

816323

# ГИСТОЛОГИЯ



**Учебник  
для вузов**



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
**ГЕОТАР-МЕД**

216323

# ГИСТОЛОГИЯ

Под редакцией проф. Э.Г. Улумбекова, проф. Ю.А. Чельшева

Рекомендовано Департаментом образовательных медицинских учреждений и кадровой политики Министерства здравоохранения Российской Федерации и проблемной учебно-методической комиссией по гистологии, цитологии и эмбриологии в качестве учебника для студентов медицинских вузов.



Издание второе, переработанное и дополненное

Библиотека  
- 34806 -

**Учебник  
для вузов**

УПТ А. ВЕРИТТ  
МУНИЦИПАЛЬНЫЙ ЦЕНТР



МОСКВА  
ГЭОТАР-МЕД  
2001



УДК 611.018(075.8)  
ББК 28.706я73  
Г51

*Издание осуществлено при поддержке  
Казанского государственного медицинского университета (КГМУ)*

**Авторы:**

Бойчук Наталья Валентиновна, канд. биол. наук, кафедра гистологии КГМУ  
Исламов Рустем Робертович, канд. мед. наук, кафедра гистологии КГМУ  
Кузнецов Сергей Львович, докт. мед. наук, проф., кафедра гистологии ММА  
Улумбеков Эрнст Галимович, докт. мед. наук, проф., кафедра гистологии КГМУ  
Чельщев Юрий Александрович, докт. мед. наук, проф., кафедра гистологии КГМУ

**Рецензенты:**

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии лечебного факультета РГМУ *Т.К. Дубовая*  
Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии Омской медицинской академии *В.В. Семченко*

**Г51** Гистология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельщева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 672 с.: ил. — (Серия «XXI век»).  
ISBN 5-9231-0228-5

В учебнике представлены современные данные по цитологии, внутриутробному развитию человека, общей и частной гистологии, приведены 366 иллюстраций, справочник терминов, приложения (вехи цитологии и CD-маркеры), указатель иллюстраций и терминов, а также тестовый экзамен. Содержание учебника полностью соответствует официальной программе по гистологии, цитологии и эмбриологии для медицинских вузов.

Учебник предназначен для студентов медицинских вузов.

УДК 611.018(075.8)  
ББК 28.706я73

*Напечатано в Российской Федерации.*

*Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.*

ISBN 5-9231-0228-5

© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2002  
© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2001  
© Коллектив авторов, 2001

## ОТ АВТОРОВ

Предлагаемый Вашему вниманию учебник «Гистология» состоит из курсов эмбриологии, цитологии, общей и частной гистологии человека и полностью соответствует официальной программе этих курсов. По сравнению с предыдущим изданием учебник значительно переработан по структуре изложения материала и существенно дополнен. В то же время часть материала изъята. При этом мы исходили из положения, что любой учебник по фундаментальным медицинским дисциплинам (физиология, биохимия, гистология и т.д.) должен готовить будущего врача именно к его профессии. При подготовке издания мы прежде всего преследовали интересы читателя и стремились максимально облегчить работу с обширным, новым и непростым материалом. Надеемся, что Вам будет удобно работать с учебником, освоив несложные навыки ориентации в тексте, справочных материалах, приложениях и особенно в указателях.

Учебник состоит из основной части, тестового экзамена, справочного отдела, приложений, указателей и вклейки цветных микрофотографий.

- **Основная часть учебника:** 16 глав (см. Содержание) текста и сопровождающих текст чёрно-белых иллюстраций.

- **Тестовый экзамен** (глава 17) — тестовые вопросы по всем разделам учебника, правильные ответы и комментарии. Расширенный комплект тестов по всем разделам гистологии, эмбриологии и цитологии издательство выпускает одновременно с этим учебником.

- **Справочный раздел**

*Список сокращений*

*Справочник терминов* в алфавитном порядке содержит расширенные сведения о массе понятий, введённых в основной части.

- **Приложения**

*Вехи цитологии*, по существу, является приложением к главе 2 (Клетка).

*CD-маркеры* — алфавитный список т.н. кластеров дифференцировки с краткой характеристикой каждого. Ни онкология, ни гематология, ни иммунология с аллергологией, ни цитодиагностика в настоящее время не могут обойтись без отчётливого знания этих маркёров.

*Словарик ударений*, как показывает наш опыт, окажется полезным.

*Авторский справочник* содержит краткие сведения о всех учёных, упомянутых в учебнике.

*Список литературы* охватывает пронумерованные и полные источники (книги, статьи, web-сайты), использованные при создании учебника. Отсылки на источники из текста приведены в прямых скобках (например, [27], [45] и т.д.).

- **Указатели**

*Указатель иллюстраций* составлен в алфавитном порядке структур, изображённых на чёрно-белых рисунках основного текста или микрофотографиях из вклейке.

*Предметный указатель* содержит постраничные отсылки к разным терминам (цито-, гисто-, тканевые и органы структуры, химические вещества, заболевания, процессы и т.д.) как основного текста, так и справочного отдела.

- **Вклейка:** цветные микрофотографии к тексту и подписи к ним.

Рекомендуем поиск необходимого материала начинать с оглавления учебника, затем перейти к Справочнику терминов, где все термины расположены в алфавитном порядке и, наконец, воспользоваться предметным указателем и указателем иллюстраций. При просмотре указателей надо иметь в виду, что для составных терминов сначала идёт родовое понятие, а затем видовое (например, не дендритная клетка, не *Лангерханса* клетка, не тучная клетка, а клетка дендритная, клетка *Лангерханса*, клетка тучная). Следует также заметить, что предметный указатель — наиболее полная поисковая система; в частности, названия глав, главные рубрики и подрубрики каждой главы вошли в состав этого указателя. Более того, индексруемый термин в тексте учебника в большинстве случаев выделен полужирным шрифтом или входит в состав заголовка раздела главы, подразделов, рубрик и подрубрик.

Таким образом, мы преследовали принцип: *всё, что надо, Вы найдёте в одной книге* — в основном тексте, в справочнике терминов, в приложениях, а также на иллюстрациях. В тех (надеемся, редких) случаях, когда использованный в основном тексте термин не разъяснён в справочном разделе или приложениях, Вы можете обратиться к медицинским справочникам (например, к [2], [35] и [35a]).

*Желаем успеха!*

Арсенал методов гистологии, эмбриологии и цитологии включает (наряду с классической гистологической техникой) методы исследования структуры и функции клетки, применяемые в клеточной биологии. В главе дан краткий обзор методов (собственно гистологическая техника, гистохимические и цитохимические методы, культивирование *in vitro*, цитофотометрия, радиоавтография, различные маркёры).

### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Основные типы материала для микроскопии — срезы, мазки (гематологические [например, крови и красного костного мозга] и гинекологические [например, ПАП-мазки]), мазки-отпечатки (например, слизистой оболочки щеки для определения гелльца *Barra*), сколы, смывы.

#### Фиксация

Фиксация сохраняет структуру клеток, тканей и органов, предотвращает их бактериальное загрязнение и ферментное переваривание, стабилизирует макромолекулы путём их химического сшивания.

**Фиксирующая жидкость.** Быстрое проникновение химического фиксатора в живую ткань — условие сохранности структур *in situ*. Наиболее распространённые фиксаторы — формалин, спирты, глутаральдегид. Небольшие кусочки ткани фиксируют, помещая их в раствор фиксатора. Целые органы перед выделением перфузируют, т.е. прокачивают фиксатор через сосудистую систему органа.

**Криофиксация.** Лучшую сохранность структур обеспечивает мгновенное замораживание образцов в жидком азоте ( $-196^{\circ}\text{C}$ ).

**Лиофилизация** — один из способов подготовки материала как для СМ, так и для ЭМ. Небольшие кусочки ткани подвергают быстрому замораживанию, прекращающему метаболические процессы. Последующее высушивание в вакууме вызывает возгонку льда. Метод позволяет исключить обработку ткани в промежуточных средах (обезвоживание и заливка).

### Обезвоживание

Обезвоживание готовит фиксированную ткань к проникновению в неё среды для заливки. Вода живой ткани, а также вода фиксирующих смесей (большинство фиксаторов — водные растворы) после фиксации должна быть полностью удалена. Стандартная процедура удаления воды — обезвоживание в спиртах возрастающей от 60° до 100° крепости.

### Заливка

Заливка — необходимая процедура, предваряющая приготовление срезов. Заливка делает ткань прочной, предотвращает её раздавливание и сминание при резании, даёт возможность получить тонкие срезы стандартной толщины. Наиболее распространённая среда для заливки — парафин. Используют также целлоидин, пластические среды и смолы.

### Приготовление срезов

**Микротом.** Серийные и отдельные срезы различной толщины и площади для СМ готовят при помощи специального устройства — микротом (рис. 1-1). Стальной нож микротом позволяет получить срезы толщиной 3–8 мкм из залитых в парафин, целлоидин или полиэтиленгликоль кусочков ткани. Стеклообразные или алмазные ножи позволяют получить срезы толщиной 1–5 мкм из материала,



**Рис. 1-1** Микротом — устройство для получения гистологических срезов. Различают санные и ротационные микротомы. На рисунке — ротационный микротом. Блоки, содержащие кусочек органа, закрепляют в подвижном объектодержателе. При его опускании на ноже остаются серийные срезы, их снимают с ножа и монтируют на предметное стекло для последующей обработки и микроскопирования [63].

залитого в смолу. Приготовленные для последующей световой микроскопии срезы монтируют на предметное стекло.

**Криостат.** Если фиксация приводит к инактивации предполагаемых для изучения молекул (например, ферментов, биогенных аминов), используют криостат, позволяющий получить для СМ срезы толщиной 5–25 мкм в термически изолированной камере с низкой и регулируемой температурой.

**Ультратом (ультрамикротом)** позволяет получать срезы из материала, залитого в смолу. При помощи стеклянных или алмазных ножей готовят ультратонкие срезы толщиной от 0,08–0,1 (ЭМ) до 0,5 мкм (полутонкие срезы для СМ).

**Вибротом.** Для получения тонких срезов фиксированных и нефиксированных тканей без замораживания используют вибротом.

**Замораживание—скальвание** — подготовка материала к микроскопии методом криосколов.

**Мазки и смывы** готовят для микроскопии высушиванием на предметном стекле либо кратковременной фиксацией.

### Окрашивание срезов и мазков

Перед окрашиванием срезы депарафинируют и доводят до воды в спиртах нисходящей крепости, после чего стекло со срезами помещают в водный раствор красителя. Клеточные структуры, как правило, не различимы даже при большом увеличении микроскопа, они бесцветны и прозрачны. Для выявления тканевых компонентов, отдельных клеток и клеточных структур с 50-х годов XIX века используют красители — лиганды с высоким сродством к различным компонентам ткани и с определёнными цветооптическими свойствами. Способность тканевых компонентов по-разному окрашиваться зависит от кислотно-основных (щелочных) свойств веществ, входящих в их состав. Для ЭМ материал контрастируют солями тяжёлых металлов, используют преимущественно цитрат свинца и уранилацетат.

**Кислые красители** (например, эозин, конгорот, разные оранже) связываются со структурами или веществами, имеющими щелочную реакцию. Это — ацидофильные (основные) компоненты ткани (например, разные цитоплазматические белки [*типичный пример* — гемоглобин эритроцитов]).

**Щелочные красители** (например, гематоксилин, метиленовый синий, толуидиновый синий, азури) связываются с базофильными (кислыми) компонентами ткани (например, нуклеиновые кислоты ядра и рибосом).

**Стандартные красители.** Часто используют смеси кислых и щелочных красителей (например, гематоксилин + эозин). В гематологической практике мазки и срезы окрашивают специальными смесями (гематологические красители).

## МИКРОСКОПИЯ

### Световая микроскопия

**Увеличение** — физическое свойство линз объектива и окуляра. Увеличение микроскопа приблизительно оценивают как произведение увеличения объектива и увеличения окуляра (рис. 1-2).

**Минимальный размер  $d$**  наблюдаемого объекта определён формулой:

$$d = \frac{0,6\lambda}{n \sin \alpha},$$

где:  $\alpha$  — половина угловой ширины конуса световых лучей, собираемых линзами объектива;  $n$  — коэффициент преломления среды, отделяющей изучаемый объект от линз объектива или конденсора;  $\lambda$  — длина волны света.  $n \sin \alpha$  — апертура.

**Разрешение микроскопа** — величина, обратная  $d$ . Чем больше апертура, тем выше разрешение, но при этом уменьшается глубина резкости. Повысить разрешение можно за счёт увеличения апертуры. Увеличить апертуру можно путём увеличения коэффициента преломления. Коэффициент преломления жидких сред (иммерсионные среды) больше коэффициента преломления воздуха



**Рис. 1-2.** Микроскоп. Этот оптический прибор позволяет наблюдать мелкие объекты. Увеличение изображения достигается системой линз объектива и окуляра. Зеркало, конденсор и диафрагма направляют световой поток и регулируют освещение объекта. Механическая часть микроскопа включает: штатив, предметный столик, макро- и микрометрический винты, тубус, тубусодержатель [83].

Наблюдаемый объект выглядит как освещенный на темном поле. При этом лучи от осветителя падают на объект сбоку, а в линзы микроскопа поступают только рассеянные лучи.

**Фазово-контрастная** микроскопия позволяет изучать живые и неокрашенные объекты. При прохождении света через окрашенные объекты изменяется амплитуда световой волны, а при прохождении света через неокрашенные — фаза световой волны, что и используют для получения высококонтрастного изображения в фазово-контрастной и интерференционной микроскопии.

**Поларизационная** микроскопия — формирование изображения неокрашенных анизотропных структур (например, коллагеновые волокна и миофибриллы).

**Интерференционная** микроскопия объединяет принципы фазово-контрастной и поляризационной микроскопии и применяется для получения контрастного изображения неокрашенных объектов. Специальная интерференционная оптика (оптика *Номарского*) нашла применение в микроскопах с дифференциальным интерференционным контрастом.

**Люминесцентная** микроскопия применяется для наблюдения флуоресцирующих (люминесцирующих) объектов. В люминесцентном микроскопе свет от мощного источника проходит через два фильтра. Один фильтр задерживает свет перед образцом и пропускает свет длины волны, возбуждающей флуоресценцию образца. Другой фильтр пропускает свет длины волны, излучаемой флуоресцирующим объектом. Таким образом, флуоресцирующие объекты поглощают свет одной длины волны и излучают в другой области спектра.

( $n = 1,0$ ). В микроскопии используют несколько иммерсионных сред: масляную, глицериновую, водную.

**Предел разрешения** светового микроскопа определяется длиной световой волны и апертурой линз. Теоретически возможный предел разрешения светового микроскопа — 0,2 мкм (минимальное расстояние, на котором различимы два объекта).

**Оптические артефакты.** Объектив состоит из нескольких стеклянных линз. Первая линза — сферическая или полусферическая — предназначена для получения увеличенного изображения. Все остальные линзы корректируют оптические артефакты (абберации).

### Специальные виды микроскопии

**Темнопольная.** Используют специальный конденсор, выделяющий контрастирующие структуры неокрашенного материала. Темнопольная микроскопия позволяет наблюдать живые объекты

**Катехоловые амины.** Объект может флюоресцировать после специальной обработки ткани. Так, катехоламины, включая **адреналин** и **норадреналин**, флюоресцируют после обработки ткани в парах параформальдегида при 60–80 °С. Флюоресцирующие красители (флюоресцентин, родамин и др.) избирательно связываются со специфическими макромолекулами.

### Электронная микроскопия

Теоретически разрешение просвечивающего ЭМ составляет 0,002 нм. Реальное разрешение современных микроскопов приближается к 0,1 нм. Для биологических объектов разрешение ЭМ на практике составляет 2 нм.

**Просвечивающий электронный микроскоп** состоит из колонны, через которую в вакууме проходят электроны, излучаемые катодной нитью. Пучок электронов, фокусируемый кольцевыми магнитами, проходит через подготовленный образец. Характер рассеивания электронов зависит от плотности образца. Проходящие через образец электроны фокусируют, наблюдают на флюоресцирующем экране и регистрируют при помощи фотопластинки.

**Сканирующий электронный микроскоп** применяют для получения трёхмерного изображения поверхности исследуемого объекта.

**Метод сколов** (замораживание-скалывание) применяют для изучения внутреннего строения клеточных мембран. Клетки замораживают при температуре жидкого азота в присутствии криопротектора и используют для изготовления сколов. Плоскости скола проходят через гидрофобную середину двойного слоя липидов. Обнажённую внутреннюю поверхность мембран оттеняют платиной, полученные резлики изучают в сканирующем ЭМ.

### Другие технологии визуализации биологических объектов

**Компьютерная интерференционная микроскопия** позволяет получить высококонтрастное изображение при наблюдении субклеточных структур.

**Лазерная конфокальная микроскопия** даёт возможность получить отчётливое изображение и наблюдать объекты в фокусе по всему полю. При сочетании с компьютерной техникой возможна **пространственная реконструкция** изучаемого объекта.

**Рентгеновская микроскопия** позволяет наблюдать объекты не в вакууме, а в обычных условиях.

**Анализ изображений.** Прогресс компьютерных технологий позволил автоматически обрабатывать и анализировать изображения клеточных и тканевых структур, быстро сосчитывать однотипные морфологические элементы, оценивать размеры клеток и субклеточных структур.

## ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Гистохимические методы позволяют установить локализацию определённых веществ или биохимических процессов в тканевых и клеточных структурах. Для проведения гистохимической реакции обычно используют криостатные срезы, реже — срезы лиофилизированной ткани. О локализации исследуемого вещества судят по отложению окрашенного продукта реакции. Более



высокого разрешения добиваются в ЭМ (цитохимические методы). В этом случае применяют специальные методы подготовки объекта (криоультрамикротомия, замещение в замороженном состоянии, инертное обезвоживание и др.).

