрелости, расположенными в соединительнотканной строме. *Примордиальные фолликулы* состоят из овоцита в диплотене профазы мейоза, окруженного одним слоем плоских клеток фоллику-

лярного эпителия и базальной мембраной (см. рис.336). Ядра клеток удлиненные, с инвагинациями. По мере роста фолликулов увеличивается размер самой половой клетки. Вокруг цитолеммы появляется вторичная, *блестящая зона,* снаружи от которой располагаются в 1—2 слоя кубические фолликулярные клетки на базальной мембране. В цитоплазме этих клеток на стороне, обращенной к овоциту, хорошо развиты аппарат Гольджи с секреторными включениями, рибосомы и полирибосомы. На поверхности клеток видны два вида микроворсинок: одни проникают в блестящую зону, а другие обеспечивают контакт между фолликулоцитами. Подобные микроворсинки имеются и на цитолемме овоцита. В период деления созревания микроворсинки укорачиваются и даже исчезают. Такие фолликулы, состоящие из растущего овоцита, формирующейся блестящей зоны и слоя кубического фолликулярного эпителия, называются *первичными фолликулами* (рис. 337).

Характерной особенностью этих фолликулов является образование блестящей зоны, которая состоит из мукопротеинов и гликозаминогликанов, секретируемых как овоцитом, так и фолликулярным эпителием. В неокрашенном виде она выглядит прозрачной, блестящей, поэтому и получила свое название zona pellucida. По мере увеличения растущего фолликула окружающая его соединительная ткань уплотняется, давая начало внешней *оболочке фолликула* (theca folliculi).

Дальнейший рост фолликула обусловлен разрастанием однослойного фолликулярного эпителия и превращением его в многослойный эпителий, секретирующий *фолликулярную жидкость* (liquor folliculi), которая накапливается в формирующейся полости фолликула и содержит стероидные гормоны (эстрогены). При этом овоцит с окружающими его вторичной оболочкой и фолликулярными клетками в виде *яйценосного бугорка* (cumulus oophorus) смещается к одному полюсу фолликула. В дальнейшем в наружную оболочку врастают многочисленные кровеносные капилляры и она дифференцируется на два слоя — внутренний и наружный. Во *внутренней теке* (theca interna) вокруг разветвляющихся капилляров располагаются многочисленные интерстициальные клетки, соответствующие интерстициальным клеткам семенника (гландулоцитам). *Наружная тека* (theca folliculi externa) образована плотной соединительной тканью.

Такие фолликулы называются *вторичными* (folliculus secundorius). Овоцит в этом фолликуле уже не увеличивается в объеме, хотя сами фолликулы за счет накопления в их полостях фолликулярной жидкости резко увеличиваются. При этом овоцит с окружающим его слоем фолликулярных клеток, который называется *лучистым венцом* (corona radiata), оттесняется к верхнему полюсу растущего фолликула. Зрелый фолликул, достигший своего максимального развития и включающий полость, заполненную фолликулярной жидкостью, называется *третичным,* или *пузырчатым фолликулом* (folliculus ovaricus tertiarius). Клетки лучистого венца, непосредственно окружающие растущий овоцит, имеют длинные ветвистые отростки, проникающие через блестящую зону и достигающие поверхности овоцита. По этим отросткам к овоциту от фолликулярных клеток поступают питательные вещества, из которых в цитоплазме синтезируются липопротеиды желтка, а также другие вещества.

Пузырчатый фолликул достигает такого размера, что выпячивает поверхность яичника, причем яйценосный бугорок с овоцитом оказывается в выступающей части пузырька. Дальнейшее увеличение объема пузырька,

переполненного фолликулярной жидкостью, приводит к растягиванию и истончению как его наружной оболочки, так и белочной оболочки яичника в месте прилегания этого пузырька с последующим разрывом и *овуляцией.*

Между фолликулами встречаются *атретические тела* (corpus atreticum). Они формируются из прекративших свое развитие на разных стадиях фолликулов (см. рис. 336, рис. 337, Д).

Мозговое вещество (medulla ovarii) состоит из соединительной ткани, в которой проходят магистральные кровеносные сосуды и нервы, эпителиальные тяжи — остатки канальцев первичной почки.

Генеративная функция. Овогенез

Овогенез отличается от сперматогенеза рядом особенностей и проходит в три стадии. Так, первая стадия — период размножения оогониев — осуществляется в период внутриутробного развития, а у некоторых видов млекопитающих и в первые месяцы постнатальной жизни, когда в яичнике зародыша происходит деление оогониев и формирование первичных фолликулов (рис.338). Вторая стадия — период роста — протекает в функционирующем яичнике и состоит в превращении овоцита 1-го порядка первичного фолликула в овоцит 1-го порядка в зрелом фолликуле. В ядре растущего овоцита происходят конъюгация хромосом и образование тетрад, а в их цитоплазме накапливаются желточные включения. Третья стадия — период созревания — заканчивается образованием овоцита 2-го порядка и завершается выходом его из яичника в результате овуляции. Период созревания, как и во время сперматогенеза, включает два деления, причем второе следует за первым без интеркинеза, что приводит к уменьшению (редукции) числа хромосом вдвое, и набор их становится гаплоидным. При первом делении созревания овоцит 1-го порядка делится, в результате чего образуются овоцит 2-го порядка и небольшое редукционное тельце. Овоцит 2-го порядка получает почти всю массу накопленного желтка и поэтому остается столь же крупным по объему, как и овоцит 1-го порядка. Редукционное же тельце представляет собой мелкую клетку с небольшим количеством цитоплазмы, получающую по одной диаде от каждой тетрады ядра овоцита 1-го порядка. При втором делении созревания в результате деления овоцита 2-го порядка образуются одна яйцеклетка и второе редукционное тельце. Первое редукционное тельце иногда тоже делится на две одинаковые мелкие клетки. В результате этих преобразований овоцита 1-го порядка образуются одна яйцеклетка и три редукционных тельца. Четвертая стадия — формирование — в овогенезе отсутствует.

Гоноциты, мигрирующие из первичной эктодермы через энтодерму желточного мешка в половые валики, трансформируются при половой дифференцировке гонад в *оогонии* в яичниках. По мере прохождения периода размножения, после многократного деления митозом оогонии (см. рис.337) вступают в следующий этап дифференцировки половой клетки — *ооцит 1-го порядка,* в котором происходят важные биологические явления, специфические для половых клеток — конъюгация гомологических родительских хромосом и кроссинговер — обмен участками между хромосомами. Эти процессы происходят в ооцитах 1-го порядка, находящихся в профазе I деления мейоза. В отличие от сперматогенеза прохождение ооцитами 1-го по-

Овуляция. Наступление овуляции — разрыв фолликула и выброс овоцита 2-го порядка в брюшную полость — вызывается действием лютеинизирующего гормона (лютропин), когда выделение его гипофизом резко увеличивается. В предовуляторной стадии происходит выраженная гиперемия яичника, повышение проницаемости гематофолликулярного барьера с последующим развитием интерстициального отека, инфильтрацией стенки фолликула сегментоядерными лейкоцитами. Объем фолликула и давление в нем быстро возрастают, стенка его резко истончается. В нервных волокнах и терминалях обнаруживается в этот период наивысшая концентрация катехоламинов. Известную роль в овуляции может играть окситоцин. Перед наступлением овуляции секреция окситоцина увеличивается в ответ на раздражение нервных окончаний (располагающихся во внутренней оболочке), обусловленное повышением внутрифолликулярного давления. Кроме того, истончению и разрыхлению фолликула способствуют протеолитические ферменты, а также взаимодействие гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы, находящихся в его оболочке.

Овоцит 2-го порядка, окруженный фолликулярным эпителием, из брюшной полости попадает в воронку и далее в просвет маточной трубы. Здесь быстро происходит второе деление созревания и образуется зрелая яйцеклетка, готовая к оплодотворению.