### Гистохимия ферментов

В гистохимической практике ферменты подразделены на 6 главных классов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы, лигазы (синтетазы). В ходе стандартной гистоферментной реакции срезы ткани помещают в раствор субстрата и специального вещества, способного образовать конечный продукт реакции в виде окрашенного осадка. Следует исключить возможность инактивации фермента и диффузию конечного продукта реакции.

**Ферменты-маркеры** характерны для некоторых клеток и органелл: кислая фосфатаза — лизосомы, щелочная фосфатаза — эндотелий кровеносных капилляров, сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и цитохромоксилаза — митохондрии, глюкозо-6-фосфатаза — эндоплазматическая сеть.

В таблице 1-1 приведена сводка наиболее распространенных методов идентификации разных веществ, а на рисунке 16 (см. вклейку) результаты гистохимического выявления активности АТФазы миозина и СДГ в разных типах скелетных мышечных волокон.

### Иммуногистохимия

Принцип проведения иммуногистохимической реакции основан на специфическом взаимодействии меченых антител (АТ) с тканевыми антигенами (Аг).

Таблица 1-1. Гистохимическое выявление разных веществ

Определяемое вещество	Реакция или выявляющий реактив
<b>Нуклеиновые кислоты</b>	Реакция <i>Фельгена</i> (реактив <i>Шиффа-фуксин</i> ) Акридиновый оранжевый (с ДНК флуоресценция жёлто-зелёного цвета, с РНК — красно-оранжевого) Щелочные красители (толуидиновый синий, метиленовый синий, гематооксилин)
<b>Белки:</b>	
гистоны и протамины	Прочный зелёный
<b>аминокислоты:</b>	
тирозин	Реакция <i>Миллона</i>
аргинин	Реакция <i>Сакагуши</i>
<b>аминогруппы</b>	Нафтоловый жёлтый
<b>Углеводы:</b>	
поли- и олигосахариды	Реакция <i>Шиффа</i> с периодной кислотой
полисахариды	Рутениевый красный
гликозминогликаны	Альциановый синий
$\alpha$ -D-глюкоза и	Конканавалин А
$\alpha$ -D-манноза	
N-ацетилглюкозамин	Агглютинин из зародышей пшеницы
Фукоза	Пектин из семян лотоса
$\alpha$ -галактоза	Агглютинин земляного ореха, лектин из сои
<b>Липиды</b>	Проционовый жёлтый, суданы

АТ метят различными способами: флюорохромами (флюоресцеин, родамин и др.), при помощи ферментной реакции (пероксидаза хрена) или электроноплотными частицами (ферритин, коллоидное золото). Применяют два варианта иммуноцитохимических реакций: прямой (рис. 1-3, А) и непрямой (рис. 1-3, Б). В качестве примеров смотрите микрофотографии на вклейке, на которых представлены результаты избирательного выявления ядрышек в клетках культуры (рис. 2), гонадотрофина в плаценте (рис. 7) париетальных клеток в слизистой оболочке желудка (рис. 43), инсулина и глюкагона в островках Лангерханса (рис. 48), Ag базальной мембраны капиллярных клубочков почки (рис. 54), нефрина — компонента фильтрационного барьера почечных телец (рис. 55). При использовании двойной метки (разные АТ, конъюгированные с различными флюорохромами) можно наблюдать на одном срезе взаимное расположение разных структур; так, на рисунке 3 (см. вклейку) показаны и митохондрии, и микрогубочки.

### Гибридизация *in situ*

В ходе дифференцировки клеток координированно включаются и выключаются большие группы генов. Гибридизация одноцепочечной молекулы ДНК (ДНК-зонд) с комплементарной клеточной РНК позволяет ответить на вопрос, происходит или нет экспрессия определённого гена, и установить уровень, на котором она может меняться, — транскрипция ДНК, сплайсинг РНК, трансляция. Метод гибридизации *in situ* позволяет выявить нужные последовательности ДНК или РНК. Последовательности нуклеиновых кислот, связанные с меткой (радиоактивный  $^{32}\text{P}$ ; биотин, характеризующийся высоким сродством к авидину), находят комплементарную последовательность в клетке.



Рис. 1-3. Иммуноцитохимическая реакция. А. Прямой метод предполагает использование меченых АТ против интересующего Ag. АТ взаимодействуют с Ag в местах их локализации. Эти места выявляют при помощи метки, связанной с АТ. Б. Непрямой метод предполагает использование двух различных АТ. Первые АТ реагируют с Ag ткани. Связанные с меткой вторые АТ специфически взаимодействуют с первыми АТ, которые для вторых АТ являются Ag. Метод значительно чувствительнее прямого, т.к. с каждой молекулой первых АТ связывается несколько молекул вторых АТ, содержащих метку (например, пероксидазу) [76].

Таким образом, метод гибридизации *in situ* даёт возможность изучать локализацию генов (см. рис. 1 на вклейке) и их экспрессию.

## КЛЕТОЧНАЯ, ТКАНЕВАЯ И ОРГАНАЯ КУЛЬТУРЫ

Методы культивирования применяют для исследования функции изолированных живых клеток и тканей вне влияния регуляторных механизмов целостного организма. Следует помнить, что ситуации *in vivo* и *in vitro* не идентичны, клетки и ткани проявляют в этих состояниях различные свойства и по-разному реагируют на одинаковые воздействия.

### Клеточная культура

Клеточная культура содержит суспензию клеток или клетки, прикрепившиеся к субстрату. Культивирование проводят в стеклянной или пластиковой посуде, поверхность которой предварительно покрывают желатином, полилизинном, коллагеном и другими компонентами внеклеточного матрикса. Культивируемые клетки формируют монослой или отдельные клеточные колонии — клоны. Культивирование проводят в атмосфере строго определённого газового состава в специальном устройстве —  $\text{CO}_2$ -инкубаторе. Питательная среда для культивирования содержит аминокислоты, витамины, гормоны, факторы роста, углеводы, антибактериальные и антигрибковые препараты и другие добавки на буферном изотоническом солевом растворе.

**Получение клеточных культур.** Кусочки ткани измельчают, обрабатывают гидролитическими ферментами (трипсин, коллагеназа, гиалуронидаза и др.), после чего клетки могут быть разделены в зависимости от их размеров и массы путём центрифугирования. Для сортировки клеток используют помеченные флуоресцирующими веществами АТ, которые избирательно связываются с Аг, специфичными для определённых клеточных типов. Используемое для этой цели устройство называют сортер.

**Клеточная линия.** Клетки, полученные для культивирования из ткани или органа, сначала составляют небольшую популяцию — первичная культура. При длительном культивировании и многочисленных пересевах из первичной культуры может быть получена клеточная линия — клетки, способные многократно размножаться. Линии трансформированных клеток неопределённо долго хранятся в жидком азоте, их в любое время можно использовать для получения клеточных культур и проведения различных исследований.

### Тканевая и органная культуры

Культивируют фрагменты тканей или органов. Метод часто используют для исследования механизмов эмбриональной дифференцировки и морфогенеза.

## ЦИТОФОТОМЕТРИЯ

Метод цитофотометрии предназначен для количественного определения различных веществ и их локализации в клетке по характеристическому поглоще-

нию этими веществами света определённого спектра. Цитофотометрию проводят в ультрафиолетовом, видимом, инфракрасном, рентгеновском диапазонах и применяют для определения количества нуклеиновых кислот, белков, активности ряда ферментов, поэлементного анализа химического состава клеток. Чувствительность метода —  $10^{-12}$  г, что на несколько порядков выше чувствительности микрохимических методов исследования.

## РАДИОАВТОГРАФИЯ

Метод позволяет судить о синтезе различных макромолекул в субклеточных структурах (табл. 1-2). В среду обитания клеток *in vivo* или *in vitro* вводят радиоактивный предшественник синтеза макромолекул. Радиоактивность поглотившей метку структуры регистрируют по восстановлению зёрен серебра в покрывающей препарат фотоэмульсии.

Таблица 1-2. Радиоавтографическое выявление некоторых веществ

Определяемое вещество	Изотоп и предшественник
ДНК	$^3\text{H}$ -тимидин, $^{14}\text{C}$ -тимидин
РНК	$^3\text{H}$ -уридин, $^3\text{H}$ -цитидин
Белок	$^{35}\text{S}$ -меченные аминокислоты

## МАРКЁРЫ

Каждый клеточный тип и его фенотипы характеризуются экспрессией конкретных генов, в большинстве случаев различных между разными клеточными типами. Идентификация специфических для них признаков — маркёров — позволяет определить наличие конкретного клеточного типа (*или* фенотипов клеточного типа). Это обстоятельство широко используют в медицине (в т.ч. в онкологии) для диагностики разных заболеваний (маркёры хромосомные, иммунные, опухолевые, ферментные и т.д.).

В экспериментальной и клинической практике нашли применение т.н. кластеры дифференцировки (CD-маркёры, см. Приложение 2), мутантные линии животных (модели болезней человека), клонированные гены (нормальные и патологические аллели) и полипептиды — продукты их экспрессии.

Клетка — главный гистологический элемент. Эукариотическая клетка состоит из трёх основных компартментов: плазматическая мембрана, ядро и цитоплазма со структурированными клеточными единицами (органеллы, включения). Важное значение для организации клеток имеют состоящие из непрерывного слоя молекул биологические мембраны, входящие в состав каждого клеточного компартмента и многих органелл. Мембраны клеток имеют принципиально сходную молекулярную организацию. Любую клетку снаружи ограничивает плазматическая мембрана.

## **ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА**

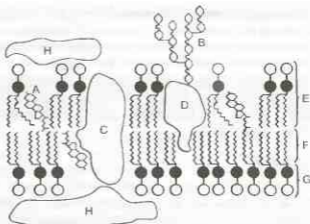
Согласно жидкостно-мозаичной модели, плазматическая мембрана — жидкая динамическая система с мозаичным расположением белков и липидов (рис. 2-1). В плоскости мембраны белки обладают латеральной подвижностью. Интегральные белки перераспределяются в мембранах в результате взаимодействия с периферическими белками, элементами цитоскелета, молекулами в мембране соседней клетки и компонентами внеклеточного матрикса. Подвижность интегральных белков в мембране ограничена вследствие их взаимодействия с периферическими белками и гидрофобного связывания с липидами. Основные функции плазматической мембраны: избирательная проницаемость, межклеточные взаимодействия, эндоцитоз, экзоцитоз.

## **ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ**

### **Липиды**

Липиды (фосфолипиды, сфинголипиды, холестерин) составляют до 45% массы мембран.

Рис. 2-1. Компоненты плазматической мембраны. А — холестерин, В — олигосахарид в составе гликопротеина на наружной поверхности; С и D — интегральные белки; Е — молекулы фосфолипидов; F — хвосты жирных кислот в составе фосфолипидов; G — полярные головки фосфолипидов; H — периферический белок [40].



**Фосфолипиды.** Молекула фосфолипида состоит из полярной (гидрофильной) части (*головка*) и аполярного (гидрофобного) двойного углеводородного *хвоста*. В водной фазе молекулы фосфолипидов автоматически агрегируют *хвост* к *хвосту*, формируя каркас биологической мембраны в виде двойного слоя (бислоя). Таким образом, в мембране *хвосты* фосфолипидов направлены внутрь бислоя, а *головки* обращены кнаружи. Из мембранных фосфолипидов освобождается арахидоновая кислота — предшественник простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и ряда других биологически активных веществ с множеством функций (медиаторы воспаления, вазоактивные факторы и др.)

**Сфинголипиды** — липиды, содержащие основание с длинной цепью (сфингозин или сходную с ним группу); сфинголипиды в значительном количестве находятся в миелиновых оболочках нервных волокон, слоев модифицированной плазмолеммы *щавиных* клеток и олигодендроглиоцитов ЦНС.

**Холестерин и липопротеины.** Холестерин циркулирует во внутренней среде организма в составе липопротеинов. Транспорт холестерина осуществляют липопротеины низкой плотности (ЛНП), очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеины высокой плотности. Холестерин имеет чрезвычайно важное значение не только как компонент биологических мембран — на его основе происходит синтез стероидных гормонов: половых, глюкокортикоидов, минералокортикоидов.

## Белки

Белки составляют более 50% массы мембран. Большинство мембранных белков имеет глобулярную структуру.

**Интегральные мембранные белки** прочно встроены в липидный бислой. Их гидрофильные аминокислоты взаимодействуют с фосфатными группами фосфолипидов, а гидрофобные — с цепями жирных кислот. Примеры интегральных мембранных белков — белки ионных каналов и рецепторные белки (мембранные рецепторы). Молекула белка, проходящая через всю толщу мембраны и выступающая из неё как на наружной, так и на внутренней поверхности, — трансмембранный белок. Кэппинг — скопление интегральных белков на одном участке мембраны.

**Периферические мембранные белки** (фибрилярные и глобулярные) находятся на одной из поверхностей клеточной мембраны (наружной или внутренней) и нековалентно связаны с интегральными мембранными белками. Примерами периферических мембранных белков, связанных с наружной поверхностью мембраны, могут служить рецепторные и адгезионные белки. Примеры периферических мембранных белков, связанных с внутренней поверхностью мембраны. — белки цитоскелета (например, спектрин, анкирин, дистрофин), белки системы вторых посредников.

### Углеводы

Углеводы (преимущественно олигосахариды) входят в состав гликопротеинов и гликолипидов мембраны, составляя 2–10% её массы. С углеводами клеточной поверхности взаимодействуют лектины. Цепи олигосахаридов, ковалентно связанных с гликопротеинами и гликолипидами плазмолеммы, выступают на наружной поверхности мембран клетки и формируют поверхностную оболочку толщиной 50 нм — **гликокаликс**. Гликокаликс участвует в процессах межклеточного узнавания, межклеточного взаимодействия, пристеночного пищеварения.

## ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Трансмембранная избирательная проницаемость поддерживает клеточный гомеостаз, оптимальное содержание в клетке ионов, воды, ферментов и субстратов. Пути реализации избирательной проницаемости мембран: пассивный транспорт, облегчённая диффузия, активный транспорт. Гидрофобный характер сердцевины бислоя определяет возможность (или невозможность) непосредственного проникновения через мембрану различных с физико-химической точки зрения веществ (в первую очередь, полярных и неполярных).

**Неполярные вещества** (например, холестерин и его производные) *свободно проникают через биологические мембраны*. По этой причине эндоцитоз и экзоцитоз полярных соединений (например, пептидных гормонов) происходят при помощи мембранных пузырьков, а секреция стероидных гормонов — без участия таких пузырьков. По этой же причине рецепторы неполярных молекул (например, стероидных гормонов) расположены внутри клетки.

**Полярные вещества** (например, белки и ионы) *не могут проникать через биологические мембраны*. Именно поэтому рецепторы полярных молекул (например, пептидных гормонов) встроены в плазматическую мембрану, а передачу сигнала к другим клеточным компартментам осуществляют вторые посредники. По этой же причине трансмембранный перенос полярных соединений осуществляют специальные системы, встроены в биологические мембраны.

### Пассивный транспорт

Пассивный транспорт характеризуется низкой специфичностью. Молекулы в обоих направлениях перемещаются по градиенту концентрации без затрат энергии. Так, при дыхании диффузия газов происходит по градиенту их concentra-

ции, а определяющим диффузию фактором является парциальное давление газов (например,  $pO_2$  и  $pCO_2$ ).

## Облегчённая диффузия

Транспорт веществ осуществляется с участием компонентов мембраны (каналы и/или белки-переносчики) по градиенту концентрации и без непосредственных затрат энергии; проявляет специфичность по отношению к транспортируемым молекулам. В ряде случаев одновременно осуществляется сочетанный или обменный транспорт ионов, чаще  $Na^+$ . Для реализации трансмембранного переноса существуют многочисленные белки-переносчики и ионные каналы.

**Трансмембранные переносчики.** К трансмембранным белкам-переносчикам (транспортёры, ионофоры) относятся **переносчики глюкозы** (например, транспорт глюкозы в нервные клетки и кардиомиоциты для обеспечения их аэробного метаболизма, всасывание глюкозы в эритроцитах кишечника, реабсорбция глюкозы в проксимальных извитых канальцах нефрона), **аминокислот** (например, всасывание аминокислот в кишечнике, реабсорбция в канальцах нефрона, обратное всасывание аминокислот-нейромедиаторов в мозге), **анионообменники** (регуляторы внутриклеточного pH) и ряд других.

**Ионные каналы** состоят из нескольких связанных между собой белковых субъединиц (СЕ), формирующих в мембране небольшую пору. Через пору по электрохимическому градиенту проходят ионы. Наиболее распространённые каналы — для  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ , а также аквапорины — водные каналы. Управление ионными каналами осуществляется разными путями, по этому признаку различают ионные каналы потенциалозависимые, механочувствительные, рецепторзависимые,  $Ca^{2+}$ -зависимые, G-белок-зависимые, а часто применяемый термин *воротные ионные каналы* подразумевает идею управления ионными каналами (аналогия с открытыми и закрытыми воротами).

## Активный транспорт

Термин «активный ионный транспорт» подразумевает происходящий при участии АТФаз энергозависимый трансмембранный перенос ионов против электрохимического градиента. Наиболее известны следующие *насосы*: натрий, калиевый ( $Na^+, K^+$ -АТФаза), протонный ( $H^+, K^+$ -АТФаза) и кальциевый ( $Ca^{2+}$ -АТФаза).

**Натрий, калиевая АТФаза** выкачивает  $Na^+$  из клетки в обмен на  $K^+$ , чем поддерживается трансмембранный градиент  $Na^+$  и  $K^+$ . Насос регулирует потоки воды, поддерживая постоянный объём клетки; обеспечивает  $Na^+$ -связанный трансмембранный транспорт множества органических и неорганических молекул, участвует в создании мембранного потенциала и генерации потенциалов действия нервных и мышечных элементов.

**Протонная и калиевая АТФаза.** При помощи этого фермента париетальные клетки железистой оболочки поддерживают в желудке кислую среду (электрогенеральный обмен внеклеточного  $K^+$  на внутриклеточный  $H^+$ ).

**$Ca^{2+}$ -насосы** ( $Ca^{2+}$ -АТФазы) *откачивают* ионы кальция из цитозоля против значительного концентрационного градиента.  $Ca^{2+}$ -насос саркоплазматического ретикулума *откачивает* ионы кальция из цитозоля не во внеклеточное про-



странство (как  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза плазмолеммы), а во **внутриклеточные депо кальция** (как правило, в замкнутые межмембранные объёмы гладкой эндоплазматической сети, называемой в скелетных мышечных волокнах и кардиомиоцитах саркоплазматической сетью).

## МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

**Межклеточные взаимодействия.** Клетка, воспринимая и трансформируя различные сигналы, реагирует на изменения окружающей её среды. Плазматическая мембрана — место приложения физических (например, кванты света в фоторецепторах), химических (например, вкусовые и обонятельные молекулы, pH), механических (например, давление или растяжение в механорецепторах) раздражителей внешней среды и сигналов информационного характера (например, гормоны, нейромедиаторы) из внутренней среды организма. При участии плазмолеммы происходят узнавание и агрегация (например, межклеточные контакты) как соседних клеток, так и клеток с компонентами внеклеточного матрикса (например, адгезионные контакты, адресная миграция клеток и направленный рост аксонов в нейроонтогенезе). Совокупность этих процессов — межклеточные взаимодействия.

**Межклеточные информационные взаимодействия.** Все виды информационных межклеточных взаимодействий реализуются в рамках концепции «сигнал—ответ», основы которой заложил *Пауль Эрлих*. Информационные межклеточные взаимодействия укладываются в схему, предусматривающую следующую последовательность событий: **сигнал** → **рецептор** → (*второй посредник*) → **ответ**.

### Сигналы

Передачу сигналов от клетки к клетке осуществляют сигнальные молекулы (*первый посредник*), вырабатываемые в одних клетках и специфически воздействующие на другие клетки — **клетки-мишени**. Специфичность воздействия сигнальных молекул определяют присутствующие в клетках-мишенях **рецепторы**, связывающие только *собственные* лиганды. Все сигнальные молекулы (лиганды) — в зависимости от их физико-химической природы — подразделяют на полярные (точнее — гидрофильные) и неполярные (точнее — жирорастворимые). Гидрофильные молекулы (например, нейромедиаторы, цитокины, пептидные гормоны, Ag) не проникают через плазматическую мембрану и связываются с рецепторами плазмолеммы (мембранные рецепторы). Жирорастворимые молекулы (например, стероидные гормоны) проникают через плазмолемму и связываются с рецепторами внутри клетки (ядерные рецепторы).

### Рецепторы

**Мембранные рецепторы** — гликопротеины. Они контролируют проницаемость плазмолеммы путём изменения конформации белков ионных каналов (например, n-холинорецептор), регулируют поступление молекул в клетку (например, холестерина при помощи рецепторов ЛНП), связывают молекулы внеклеточного матрикса с элементами цитоскелета (например, интегрины), регистрируют

присутствие информационных сигналов (например, нейромедиаторов, квантов света, обонятельных молекул, Ag, цитокинов, гормонов пептидной природы). Мембранные рецепторы регистрируют поступающий к клетке сигнал и передают его внутриклеточным химическим соединениям, опосредующим конечный эффект (**вторые посредники**). Функционально мембранные рецепторы подразделяют на каталитические, связанные с ионными каналами, и оперирующие через G-белок.

**Ядерные рецепторы** — белки-рецепторы стероидных гормонов (минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, прогестерон, тестостерон), ретиноидов, тиреоидных гормонов, желчных кислот, витамина D<sub>3</sub>. Каждый рецептор имеет область связывания лиганда и участок, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК. Другими словами, ядерные рецепторы — активируемые лигандом **факторы транскрипции**. Некоторые ядерные рецепторы — протоонкогены (например, гены *ERBA* кодируют рецепторы тиреоидных гормонов). В геноме человека имеется более 30 ядерных рецепторов, лиганды которых находятся на стадии идентификации (*сиротские* рецепторы).

### Вторые посредники

Внутриклеточные сигнальные молекулы (вторые посредники) передают информацию с мембранных рецепторов на эффекторы (исполнительные молекулы), опосредующие ответ клетки на сигнал. Стимулы, такие, как свет, запах, гормоны и другие химические сигналы (лиганды) инициируют ответ клетки-мишени, изменяя в ней уровень внутриклеточных вторых посредников. Вторые (внутриклеточные) посредники представлены многочисленным классом соединений. К ним относятся циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ), инозитолтрифосфат, диацилглицерол. Ca<sup>2+</sup> — распространённый второй посредник.

### Ответы клеток-мишеней

Функции клеток выполняются на разных уровнях реализации генетической информации (например, транскрипция, посттрансляционная модификация) и крайне разнообразны (например, изменения режима функционирования, стимуляция или подавление активности, перепрограммирование синтезов и т.д.).

### ЭНДОЦИТОЗ

Эндоцитоз — поглощение (интернализация) клеткой воды, веществ, частиц и микроорганизмов (рис. 2-2, А). К морфологически различаемым вариантам эндоцитоза относят пиноцитоз, фагоцитоз и образование охлещённых пузырьков. Последний вариант известен также как опосредованный рецепторами эндоцитоз.

**Пиноцитоз** — процесс поглощения жидкости и растворённых веществ с образованием небольших пузырьков. Пиноцитоз рассматривают как неспецифический способ поглощения внеклеточных жидкостей и содержащихся в ней веществ, когда некоторая область клеточной мембраны впячивается, образует ямку и далее пузырёк, содержащий межклеточную жидкость.

**Фагоцитоз** — поглощение крупных частиц (например, микроорганизмов или остатков клеток). Фагоцитоз осуществляют специальные клетки — фагоциты (макрофаги, нейтрофилы). В ходе фагоцитоза образуются большие эндоцитозные пузырьки — фагосомы. Фагосомы сливаются с лизосомами и формируют фаголизосомы. Фагоцитоз, в отличие от пиноцитоза, индуцирует сигналы, воздействующие на рецепторы в плазмолемме фагоцитов. Подобными сигналами служат АТ, опсонизирующие фагоцитируемую частицу.

**Опосредуемый рецепторами эндоцитоз** (рис. 2-3, 2-4, 2-18) характеризуется поглощением из внеклеточной жидкости конкретных макромолекул, связываемых специфическими рецепторами, расположенными в плазмолемме. Помимо рецепторов, в реализации этого варианта эндоцитоза обычно принимает участие ряд специализированных белков: образующий наружную оболочку пузырька клатрин, динамин и обеспечивающий связь клатрина и динамина белок — амфифизин. Последовательность событий этого типа эндоцитоза такова: взаимодействие лиганда с мембранным рецептором → концентрирование комплекса «лиганд-рецептор» на поверхности окаймлённой ямки → формирование окаймлённого клатрином пузырька → погружение в клетку окаймлённого пузырька. Этот последний этап происходит при взаимодействии клатрина, амфифизина, динамина и ГТФ. Обладающий ГТФазной активностью хемомеханический белок динамин

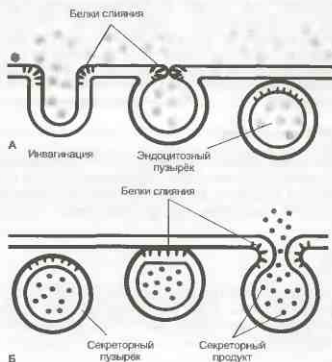
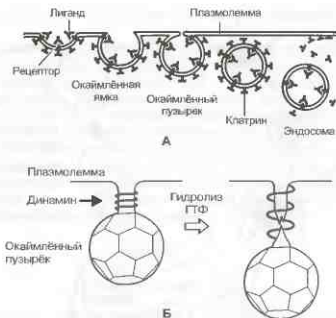


Рис. 2-2. Эндоцитоз (А) и экзоцитоз (Б). При эндоцитозе участок плазматической мембраны впячивается и замыкается. Образуется эндоцитозный пузырёк, содержащий поглощённые частицы. При экзоцитозе мембрана транспортных или секреторных пузырьков сливается с плазматической мембраной, и содержимое пузырьков высвобождается во внеклеточное пространство. В слиянии мембран участвуют специальные белки [66].



**Рис. 2-3.** А — спосредуемый рецепторами эндоцитоз. Многие внеклеточные макромолекулы (трансферрин, ЛНП, вирусные частицы и др.) связываются со своими рецепторами в плазмолемме. Образуются окаймлённые клатрином ямки, а затем — окаймлённые пузырьки, содержащие комплекс «лиганд–рецептор». Окаймлённые пузырьки после освобождения от клатрина — эндосома. Внутри эндосом лиганд отщепляется от рецептора. Б — погружение окаймлённого пузырька в цитоплазму. Присоединение к динамину ГТФ инициирует формирование механохимической молекулярной пружины из плотно упакованных колец динамина с шагом в 11 нм вокруг шейки эндоцитозного пузырька. При гидролизе ГТФ расстояние между смежными кольцами увеличивается до 22 нм. Таким образом, ГТФаза динамина катализирует расщепление ГТФ и тем самым растяжение пружины с последующим отрывом окружённого клатрином эндоцитозного пузырька от плазмолеммы [66].

на стыке плазмолеммы и окаймлённого пузырька формирует т.н. молекулярную пружину, которая при расщеплении ГТФ распрямляется и отталкивает пузырёк от плазмолеммы (рис. 2-3, Б). Подобным образом клетка поглощает трансферрин, холестерин вместе с ЛНП и многие другие молекулы.

## ЭКЗОЦИТОЗ

Экзоцитоз (секреция) — процесс, когда внутриклеточные секреторные пузырьки (например, синаптические) и секреторные гранулы сливаются с плазмолеммой, а их содержимое освобождается из клетки (рис. 2-2, Б, 2-4). Процесс секреции может быть спонтанным и регулируемым.

**Секреторные гранулы и пузырьки.** Мембранные пузырьки содержат вещества, подлежащие выведению из клетки (секреции, экзоцитозу). Такие пузырьки образуются в комплексе *Гольджи*. Гранулы — секреторные пузырьки с электроплотным содержимым, они присутствуют в хромоаффинных и МИФ-клет-

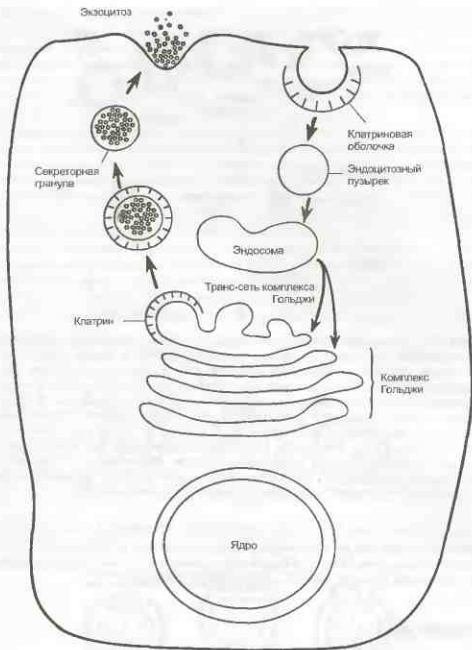


Рис. 2-4. Опосредованный рецепторами эндоцитоз и секреция. От плазмолеммы отделяется пузырьк, окружённый клатриновой оболочкой, которая затем исчезает, и пузырьк включается в состав эндосомы; последняя взаимодействует с транс-сетью или транс-цистерной комплекса Гольджи с последующим образованием секреторной гранулы, окружённой клатрином [83]

ках (катехоламины), тучных (гистамин) и некоторых эндокринных клетках (гормоны).

**Спонтанная и регулируемая секреция.** Одна часть пузырьков постоянно сливается с клеточной мембраной (спонтанная секреция), в то время как другая часть пузырьков накапливается под плазмолеммой, но процесс слияния пузырька и мембраны происходит только под действием сигнала, чаще всего вследствие увеличения концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле (регулируемый экзоцитоз). Спонтанная секреция обеспечивает встраивание в плазмолемму вновь синтезированных белков и рецепторов, интернализированных при опосредованном рецепторами эндоцитозе. В регулируемом экзоцитозе участвуют секреторные гранулы, а также специализированные эндосомы (например, синаптические пузырьки).

**Типы секреции.** Типы секреции (мерокриновый, или эккриновый, апокриновый и голокриновый) рассмотрены в главе 5.

## ЯДРО

23 пары хромосом (диплоидный набор: ♂ —  $22 \times 2 + XY$ , ♀ —  $22 \times 2 + 2X$ ) ядра соматической клетки содержат ядерный геном. Реализация генетической информации (транскрипция → процессинг → трансляция → посттрансляционная модификация, см. рис. 2-5) и другие функции ядра происходят при участии ДНК и разных видов РНК. Структурные компоненты ядра: хроматин, ядерная оболочка, ядрышко, нуклеоплазма.

## ХРОМАТИН

Термином «хроматин» обозначают комплекс ядерной ДНК с белками (гистоны, негистоновые белки, см. рис. 2-6). Различают гетеро- и эухроматин.

**Гетерохроматин.** Гетерохроматин — транскрипционно неактивный, конденсированный хроматин интерфазного ядра. В СМ — базофильные глыбки, в ЭМ — скопления плотных гранул. Располагается преимущественно по периферии ядра и вокруг ядрышек. Типичный пример гетерохроматина — тельце *Барра*.

**Эухроматин.** Эухроматин — транскрипционно активная и менее конденсированная часть хроматина, локализуется в более светлых участках ядра между гетерохроматином.

## ДНК

Молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепей, образованных из нуклеотидов. Нуклеотиды — фосфатные эфиры нуклеозидов. Нуклеозиды — *N*-гликозильные производные (*N*-гликозиды) разных азотистых оснований (пурины, пиримидины), содержащих рибозу или дезоксирибозу. Нуклеотиды при помощи фосфодиэфирных связей образуют полинуклеотид, при этом ковалентные фосфодиэфирные связи соединяют 5'-атом углерода одного нуклеотида с 3'-атомом углерода следующего нуклеотида цепи. На один виток цепи приходит-

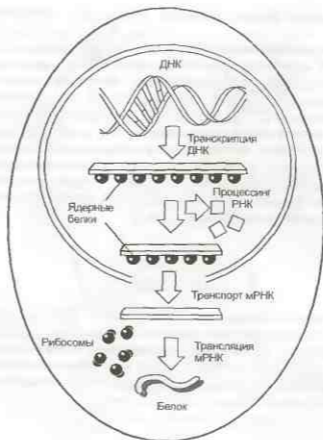


Рис. 2-5. Этапы считывания генетической информации. В ходе транскрипции на ДНК-матрице синтезируется длинная молекула РНК (первичный транскрипт); содержащая последовательности экзонов и интронов. По завершении синтеза РНК-транскрипта последовательности интронов удаляются, что делает молекулу РНК значительно короче. Эта мРНК выходит из ядра в цитоплазму и соединяется с рибосомами. Молекула мРНК продвигается сквозь рибосому, и её нуклеотидная последовательность транслируется в соответствующую последовательность аминокислот создаваемой белковой цепи. [83]

ся приблизительно 10 пар оснований. ДНК — две антипараллельные комплементарные цепи полинуклеотидов, соединённые водородными связями в парах А-Т и G-С. Клетки перед каждым делением воспроизводят (реплицируют) ДНК: дочерние молекулы ДНК воспроизводятся при помощи ДНК-полимеразы.

## Ген

Ген — участок молекулы ДНК, кодирующий последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Экспрессия гена (рис. 2-5) протекает по схеме: транскрипция (синтез первичного транскрипта на матрице ДНК) → процессинг (образование мРНК) → трансляция (считывание информации с мРНК) → сборка полипептидной цепи (включение аминокислот в полипептидную цепь на рибосомах) → посттрансляционная модификация (добавление к полипептиду разных

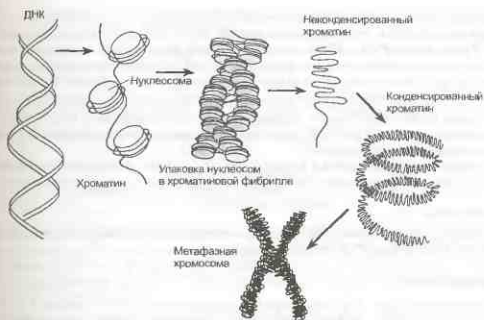


Рис. 2-6. Организация хроматина. Хроматин состоит из структурных единиц — нуклеосом, разделённых интервалами в 200 пар оснований. Во время митоза хроматин полностью конденсируется, формируя видимые хромосомы [57].

химических группировок, например, фосфатных [фосфорилирование], карбоксильных [карбоксилирование] и т.д.). Описано более 5000 наследуемых заболеваний (дефекты одного гена — моногенные болезни) с различным типом наследования: аутосомный доминантный, аутосомный рецессивный и сцепленный с полом (точнее с X- или с Y-хромосомой).

## РНК

РНК — полинуклеотид, сходный по химическому составу с ДНК, но содержащий в нуклеотидах рибозу вместо дезоксирибозы и азотистое основание урацил (U) вместо тимина (T). Различают мРНК, тРНК, рРНК. Синтез полимеров рРНК, мРНК и тРНК на матрице ДНК катализируют соответственно РНК-полимераза I, II и III.