Желтое тело (corpus luteum). Под влиянием избытка лютеинизирующего гормона, вызвавшего овуляцию, элементы стенки лопнувшего зрелого пузырька претерпевают изменения, приводящие к формированию *желтого тела* — временной добавочной эндокринной железы в составе яичника. При этом в полость запустевшего пузырька изливается кровь из сосудов внутренней оболочки, целость которых нарушается в момент овуляции. Сгусток крови быстро замещается соединительной тканью в центре развивающегося желтого тела. В развитии желтого тела различаются 4 стадии. В первой стадии — пролиферации и васкуляризации — происходит размножение эпителиоцитов бывшего зернистого слоя и между ними интенсивно врастают капилляры из внутренней оболочки. Затем наступает вторая стадия — железистого метаморфоза, когда клетки фолликулярного эпителия сильно гипертрофируются и в них накапливается желтый пигмент (лютеин), принадлежащий к группе липохромов. Такие клетки называются *лютеиновыми* (luteocyti). Объем новообразующегося желтого тела быстро увеличивается, и оно приобретает желтый цвет, хорошо различимый при жизни. С этого момента желтое тело начинает продуцировать свой гормон — *прогестерон,* переходя таким образом в третью стадию — расцвета. Продолжительность этой стадии различна. Если оплодотворения не произошло, период расцвета желтого тела ограничивается 12—14 днями. В этом случае оно называется *менструальным желтым телом* (corpus luteum menstruationis). Более длительно желтое тело сохраняется, если наступила беременность — *желтое тело беременности* (corpus luteum graviditationis).

Разница между желтым телом беременности и менструальным ограничивается только длительностью периода расцвета и размерами (1,5—2 см в диаметре у менструального и более 5 см в диаметре у желтого тела беременности). После прекращения функционирования как желтое тело беременности, так и менструальное претерпевают инволюцию (стадию обратного развития). Железистые клетки атрофируются, а соединительная ткань центрального рубца разрастается. В результате на месте бывшего жел-

того тела формируется белое тело (corpus albicans) — соединительнотканный рубец. Оно сохраняется в яичнике на протяжении несколько лет, но затем рассасывается.

Атрезия. Значительное число фолликулов не достигает стадии зрелости, а претерпевает атрезию — своеобразную перестройку деструктивного характера. Атрезия овоцитов начинается с лизиса органелл, кортикальных гранул и сморщивания ядра. При этом блестящая зона утрачивает свою шаровидную форму и становится складчатой, утолщается и гиалинизируется. Одновременно атрофируются и клетки зернистого слоя, а интерстициальные клетки оболочки при этом не только не погибают, но, наоборот, усиленно размножаются и, гипертрофируясь, начинают напоминать по форме и виду лютеиновые клетки желтого тела, находящиеся в расцвете. Так возникает *атретическое тело* (corpus atreticum), внешне несколько напоминающее желтое тело, но отличающееся от последнего наличием в центре блестящей зоны овоцита (см. рис.337, Д).

В ходе дальнейшей инволюции атретических тел на их месте остаются скопления интерстициальных клеток.

Обильная иннервация атретических тел, а также увеличение содержания рибонуклеопротеидов и липидов в гипертрофирующихся интерстициальных клетках и возрастание активности ряда ферментов в них свидетельствуют о повышении метаболизма и высокой функциональной активности атрезирующихся фолликулов. Так как интерстициальные клетки участвуют в выработке овариальных гормонов, следует допустить, что атрезия, результатом которой является увеличение количества этих клеток, необходима для гормонообразования в яичнике женщины.

Эндокринные функции

В то время как яичко на протяжении своей активной деятельности непрерывно вырабатывает половой гормон, для яичника характерна циклическая (поочередная) продукция эстрогенов и гормона желтого тела — прогестерона.

Эстрогены (эстрадиол, эстрон и эстриол) обнаруживаются в жидкости, накапливающейся в полостях растущих и зрелых фолликулов. Поэтому эти гормоны ранее именовались фолликулярными, или фолликулинами. Яичник начинает интенсивно продуцировать эстрогены при достижении женским организмом половой зрелости, когда устанавливаются половые циклы, которые у низших млекопитающих проявляются регулярным наступлением течки (oestrus) — выделением пахучей слизи из влагалища. Поэтому гормоны, под влиянием которых наступает течка, получили название *эстрогенов*.

Возрастное затухание деятельности яичников приводит к прекращению половых циклов.

Васкуляризация. Для яичника характерны спиралевидный ход артерий и вен и их обильное ветвление. Распределение сосудов в яичнике претерпевает изменения в связи с циклом фолликулов. В период роста первичных фолликулов в развивающейся внутренней оболочке формируется сосудистое сплетение, сложность которого возрастает ко времени овуляции и формирования желтого тела. В последующем по мере обратного развития желтого тела сосудистое сплетение редуцируется. Вены во всех частях яичника свя-

нию к сосудистому слою. Такое расположение мышечных пучков имеет определенное значение в регуляции интенсивности циркуляции крови в течение менструального цикла.

Между пучками мышечных клеток имеются прослойки соединительной ткани, изобилующей эластическими волокнами. Гладкие мышечные клетки миометрия длиной около 50 мкм во время беременности сильно гипертрофируются, достигая иногда в длину 500 мкм. Они слегка ветвятся и соединяются отростками в сеть.

Периметрий покрывает большую часть поверхности матки. Не покрыты брюшиной лишь передняя и боковые поверхности надвлагалищной части шейки матки. В формировании периметрия принимают участие мезотелий, лежащий на поверхности органа, и рыхлая соединительная волокнистая ткань, составляющие прослойку, примыкающую к мышечной оболочке матки. Однако не во всех местах эта прослойка одинакова. Вокруг шейки матки, особенно с боков и спереди, находится большое скопление жировой ткани, которое получило название *параметрия*. В других участках матки эта часть периметрия образована относительно тонким слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Слизистая оболочка шейки матки покрыта, как и влагалище, многослойным плоским эпителием. Канал шейки выстлан призматическим эпителием, который секретирует слизь. Однако наибольшее количество секрета вырабатывается многочисленными сравнительно крупными разветвленными железами, располагающимися в строме складок слизистой оболочки. Мышечная оболочка шейки представлена мощным циркулярным слоем гладких мышечных клеток, составляющим так называемый сфинктер матки, при сокращении которого выжимается слизь из шеечных желез. При расслаблении этого мышечного кольца возникает лишь своего рода аспирация (всасывание), способствующая втягиванию в матку спермы, попавшей во влагалище.

Васкуляризация. Система кровоснабжения матки хорошо развита. Артерии, несущие кровь к миометрию и эндометрию, в циркулярном слое миометрия спиралевидно закручиваются, что способствует их автоматическому сжатию при сокращении матки. Особенно важное значение эта особенность приобретает во время родов, так как предотвращается возможность сильного маточного кровотечения в связи с отделением плаценты. Входя в эндометрий, приносящие артерии дают начало мелким артериям двух видов, одни из них, прямые, не выходят за пределы базального слоя эндометрия, другие же, спиральные, снабжают кровью функциональный слой.

Лимфатические сосуды в эндометрии образуют глубокую сеть, которая через лимфатические сосуды миометрия соединяется с наружной сетью, располагающейся в периметрии.

Иннервация. Матка получает нервные волокна, преимущественно симпатические, от подчревного сплетения. На поверхности матки в периметрии эти симпатические волокна образуют хорошо развитое маточное сплетение. От этого поверхностного сплетения отходят веточки, снабжающие миометрий и проникающие в эндометрий. Около шейки матки в окружающей клетчатке располагается группа крупных ганглиев, в которых, кроме симпатических нервных клеток, имеются хромаффинные клетки. В толще миометрия ганглионарные клетки отсутствуют. В последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что матка иннервируется как симпати-

ют поверхностную и глубокую сети. Собственная пластинка часто инфильтрируется лимфоцитами, иногда в ней встречаются единичные лимфатические узелки. Подслизистая основа во влагалище не выражена и собственная пластинка слизистой оболочки непосредственно переходит в прослойки соединительной ткани в мышечной оболочке, которая в основном состоит из продольно идущих пучков гладких мышечных клеток, между пучками которых в средней части мышечной оболочки имеется небольшое количество циркулярно расположенных мышечных элементов.

Адвентициальная оболочка влагалища состоит из рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, связывающей влагалище с соседними органами. В этой оболочке располагается венозное сплетение.

Половой цикл. Овариально-менструальный цикл

Циклическая деятельность женской половой системы (яичники, маточные трубы, матка, влагалище), т.е. последовательные изменения ее функции и структуры — овариально-менструальный цикл регулярно повторяется в одном и том же порядке. У женщин и самок человекообразных обезьян половые циклы характеризуются регулярными маточными кровотечениями (менструациями).

У большинства женщин, достигших половой зрелости, менструации повторяются регулярно через 28 дней. В овариально-менструальном цикле различают три периода или фазы: менструальный *(фаза десквамации эндометрия)*, которым заканчивается предыдущий менструальный цикл, постменструальный период *(фаза пролиферации эндометрия)* и, наконец, предменструальный период (функциональная фаза, или *фаза секреции),* во время которого происходит подготовка эндометрия к возможной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, если наступило оплодотворение.