**Матричная РНК (мРНК, информационная РНК)** содержит сотни и тысячи нуклеотидов и переносит генетическую информацию из ядра в цитоплазму и непосредственно участвует в сборке полипептида на рибосомах (трансляция). При транскрипции РНК-полимераза II присоединяется к промотору — специфическому сайту молекулы ДНК, с которого начинается синтез полимера. РНК-полимераза II раскручивает участок двойной спирали ДНК, обнажая матрицу для комплементарного спаривания оснований. Когда РНК-полимераза встречает сигнал терминации транскрипции, синтез полимера прекращается. Фактически на этом этапе с ДНК снята РНК-копия, но она ещё не готова для участия в синтезе белка. Пока это только первичный транскрипт. В дальнейшем он процессируется, в результате образуется зрелая мРНК, выходящая из ядра в цитоплазму через



ядерные поры. Сборку полипептидной цепи при трансляции инициирует стартовый кодон AUG, а терминирующие кодоны UAA, UAG и UGA её прекращают.

**Транспортный РНК (тРНК)** содержит около 80 нуклеотидов и доставляет аминокислоты к рибосоме, где они присоединяются к растущей полипептидной цепи. Существует минимально одна тРНК для каждой из 20 аминокислот. Один конец тРНК (акцептор) присоединяется к аминокислоте, а другой конец содержит антикодон из трёх нуклеотидов, который *узнаёт* соответствующий кодон мРНК и спаривается с ним. Так тРНК переводит последовательность нуклеотидов в последовательность аминокислот.

**Рибосомная РНК (рРНК)** взаимодействует с мРНК и тРНК в ходе сборки полипептида, в комплексе с белками (в т.ч. ферментами) образует рибосому.

### Рибозимы

Некоторые молекулы РНК обладают каталитической активностью, расщепляя другие РНК. Такие РНК называют «рибозимы».

### Хромосома

Хромосомы (рис. 2-6) видны при митозе или мейозе, когда хроматин конденсирован полностью. Каждая хромосома содержит одну длинную молекулу ДНК и ДНК-связывающие белки; хроматин в составе хромосомы образует многочисленные петли. Хромосома состоит из структурных единиц — нуклеосом — сферических структур диаметром 10 нм.

### Геном

Различают ядерный и митохондриальный геномы. Ядерный геном — полный комплект генов (примерно 80 000 на ядро диплоидной клетки) в хромосомах. Кариотип описывает количество и структуру хромосом. Гаплоидный набор — 23 хромосомы — характерен для гамет. Диплоидный набор — стандарт хромосом (23×2) — для соматических клеток.

### ЯДЕРНАЯ ОБОЛОЧКА

В состав ядерной оболочки (рис. 2-7) входят наружная и внутренняя ядерные мембраны, перинуклеарные цистерны, ядерная пластинка, ядерные поры. На поверхности наружной ядерной мембраны расположены рибосомы, где синтезируются белки, поступающие в перинуклеарные цистерны, рассматриваемые как часть гранулярной эндоплазматической сети. Внутренняя ядерная мембрана отделена от содержимого ядра ядерной пластинкой.

**Ядерная пластинка** толщиной 80–300 нм участвует в организации ядерной оболочки и перинуклеарного хроматина, может разделять комплексы ядерных пор и дезинтегрировать ядро в ходе митоза; содержит белки промежуточных филаментов — ламины А, В и С.

**Ядерная пора** (рис. 2-7) имеет диаметр 80–150 нм, содержит канал поры и комплекс ядерной поры. Содержимое ядра сообщается с цитозолем через 3–4 тысячи специализированных коммуникаций — ядерных пор, осуществляющих



Рис. 2-7. Поры в оболочке ядра. Комплекс ядерной поры образован 8 большими белковыми гранулами, расположенными по окружности вблизи края поры и соединяющими обе ядерные мембраны (внутреннюю и наружную). Часто в центре поры присутствует большая центральная гранула. Она состоит из вновь синтезированной СЕ-рибосомы, переносимой в цитоплазму [66].

диффузию воды, ионов и транспорт множества макромолекул (в т.ч. молекул РНК) между ядром и цитоплазмой. Перенос макромолекул через ядерные поры осуществляют специальные транспортные белки — кариферины, которые специфически распознают и связывают свои молекулы и курсируют между ядром и цитоплазмой, перенося связанную молекулу в одном направлении: из цитоплазмы в ядро (импортины) или из ядра в цитоплазму (экспортинны).

## ЯДРЫШКО

Ядрышко — компактная структура в ядре интерфазных клеток (см. рис. 2 на вклейке). В ядрышке различают фибриллярный центр — слабоокрашенный компонент (ДНК, кодирующая рРНК), фибриллярный компонент (*pars fibrosa*), где протекают ранние стадии образования предшественников рРНК; состоит из тонких (5 нм) рибонуклеопротеиновых фибрилл и транскрипционно активных участков ДНК; гранулярный компонент (*pars granulosa*), содержит зрелые предшественники рибосомных СЕ, имеющих диаметр 15 нм. Основные функции ядрышка — синтез рРНК (транскрипция и процессинг рРНК) и образование субъединиц (СЕ) рибосом.

Транскрипция рРНК происходит в хромосомах 13, 14, 15, 21 и 22. Петли ДНК этих хромосом, содержащие соответствующие гены, формируют ядрышковый организатор, получивший название в связи с тем, что восстановление ядрышка в фазу  $G_1$  клеточного цикла начинается с этой структуры.

## НУКЛЕОПАЗМА

Ядерный матрикс содержит сеть рибонуклеопротеинов, ядерные рецепторы, ферменты (АТФаза, ГТФаза, НАД-пирофосфатаза, ДНК- и РНК-полимеразы) и множество других молекул, часто образующих ассоциации — ядерные частицы.

В матриксе происходят транскрипция и процессинг мРНК и рРНК. Ядерные рецепторы, онкогены, факторы транскрипции, белки теплового шока, вирусные ДНК влияют на транскрипцию и процессинг РНК.

## ЦИТОПЛАЗМА

Цитозоль содержит органеллы, цитоскелет, включения. Органелла (органелл) — специализированный для выполнения конкретной функции и метаболически активный элемент цитоплазмы (рис. 2-8). К органеллам относят свободные рибосомы, гранулярную эндоплазматическую сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум), гладкую эндоплазматическую сеть (гладкий эндоплазматический ретикулум), митохондрии, комплекс *Гольджи*, центриоли, окаймлённые пузырьки, лизосомы, пероксисомы.



Рис. 2-8. Органеллы и включения [42].

## РИБОСОМЫ

Рибосома состоит из большой и малой СЕ, содержащих различные типы рРНК и белки (рис. 2-9). Малая СЕ связывается с мРНК и активированными тРНК. Пептидилтрансфераза в большой СЕ катализирует образование пептидных связей и присоединение аминокислот к растущей полипептидной цепи. Терминирующие кодоны (UAA, UAG, UGA) контролируют отделение от рибосомы готового полипептида и мРНК. Функция рибосом — трансляция (считывание кода мРНК и сборка полипептидов). Рибосомы подразделяют на митохондриальные и более крупные цитоплазматические.

**Митохондриальные рибосомы (60S)** состоят из 45S и 35S СЕ, содержащих соответственно 16S и 12S рРНК, кодируемые митохондриальной ДНК. Эта ДНК содержит последовательности для митохондриальных мРНК и тРНК. Большинство ферментов, участвующих в трансляции митохондриальной мРНК, кодируется ядерной ДНК.

**Цитоплазматические рибосомы** — небольшие электроплотные частицы размером  $12 \times 25$  нм (80S), состоят из синтезируемой в ядрышке рРНК и белков. Цитоплазматические рибосомы подразделяют на свободные и связанные с мембранами эндоплазматической сети (поэтому такая эндоплазматическая сеть и на-

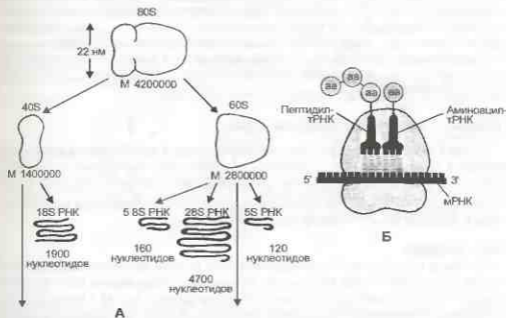


Рис. 2-9. Рибосома. А. Рибосома 80S состоит из большой и малой субъединиц (СЕ). Большая СЕ содержит 5S, 28S и 5,8S РНК и ~ 49 белков, малая СЕ включает 18S РНК и ~ 33 белка. Б. Рибосома имеет три различных участка связывания РНК — один для мРНК и два для тРНК. Пептидил-тРНК-связывающий участок (Р-участок) удерживает молекулу тРНК, присоединенную к растущему концу полипептидной цепи; расположенный рядом аминоацил-тРНК-связывающий участок (А-участок) фиксирует только что поступившую в рибосому молекулу тРНК с аминокислотой (aa) [83]

зывается гранулярной) и наружной ядерной мембраной. Ассоциаты рибосом формируют полирибосомы.

**Полирибосома** (полисома) — комплекс нескольких рибосом, расположенных на одной молекуле мРНК. Полирибосомы, как и отдельные рибосомы, находятся в цитоплазме в свободном состоянии или прикреплены к мембранам эндоплазматической сети. Свободные полирибосомы синтезируют белки и ферменты для самой клетки (конститутивный синтез), а полирибосомы гранулярной эндоплазматической сети — предназначенные для хранения или выведения из клетки (синтез на экспорт).

## ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ

Различают гранулярную (зернистую, шероховатую) и гладкую эндоплазматическую сеть (ретикулум).

### Гранулярная эндоплазматическая сеть

Гранулярная эндоплазматическая сеть — система плоских мембранных цистерн с находящимися на их наружной поверхности рибосомами (рис. 2-8). Рибосомы связываются с мембранами сети при помощи рибофоринов. В шероховатой эндоплазматической сети происходит синтез белков для плазматической мембраны, лизосом, пероксисом, а также синтез белков на экспорт, т.е. предназначенных для экзоцитоза. Механизм поступления синтезированных на рибосомах полипептидов внутрь цистерн эндоплазматической сети объясняет сигнальная гипотеза. Мембраны гранулярной эндоплазматической сети связаны с наружной мембраной оболочки ядра и перинуклеарной цистерной.

### Гладкая эндоплазматическая сеть

Гладкий ретикулум — система анастомозирующих мембранных каналов, пузырьков и трубочек — не содержит рибофоринов и по этой причине не связан с рибосомами. Функции гладкой эндоплазматической сети многообразны: синтез стероидных гормонов, детоксикация (например, фенобарбитала при помощи оксидаз в гепатоцитах), депонирование ионов кальция.

### Депозит кальция

Цистерны гладкой эндоплазматической сети многих клеток специализированы для накопления в них  $\text{Ca}^{2+}$  путём постоянного откачивания  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы, где нормальное содержание  $\text{Ca}^{2+}$  не превышает  $10^{-7}$  М. Подобные депо существуют в скелетной и сердечной мышцах, нейронах, хромаффинных клетках, яйцеклетке, эндокринных клетках и т.д. Различные сигналы (например, гормоны, нейромедиаторы, факторы роста) влияют на функции клеток и их пролиферацию путём изменения концентрации в цитозоле внутриклеточного посредника —  $\text{Ca}^{2+}$ . Например, условие сокращения мышечных элементов — резкое повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле. Для этого необходимо постоянно откачивать ионы кальция из цитозоля и накапливать их в специальных депо, образованных  $\text{Ca}^{2+}$ -запасяющими цистернами гладкой эндоплазматической

сети. Внутри цистерн находятся  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающие белки. В мембрану цистерн-депо  $\text{Ca}^{2+}$  встроены  $\text{Ca}^{2+}$ -насосы ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза), постоянно закачивающие  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь цистерн, и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, через которые происходит выброс  $\text{Ca}^{2+}$  из депо при поступлении сигнала (рис. 2-10).

$\text{Ca}^{2+}$ -канал, по которому  $\text{Ca}^{2+}$  выбрасывается из цистерн в цитозоль по градиенту концентрации. Известно несколько типов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, в т.ч. управляемые рецепторами рианодина и вторым посредником — инозитолтрифосфатом.

Рецепторы рианодина активируются двояко: через рецепторы дигидропиридина и через потенциалозависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы плазмолеммы.

Рецепторы дигидропиридина встроены в плазмолемму и реагируют на изменения её мембранного потенциала: изменение конформации рецепторов дигидропиридина активирует рецепторы рианодина и приводит к выбросу  $\text{Ca}^{2+}$  из депо (рис. 2-10). Подобный механизм функционирует в саркоплазматическом ретикулуме волокон скелетной мышцы.

Изменения мембранного потенциала открывают потенциалозависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы плазмолеммы, в результате в клетке несколько повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ . Этот  $\text{Ca}^{2+}$  активирует рецепторы рианодина, и запасённый в депо  $\text{Ca}^{2+}$  выбрасывается в цитозоль. Этот механизм функционирует в нейронах и кардиомиоцитах.

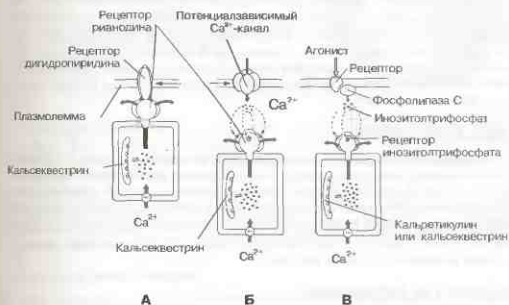


Рис. 2-10. Механизм выброса  $\text{Ca}^{2+}$  из цистерн гладкой эндоплазматической сети. **А** — рецептор рианодина в мембране цистерны связан с  $\text{Ca}^{2+}$ -каналом, активируется дигидропиридиновым рецептором; **Б** — рецептор рианодина в мембране цистерны непосредственно не связан с белками плазмолеммы, но активируется  $\text{Ca}^{2+}$  при незначительном повышении концентрации этого катиона в цитозоле за счёт поступления в клетку через потенциалозависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы плазмолеммы; **В** —  $\text{Ca}^{2+}$  освобождается из цистерн при активации рецепторов инозитолтрифосфата. Этот второй посредник образуется при участии фосфолипазы С в ответ на взаимодействие агониста со своим рецептором в плазмолемме [9].

**Инозитолтрифосфат.** Каналы в мембране цистерн открываются под действием инозитолтрифосфата (рис. 2-10), образующегося при воздействии на клетку внешнего сигнала. Например, при взаимодействии ангиотензина со своим рецептором в плазматической мембране ГМК активируется фосфолипаза С, и образуется инозитолтрифосфат. Последний диффундирует в цитоплазме, связывается с рецепторами инозитолтрифосфата в мембране цистерн гладкой эндоплазматической сети и открывает  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Этот механизм функционирует в овощах, лимфоцитах, ГМК и других клетках.

**Этанол** — ингибитор рецепторов инозитолтрифосфата — участвует в развитии атаксии при алкогольной интоксикации. Клетки *Пуркинье* мозжечка имеют рецепторы риаинолина и инозитолтрифосфата в мембране цистерн, локализованных как в теле клетки (перикарион), так и в дендритах. Но в цистернах концевых разветвлений дендритов (шипик) присутствуют только рецепторы инозитолтрифосфата.

## МИТОХОНДРИИ

Митохондрии — преобразователи энергии и её поставщики для обеспечения клеточных функций — занимают значительную часть цитоплазмы клеток и сосредоточены в местах высокого потребления АТФ (например, в эпителии канальцев почки они располагаются вблизи плазматической мембраны [обеспечение реабсорбции], а в нейронах — в синапсах [обеспечение электрогенеза и секреции]). Количество митохондрий в клетке измеряется сотнями. Митохондрии имеют собственный геном и (в дополнение к энергообеспечению клетки) выполняют множество функций.

### Генез митохондрий

Митохондрии предположительно произошли от аэробных симбионтов (скорее всего, от предшественников риккетсий), проникших в анаэробную эукариотическую клетку путём эндоцитоза и начавших участвовать в её окислительных процессах. В связи с этим митохондрии имеют собственный геном (кольцевая ДНК), мРНК, тРНК, рРНК, но большинство белков митохондрий кодирует ядерная ДНК. Органелла функционирует в среднем 10 суток, обновление митохондрий происходит путём их деления.

### Морфология митохондрий

Митохондрии (рис. 2-11, см. также рис. 3 на вклейке) чаще имеют форму цилиндра диаметром 0,2–1 мкм и длиной до 7 мкм (в среднем около 2 мкм). У митохондрии две мембраны — наружная и внутренняя; последняя образует крыты. Между наружной и внутренней мембранами находится межмембранное пространство. Внемембранный объём митохондрии — матрикс.

**Наружная мембрана** проницаема для многих мелких молекул.

**Межмембранное пространство.** Здесь накапливаются ионы  $\text{H}^+$ , выкачиваемые из матрикса, что создаёт протонный градиент концентрации по обе стороны внутренней мембраны.

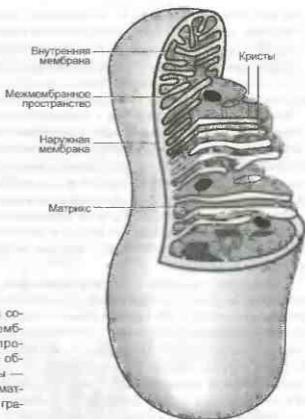


Рис. 2-11. Митохондрия. Органелла содержит наружную и внутреннюю мембраны с узким межмембранным пространством. Внутренняя мембрана образует многочисленные выросты — кристы, окруженные матриксом. В матриксе находятся ДНК, ферменты и гранулы [102].

**Внутренняя мембрана** избирательно проницаема; содержит транспортные системы для переноса веществ (АТФ, АДФ,  $P_i$ , пирувата, сукцината,  $\alpha$ -кетоглутарата, малата, цитрата, штидинтрифосфата, ГТФ, дифосфатов) в обоих направлениях и комплексы цепи переноса электронов, связанные с ферментами окислительного фосфорилирования, а также СДГ.

**Матрикс.** В матриксе присутствуют все ферменты цикла *Кребса* (кроме СДГ), ферменты  $\beta$ -окисления жирных кислот и некоторые ферменты других систем. В матриксе находятся гранулы с  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ .

## Функции митохондрий

Митохондрии выполняют в клетке множество функций: окисление в цикле *Кребса*, транспорт электронов, хемиосмотическое сопряжение, фосфорилирование АДФ, сопряжение окисления и фосфорилирования, функцию контроля внутриклеточной концентрации кальция, синтез белков, образование тепла. Велика роль митохондрий в запрограммированной (регулируемой) гибели клеток.

**Окисление в цикле *Кребса*.** В отличие от анаэробного гликолиза, в ходе которого из одной молекулы глюкозы образуется две молекулы пирувата, цикл *Кребса* требует присутствия  $O_2$ . Гликолиз протекает в цитозоле, и образующийся пируват поступает с помощью переносчика пирувата в митохондрии в обмен на  $OH^-$ . Матрикс митохондрий содержит ферменты, окисляющие пируват и жир-



ные кислоты до ацетил-КоА, и ферменты, окисляющие ацетил-КоА до  $\text{CO}_2$ . Конечные продукты цикла трикарбоновых кислот ( $\text{CO}_2$ , выходящий из клетки, и НАДН) — источник электронов, переносимых дыхательной цепью.

**Транспорт электронов.** Электроны перемещаются по дыхательной цепи, локализованной во внутренней мембране и содержащей четыре крупных ферментных комплекса (преимущественно цитохромы) цепочки транспорта электронов.

**Хемосмотическое сопряжение.** Сопряжение переноса электронов и синтеза АТФ обеспечивает протонный градиент. Внутренняя мембрана не проницаема для анионов и катионов. Но при прохождении электронов по дыхательной цепи ионы  $\text{H}^+$  откачиваются из матрикса в межмембранное пространство. Энергия электрохимического протонного градиента используется для синтеза АТФ и транспорта метаболитов и неорганических ионов в матрикс.

**Фосфорилирование АДФ.** Кристы митохондрий содержат АТФ-синтетазу, сопрягающую окисление в цикле *Кребса* и фосфорилирование АДФ до АТФ. АТФ синтезируется при обратном токе протонов в матрикс через канал в АТФ-синтезирующем комплексе.

**Сопряжение окисления и фосфорилирования.** В результате сопряжения этих процессов энергия, освобождаемая при окислении субстратов, хранится в макроэргических связях АТФ. Освобождение энергии, запасённой в АТФ, в дальнейшем обеспечивает выполнение многочисленных функций клеток (например, мышечное сокращение, подвижность жгутика сперматозоида, выкачивание  $\text{H}^+$  из париетальных клеток в железах желудка для поддержания кислой среды). Эффективность окислительного фосфорилирования в митохондриях выше эффективности гликолиза в цитозоле. Из одной молекулы глюкозы в первом случае образуется 38 молекул АТФ, а во втором — только две.

**Теплопродукция.** Естественный механизм разобщения окислительного фосфорилирования функционирует в клетках бурого жира. В этих клетках митохондрии имеют атипичную структуру (уменьшен их объём, увеличена плотность матрикса, расширены межмембранные пространства) — конденсированные митохондрии. Такие митохондрии могут усиленно захватывать воду и набухать в ответ на тироксин, увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле, при этом усиливается разобщение окислительного фосфорилирования, и происходит выделение тепла. Эти процессы обеспечивает специальный разобщающий белок термогенин. Норадреналин из симпатического отдела вегетативной нервной системы усиливает экспрессию разобщающего белка и стимулирует теплопродукцию.

**Контроль внутриклеточной концентрации кальция** — одна из важных функций митохондрий (депо кальция).

**Синтез белков** осуществляют митохондриальные рибосомы.

**Апоптоз.** Митохондрии играют важную роль в регулируемой (программированной) гибели клеток — апоптозе, выделяя в цитозоль факторы, повышающие вероятность гибели клетки. Одним из них является цитохром *c* — белок, переносящий электроны между белковыми комплексами во внутренней мембране митохондрий. Выделяясь из митохондрий, цитохром *c* включается в состав апоптосомы, активирующей каспазы (протеазы, осуществляющие деградацию множества клеточных белков).

## КОМПЛЕКС ГОЛЬДЖИ

Комплекс *Гольджи* расположен около ядра и часто вблизи центриоли, образован стопкой из 3–10 уплотнённых и слегка изогнутых цистерн с расширенными концами (рис. 2-12).

### Структура

Цистерны комплекса *Гольджи* образуют три основных компартмента: цис-сторону, транс-сторону, промежуточный компартмент. С комплексом *Гольджи* тесно связан и всегда рассматривается вместе ещё один компартмент — транс-сеть *Гольджи*.

**Цис-сторона** (формирующаяся) более осмиофильная, включает цистерны, обращённые к расширенным элементам гранулярной эндоплазматической сети, а также небольшие транспортные пузырьки.

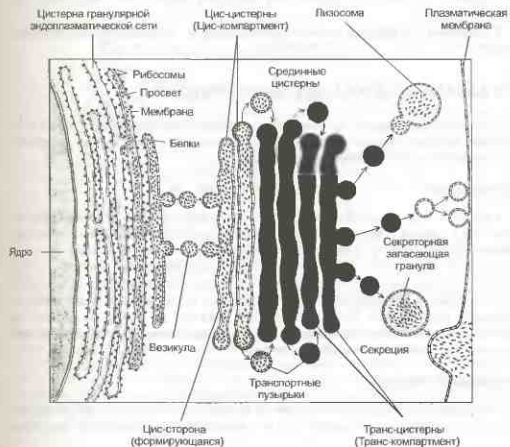


Рис. 2-12. Комплекс *Гольджи*. Белки и липиды поступают в комплекс *Гольджи* с цис-стороны. Транспортные пузырьки переносят эти молекулы последовательно из одной цистерны в другую. Готовый продукт выходит из комплекса на транс-стороне, находясь в различных пузырьках. Часть из них содержит молекулы, обеспечивающие внутриклеточное пищеварение, и сливается с лизосомами. Другая часть пузырьков участвует в экзоцитозе. Третья группа пузырьков содержит белки для плазмолеммы [9].

**Транс-сторона** (зрелая) образована цистернами, обращёнными к вакуолям и секреторным гранулам. На небольшом расстоянии от краевой цистерны транс-сторона лежит транс-сеть.

**Промежуточный компартмент** включает небольшое количество цистерн между цис- и транс-сторонами.

### Функции

**Модификация секреторного продукта** (рис. 2-13); ферменты комплекса *Гольджи* гликозилируют белки и липиды; образующиеся здесь гликопротеины, протеогликаны, гликолипиды и сульфатированные гликозаминогликаны предназначены для последующей секреции.

**Концентрирование секреторных продуктов** происходит в конденсирующих вакуолях, расположенных на транс-стороне.

**Упаковка секреторного продукта, образование участвующих в экзоцитозе секреторных гранул.**

**Сортировка и упаковка секреторного продукта, образование секреторных гранул.**

## ОРГАНЕЛЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МИКРОТРУБОЧКИ

Органеллы, содержащие триплеты микротрубочек (центриоли и базальное тельце) или аксонему (реснички и жгутики), участвуют в расхождении хромосом, меридионе ресничек, движении сперматозоидов.

### Центриоли

Центриоли (см. рис. 2-8) между клеточными делениями расположены вблизи ядра, часто рядом с комплексом *Гольджи*. Центриоль имеет цилиндрическую форму, диаметр 150 нм и длину до 500 нм; стенка состоит из 9 триплетов микротрубочек. Центриоль — центр организации митотического веретена — участвует в делении клетки. В ходе фазы S клеточного цикла центриоли дублируются. Образовавшаяся центриоль расположена под прямым углом к первоначальной. При митозе пары центриолей, каждая из которых состоит из первоначальной и вновь образованной, расходятся к полюсам клетки и участвуют в образовании митотического веретена.

### Базальное тельце

Базальное тельце состоит из 9 триплетов микротрубочек, расположенных в основании реснички или жгутика; служит матрицей при организации аксонемы.

### Аксонема

Аксонема формируется путём самосборки. Матрицей для сборки служит центриоль или базальное тельце. Аксонема (рис. 2-14) состоит из 9 периферических пар микротрубочек и двух расположенных центрально одиночных микротрубочек. В каждой периферической паре различают субфибриллу А, содержащую 10-11 тубулиновых протофиламентов, и субфибриллу В, содержащую 13 прото-

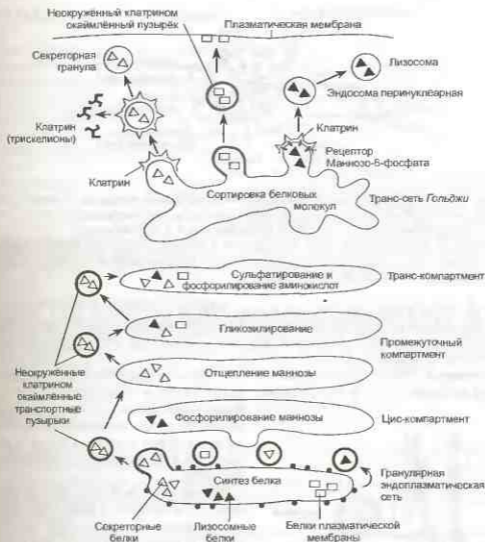


Рис. 2-13. Модификация различных белков в компартментах комплекса Гольджи и их сортировка в транс-сети Гольджи. В комплекс Гольджи поступают белки из цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Они предназначены для включения в состав секреторных гранул, плазматической мембраны и лизосом. Транспорт белков из цистерн гранулярной эндоплазматической сети в цис-компаратмент, а также из одного компартмента комплекса Гольджи в другой происходит при помощи неоокружённых клатрином пузырьков [45].

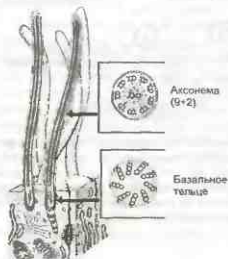
филаментов. С субфибриллой А связаны наружные и внутренние ручки. В их состав входит белок диненин, содержащий 2–3 глобулярные головки, соединённые с гибкой фибриллярной частью молекулы. Основание фибриллярной части вплетено в микротрубочку (А-субфибрилла). Глобулярная головка обладает АТФазной активностью. При расщеплении АТФ она скользит по поверхности микротрубоч-



**Рис. 2-14.** Аксонема состоит из комплекса микротрубочек и связанных с ними белков. 9 пар микротрубочек расположено по окружности, одна пара находится в центре. Каждая периферическая пара образована субфибриллой А и субфибриллой В. Субфибриллы состоят из протофиламентов. Обладающий АТФазной активностью белок динеин — компонент тубулин-динеинового хемомеханического преобразователя — входит в состав ручек, связанных с субфибриллой А [42].

ки (В-субфибрилла) соседней пары (рис. 2-14) по направлению к её (—)-концу. Этот механизм аналогичен скользящему элементу актомиозинового хемомеханического преобразователя в мышце. Аксонема — основной структурный элемент реснички и жгутика.

**Ресничка** — вырост клетки длиной 5–10 мкм и шириной 0,2 мкм, содержащий аксонему (рис. 2-15). Реснички присутствуют в эпителиальных клетках воздухопроводящих и половых путей, перемещают слизь с инородными частицами и остатками отмерших клеток и создают ток жидкости около клеточной поверхности.



**Рис. 2-15.** Ресничка — тонкий вырост на поверхности клетки. Стержень реснички образован аксонемой — системой микротрубочек 9+2. В основании реснички расположено базальное тельце, служащее матрицей для формирования аксонемы [38].

**Жгутик** (рис. 2-16 на с. 39), как правило, не встречается в количестве более двух на клетку. В сперматозоиде человека (рис. 3-1) имеет длину 50–55 мкм и толщину 0,2–0,5 мкм, содержит аксонему.

**Нарушения организации аксонемы.** Дефекты ресничек и жгутиков проявляются отсутствием в аксонеме динеиновых ручек, центральной капсулы или центральных микротрубочек. Эти дефекты проявляются при синдроме *неподвижных ресничек*, возможно развитие рецидивирующего хронического бронхита и синусита. Более половины больных с подобным синдромом имеет *situs viscerus inversus* — транспозицию внутренних органов (сердце справа, печень слева и т.д.), что в совокупности описывает синдром *Кармагенера*.

## ОКАЙМЛЁННЫЕ ПУЗЫРЬКИ

Окаймлённые пузырьки окружены (окаймлены) оболочкой, прилегающей к наружной поверхности мембраны пузырька; участвуют во внутриклеточной сортировке белков, образуют две разновидности — окружённые клатрином пузырьки и не содержащие клатрин пузырьки.

Окружённые клатрином пузырьки (рис. 2-3, 2-18), содержат клатриновую оболочку и транспортируют белки, поступающие в клетку путём опосредованного рецепторами эндоцитоза, а также белки из транс-стороны комплекса Гольджи.

Не содержащие клатрин пузырьки имеют оболочку из белка, не образующего многоугольного каркаса (как клатрин) вокруг пузырька. Такие пузырьки транспортируют белки из гранулярной эндоплазматической сети в комплекс Гольджи, из одной цистерны комплекса Гольджи в другую, из комплекса Гольджи в плазматическую мембрану.

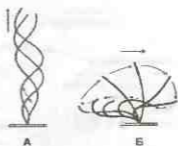


Рис. 2-16. Характер движения жгутика (А) и реснички (Б). Несмотря на то, что молекулярная основа подвижности у жгутиков и ресничек одинакова, характер их движения различен. Жгутики обычно длиннее ресничек, и для них характерно синусоидальное движение, в отличие от циклических волнообразных изгибов ресничек [42].

## ЛИЗОСОМЫ

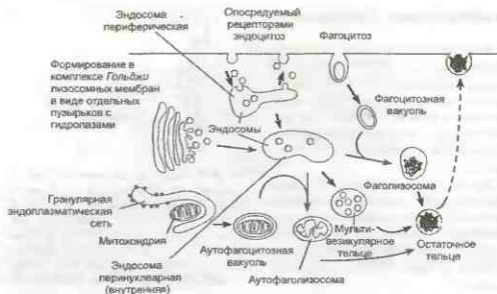
Лизосомы — окружённые мембраной округлые пузырьки, их размеры и электронная плотность значительно варьируют. Лизосомы образуются из эндосом путём включения в них лизосомных гидролаз и лизосомных мембранных белков после их синтеза в гранулярной эндоплазматической сети и процессинга в комплексе Гольджи.

**Содержимое лизосом.** Известно более 50 лизосомных ферментов: рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, катепсины, сульфатазы,  $\beta$ -глокуронидазы, фосфолигазы, гликозидазы, липазы и другие. Лизосомные ферменты наиболее активны в кислой среде (рН—5,0), для поддержания которой в мембрану лизосомы встроены протонный насос ( $H^+$ ,  $K^+$ -АТФаза).

**Функция лизосом.** Лизосомы участвуют во внутриклеточном пищеварении. Варианты участия лизосом в переваривании материала внутриклеточных компонентов (аутофагия) или частиц, различными путями попавших в клетку (гетерофагия), представлены на рисунках 2-17 и 2-18. При нарушении функции лизосом развиваются так называемые лизосомные болезни накопления.

## ПЕРОКСИСОМЫ

Пероксисомы — мембранные пузырьки размером 0,1—1,5 мкм с электроплотной сердцевиной. Они особенно многочисленны в клетках печени и



**Рис. 2-17.** Внутриклеточное переваривание. Лизосомные ферменты расщепляют поглощённый клеткой материал (подробнее см. на рисунке 2-18), а также части собственной клетки. При фагоцитозе образуются фагосомы. Они сливаются с перинуклеарными эндосомами и формируют фаголизосомы. Целые органеллы или их фрагменты, подлежащие дезинтеграции, заключаются в аутофагоцитозную вакуоль, сливающуюся с перинуклеарными эндосомами с образованием аутофаголизосомы, где и происходит деградация фагоцитированного материала. Образовавшиеся продукты какое-то время хранятся в остаточных тельцах и могут утилизироваться клеткой или выводиться из неё путём экзоцитоза [45].

почки. В составе мембраны органеллы находятся специфичные для пероксисом белки — пероксины, а в матриксе — матричные белки, в т.ч. более 40 ферментов (например, каталаза и пероксидаза), катализирующие анаболические (биосинтез жёлчных кислот) и катаболические ( $\beta$ -окисление длинных цепей жирных кислот,  $H_2O_2$ -зависимое дыхание, деградация ксенобиотиков) процессы. Все компоненты пероксисом поступают из цитозоля. Продолжительность жизни пероксисом — 5–6 суток. Новые органеллы возникают из предшествующих путём их деления. Пероксисомы увеличиваются в размерах по мере поступления в них белков из цитозоля, и от них отделяются новые пероксисомы. Дефекты биогенеза пероксисом приводят к развитию фатальных болезней накопления.

## ЦИТОСКЕЛЕТ

Трёхмерная цитоплазматическая сеть волокнистых и трубчатых структур различного типа формирует цитоскелет. К элементам цитоскелета относят микротрубочки, промежуточные филаменты, микрофиламенты. Цитоскелет придаёт клетке определённую форму и выполняет множество других функций (например, подвижность клетки, внутриклеточный транспорт).