Менструальный период. Начало менструальной фазы определяется резким изменением кровоснабжения эндометрия. На протяжении предыдущей предменструальной (функциональной) фазы под влиянием прогестерона, интенсивно секретируемого желтым телом, вступившим в этот период в стадию расцвета, кровеносные сосуды эндометрия достигают максимального развития. Прямые артерии дают начало капиллярам, питающим базальный слой эндометрия, а спиралевидные артерии, разрастающиеся в этой фазе, закручиваются в клубочки и образуют густую сеть капилляров, ветвящихся в функциональном слое эндометрия. По мере того как к концу предменструального периода желтое тело в яичнике начинает атрофироваться (вступает в стадию обратного развития), прекращается поступление прогестерона в циркуляцию. Вследствие этого начинаются спазмы спиралевидных артерий, результатом чего оказывается значительное уменьшение притока крови к эндометрию (ишемическая фаза) и в нем развивается гипоксия, а в сосудах возникают тромбы. Стенки сосудов теряют эластичность и становятся ломкими. На прямые артерии указанные изменения не распространяются, и базальный слой эндометрия продолжает снабжаться кровью.

В функциональном слое эндометрия вследствие ишемии начинаются некротические изменения. После длительного спазма спиралевидные артерии вновь расширяются и приток крови к эндометрию увеличивается. Но

Как уже упоминалось, рост эндометрия стимулируется эстрогенами, которые продуцируются растущими фолликулами. Следовательно, во время постменструального периода в яичнике происходит рост очередного фолликула, который достигает стадии зрелого (третичного, или пузырчатого) к 14-му дню цикла.

Предменструальный период. В конце постменструального периода в яичнике наступает овуляция, а на месте лопнувшего пузырчатого фолликула образуется желтое тело, вырабатывающее прогестерон, который активирует маточные железы, начинающие секретировать. Они увеличиваются в размерах, становятся извитыми и часто разветвляются. Их клетки набухают, а просветы желез заполняются выделяемым секретом. В цитоплазме появляются вакуоли, содержащие гликоген и гликопротеиды, — сначала в базальной части, а затем смещающиеся к апикальному краю. Слизь, обильно выделяемая железами, становится густой. В участках эпителия, выстилающего полость матки между устьями маточных желез, клетки приобретают призматическую форму, а на верхушках многих из них развиваются реснички. Толщина эндометрия увеличивается по сравнению с предыдущим постменструальным периодом, что обусловливается гиперемией и накоплением отечной жидкости в собственной пластинке. В клетках соединительнотканной стромы тоже откладываются глыбки гликогена и капельки липидов. Некоторые из этих клеток дифференцируются в *децидуальные* (см. «Плацента» в *главе* V).

Если произошло оплодотворение, то эндометрий участвует в формировании плаценты. Если же оплодотворение не состоялось, то функциональный слой эндометрия разрушается и отторгается при очередной менструации.

Циклические изменения влагалища. С началом пролиферации эндометрия (на 4—5-й день после окончания менструации), т.е. в постменструальном периоде, во влагалище заметно набухают эпителиальные клетки. На 7—8-й день в этом эпителии дифференцируется промежуточный слой уплотненных клеток, а к 12—14-му дню цикла (к концу постменструального периода) в базальном слое эпителия клетки сильно набухают и увеличиваются в объеме. В верхнем (функциональном) слое влагалищного эпителия клетки разрыхляются и в них накапливаются глыбки кератогиалина. Однако процесс кератинизации не доходит до полного ороговения.

В предменструальном периоде деформированные уплотненные клетки функционального слоя влагалищного эпителия продолжают отторгаться, а клетки базального слоя уплотняются.

Состояние эпителия влагалища зависит от уровня овариальных гормонов в крови, поэтому по картине мазка, полученного с поверхности влагалища, можно судить о фазе менструального цикла и о его нарушениях.

Во влагалищных мазках содержатся слущенные эпителиоциты, могут быть клетки крови — лейкоциты и эритроциты. Среди эпителиоцитов различают клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки, — базофильные, ацидофильные и промежуточные. Соотношение числа вышеуказанных клеток варьирует в зависимости от фазы овариально-менструального цикла. В ранней, пролиферативной фазе (7-й день цикла), преобладают поверхностные *базофильные эпителиоциты,* в овуляторной фазе (11—14-й день цикла) преобладают поверхностные *ацидофильные эпителиоциты,* в лютеиновой фазе (21-й день цикла) увеличивается содержание *промежуточных эпителиоцитов* с крупными ядрами и лейкоцитов; в менструальной фазе значительно возрастает число клеток крови — *лейкоцитов и эритроцитов* (рис.345).

атрофия эндометрия быстро прогрессирует, особенно в функциональном слое. Параллельно в миометрии развивается атрофия мышечных клеток, сопровождающаяся гиперплазией соединительной ткани. В связи с этим размеры и масса матки, претерпевающей возрастную инволюцию, значительно уменьшаются. Наступление климактерического периода характеризуется уменьшением размеров органа и количества миоцитов в нем, а в кровеносных сосудах возникают склеротические изменения. Это является следствием снижения гормонообразования в яичниках.

Яичники. В первые годы жизни размеры яичников у девочки увеличиваются преимущественно за счет роста мозговой части. Атрезия фолликулов, прогрессирующая в детском возрасте, сопровождается разрастанием соединительной ткани, а после 30 лет разрастание соединительной ткани захватывает и корковое вещество яичника.

Затухание менструального цикла в климактерическом периоде характеризуется уменьшением размеров яичников и исчезновением фолликулов в них, склеротическими изменениями их кровеносных сосудов. Вследствие недостаточной продукции лютропина овуляции и образования желтых тел не происходит и поэтому овариально-менструальные циклы сначала становятся ановуляторными, а затем прекращаются и наступает менопауза.

Влагалище. Морфогенетические и гистогенетические процессы, приводящие к формированию основных структурных элементов органа, завершаются к периоду полового созревания.

После наступления климактерического периода влагалище претерпевает атрофические изменения, его просвет суживается, складки слизистой оболочки сглаживаются, количество влагалищной слизи уменьшается. Слизистая оболочка редуцируется до 4—5 слоев клеток, не содержащих гликогена. Эти изменения создают условия для развития инфекции (сенильный вагинит).

Гормональная регуляция деятельности женской половой системы

Как упоминалось, фолликулы начинают расти еще в яичниках зародыша. Первичный рост фолликулов («малый рост») в яичниках зародыша не зависит от гормонов гипофиза и приводит к возникновению фолликулов с небольшой полостью. Для дальнейшего роста («большого роста») фолликулов необходимо стимулирующее влияние аденогипофизарного фоллитропина на выработку клетками фолликулярного эпителия (zona granulosa) эстрогенов и добавочное влияние небольших количеств лютропина, который активирует интерстициальные клетки (theca interna). К окончанию роста фолликула возрастающее содержание лютропина в крови вызывает овуляцию и образование желтого тела. Фаза же расцвета желтого тела, в течение которой оно продуцирует и секретирует прогестерон, усиливается и удлиняется благодаря добавочному влиянию аденогипофизарного пролактина. Местом приложения прогестерона является слизистая оболочка матки, которая под его влиянием подготавливается к восприятию оплодотворенной яйцевой клетки (зиготы). В то же время прогестерон ингибирует рост новых фолликулов. Наряду с выработкой прогестерона в желтом теле сохраняется в слабой степени выработка эстрогенов. Поэтому в конце фазы расцвета желтого тела вновь отмечается поступление небольших количеств эстрогенов в циркуляцию.

Наконец, в фолликулярной жидкости растущих фолликулов и зрелых (пузырчатых) фолликулов наряду с эстрогенами обнаруживается еще и белковый гормон гонадокринин (по-видимому, идентичный ингибину семенников), который угнетает рост овоцитов и их созревание. Гонадокринин, как и эстрогены, вырабатывается клетками зернистого слоя. Предполагается, что гонадокринин, действуя непосредственно на другие фолликулы, вызывает в них гибель овоцита и дальнейшую атрезию этого фолликула. Атрезию следует рассматривать как предотвращение образования избыточного количества яйцеклеток (т.е. суперовуляции). Если же овуляция зрелого фолликула по каким-либо причинам не наступит, то выработанный в нем гонадокринин обеспечит его атрезию и ликвидацию.