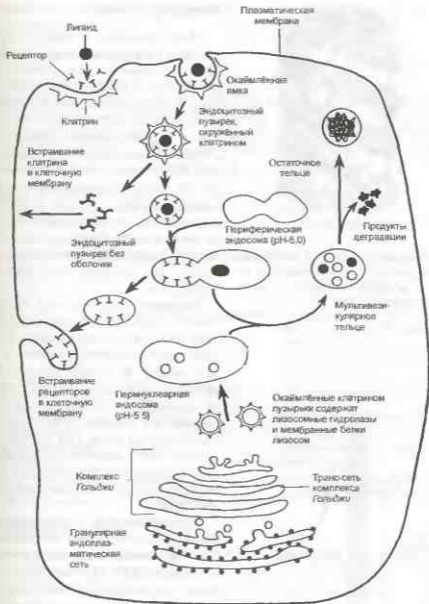


Рис. 2-18 Расщепление веществ, проникших в клетку путём опосредуемого рецепторами эндоцитоза. Опосредуемый рецепторами эндоцитоз лиганда (например, ЛНП) сопровождается формированием окаймлённого пузырька, содержащего этот лиганд. Затем оболочка пузырька отделяется, клатрин встраивается в клеточную мембрану. Содержимое эндоцитозного пузырька без оболочки включается в состав периферической эндосомы (pH-6,0), где лиганд отделяется от рецептора. Далее рецептор возвращается в клеточную мембрану. Более зрелая перинуклеарная эндосома (pH-5,5) получает лизосомные гидролазы и мембранные белки лизосом в составе окружённых клатрином окаймлённых пузырьков, переносящих этот материал из транс-сети Гольджи. Слияние периферических и перинуклеарных эндосом приводит к образованию разновидности лизосом — мультивезикулярных телец. Здесь и происходит расщепление, например, ЛНП [45].



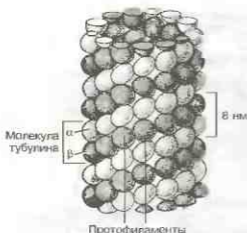


Рис. 2-19. Микротрубочка. 13 параллельно расположенных протофиламентов состоит из отдельных субъединиц — димеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина [52].



Рис. 2-20. Тубулин-кинезиновый хемомеханический преобразователь. Двигательные белки молекулярных моторов (миозин, динеин и кинезин) — ферменты, преобразующие энергию АТФ в механическую работу. Кинезин обеспечивает транспорт органелл из одной части клетки в другую вдоль микротрубочек. Шаг перемещения кинезина по поверхности микротрубочки составляет 8 нм [6].

## Микротрубочки

Микротрубочки состоят из 13 тубулиновых протофиламентов (нитей), идущих по спирали: нити имеют диаметр 24 нм и длину несколько мкм (рис. 2-19, см. также рис. 3 на вклейке). Каждая нить собрана из субъединиц (СЕ) — чередующихся димеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина. Микротрубочки входят в состав аксономы, базального тельца и центриоли. Микротрубочки участвуют в поддержании формы клетки, в транспорте макромолекул и органелл, обеспечивают расхождение хромосом при делении клеток, подвижность жгутиков и ресничек. Для микротрубочек характерна полярность.

**Полярность микротрубочек.** Микротрубочки — динамичные структуры, постоянно растущие с одного конца (полимеризация) и деполимеризующиеся с другого конца. В каждой микротрубочке различают (+)-конец, где присоединяются новые СЕ тубулиновых протофиламентов, и (-)-конец, где СЕ тубулина отделяются от нити. Ряд агентов (цитостатики, или статмокинетики, например, колхицин, винбластин, таксол) блокирует сборку или деполимеризацию микротрубочек.

**Ассоциированные с микротрубочками белки.** Микротрубочки ассоциированы с рядом белков, имеющих общее наименование *MAP*. *MAP*-белки стабилизируют микротрубочки и связывают их с другими элементами цитоскелета и органеллами.

**Кинезиновый молекулярный мотор.** Кинезин — компонент тубулин-кинезинового хемомеханического преобразователя (рис. 2-20). Кинезины и тубулины микротрубочек образуют молекулярный мотор, который обеспечивает внутриклеточный транспорт органелл и перемещение хромосом вдоль микротрубочек в ходе клеточного деления. Перемещение орга-

нелл вдоль микротрубочек с участием кинезинов осуществляется в направлении (+)-конца микротрубочек.

## Промежуточные нити

Промежуточные нити (филаменты) состоят из белков, специфичных для определённых клеточных типов; имеют диаметр 8–11 нм (табл. 2-1). Промежуточные нити создают внутриклеточный каркас, обеспечивают упругость клетки, поддерживают упорядоченность расположения компонентов цитоплазмы. Иммунохимические реакции с АТ конкретных типов промежуточных нитей нашли применение в цитодиагностике генеза опухолей.

Таблица 2-1. Белки промежуточных филаментов различных клеток

Белок	Локализация	Некоторые специальные функции
Цитокератин	Эпителиальные клетки	Создают тянущее усилие, взаимодействуют с десмосомами. Маркёры опухолей эпителиального происхождения
Десмин	Клетки мышечных тканей	Образуют каркас клетки, взаимодействуя с миофибриллами и миофиламентами Маркёры опухолей мышечного происхождения
Виментин	Клетки мезенхимного генеза	Маркёры опухолей соединительной ткани
Глиальный фибриллярный кислый белок	Астроциты	Маркёры астроцитом
Белки нейрофиламентного триплета	Нейроны	Поддерживают структуру и форму отростков нейрона
Ламины А, В и С	Ядерная пластинка	Организуют ядерную пластинку и лежащий около неё хроматин

## Микрофиламенты

Две переплетённые нити F-актина, составленные из G-актина, формируют микрофиламенты диаметром 6 нм. Микрофиламенты образуют скопления по периферии клетки и связаны с плазмолеммой посредством белков ( $\alpha$ -актинин, вивулин, талин).

**Полярность микрофиламентов.** Как и микротрубочки, микрофиламенты полярны; присоединение (полимеризация) СЕ G-актина происходит на (+)-конце. Известны токсины, связывающиеся с актином и блокирующие его полимеризацию, нарушая тем самым подвижность клеток, фагоцитоз и цитокинез. К таким токсинам относятся цитохалазины и фаллоидин.

## Функции микрофиламентов

Изменение консистенции цитозоля, переход золя в гель и обратно (например, для изменения вязкости примембранной цитоплазмы при образовании псевдоподии).

**Эндоцитоз и экзоцитоз**

Подвижность **и** мышечных клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) связана с изменением формы клеточной поверхности вследствие регулируемой полимеризации актина.

Стабилизация локальных выпячиваний плазматической мембраны связана с пучками поперечно сшитых актиновых филаментов (например, в микроворсинках эпителиальных клеток кишки, где пучок параллельных микрофиламентов образует их сердцевину).

**ВКЛЮЧЕНИЯ**

К разнородной по морфологии и генезу группе включений относят находящиеся в цитозоле единичные или группы гранул и капель: гликогена, липидов, пигментов, липофусцина (см. рис. 2-8). Так, липиды содержатся в цитоплазме как капли самых различных размеров и плотности, они не связаны с клеточными мембранами, содержат триглицериды как источник энергии и холестерина, используемый для синтеза стероидов. В каком-то смысле включением, фактически занимающим весь объём эритроцита, можно назвать гемоглобин.

**ЦИТОЗОЛЬ**

Жидкая часть цитоплазмы (цитозоль), составляет около половины объёма клетки. Помимо воды, в цитозоле присутствуют ионы, множество химических соединений разной природы, макромолекулы. Цитозоль — не просто раствор, его физико-химическая природа сложна, а характеристики последней постоянно изменяются. Именно в связи с этим обстоятельством, а также в силу сложности изучения микрокомпонентов цитозоля в их нативном состоянии постоянно присутствует опасность получения артефактов. Тем не менее некоторые макромолекулярные комплексы существуют реально. К ним, в частности, относятся **апоптосомы** — активаторы каспаз при регулируемой гибели клеток, а также **протеосомы** — комплексы нелизосомных протеаз, осуществляющие вместе с убиквитином деградацию короткоживущих белков.

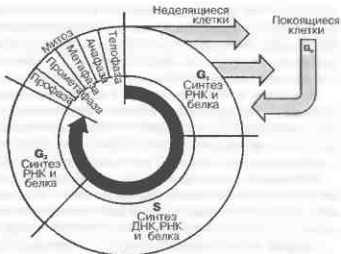
**КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ**

Клеточный цикл (рис. 2-21) состоит из митоза (M-фаза) и интерфазы. В интерфазе последовательно различают фазы  $G_1$ , S и  $G_2$ .

**СТАДИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА****Интерфаза**

$G_1$  — обычно самая продолжительная фаза цикла, следует за телофазой митоза. В эту фазу клетка синтезирует РНК и белки. Продолжительность фазы — от

Рис. 2-21. Стадии клеточного цикла. В клеточном цикле различают митоз — сравнительно короткую фазу М и более длительный период — интерфазу. Фаза М состоит из профазы, прометафазы, метафазы, анафазы и телофазы; интерфаза складывается из фаз  $G_1$ , S и  $G_2$ . Клетки, выходящие из цикла, более не делятся и вступают в дифференцировку. Клетки в фазе  $G_0$  обычно не возвращаются в цикл [57].



нескольких часов до нескольких дней. У быстро делящихся клеток (эмбриональные и неопластические) эта фаза непродолжительна.

$G_0$ . Клетки могут выйти из цикла и находиться в фазе  $G_0$ . В фазе  $G_0$  клетки начинают дифференцироваться, достигая состояния терминальной (окончательной) дифференцировки (например, нейроны).

S. В фазу S в клетке продолжается синтез белка, происходит репликация ДНК, разделяются центриоли. В большинстве клеток фаза S длится 8–12 часов.

$G_2$ . В фазу  $G_2$  продолжается синтез РНК и белка (например, синтез тубулина для микротрубочек митотического веретена). Дочерние центриоли достигают размеров дефинитивных органелл. В эту же фазу накапливается АТФ для энергетического обеспечения последующего митоза. Эта фаза длится 2–4 часа.

## Митоз

В ходе митоза делятся ядро (кариокinesis) и цитоплазма (цитокinesis). Фазы митоза: профазы, прометафазы, метафазы, анафазы, телофазы (рис. 2-22).

**Профаза.** Каждая хромосома состоит из двух сестринских хроматид, соединённых центромерой, исчезает ядрышко. Центриоли организуют митотическое



Рис. 2-22. М-фаза клеточного цикла [52].

веретено. Пара centriолой входит в состав митотического центра, от которого радиально отходят микротрубочки. Сначала митотические центры располагаются вблизи ядерной мембраны, а затем расходятся, и образуется биполярное митотическое веретено. В этом процессе участвуют полюсные микротрубочки, взаимодействующие между собой по мере удлинения.

**Прометафаза.** Ядерная оболочка распадается на мелкие фрагменты. В области центромера появляются кинетохоры, функционирующие как центры организации кинетохорных микротрубочек. Отхождение кинетохор от каждой хромосомы в обе стороны и их взаимодействие с полюсными микротрубочками митотического веретена — причина перемещения хромосом.

**Метафаза.** Хромосомы располагаются в области экватора веретена. Образуется метафазная пластинка, в которой каждая хромосома удерживается парой кинетохоров и связанными с ними кинетохорными микротрубочками, направленными к противоположным полюсам митотического веретена.

**Анафаза** — расхождение дочерних хромосом к полюсам митотического веретена со скоростью 1 мкм/мин.

**Телофаза.** Хроматиды подходят к полюсам, кинетохорные микротрубочки исчезают, а полюсные продолжают удлиняться. Образуется ядерная оболочка, является ядрышко.

**Цитокинез** — разделение цитоплазмы на две обособляющиеся части. Процесс начинается в поздней анафазе или в телофазе. Плазмолемма втягивается между двумя дочерними ядрами в плоскости, перпендикулярной длинной оси веретена. Борозда деления углубляется, и между дочерними клетками остаётся мостик — остаточное тельце. Дальнейшее разрушение этой структуры приводит к полному разделению дочерних клеток.

## Регуляторы клеточного деления

Пролиферация клеток, происходящая путём митоза, жёстко регулируется множеством молекулярных сигналов. Регуляторы клеточного цикла и митоза подразделяют на внутриклеточные и межклеточные.

**Внутриклеточные регуляторы.** Внутриклеточные молекулярные сигналы многочисленны, среди них в первую очередь следует назвать собственно регуляторы клеточного цикла (циклины, циклин-зависимые протеинкиназы, их активаторы и ингибиторы) и онкосупрессоры.

**Циклины, циклин-зависимые протеинкиназы (*Cdk*), активаторы и ингибиторы циклинов и *Cdk*.** Скоординированная деятельность этих многочисленных регуляторов клеточного цикла обеспечивает как переход клеток от фазы к фазе клеточного цикла, так и точное выполнение событий каждой фазы. Нарушения же такой скоординированной деятельности приводят как к искажениям прохождения клетки по фазам клеточного цикла (патология митоза), так и к потере контроля за пролиферативными потенциальными клетки, что может привести к неконтрольной её пролиферации — появлению неконтролируемого клона, т.е. к опухолевому росту. Клетки таких клонов называют трансформированными, или малигнизированными. Главная причина появления пролиферативно неконтролируемых клеток — мутации генов, кодирующих структуру собственных регуляторов клеточного цикла.

**Онкосупрессоры** в нормальной клетке постоянно контролируют множество процессов, в том числе и пролиферацию клеток (точнее, онкосупрессоры блокируют клеточный цикл). Известно множество онкосупрессоров (например, *Rb*, *p27*, *p53*, *PTEN*), среди которых *p53* известен как главный супрессор развития опухоли. Мутации генов онкосупрессоров неизбежно приводят к появлению бесконтрольно пролиферирующего клеточного клона.

**Межклеточные сигналы.** На множество важных клеточных функций (экспрессия конкретных генов и специфическая дифференцировка, поддержание дифференцированного состояния и т.д.) влияют различные информационные сигналы, поступающие к клетке извне. Регуляция клеточного цикла и пролиферация (или блок пролиферации) клеток также регулируются внеклеточными сигналами в виде гормонов (например, гормон роста, эстрогены, ФСТ), цитокинов (например, ИЛ и интерфероны), факторов роста (например, фактор роста эпидермиса — EGF). Некоторые из таких молекулярных сигналов расцениваются как стимулирующие митогенную активность факторы (митогены). Существенное влияние на пролиферативную активность клеток имеют и контакты с элементами межклеточного матрикса (например, с ламинином и фибронектином). После взаимодействия с соответствующими рецепторами такие митогенные сигналы (в значительном числе случаев при помощи связанных с G-белками протеинкиназ) передаются на соответствующие участки генома, активируя транскрипцию контролирующей фазы клеточного цикла генов (например, циклин-зависимых протеинкиназ).

## МЕЙОЗ

В ходе мейоза образуются гаплоидные гаметы (рис. 2-23, см. также рис. 15-6).

### Первое деление мейоза

Первое деление мейоза (профаза I, метафаза I, анафаза I и телофаза I) — редукционное.

#### Профаза I

Профаза I последовательно проходит несколько стадий (лептотена, зиготена, пахитена, диплотена, диакинез).

**Лептотена** — хроматин конденсируется, каждая хромосома состоит из двух хроматид, соединённых центромерой.

**Зиготена** — гомологичные парные хромосомы сближаются и вступают в физический контакт (синапсис) в виде синаптонемального комплекса, обеспечивающего конъюгацию хромосом. Контакт позволяет хромосомам обмениваться генетическим материалом (кроссинговер). На этой стадии две лежащие рядом пары хромосом образуют бивалент.

**Пахитена** — хромосомы утолщаются вследствие спирализации. Отдельные участки конъюгировавших хромосом перекрещиваются друг с другом и образуют хиазмы. Здесь происходит кроссинговер — обмен участками между отцовскими и материнскими гомологичными хромосомами, что определяет генетические различия между индивидуумами.

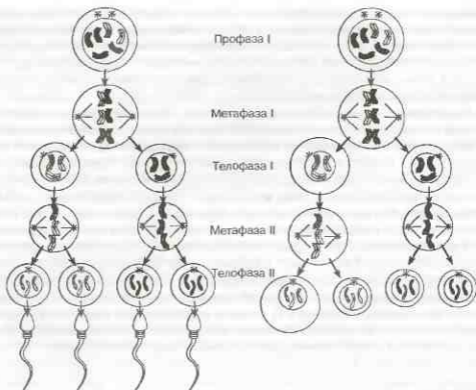


Рис. 2-23. Мейоз обеспечивает переход половых клеток из диплоидного состояния в гаплоидное [52].

**Диплотема** — разделение конъюгировавших хромосом в каждой паре в результате продольного расщепления синаптонемального комплекса. Хромосомы расщепляются по всей длине комплекса, за исключением хиазм. В составе бивалента чётко различимы 4 хроматиды. Такой бивалент называют тетрадой. В хроматидах появляются участки раскручивания, где синтезируется РНК.

**Диакинез.** Продолжаются процессы укорочения хромосом и расщепления хромосомных пар. Хиазмы перемещаются к концам хромосом (терминализация). Разрушается ядерная мембрана, исчезает ядрышко. Появляется митотическое веретено.

### Метафаза I

В метафазе I тетрады образуют метафазную пластинку. В целом отцовские и материнские хромосомы распределяются случайным образом по ту или другую сторону экватора митотического веретена. Подобный характер распределения хромосом лежит в основе второго закона *Менделя*, что (наряду с кроссинговером) обеспечивает генетические различия между индивидуумами.

### Анафаза I

Анафаза I отличается от анафазы митоза тем, что при митозе к полюсам расходятся сестринские хроматиды. В эту фазу мейоза к полюсам отходят целостные хромосомы.

## Телофаза I

Телофаза I не отличается от телофазы митоза. Формируются ядра, имеющие 23 конъюгированных (удвоенных) хромосомы, происходит цитокинез, образуются дочерние клетки.