Половая дифференцировка гипоталамуса. Непрерывность мужской половой функции и цикличность женской связаны с особенностями секреции лютропина гипофизом. В мужском организме как фоллитропин, так и лютропин секретируются одновременно и равномерно. Цикличность же женской половой функции обусловливается тем, что выделение лютропина из гипофиза в циркуляцию происходит не равномерно, а периодически, когда гипофиз выбрасывает в кровь повышенное количество этого гормона, достаточное для вызова овуляции и развития желтого тела в яичнике (так называемая овуляционная квота лютропина). Гормонопоэтические функции аденогипофиза регулируются аденогипофизотропными нейрогормонами медиобазального гипоталамуса.

Гипоталамическая регуляция лютеинизирующей функции передней доли гипофиза осуществляется двумя центрами. Один из них («низший» центр), находящийся в туберальных ядрах (аркуатном и вентромедиальном) медиобазального гипоталамуса, активирует переднюю долю гипофиза к непрерывной тонической секреции обоих гонадотропинов. При этом количество выделяемого лютропина обеспечивает лишь секрецию эстрогенов яичниками и тестостерона семенниками, но слишком мало для вызова овуляции и образования желтого тела в яичнике. Другой центр («высший», или «овуляторный») локализуется в преоптической области медиобазального гипоталамуса и модулирует деятельность низшего центра, в результате чего последний активирует гипофиз к массивному выбросу «овуляторной квоты» лютропина.

При отсутствии влияния андрогена преоптический овуляторный центр сохраняет способность периодически возбуждать деятельность «низшего центра», как это свойственно женскому полу. Но у зародыша мужского пола благодаря наличию в его организме мужского полового гормона данный овуляторный центр гипоталамуса маскулинизируется. Критический период, после которого овуляторный центр теряет способность модифицироваться по мужскому типу и окончательно закрепляется в качестве женского, ограничивается у человеческого плода концом внутриутробного периода.

Наружные половые органы

Преддверие влагалища выстлано многослойным плоским эпителием. В преддверие влагалища открываются две *железы преддверия* (бартолиновы железы). По форме эти железы альвеолярно-трубчатые, образованы призматическим эпителием, секретируют слизь. В малых губах покрывающий их многослойный эпителий слегка ороговевает, а базальный слой его пигментирован. Основу малых губ составляет рыхлая волокнистая соединительная ткань, богатая эластическими волокнами и кровеносными сосудами. В ней заложены многочисленные сальные железы.

Большие губы влагалища представляют собой складки кожи с обильными прослойками жировой ткани. В больших губах много сальных и потовых желез.

Клитор по эмбриональному развитию и строению соответствует дорсальной части мужского полового члена. Он состоит из двух эректильных пещеристых тел, заканчивающихся головкой, которая покрыта многослойным плоским эпителием, слегка ороговевающим.

Иннервация. Наружные половые органы, особенно клитор, обильно снабжены различными рецепторами. В эпителии этих органов разветвляются свободные нервные окончания. В соединительнотканных сосочках собственной пластинки их слизистой оболочки находятся осязательные нервные тельца, а в дерме — инкапсулированные генитальные тельца. В больших губах и клиторе встречаются также пластинчатые тельца.

Молочные железы

Молочные железы по своему происхождению представляют видоизменненные кожные потовые железы. Но по своему функциональному значению они относятся к женской репродуктивной системе, так как обеспечивают первоначальное питание ребенка немедленно после рождения, когда прекращается получение им питательных веществ через плацентарную кровь (см. главу V).

Развитие. Молочные железы закладываются у зародыша на 6—7-й неделе в виде двух уплотнений эпидермиса («молочные линии»), тянущихся вдоль туловища. Из этих утолщений формируются так называемые «молочные точки», из которых в подлежащую мезенхиму врастают плотные эпителиальные тяжи. Затем они, разветвляющиеся на своих дистальных концах, формируют зачатки молочных желез.

Закладка желез у мальчиков и девочек происходит одинаково. Несмотря на неполное развитие желез, у новорожденных обнаруживается секреторная деятельность, которая продолжается обычно в течение недели и затем прекращается у мальчиков навсегда, а у девочек железы до наступления половой зрелости находятся в покоящемся состоянии. В течение детского возраста у обоих полов происходит разрастание разветвлений молочных ходов.

С наступлением половой зрелости возникают резкие половые различия в темпах развития молочных желез. У мальчиков образование новых ходов замедляется и затем прекращается. У девочек развитие железистых трубок значительно ускоряется и к началу менструаций на молочных ходах появляются первые концевые отделы. В течение овариально-менструального цикла происходят циклические изменения концевых отделов: в первые дни после менструации они подвергаются обратному развитию, а во второй половине цикла вновь появляются. Однако у девушек молочная железа не достигает окончательного развития, которое наблюдается только при беременности в период лактации.

Строение. У половозрелой женщины каждая молочная железа состоит из 15—20 отдельных железок, разделенных прослойками рыхлой соединительной и жировой ткани. Эти железы по своему строению являются сложными альвеолярными, и их выводные протоки открываются на вершине соска. Выводные протоки переходят в расширенные *молочные синусы* (sinus lactiferi), служащие резервуарами, в которых накапливается молоко, проду-

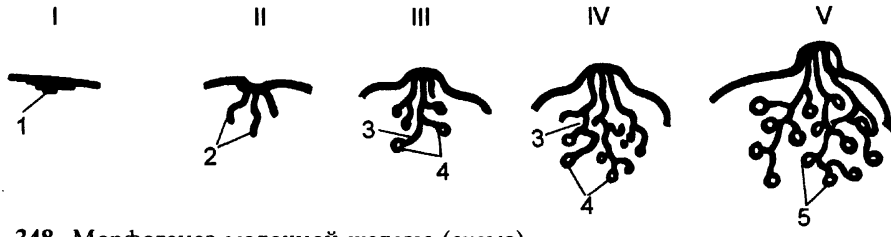


Рис. 348. Морфогенез молочной железы (схема).

I — закладка железы в эмбриогенезе; II — развитие выводных протоков в эмбриогенезе; III — период наступления половой зрелости (начало развития концевых отделов); IV — нелактирующая молочная железа взрослой женщины; V — лактирующая молочная железа; 1 — утолщение эпидермиса («молочная точка»); 2 — эпителиальные тяжи; 3 — формирующиеся выводные протоки; 4 — концевые отделы; 5 — лактирующие концевые отделы.

При выделении синтезированных компонентов молока жировые капли, достигающие больших размеров, перемещаются к апикальной мембране и, облекаясь ею, вытягиваются над краем лактоцита. По мере экструзии жировая капля вместе с окружающей ее частью апикальной мембраны отрывается и попадает в полость альвеолы. В полости альвеолы капельки жира, раздробляясь, превращаются в тонкую эмульсию, к которой примешиваются казеин, лактоза и соль, т.е. формируется молоко, которым заполняется полость альвеолы.

Опорожнению альвеолы и переходу молока в млечные ходы способствует сокращение звездчатых миоэпителиальных клеток.

По окончании периода лактации молочная железа претерпевает инволюцию, однако часть альвеол, образовавшихся во время предыдущей беременности, сохраняется.

Изменения молочных желез половозрелых женщин в течение овариально-менструального цикла. Разрастание концевых отделов отмечается за несколько дней перед овуляцией и продолжается до 20-го дня: с 22—23-го дня пролиферативные процессы прекращаются и альвеолы претерпевают обратное развитие до первых дней менструальной фазы. С 9—10-го дня вновь начинается разрастание ацинусов, но в их клетках нет признаков секреции.

Возрастные изменения. У девочек в период полового созревания начинается интенсивное развитие молочных желез. Из разветвленных железистых трубок дифференцируются секреторные отделы — альвеолы, или ацинусы. В течение полового цикла секреторная активность повышается в период овуляции и снижается во время менструации.

После прекращения образования овариальных гормонов с наступлением климактерического периода или после кастрации молочная железа претерпевает инволюцию.

Регуляция функции молочных желез. В онтогенезе зачатки молочных желез начинают интенсивно развиваться после наступления полового созревания, когда в результате значительного увеличения образования эстрогенов устанавливаются менструальные циклы и форсируется развитие вторичных признаков женского пола. Но полного развития и окончательной дифференцировки молочные железы достигают только во время беременности (рис.348). С момента имплантации зародыша в эндометрий матки в дольках молочной железы разрастаются альвеолярные ходы, на концах которых

формируются альвеолы. Во второй половине беременности в альвеолах начинается секреция молозива. Интенсивная секреция полноценного молока устанавливается в первые дни после рождения ребенка.