## Второе деление мейоза

Второе деление мейоза — эквационное — протекает так же, как митоз (профаза II, метафаза II, анафаза II и телофаза II), но значительно быстрее. Дочерние клетки получают гаплоидный набор хромосом (22 аутосомы и одну половую хромосому).



### Морфогенетические процессы

Многоклеточный организм развивается из оплодотворённой яйцеклетки (зигота) не только путём увеличения количества клеток (**пролиферация**) и увеличения массы зародыша (**рост**). Одновременно определяется судьба образующихся клеток, т.е. клетка «выбирает» один из многих возможных путей развития. Этот процесс известен как «**детерминация**». Детерминированные клетки специализируются (**дифференцировка**), т.е. приобретают определённую структуру и оказываются способными выполнять конкретную функцию. Одновременно осуществляется **морфогенез** — клетки координированным образом формируют органы и архитектуру пространственной организации тела. Формирование пространственной архитектуры зародыша (организма) и его частей (органов) осуществляется при реализации следующих морфогенетических процессов: направленная **миграция** клеток (в том числе направленный рост частей клеток, например, отростков нервных клеток), **гибель** клеток. Таким образом, пролиферация, рост, детерминация, дифференцировка, морфогенез, миграция клеток и их гибель — важные события (морфогенетические процессы) при развитии многоклеточного организма.

### Причины развития

Всё многообразие клеток организма (разные типы клеток) развивается из одной единственной (зиготы). Говоря формально, все клетки организма — клон, родоначальником которого является оплодотворённая яйцевая клетка. Клон, по определению, совокупность идентичных клеток, развившихся из единственной клонообразующей клетки. Однако для развивающегося организма это не так: существует множество разных клеточных типов, возникающих в результате различной — дифференциальной — активности генов. В чём же причина многообразия при исходной идентичности? В сущности,

у нас один ответ — эндогенная программа многообразия в виде ядерного генома зиготы. Следовательно, генетическая программа — источник разнообразия клеток. Такое утверждение тривиально, но верно для одноклеточного зародыша. И это же утверждение становится неочевидным для многоклеточного зародыша, хотя бы в силу их различной взаимной позиции (например, на поверхности зародыша или в глубине, в левой или правой части зародыша, в верхней или нижней его части). Следовательно, для многоклеточного зародыша обязаны существовать внешние по отношению к конкретной клетке зародыша факторы, определяющие дифференциальную активность генов в разных клетках зародыша. Рассмотрение такой возможности определяет гипотеза позиционной информации в терминах «морфогенетическое поле», «левое-правое», «гомеобокс», «гомейозисные гены». Другими словами, возникновение разнообразия разных клеток в многоклеточном зародыше смещается в плоскость межклеточных взаимодействий («индукция», «индукционные взаимодействия», «факторы индукции»). Иначе говоря, дифференциальная активность генов определяется позицией конкретной клетки и реализуется при помощи разного типа межклеточных взаимодействий.

### Периоды пренатального развития

В пренатальном развитии человека выделяют начальный, зародышевый и плодный периоды (табл. 3-1).

Для начального периода и раннего эмбриона (см. рис. 3-5) выделены такие фазы развития и связанные с ними события: зигота — начало синтеза ДНК и белка; дробление — начало синтеза основных типов РНК; морула — клетки ещё тотипотентны (эмбриональная стволовая клетка); бластоциста — утрата тотипотентности; клетки детерминированы к образованию зародышевых или внезародышевых структур; гаструла — наличие зародышевых листков и стволовых клеток; органогенез — формирование зачатков органов из клеточных клонов.

## ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Оплодотворение — слияние мужской и женской гамет, приводящее к образованию одноклеточного зародыша — зиготы. При оплодотворении взаимодействуют мужская и женская гаплоидные гаметы; при этом сливаются их

Таблица 3-1. Периоды пренатального развития

Период	Продолжительность периода	Критическое событие (начало периода)	Другие важные события периода
Начальный (концептус)	Первые 2 недели	Оплодотворение	
Зародышевый (эмбрион)	3-8 недели	Образование первичной полоски	Органогенез
Плодный (плод)	До конца беременности	Плацентация	Появление сердечбиений — 21-й день

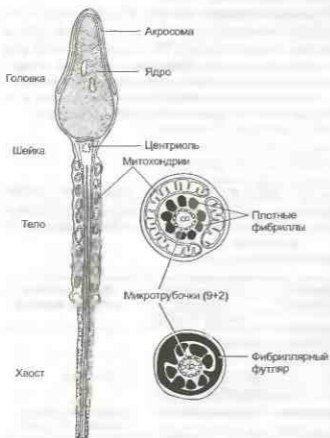
ядра (пронуклеусы), объединяются хромосомы, и возникает диплоидная клетка нового организма — зигота. Начало оплодотворения — момент слияния мембран сперматозоида и яйцевой клетки, окончание оплодотворения — момент объединения материала мужского и женского пронуклеусов. Всё, что происходит до слияния мембран сперматозоида и яйцевой клетки, именуют событиями, предшествующими оплодотворению.

### Сперматозоид

В эякуляте человека содержится  $3 \times 10^8$  сперматозоидов (рис. 3-1). В женских половых путях они сохраняют способность к оплодотворению максимально до 2 суток. Примерно 200 из них достигает воронки маточной трубы, где происходит встреча сперматозоида с яйцеклеткой (см. позицию 2 на рис. 3-5).

**Акросома** образуется в ходе сперматогенеза как продукт комплекса *Гольджи* и может рассматриваться как аналог лизосом. Акросома (рис. 3-1) расположена в головке сперматозоида, впереди от ядра и сразу под плазматической мембраной. Спереди мембрана акросомы (наружная) соприкасается с клеточной мембраной сперматозоида, а сзади (внутренняя мембрана) — с ядерной мембраной.

**Канакитация.** До того как сперматозоид встретится с яйцеклеткой, он в течение нескольких часов продвигается по женским половым путям. При этом на сперматозоид воздействуют факторы женского организма (рН, слизь и др.),



**Рис. 3-1.** Сперматозоид. Головка содержит ядро и акросому. В шейке присутствует центриоль. Промежуточный отдел заполнен митохондриями, формирующими митохондриальную спираль. В осевой части промежуточного отдела и практически вдоль всего хвоста располагается аксонема. В хвосте снаружи от нее локализируются наружные плотные фибриллы и фибриллярный футляр [42].

поддерживающие способность к миграции и оплодотворению. Этот процесс называют капацитацией.

### Яйцевая клетка

Большинство яйцеклеток в яичниках находится на стадии поздней дипло-тены профазы первого деления мейоза. При разрыве зрелого фолликула (овуляция) из яичника в брюшную полость выбрасывается овоцит второго порядка (рис. 3-2, см. также рис. 4 на вклейке). Его окружают прозрачная оболочка (*zona pellucida*) и лучистый венец (*corona radiata*). Между прозрачной оболочкой и плазмолеммой яйцеклетки находится первое полярное тельце.

**Прозрачная оболочка.** По мере развития яйцеклетки в ней происходят синтез и последующая секреция гликопротеинов, постепенно формирующихся *zona pellucida*. Зрелая прозрачная оболочка содержит густую сеть тонких нитей, состоящую из гликопротеинов (главным образом, белки ZP); один из них (ZP3) — главный рецептор сперматозоида. Инактивация или отщепление O-олигосахарида от молекулы ZP3 блокирует связывание сперматозоида с яйцеклеткой. ZP2 — вторичный рецептор сперматозоида, обеспечивающий дополнительное связывание гамет. Связывание сперматозоида с гликопротеинами ZP является сигналом к акросомной реакции.



Рис. 3-2. Овоцит. Лучистый венец, прозрачная оболочка и плазматическая мембрана овоцита — барьеры, которые должен последовательно преодолеть сперматозоид, чтобы произошло оплодотворение [52]

### События, предшествующие оплодотворению

Для того чтобы произошло оплодотворение, сперматозоид должен последовательно преодолеть три барьера (рис. 3-3, см. также рис. 4 на вклейке): лучистый венец, состоящий из нескольких слоёв фолликулярных клеток, прозрачную оболочку и, наконец, плазматическую мембрану яйцеклетки, при слиянии которой с плазмолеммой сперматозоида и начинается собственно оплодотворение. Сперматозоид легко проникает через лучистый венец между рыхло расположенными фолликулярными клетками и достигает прозрачной оболочки. Прозрачная оболочка — существенный барьер на пути сперматозоида. При взаимодействии сперматозоида с прозрачной оболочкой последовательно происходят следующие события: связывание сперматозоида с его рецептором → акросомная реакция → расщепление компонентов *zona pellucida* ферментами акросомы → проникновение сперматозоида через образовавшийся в оболочке канал к плазматической мембране яйцеклетки. Взаимодействие сперматозоида с прозрачной оболочкой происходит в два этапа. Сначала сперматозоид слабо прикрепляется к прозрачной оболочке. На этом этапе взаимодействие не видоспецифично, сперматозоиды легко отделяются осторожным смыванием. На втором этапе сперматозоиды прочно связываются со своими рецепторами. Это взаимодействие видоспецифично (видовую специфичность обеспечивает также акрозин, освобождающийся в ходе акросомной реакции).

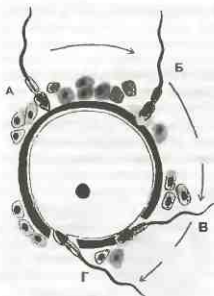


Рис. 3-3. Преодоление сперматозоидом барьеров яйцевой клетки. А — проникновение сперматозоида через лучистый венец; Б — акросомная реакция; В — прохождение сперматозоида через прозрачную оболочку; Г — слияние клеточных мембран сперматозоида и яйцеклетки [83].

женщины фертильны.

**Способность к оплодотворению.** Для успешного оплодотворения яйцеклетка должна встретиться со сперматозоидом в течение одних суток. Максимальный срок жизнеспособности сперматозоида в женских половых путях — 2 суток, жизнеспособность овулировавшей яйцеклетки примерно вдвое больше. Из

Акросомная реакция — экзоцитоз содержимого акросомы для локального разрушения прозрачной оболочки и преодоления сперматозоидом этого барьера. Главной следствием взаимодействия ЗРЗ прозрачной оболочки с рецептором этого гликопротеина на поверхности головки сперматозоида — начало акросомной реакции. При акросомной реакции наружная мембрана акросомы и клеточная мембрана сливаются и формируют мелкие пузырьки (рис. 3-4), отделяющиеся от головки сперматозоида. При этом из акросомы освобождаются гиалуронидаза, протеазы (в т.ч. акрозин), гликозидазы, липазы, нейраминидаза и фосфатазы. Ферменты расщепляют молекулы прозрачной оболочки, что позволяет сперматозоиду преодолеть этот барьер.

**Перемещение яйцеклетки.** Перед овуляцией увеличение тонуса ГМК маточной трубы приближает воронку маточной трубы к поверхности яичника. Бисные реснички эпителиальных клеток фимбрий ампулы маточной трубы создаёт ток жидкости, способствующий перемещению яйцеклетки из брюшной полости в ампулу. При синдроме *Картагенера* и синдроме *неподвижных ресничек*



Рис. 3-4. Акросомная реакция. Последовательные этапы акросомной реакции даны на А → Б → В. Слияние цитолеммы сперматозоида и мембраны акросомы видно на Б [9].

практических соображений время, в течение которого овулировавшая яйцевая клетка может быть оплодотворена, оценивают в 5 суток.

### Оплодотворение

В результате акросомной реакции в прозрачной оболочке образуется узкий канал, через который проходит сперматозоид; плазматические мембраны сперматозоида и яйцеклетки вступают в соприкосновение и сливаются. Вскоре слившиеся мембраны разрушаются, головка сперматозоида оказывается погружённой в цитоплазму яйцеклетки. В течение первых 12 часов после проникновения сперматозоида в яйцеклетку происходит перестройка ядер (пронуклеусов) слившихся гамет. Ядра набухают, появляются ядрышки. Пронуклеусы мигрируют в центр яйцеклетки и сближаются. Их ядерные оболочки исчезают, а материнские и отцовские хромосомы перемешиваются — образуется синкарион ( $\varphi + \sigma$ ). Этот процесс (сингамия) и есть собственно оплодотворение. Таким образом, при сингамии происходит объединение ядерного генома гаплоидных гамет:  $(22 \text{ аутосомы} + 1 \text{ половая хромосома}) \times 2 = 44 \text{ аутосомы} + 2 \text{ половые хромосомы}$  и появляется диплоидная зигота (новый организм, пока одноклеточный). Сперматозоид приносит также митохондриальную ДНК и сигнальные белки дробления — с  $M_r$  14 и 18 кД. Наконец, в ходе оплодотворения происходит завершение мейоза, и детерминируется генетический пол нового организма.

Генетический пол определяет Y-хромосома. Примерно половина сперматозоидов содержит Y-хромосому, другая половина — хромосому X. Следовательно, половина зигот имеет генетически мужской пол (XY,  $\sigma$ ), вторая половина — генетически женский пол (XX,  $\varphi$ ).

### События после оплодотворения

В ходе собственно оплодотворения и сразу после него в зиготе и окружающих её структурах происходит ряд процессов (уменьшение объёма зиготы, формирование перивителлинового пространства, кортикальная реакция, модификация прозрачной оболочки). Назначение этих процессов — предупреждение полиспермии и создание гомеостатической среды для концептуса.

**Зигота.** При слиянии плазматических мембран гамет и объединении ядерных геномов происходят существенные изменения внутриклеточного ионного состава, приводящие к уменьшению объёма зиготы, деполяризации её плазмолеммы, развитию кортикальной реакции. Прямое следствие уменьшения объёма — образование перивителлинового пространства. Перивителлиновое пространство содержит оба полярных тельца и имеет характерный ионный состав (гомеостатическая среда для концептуса), создающий дополнительное препятствие для проникновения к зиготе других сперматозоидов. Деполяризация плазматической мембраны предупреждает проникновение сперматозоидов в зиготу.

**Кортикальная реакция.** По периферии яйцеклетки расположены кортикальные гранулы. Их диаметр 200–600 нм; они содержат ферменты, в т.ч. различные гидролазы. Сразу после проникновения сперматозоида в яйцеклетку начинается кортикальная реакция — выделение содержимого кортикальных гранул в перивителлиновое пространство. Сигнал для кортикальной реакции — повышение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле. Под действием ферментов кортикальных гранул происходят протеолиз ZP2 ( $ZP2 \rightarrow ZP2I$ ) и модификация ре-

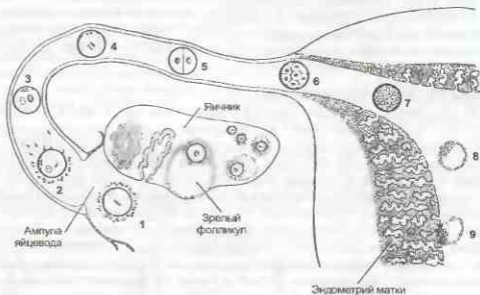
цептора сперматозоида ZP3 (ZP3 → ZP3f). В модифицированном состоянии ZP3f теряет способность к запуску акросомной реакции. Тем самым блокируется полиспермия.

**Оболочка оплодотворения.** В результате кортикальной реакции прозрачная оболочка подвергается существенным изменениям — происходит её стабилизация (оболочка оплодотворения). В стабилизированном состоянии прозрачная оболочка защищает проходящий по маточной трубе концептус. Без прозрачной оболочки дробление зиготы невозможно.

## ДРОБЛЕНИЕ

Дробление — митотическое деление диплоидных клеток без увеличения их суммарного объёма — стадия развития, наступающая после оплодотворения. При дроблении происходит относительно быстрое увеличение количества клеток (бластомеры), от 2 до примерно 12–16 к третьим суткам после оплодотворения, когда концептус достигает стадии морулы и выходит в полость матки из маточной трубы (рис. 3-5).

Характер дробления определяется количеством и распределением в цитоплазме желточных включений. У человека — плацентарного млекопитающе-



**Рис. 3-5.** Концептус от оплодотворения до имплантации. Овуляция наступает на 14-й день менструального цикла, в течение 1 суток происходит оплодотворение. Трое суток с момента оплодотворения концептус продвигается по маточной трубе, на 4-е сутки попадает в полость матки и через 5,5–6 суток имплантируется в эндометрий. В ходе перемещения по маточной трубе происходит дробление, и в полости матки оказывается бластоциста, готовая к имплантации. 1 — овоцит тотчас после овуляции, 2 — оплодотворение через 12–24 ч после овуляции, 3 — стадия появления мужского и женского пронуклеусов, 4 — начало дробления, 5 — двухклеточная стадия (30 часов), 6 — морула, состоящая из 12–16 бластомеров (3 суток), 7 — продвинутая морула в полости матки (4 суток), 8 — ранняя бластоциста (4,5–5 суток), 9 — имплантация бластоцисты (5,5–6 суток) [78].





Рис. 3-6. Компактизация и морула на ранних этапах развития. В результате компактизации уменьшается размер межклеточных пространств между бластомерами, они сближаются, и формируется морула. В моруле различают внутреннюю часть (клетки связаны щелевыми контактами) и наружную часть (клетки соединены при помощи плотных контактов). Из клеток внутренней части морулы развивается эмбриобласт, а из клеток наружной части формируется трофобласт. Внутренняя клеточная масса и трофобласт — главные структурные элементы бластоцисты [9].

го — в связи с внутриутробным питанием плода через плаценту нет необходимости в создании больших запасов желтка. Поэтому желток распределён в цитоплазме равномерно (изолецитальная яйцеклетка). Зигота, образованная такой яйцеклеткой, совершает голобластическое дробление, т.е. полностью разделяется на два бластомера. Дальнейшее дробления — асинхронные и несколько неравномерные. При дроблении зигота окружена прозрачной оболочкой, сохраняющейся до стадии бластоцисты.