Регуляция деятельности функционирующей молочной железы осуществляется двумя основными гормонами — аденогипофизарным пролактином (лактотропный гормон), который стимулирует железистые клетки альвеол *(лактоциты)* к биосинтезу молока, накопляющегося сначала в *млечных ходах* и выбрасываемого оттуда во время лактации под влиянием окситоцина — гипоталамического нонапептидного нейрогормона. В свою очередь секреция пролактина возбуждается тем же гипоталамическим тиролиберином, который активирует тиротропную функцию гипофиза, а угнетается дофамином — нейроамином, образующимся в туберальных ядрах медиобазального гипоталамуса и переносимым с током портальной крови в переднюю долю гипофиза, где этот нейроамин действует прямо на лактотропоциты, блокируя секрецию пролактина.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Агранулоциты 171
Адипоциты 211
Аксонема 72
Аллантоис 125
Альвеолоциты 632
Амелогенины 542
Амнион **122**
Анализ иммунофлюоресцентный, методы 22
Анастомоз(ы) артериоловенулярные 379
— атипичные 385 395
— истинные 394
— полушунты 395
— шунты 394
Анизоцитоз 160
Антигены 440 452 **453** 466
— гистосовместимости **454** 456
— — главный комплекс 456
Антигонадотропин 493
Антитела **22** 163 **453** 467
Апоптоз 92
Аппарат Гольджи 42 **58** 140 171 277 703 721
— калликреин-кининовый 670
— простагландиновый 670
— ренин-ангиотензиновый 669
— юкстагломерулярный 669
Артерии 380
— типа мышечного 382
— — мышечно-эластического 384
— — эластического 380
Астроциты **280**
— волокнистые 280
— протоплазматические 280
Аутофагосомы 62
Аутофагоцитоз 63
Ацетилхолин 378
Ациноциты 610
Ацинус 630
— панкреатический 609

Базофилы 170
Барьер гематотестикулярный 680
— гематотимусный 434
— гематофолликулярный 702
— гематоэнцефалический 332
— плацентарный 131
— фильтрационный 664
Бластомеры **104**
Бластула **104**
Бляшки пейеровы см. *Узелки лимфоидные*
Болезни «накопления» 64

Вазопрессин 490 669
Веретена деления 85
— нервномышечные 298
— нервносухожильные 298
Вещество межклеточное 44 **212** 237
— — аморфный компонент 217
— — ткани костной 237
— — хряща 224
— корковое 506 657
— мозговое **434** 448 509 657
— — надпочечников 509
Вкусовая почка 363
Волокна афферентные 564
— безмиелиновые 284
— гиалиновые 157 382
— коллагеновые **157** **213** 384 547
— миелиновые 286
— моховидные 315
— мышечные 262
— нервные 254 259 262 284 323 325
— преганглионарные 324
— Пуркинье 420
— эластические **216** 382
Волосы 652
— смена 654
— строение 652

Гаметы см. *Клетки половые*
Ганглий(и) спинальный **303** 304

— вегетативные 324
— паравертебральные 324
— превертебральные 324
Гаструляция 106 **107** 110
— деламинация 107
— иммиграция 109
— факторы индуктивные 109
Гемоглобин **164**
Гемограмма **179**
Гемопоэз 155 **180** 425
— постэмбриональный 156 **184**
— регуляция 197
— универсальный 184
— эмбриональный 156 **181** 182
Гемопоэтины 426
Гепарин 217
Гепатоциты 605
Гетерохроматин **76**
Гиалоплазма 47
Гипоталамус 312 **479**
— влияние на железы эндокринные периферические 481
— половая дифференцировка 718
Гипофиз **482** 484
Гиса пучок см. *Система сердца проводящая*
Гистамин 169
Гистогенез **112**
— постэмбриональный **184**
— эмбриональный 113 **181**
Гистология, методы исследования 10
— развитие 28 36
Глаз **333**
— аппарат аккомодационный 340
— — вспомогательный 353
— — рецепторный 342
— — светопреломляющий 335
— — слезный 355
— — трабекулярный 339
— строение 335
— — веки 353
— — глазное(ые) яблоко 335
— — — мышцы 353
— — оболочка боуменова 336
— — — десцеметова 338
— — — сосудистая 342
— — — фиброзная 335
— — радужка 340
— — роговица 335
— — сетчатка 342
— — склера 335
— — тело ресничное 341
— — — стекловидное 340
— — хрусталик 339
Гландулоциты **150 685**
Гликоген 597
Гликозаминогликаны **217** 382 569
Гликокаликс 569
Гликопротеины 217
Гликофорины 161
Глиоциты 284 303 310
Глотка, строение **550**
Глюкагон 563 609
Глюкокортикоиды 504
Гонадотропин 133
Гормон(ы) 153 156 **476** 519
— аденокортикотропный 133 **489** 504
— антидиуретический 490 669
— глюкокортикоидные 472 **507**
— лактоген плацентарный 133
— лактотропный 486
— лютеинизирующий 485
— меланоцитостимулирующий 133 489
— половые 485 504
— — мужские 675 **677**
— — женские 696 705
— — — регуляция гормональная женской половой системы 717
— стероидные 504
— тиротропный 485 498
— фолликулостимулирующий 485
Гортань **621**
Гранулоцитопоэз **191**
Гранулоциты 166 193
— ацидофильные 168
— базофильные 170
— нейтрофильные 166
— — палочкоядерные 167
— — сегментоядерные 167
— — юные 167
— эозинофильные 168
Губы, строение **520**

Дентинобласты 542
Десмосома 55
Десны, строение 522
Диафиз, строение 245
Диплосома **70**
Дифферон(ы) костный 234
— хрящевой 224
— эпителия многослойного плоского ороговевающего 147
Дуга рефлекторная **301** 325

Железа(ы) бульбоуретральные **693**
— вилочковая 183 430

— зобная 183 430
— молочные 647 **719** 722
— обонятельные 362
— околоушная 531 **532**
— околощитовидные 502
— пилорические 561
— поджелудочная 482 609
— подчелюстная 531 **534**
— подъязычная **536**
— половые 675
— — мужские 675 677 689 690
— — женские 696 705
— потовые 647
— предстательная 690
— сальные 649
— слезные 355
— тимус см. *Железа вилочковая*
— шишковидная см. *Эпифиз*
— экзокринные 153 154
— эндокринные **476** 494
— — периферические **494**
— — — околощитовидные 502
— — — щитовидная **494**
— — — надпочечники 504
Желтое тело 601 698 **704**
— — строение 701
Желточный мешок 125
Желудок **555**
— железы кардиальные 562
— — пилорические 561
— — собственные 558

Зародыш человека, дифференцировка мезодермы 115 **119**
— — — эктодермы первичной 113 **114**
— — — энтодермы 114 **119**
— — дробление 104
— — имплантация 106 137
— — нейруляция 117
Зигота **100**
— дробление 105
Зубы **538**
— молочные 538
— постоянные 544
— строение 544
— — дентин 545
— — пульпа 547
— — цемент 546
— — эмаль 544

Иммунитет 172 **452** 469
— гуморальный **457** 458
— клеточный **456** 466
— ответ иммунный 466
— роль макрофагов в иммунном ответе 466
Иммунобласты 446
Иммуноглобулины 172 **455** 467
— характеристика 455
Иммуноцитопоэз 196
Иммуноциты **452**
Имплантация **106** 108
Инсулоциты 612
Исследование живых клеток и тканей **17**
— фиксированных клеток и тканей, методы **16**

Кальцитониноциты 498
Капацитация **100**
Капилляры, типы 388 402
Кардиомиоциты **263 416** 418
— переходные 263
— проводящие 263
— секреторные 619
— сократительные 281
Кариотип 83
Кератоциты 147 641
Кислота гамма-аминомасляная 378
— соляная 555 561
Кишка двенадцатиперстная 575
— ободочная 590
— прямая 595
— строение **567** 569 573
— толстая 589
— тонкая 564
Клапаны сердца 412
Клетка(и) адвентициальные 212 391
— базальные 145 365
— базофильные 170 485
— — лейкоциты 170
— — эндокриноциты 485
— бокаловидные 143 145 619
— водители ритма 418
— воспроизведение **80**
— цикл клеточный 81
— ганглионарные 350
— гемопоэтические 425
— гибридные 20
— гладкомышечные 264
— глиальные 316
— гормонпродуцирующие **511**
— Гурмагтига 669
— деление 46 48
— — мейоз 682 699
— — митоз **83** 88
— — — анафаза 86

— — — метафаза 86
— — — профаза 84
— — — телофаза 86
— дендритные 431 445
— децидуальные 132
— железистые 559
— жировые 211 221
— иммунокомпетентные **457**
— интерстициальные 670 675
— исследования методы 10 21
— — — гистохимические 21 24
— — — иммунофлюоресцентного анализа 22
— — — микроскопирование препаратов 11
— — — — — микроскопия световая 11
— — — — — — поляризационная 14
— — — — — — ультрафиолетовая 13
— — — — — — фазово-контрастная 13
— — — — — — электронная 15
— — — фракционирование клеточного содержимого 23
— — — цитоскопические 21
— камбиальные 243 619
— компоненты структурные 47 **75**
— — — включения 73
— — — — гиалоплазма 47
— — — — — органеллы мембранные 48
— — — — — — — комплекс пластинчатый см. *Аппарат Гольджи*
— — — — — — — лизосомы 61
— — — — — — — митохондрии 64
— — — — — — — пероксисомы 64
— — — — — — — плазмолемма 49
— — — — — — немембранные 67
— — — — — — — жгутики 72
— — — — — — — реснички 72
— — — — — — — рибосомы 67
— — — — — — — центр клеточный 70
— — — — — — — цитоскелет 67
— — — цитоплазма 47
— — — — ядро 73
— крови стволовые 156 173 181 **184 459**
— Клара 619
— Купфера 600
— Лангерганса 148 617 **642**
— Лейдига 514 685
— малые интенсивно флюоресцирующие 420
— Меркеля 148 **641**
— мерцательные 145
— миоэпителиальные 268 **533** 536
— мышечные **253** 254 261 263 267 382
— нейросенсорные 334
— нейроэндокринные 477
— нейтрофильные 166
— нервные 273 274 477
— окрашивание витальное 18
— — суправитальное 18
— оплодотворение **100** 137
— палочкоядерные 167
— памяти 446 **456**
— пейсмекерные 263 418
— пигментные 641 653
— плазматического ряда 172 210 448 **467**
— поддерживающие 363 369 370 372 675 **679**
— полиплоидия 87
— полипотентные **184**
— половые **94**
— — женские 97
— — мужские 94
— Пуркинье **420**
— реакция на внешние воздействия 89
— реснитчатые 145 617
— ретикулярные см. *Ретикулярная ткань*
— секреторные 619
— сенсорные 373
— сенсоэпителиальные 370 371
— серомукозные 536
— Сертоли **679**
— сеть цитоплазматическая агранулярная 58
— — — гранулярная 56
— скелетные 224 233 241
— слизистые 145 561
— состав химический, методы исследования **21**
— тучные 154 **209** 217 457 470
— унипотентные 184
— учение о клетке 42
— фоторецепторные 334
— хромаффинные 511
— хрящевые 224
— эндокринные 145 477 511
— эндорепродукция 88
— эозинофильные 168
— эпителии **141**
— юкставаскулярные 663 669
— юкстагломерулярные 669
Кожа, ее производные **637**
— — — железы молочные 647
— — — — потовые 647
— — — — — апокриновые 647
— — — — — эккриновые 647
— — — — сальные 649

— строение 638 647
— — дерма см. *Собственно кожа*
— — пигмент кожный 641
— — собственно кожа 644
— — эпидермис 639
— — — слой базальный 641
— — — — блестящий 643
— — — — зернистый 642
— — — — роговой 643
— — — — шиповатый 642
Коллоид 495
Кольцо Пирогова глоточное 527
Комплекс пластинчатый см. *Аппарат Гольджи*
Комплемент 454
Контакт(ы) межклеточные **52**
— — адгезивный поясок 53
— — десмосомы 53
— — плотный 53
— фокальный 55
— щелевые 55
Конъюнктива 354
Котиледон 131
Крипты 568
Кроветворение 180 184 188
Кровоснабжение гипоталамо-аденогипофизарное **489**
Кровь **156** 163
— изменения возрастные 179
— плазма 156
— резус-фактор 163
— стволовые клетки 173 181 **184**
— функции 156
— элементы форменные 157
— — — агранулоциты 166
— — — — лимфоциты 171 457
— — — — — В-лимфоциты 172
— — — — — Т-лимфоциты 172
— — — — — — киллеры 172
— — — — — — супрессоры 172
— — — — — — хелперы 172
— — — моноциты 173
— — — гранулоциты 166
— — — — базофильные 170
— — — — нейтрофильные 166
— — — — — палочкоядерные 167
— — — — — сегментоядерные 167
— — — — — юные 167
— — — — эозинофильные 168
— — — лейкоциты 166
— — — — зернистые 166
— — — — незернистые 171
— — — плазмоциты 172 210
— — — тромбоциты 173
— — — эритроциты 157

Лабиринт вестибулярный 373
— перепончатый 368 373
— улитковый 368
Лактоген 133
Легкие, кровоснабжение 634
— строение 625
— — дерево бронхиальное **625**
— — отдел респираторный 630
— — плевра 637
Лейкоцит(ы) **166**
— базофильный 170
— зернистые 166
— незернистые 171
— нейтрофильные 167
— — палочкоядерные 167
— — сегментоядерные 167
— — юные 167
— эозинофильные 168
Либерины 481
Лизосомы **61**
— аутофагосомы 62
— вторичные 63
— остаточные тельца 62
— первичные 62
— фаголизосомы 62
Лимфа **180**
— периферическая 180
— промежуточная 180
— центральная 180
Лимфангион 404
Лимфокины 172
Лимфоплазмоциты 172 467
Лимфоцитопоэз 196 442 453
Лимфоциты 453 457
— дифференцировка 457 **459** **462**
— рециркулирующие 475
— памяти 475
Липофусцин **63**

Макроглия 279
Макрофаги 175 **206** **207** 208 426 453 466 470 634
— звездчатые 600
— роль в иммунном ответе 466
— специализированные 470
Макрофагоциты **206**
Макула **373** 374
Матрикс 47 66 **78** 212 664
Мегакариоцитопоэз 175 **195**

Межклеточное(ые) соединение(я), типы **52**
— — — десмосома 53 55
— — — заякоривающие **53** 55
— — — коммуникационные 55
— — — плотное **53** 54
— — — простые 52
— — — синаптические **56**
— — — сложные 52
— — — сцепляющие 53
— — — щелевое 55
Мезенхима **121**
Мейоз 682 699
Меланоциты 147 212 641
Мелатонин 493 563
Мембрана(ы) базальная 370
— Бруха 342
— вестибулярная 368
— внешняя клеточная см. *Плазмолемма*
— митохондриальная 65
— периваскулярные 316
— покровная 370
— фиброзные 219
— фоторецепторная 348
Метаплазия 138
Метахромазия 170
Методы исследования **10**
— анализа изображения 24
— — клеток и тканей живых **16**
— — — — — фиксированных 16
— — количественные 24
— — химического состава и метаболизма **21**
— микроскопирования препаратов **11**
— — — микроскопия интерференционная **14**
— — — — поляризационная 14
— — — — световая 11
— — — — ультрафиолетовая 13
— — — — фазово-контрастная 13
— — — — флюоресцентная 13
— — — — электронная 15
Микроглия 283
Микротрубочки **69**
Микрофибриллы 67 218
Микрофиламенты **67**
Миндалина(ы) глоточная 529
— кольцо лимфоэпителиальное Пирогова 527
— небная 528
— язычная 529
Миосателлитоциты 254 259
Миотубулы 254
Миофибриллы 255
Миофибробласты 205
Миоциты 416
Митоз клетки **83** 85
Митохондрии **64**
Мозг головной **310**
— — кора 316
— — мост 311
— — оболочки 328
— — продолговатый 311
— — промежуточный 312
— — средний 312
— — ствол 310
— — мозжечок 312
— — — строение 314
— — — — миелоархитектоника 323
— костный 425
— — желтый 428
— — красный 425
— спинной 304
— — оболочки 328
— — строение 307
Мозжечок **312**
— строение 314
Моноцитопоэз 196
Моноциты **173**

Надгортанник 622
Надкостница 243
Надпочечники **504**
— вещество корковое 506
— — мозговое 509
Надхрящница 226
Небо мягкое 523
— твердое 522
Нейроглия **279** 284 351
Нейрон(ы) **272** 278 322 327 479
— ассоциативные 273
— афферентные 273 327
— биполярные 273
— веретенообразные 317
— ганглионарные 345
— звездчатые шипиковые 313 317
— зерновидные 313
— корзинчатые 313 322
— мультиполярные 273
— пирамидные 318
— псевдоуниполярные 273
— секреторные 279 479
— униполярные 273
— эфферентные 273
Нейроциты 308
Нейруляция 117

Нерв(ы) зрительный 346
— — центральная ямка 344
— периферические **303**
— строение **306**
Нервные окончания **288**
— — аксо-аксональные 290
— — аксодендритические 290
— — аксосоматические 290
— — рецепторные 295
— — — свободные 296
— — — инкапсулированные 297
— — — — тельца Мейснера 297
— — — — — Фатера — Пачини 297
— — синапсы 290
— — — межнейрональные 291
— — — — химические 291
— — — — электрические 292
— — эффекторные 293
— — — двигательные 293
— — — секреторные 293
Нефрон **658**
— строение тонкое 662
— — петля 665
— — пятно плотное 669
— фильтрационный барьер 663
Ногти, строение **655** 656
Норадреналин 509
Норэпинефроциты 509

Оболочка(и) адвентициальная 515
— амниотическая 124
— белочная 676
— глаза сетчатая 342 345
— — сосудистая 335 342
— — фиброзная 335
— — чувствительная 335
— децидуальная 133
— зародышевые 122
— мозга 328
— — мягкая 328
— — паутинная 328
— — твердая 329
— серозная 515 554
— слизистая 558
Овогенез **699** 702
Овоциты см. *Женская половая система*
Овуляция **704**
Окончания нервные **288** 290 297
Окостенения центры **241**
Окрашивание срезов **17**
— витальное 18
— суправитальное 18
Олигодендроциты **281** 316
Оплодотворение 100
Опсонины 454
Орган(ы) вкуса **362**
— внезародышевые 122
— — аллантоис 125
— — амнион 122
— — канатик пупочный 126
— — мешок желточный 125
— — плацента 126
— — хорион 126
— вомероназальный 356 358
— зрения **333**
— кортиев 370
— кроветворения 424
— половой системы женской 716
— — — — изменения возрастные 716
— преддверно-улитковый 365
— равновесия 365
— слуха 365
— спиральный 370
— чувств **332**
— — классификация 333
— якобсонов 356
Органеллы 48
— мембранные 48
— немембранные 67
Органогенез **112**
Остеобластоциты 234
Остеобласты 234 425
Остеогистогенез 234
— непрямой 240
— прямой 238
Остеокластоциты 236
Остеокласты 236
Остеоны **246**
Остеоциты 234
Островок панкреатический 612
— эритробластический 427

Паратирин 502
Паратироциты 503
Пейеровы бляшки см. *Узелки лимфатические*
Периодонт 548
Периост 234
Перициты **212** 391
Пероксисомы **64**
Печень **597**
— пути желчевыводящие 607
— пузырь желчный 607
— система кровеносная 598
— строение 598 601

«Пигмент старения» 63
Пигментоциты **212** 351
Пиноцитоз 50
Пищеварение 51 583
Пищевод 550 551
Плазма крови **156**
Плазмолемма 42 **49**
Плазмоцитогенез 467
Плазмоциты **172** 210 467
Пластинки кровяные см. *Тромбоциты*
Плацента **126** 133 135 136
— строение 128
— функции 132
Пойкилоцитоз 160
Полиплоидия **87**
Полисомы 67
Полость барабанная 336
— носовая 619
— ротовая 519
Полудесмосомы 55
Прегнандиол 133
Препараты гистологические, методы микроскопирования **11**
Прогенез 94
Прогестерон 133
Пролактин 486
Пролактиноциты 486
Простагландины 177
Пространство(а) субарахноидальное 328
— фонтановы 339
Почки 657
— развитие 656
— система эндокринная 669
— — — аппарат калликреинкининовый 670
— — — — простагландиновый 670
— — — — противоточно-множительный 667
— — — — ренин-ангиотензиновый 670
— строение 657
— барьер фильтрационный 664
— — вещество корковое 659
— — — мозговое 657
— — нефрон 658 662
— — трубочки собирательные 659 667
Пузырь желчный 607
— мочевой 672
Пульпа 547
Пуповина **126**
Пути воздухоносные 617
— — гортань 616 **621**
— — легкие 625
— — — дерево бронхиальное 625
— — — — — бронхи внелегочные долевые 628
— — — — — — главные 628
— — — — — — зональные 625
— — полость носовая 619
— — трахея 616 **622**
— — — кровоснабжение 634
— семявыносящие 685

Реакции иммунные 470
— — участие тканевых базофилов 470
— — — — эозинофилов 470
— — — тучных клеток 470
Регенерация внутриклеточная **90**
Резус-фактор 163
Ренин 510
Ретикулярная формация 311
Рибосомы **67**
Русло микроциркуляторное, сосуды 379 **386**
— — — анастомозы артериоловенулярные 379 394
— — — артериолы 386
— — — венулы 394
— — — вены 396
— — — капилляры 388

Сателлиты 71
Селезенка **436**
— строение 438
— — белая пульпа 438
— — красная пульпа 440
Сердце **410**
— клапан(ы) аортальные 413
— — атриовентрикулярный см. *Сердце, клапан предсердно-желудочковый*
— — предсердно-желудочковый 414
— миокард 416
— перикард 422
— предсердно-желудочковый пучок 418
— — узел 418
— — — синусно-предсердный 418
— развитие 410
— — система проводящая 418
— эндокард 413
— эпикард 422
Серотонин 500 **563** 565 574
Сеть эндоплазматическая агранулярная 58
— — гранулярная 56
Сетчатое образование см. *Ретикулярная формация*
Симпласты 44

Синапсы 55 **56** 192 **290** 297
— межнейрональные 291
— — химические 291
— — электрические 292
Синус(ы) венозный 441
— вокругузелковые 448
— гемолимфатических узлов 450
— мозговые 448
— подкапсулярные 448
Система(ы) гаверсовы 246
— гипоталамо-гипофизарная **480**
— дыхательная **616**
— иммунная **452** 472
— — взаимодействия клеточные в иммунных реакциях 457
— мать—плод **134**
— — периоды развития критические 137
— мочевыделительная **656**
— — пути мочевыводящие 671
— — — — канал мочеиспускательный 693
— — — — пузырь мочевой 672
— — — — мочеточники 671
— — почки 657
— — — почечные лоханки 671
— — — — чашечки 671
— нервная 268 **302** 476
— — автономная 302 **323**
— — вегетативная **302** **324** 326
— — изменения возрастные 329
— — периферическая 302 303 324
— — центральная 302
— — — кровоснабжение 331
— органов иммунной защиты **424** 430 436 **442** 458
— — кроветворения **424**
— — — железа вилочковая 430
— — — мозг костный **425**
— — — — — желтый 428
— — — — — красный 425
— — — печень 597
— — — селезенка 436
— — — тимус см. *Вилочковая железа*
— — — узлы гемолимфатические 450
— — — — лимфатические 442
— пищеварительная **514**
— — отдел задний 555
— — — — железа поджелудочная 609
— — — — желудок 555
— — — — — железы 558
— — — — — иннервация 564
— — — — кишка двенадцатиперстная 575
— — — — — ободочная 590
— — — — — — прямая 595
— — — — — — толстая 589
— — — — — — тонкая 564
— — — — печень 597
— — — — пузырь желчный 607
— — — — червеобразный отросток 593
— — — передний 518
— — — — глотка 550
— — — — губы 520
— — — — десны 522
— — — — железы слюнные 526
— — — — зубы 538
— — — — миндалина(ы) глоточная 529
— — — — — небная 528
— — — — — язычная 529
— — — — небо мягкое 523
— — — — — твердое 522
— — — — лищевод 550
— — — — полость ротовая 519
— — — — щеки 521
— — — — язык 523
— — — средний **555**
— — трубка пищеварительная 515
— половая 673
— — мужская 675
— — — железа(ы) бульбоуретральные 693
— — — — предстательная 690
— — — пузырьки семенные 689
— — — пути семявыносящие 685
— — — член половой 693
— — — яички 675
— — женская 695
— — — влагалище 710
— — — — изменения циклические 715
— — — железы молочные 719
— — — — — морфогенез 723
— — — матка 707
— — — — изменения возрастные 716
— — — — трубы маточные 706
— — — период постменструальный 713
— — — — предменструальный 715
— — — — менструальный 711
— — — половые органы наружные 718
— — — регуляция гормональная 717
— — — цикл овариально-менструальный **712** 723
— — — — половой 701 **711**
— — — яичники 696
— — — — функция генеративная 681 699
— — — яйцеводы 706

— — развитие 673
— — строение 677
— — функции 681 685 705
— проводящая сердца **418**
— ренин-ангиотензиновая 507
— сенсорная(ые) 332
— — вкусовая 362
— — зрительная 333
— — обонятельная 355
— — статоакустическая 365
— сердечно-сосудистая 379
— эндокринная **476** 478 479 669
— — образования регуляторные центральные **479**
— — — — — гипоталамус 479
— — — — — гипофиз **482**
— — — — — эпифиз **490**
— — связь с нервной системой 476 483
Соматостатин 501
Соматотропин 486
Соматотропоциты 486
Сосуд(ы) кровеносные **379**
— — анастомозы артериовенулярные 394
— — артерии 380
— — вены 396 399
— — изменения возрастные 409
— — капилляры 388
— — основы регуляции нейрогуморальной 406
— — особенности строения органные 400
— лимфатические **402**
— — капилляры 402
— — отводящие 403
— — проток грудной 405
Сперматогенез 137 **681**
— регуляция гормональная **694**
Сперматозоиды, строение **94**
Сплетения **564**
— адренергические 408
— артериальные 646
— интрамуральные **327**
— эластических волокон 381
Статины 481
Структуры клеточные, методы исследования **10**
— — — — анализ оптико-структурный машинный 25
— — — — микроскопирование 11 14 15 24
— — — — морфометрические 25
Тело белое 705
— ресничное 341
— стекловидное 340
— цилиарное 341
Тельца Фатера — Пачини 297 646
Тестостерон 675
Тимус 183 424 **430** 453
Тироксин 494
Тиропероксидаза 497
Тиротропин 485
Тироциты 478 498
Ткань(и) мышечная(ые) 253
— — гладкие 264
— — поперечнополосатые 254 263
— нервная 268
— окрашивание витальное 18
— — суправитальное 18
— скелетные 224 254
— — дентин 545
— — костные 233 243
— — — вещество межклеточное 237
— — — изменения возрастные 250
— — — клетки 234 236
— — — — остеобласты 234
— — — — остеокласты 236
— — — — остеоциты 234
— — — остеогистогенез непрямой 240
— — — — прямой 238
— — — остеон 245
— — — перестройка 249
— — — периост 243
— — — пластинчатая 242
— — — ретикулофиброзная 241
— — — соединения 252
— — — эндост 246
— — хрящевая волокнистая 224 **231**
— — — гиалиновая 224 **228**
— — — эластическая 230
— — — — клетки 224
— — — — — хондробласты 224
— — — — — хондроциты 224
— — цемент 546
— соединительная(ые) **199**
— — волокнистые 201 203
— — — плотные 218
— — — рыхлая 201 303
— — собственно соединительная 199
— — со специальными свойствами 220 221
— — — — — жировая 221
— — — — — — белая 221
— — — — — — бурая 221
— — — — — ретикулярная 220

— — — — — слизистая 223
— эпителиальные **138 199**
Тромбоцитопоэз 195
Тромбоциты **173** 178
Труба(ы) маточная 706
— слуховая 366
Трубка пищеварительная, строение 515

Узелки лимфоидные 579
Узлы гемолимфатические **450**
— лимфатические **442**
— — вещество корковое 444
— — — мозговое 448
— — зона паракортикальная 447
— чувствительные **303**
Ухо внутреннее 365
— наружное 365
— среднее 366

Фаголизосомы 62
Фагоцитоз 168 **454**
— индекс фагоцитарный 168
Фактор(ы) антианемический 555
— инсулиноподобный 436
— кальцитониноподобный 436
— колониестимулирующий 426 555
— натрийуретический 664
— ростовые 426 436 532
— тимоциттрансформирующий 531
— хемотаксический 170
— эозинофильный 426
Ферменты 555 560 587
Фибриллы 76 541
Фибробласты 201
Фиброкласты 205
Фиброциты 205
Филаменты **67**
— микрофибриллы 67
— промежуточные 67
— микрофиламенты 67
Фоллитропин 485
Формула лейкоцитарная 179
Фоторецепторы 346

Хондрогистогенез 225
Хорион **126** 128
Хорионаллантоис 125
Хроматин **75**
Хромаффиноциты 509
Хромосомы **76 84** 86 683
Хрусталик 339
Хрящ гиалиновый 228

Цикл овариально-менструальный 711
— клеточный 80
— половой 711
— секреторный 497
Цементоциты 543
Центриома **70** 71
Центросома **70**
Центросфера 70
Цитология, методы исследования **10**
— развитие 28 36
Цитокины 458
Цитоплазма 42 **47** 64 67
— включения **73**
— — лигментные 73
— — секреторные 74
— — трофические 73
— — экскреторные 74
— микрофиламенты 67
— филаменты промежуточные 67

Червеобразный отросток 593

Щеки 521

Эмбриогенез 93 **99** 137 673
— гаструляция **107** 109
— — деламинация 107
— — иммиграция 109
— — факторы индуктивные 109
— дробление 104
— зигота 104
— образование бластулы 104
— оплодотворение **100**
— имплантация 106
— — адгезия 106
— — инвазия 106
Эмбриология, методы исследования **10**
— развитие 30 36
Энамелобласты 542
Эндокриноциты ацидофильные **486**
— бокаловидные 573
— базофильные 486
— гонадотропные 674
— желудочно-кишечные 563
— интерстициальные 686
— корковые 506
— мозговые 509
— парафолликулярные 498
— соматотропные 486
— тиротропные 498
— фолликулярные **496**
— — цикл секреторный 497

— хромофобные 489
Эндотелий **143 381** 389 405
Эндоцитоз 50
Эозинофилы **168** 470
— палочкоядерные 167
— роль в реакциях на чужеродный белок 169
— сегментоядерные 167
— юные 167
Эпендимоциты 279
Эпидермис 639
Эпинефроциты 509
Эпителий(и) железистые 138 **150**
— классификация **141** 142
— обонятельный 360
— пигментный 340
— многослойные 141 **142 146**
— — переходный 142 **149**
— — плоский неороговевающий 142 **146**
— — — слой базальный 146
— — — — поверхностный 146
— — — — шиповатый 146
— — — ороговевающий **147**
— — — — слой базальный 147
— — — — — блестящий 149
— — — — — зернистый 149
— — — — — роговой 149
— — — — — шиповатый 147
— однослойные **142** 143
— — изоморфный 142
— — кубический 144
— — многорядные **145**
— — призматический 144
— — — каемчатый 145
— тип ангиодермальный 143
— — целонефродермальный 143
— — энтеродермальный 143
— — эпендимоглиальный 143
— — эпидермальный 143
Эпителиоретикулоциты 435
Эпителиоциты 359 372 675
Эпифиз **490**
— изменения возрастные 494
— развитие 491
— строение 491
— функции 493
Эритробласты 427
Эритропоэз 188 428
Эритроцитопоэз **188** 426
Эритроциты 157 190
— пойкилоцитоз 160
— продолжительность жизни 165
— строение 159
— функция 157
Эухроматин **76** 462

Юкстагломерулярный аппарат 669

Ядро клетки 42 **73**
— — состав химический 75
— — структура 75
— — — кариоплазма **75**
— — — оболочка ядерная **79**
— — — матрикс ядерный белковый 78
— — — хроматин 75
— — — ядрышко **77**
Язык **523**
— иннервация 527
— кровоснабжение 527
— строение микроскопическое 525
Яичники 696
Яйцеклетка(и) **97** 104
— классификация 97
— строение 98

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЯТОМУ ИЗДАНИЮ	5
Глава I	ГИСТОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ, ИХ СОДЕРЖАНИЕ, ЗАДАЧИ И СВЯЗЬ С ДРУГИМИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ НАУКАМИ. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ	7
Глава II	МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ	10
Глава III	КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ	28
	ЦИТОЛОГИЯ	**42**
Глава IV	УЧЕНИЕ О КЛЕТКЕ (ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ЦИТОЛОГИИ)	42
	ЭМБРИОЛОГИЯ	**93**
Глава V	ОСНОВЫ ЭМБРИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА	93
	ОБЩАЯ ГИСТОЛОГИЯ	**138**
Глава VI	ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ	138
Глава VII	КРОВЬ И ЛИМФА. КРОВЕТВОРЕНИЕ	155
Глава VIII	СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ	199
Глава IX	МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ	253
Глава X	НЕРВНАЯ ТКАНЬ	268
	ЧАСТНАЯ ГИСТОЛОГИЯ	**302**
Глава XI	НЕРВНАЯ СИСТЕМА	302
Глава XII	СЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ. ОРГАНЫ ЧУВСТВ	332
Глава XIII	СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА	379
Глава XIV	СИСТЕМА ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ	424
Глава XV	ИММУННАЯ СИСТЕМА И КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ	452
Глава XVI	ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА (ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ)	476
Глава XVII	ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА	514
Глава XVIII	ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА	616
Глава XIX	КОЖА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ	637
Глава XX	МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА	656
Глава XXI	ПОЛОВАЯ СИСТЕМА	673
	ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	725