**Первое дробление** (рис. 3-5) начинается примерно через 30 часов после оплодотворения. Плоскость первого деления проходит через область направительных телец. Поскольку желток в зиготе распределён равномерно, выделение анимального и вегетативного полюсов затруднено. Область отделения направительных телец обычно рассматривают как анимальный полюс. Образующиеся два бластомера несколько различны по размерам.

**Второе дробление** (рис. 3-5, см. также рис. 5 на вклейке). Образование второго митотического веретена в каждом из бластомеров происходит вскоре после окончания первого деления, плоскость второго деления проходит перпендикулярно плоскости первого деления дробления, концептус переходит в стадию 4 бластомеров. Однако дробление у человека асинхронно, поэтому при переходе от стадии 2 бластомеров к стадии 4 бластомеров в течение некоторого времени можно наблюдать трёхклеточный концептус. На стадии 4 бластомеров синтезируются все основные типы РНК.

**Третье дробление.** На этой стадии несинхронность дробления проявляется в большей мере, в итоге образуется концептус с различным количеством бластомеров; условно его можно отнести к стадии 8 бластомеров (рис. 3-5, 3-6). До этого бластомеры расположены рыхло, но вскоре концептус уплотняется (компактизация), поверхность соприкосновения бластомеров увеличивается, объём



межклеточного пространства уменьшается. Сближение бластомеров в ходе компактизации — необходимое условие для образования между бластомерами специализированных межклеточных контактов (щелевых и плотных), формирующихся на поздней 8-клеточной стадии (морула). До формирования контактов в плазматическую мембрану бластомеров начинает встраиваться увоморулин — белок адгезии клеток. В бластомерах ранних концептусов увоморулин равномерно распределён в клеточной мембране. Позднее в области межклеточных контактов образуются скопления (кластеры) молекул увоморулина.

### Морула

По мере увеличения числа бластомеров концептус перемещается по маточной трубе и к третьим суткам достигает стадии морулы (рис. 3-5). Морула — группа клеток, возникших в ходе нескольких делений дробления и заключённых внутри прозрачной оболочки (рис. 3-6). Центральные расположенные клетки морулы образуют щелевые контакты, при помощи которых осуществляются информационные межклеточные взаимодействия. Именно из этих клеток и возникает собственно эмбрион. Периферические клетки морулы соединяют плотные контакты; они формируют барьер, обособляющий внутреннюю среду морулы.

### Бластоциста

Бластоциста возникает с появлением бластоцеля (заполненной жидкостью полости) к четвёртым суткам после оплодотворения (рис. 3-6, 3-7, 3-14, А). Объём бластоцеля увеличивается, и концептус приобретает форму пузырька. Прозрачная оболочка истончается и исчезает. Если не произойдёт растворения прозрачной оболочки, бластоциста не сможет прикрепиться к поверхности эндометрия. Бластоцисту составляют трофобласт и внутренняя клеточная масса (эмбриобласт).

**Трофобласт** — покров зародышевого комплекса (рис. 3-6, 3-7); образован периферическими клетками морулы, связанными плотными контактами. Крупные удлинённые клетки трофобласта соединены при помощи плотных контактов, что стабилизирует состав жидкости в бластоцеле. Клетки трофобласта «накачивают» жидкость в бластоцель.

**Внутренняя клеточная масса (эмбриобласт)** — компактная масса мелких клеток, выступающих в бластоцель (рис. 3-6, 3-7). Если трофобласт образуется относительно быстро делящимися клетками, то внутренняя клеточная масса представлена клетками с меньшей частотой делений. Клетки внутренней клеточной массы происходят из центральной части морулы и связаны при помощи щелевых контактов. В дальнейшем из внутренней клеточной массы образуются собственно зародыш и некоторые связанные с ним оболочки. Частичное или полное разделение внутренней клеточной массы приводит к развитию близнецов.

## ГАСТРУЛЯЦИЯ

### ПЕРВИЧНЫЕ ЗАРОДЫШЕВЫЕ ЛИСТКИ

Гастрюляция начинается в конце второй недели развития и характеризуется появлением у клеток способности к перемещениям. Необходимо иметь в виду, что не существует резкой временной границы между бластоцистой (рис. 3-7) и

гастролой. С началом гаструляции активируются первые тканеспецифические гены. Эмбриобласт расслаивается на эпибласт (слой цилиндрических клеток) и гипобласт (слой кубических клеток, обращённый к бластоцеле). Эпибласт и гипобласт вместе образуют двухслойный зародышевый диск (бластодиск). В дальнейшем на месте двухслойного зародышевого диска путём митоза и пролиферации клеток развивается первичные зародышевые листки: эктодерма, мезодерма и энтодерма.

### Гипобласт

Формирование гипобласта (первичной энтодермы) происходит по каудально-краниальному градиенту. Обращённые к бластоцеле клетки вентральной части внутренней клеточной массы обособляются в тонкий слой — гипобласт (рис. 3-7). Клетки гипобласта выселяются из внутренней клеточной массы вследствие слабого адгезионного взаимодействия между ними. Интенсивно пролиферирующие клетки гипобласта перемещаются по внутренней поверхности трофобласта и формируют внезародышевую энтодерму прилегающей к трофобласту стенки желточного мешка.

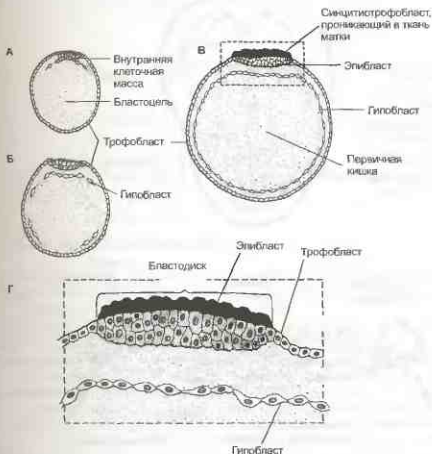


Рис. 3-7. Начало гаструляции. Стадии формирования первичной кишки (А-В), бластодиск — В и Г. Выселяющиеся из гипобласта клетки обрастают изнутри трофобласт, формируя внезародышевую энтодерму [86].

## Эпибласт

Оставшиеся после образования гипобласта клетки внутренней клеточной массы формируют эпибласт (первичная эктодерма). Из него развивается зародыш, а также внезародышевые мезодерма и эктодерма (амниотическая).

## Зародышевый диск

Зародышевый диск (рис. 3-7, 3-8) — основная структура, участвующая в гаструляции. Зародышевый диск (более ранняя стадия — бластодиск) состоит из эпибласта, находящегося в контакте с гипобластом (фактически уже слоем клеток внезародышевой эктодермы желточного мешка). Краниальный отдел зародышевого диска расширен. В дальнейшем в суженной каудальной части зародышевого диска возникает вытянутое в краниокаудальном направлении утолщение — первичная полоска. Первичная полоска появляется на 14-е сут-

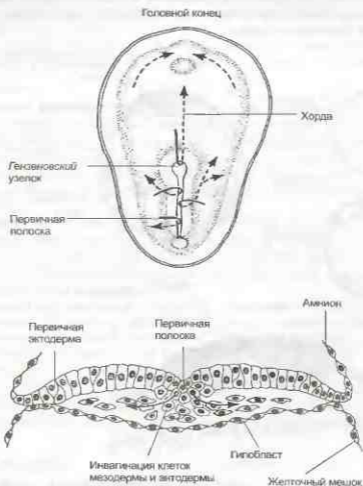


Рис. 3-8. Перемещения клеток при гаструляции. Клетки первичной эктодермы, проходящие через ганзеновский узелок, образуют хорду. Остальные клетки первичной эктодермы, проходящие через первичную полоску, мигрируют в латеральном направлении и формируют мезодерму и эктодерму [78].

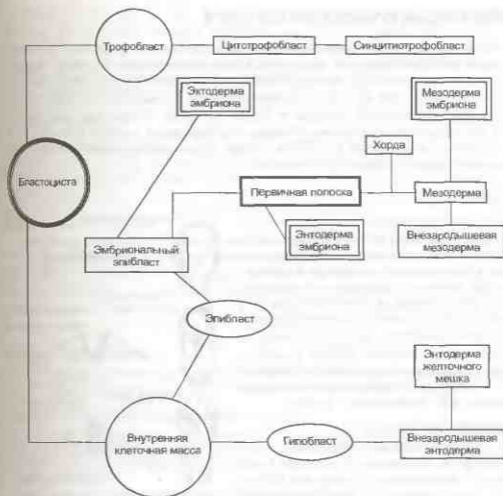


Рис. 3-9. Происхождение зародышевых листков [9].

ки и четко различима с 15–16-х суток развития. Через первичную полосу мигрируют клетки, участвующие в образовании первичных зародышевых листков и внезародышевых структур (рис. 3-8, 3-9).

**Зародышевая энтодерма** происходит из части эпибласта, расположенной клереди от первичной полосы.

**Зародышевая и внезародышевая мезодерма.** Через заднюю часть первичной полосы мигрируют клетки эпибласта, образующие мезодерму. Сначала перемещаются клетки будущей внезародышевой мезодермы, а затем клетки для мезодермы зародыша. Хорду формируют мезодермальные клетки, расположенные вдоль срединной линии зародыша. Они мигрируют через головной конец первичной полосы в области *гензеновского узелка* по направлению к будущей головной части зародыша.

**Внезародышевая эктодерма.** Из периферических участков эпибласта выселяются клетки, выстилающие изнутри полярный трофобласт.

**Эктодерма зародыша** образуется за счёт не выселяющихся из эпибласта клеток.

## НЕЙРУЛЯЦИЯ, СОМИТЫ, ОРГАНОГЕНЕЗ

В результате гаструляции сформировались зародышевые листки, части которых, влияя друг на друга, индуцируют образование новых структур. Пример подобного влияния — первичная эмбриональная индукция; её результат — развитие из дорсальной эктодермы нервной системы (ткани). Нейруляция — процесс закладки нервной системы и осевых структур. Нейруляция начинается с 16-х суток развития (первые признаки формирования нервной пластинки) и в основном завершается к 22–23-м суткам. Почти одновременно из мезодермы формируются сомиты и нефротом.

### Нейруляция

Стадии нейруляции (рис. 3-10) — индукция (первичная эмбриональная индукция) нервной пластинки → приподнимание краёв нервной пластинки и образование нервного желобка → появление нервных валиков → формирование нервного гребня и начало выселения из него клеток → смыкание нервных валиков с образованием нервной трубки → срастание эктодермы над нервной трубкой. Некоторые структуры нервной ткани развиваются из нейрогенных плакодов.

### Нервная пластинка

Нервная пластинка — утолщённая часть дорсальной эктодермы, возникшая в результате первичной эмбриональной индукции, происходящей по краниокаудальному градиенту. При нейруляции большое значение имеет изменение формы клеток дорсальной эктодермы: при формировании нервной пластинки происходит удлинение клеток, при этом микротрубочки в них ориентируются параллельно дорсовентральной оси. Призматические клетки только что сформированной нервной пластинки расположены на базальной мембране, содержащей фибронектин, сульфатированные гликозаминогликаны и ламинин. Клетки нервной пластинки в апикальной части соединены при помощи плотных контактов, а в базальной части — щелевых.

### Нервная трубка

Вскоре после образования края нервной пластинки приподнимаются, и фор-

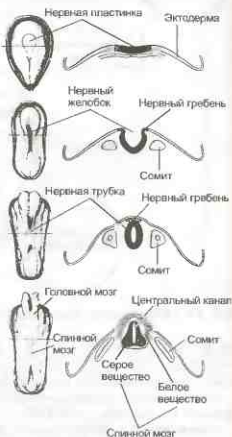


Рис. 3-10. Развитие нервной системы. Последовательные стадии (сверху вниз): нервная пластинка (19 суток), нервный желобок (20 суток), нервная трубка (22 суток) и зачаток ЦНС (23–24 суток). Слева — дорсальная поверхность зародыша, справа — дорсальная часть зародыша в поперечном разрезе на уровне, обозначенном пунктиром слева [94].

мируются нервные валики (рис. 3-10). Между валиками расположен нервный желобок. Позднее края нервных валиков смыкаются по срединной линии, и образуется замкнутая нервная трубка. Краниальный и каудальный участки нервной трубки долго остаются незамкнутыми, их называют соответственно передним и задним нейропором. Передний нейропор закрывается на 23–26-й день развития, а задний — на 26–30-й день.

### Нервный гребень

После смыкания валиков и образования нервной трубки часть эктодермы, расположенная между нейральной и ненейральной (кожной) эктодермой (рис. 3-10), формирует новую структуру — нервный гребень, его производные см. в табл. 3-2.

### Нейрогенные плакоды

Нейрогенные плакоды — утолщения эктодермы, расположенные латерально по обе стороны от формирующейся нервной трубки в краниальном отделе зародыша. Производные нейрогенных плакод — нейроны обонятельной выстилки, нейроны вестибулярного и слухового ганглиев, а также чувствительные нейроны колеччатого, каменистого, узловатого и тройничного ганглиев черепных нервов.

### Дефекты нейруляции

Известно большое число разнообразных дефектов нейруляции, например, грыжи (анцефалоцеле, менингомиелоцеле), нейрокристократии, аномалии сердца.

Таблица 3-2 Производные нервного гребня

---

Чувствительные нейроны спинномозговых узлов и ганглиев черепных нервов:
верхнего ганглия языкоглоточного нерва
второго ганглия
часть нейронов ганглия тройничного нерва
часть нейронов ганглия колена промежуточного нерва
Симпатические нейроны
Парасимпатические нейроны
Шванновские клетки и клетки-сателлиты спинномозговых узлов и ганглиев черепных нервов
Меланоциты
Клетки каротидного тельца
Кальцитониновые клетки
Хромаффинные клетки
Хрящ, кости, мышцы и соединительная ткань лица
Околослоточная мезенхима
Верхне- и нижнечелюстной отростки
Подъязычные дуги
3-я слоточная дуга
Одонтобласты
Эндотелий роговицы
Клетки в стенке дуги аорты

---

## Мезодерма и сомиты

Клетки зародышевой мезодермы выселяются из эпибласта и формируют пресомитную мезодерму, из которой возникают сомиты — симметричные парные структуры по бокам от хорды и нервной трубки (рис. 3-11). Из мезодермы образуется ещё два крупных зачатка: нефротом (промежуточная мезодерма) и латеральная мезодерма. Производные этих структур, а также всех зародышевых листков см. на схеме 3-12.

### Пресомитная мезодерма

Клетки, прошедшие через первичную полосу, мигрируют в латеральном направлении и образуют непрерывный пласт толщиной в несколько клеток. В непосредственной близости от нервной трубки и хорды мезодермальные клетки образуют скопление — концентрические слои клеток метамерной организации в виде потенциальных сомитов, или сомитомеров, появляющихся очень рано — во время гаструляции. Сомитомеры парааксиальной мезодермы определяют сегментацию хорды, нервной трубки, промежуточной и латеральной мезодермы (мезодермы латеральной пластинки).

### Сомиты

В результате пролиферации клеток, их миграции и последующей агрегации из сомитомеров формируется дорсальная мезодерма — сомиты (рис. 3-11). Образование сомитов происходит от головного к хвостовому концу зародыша параллельно с регрессией *гензеновского* узелка. Новая пара сомитов образуется кзади от последней уже сформированной пары через определённый промежуток времени. Этот интервал составляет в среднем 6,6 часа. В сомите существует полость, ограниченная клетками, связанными между собой при помощи плотных контактов. В каждом сомите различают склеротом, дерматом и миотом; их клетки имеют свои пути миграции и служат источником для различных структур.

**Склеротом.** Под влиянием хорды и нервной трубки клетки вентромедиальной области сомитов (склеротом) интенсивно размножаются и выселяются из сомита, окружая хорду и вентральную часть нервной трубки. Выселившиеся клетки дифференцируются в хрящевые и образуют позвонки, рёбра и лопатки.



**Рис. 3-11.** Образование сомита и последующее выселение из него клеток. Слева — мезодермальные клетки сосредоточены латеральнее нервного желобка вокруг небольшой полости; справа — клетки вентральной и медиальной части сомита, расположенные латеральнее нервной трубки, начинают мигрировать в направлении хорды; совокупность этих клеток — склеротом [78].

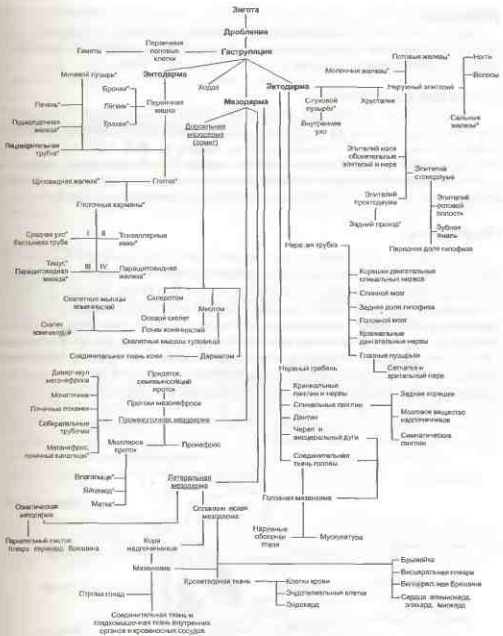


Рис. 3-12. Производные зародышевых листков [86].

**Миотом и дерматом.** В оставшейся дорсомедиальной части сомита выделяют миотом (внутренний слой клеток, образующий впоследствии скелетную мускулатуру) и дерматом (наружный слой, зачаток соединительнотканной части кожи).



## Нефротом

Латеральное сомита промежуточный листок представлен скоплением клеток так называемой промежуточной мезодермы (нефротом) — зачаток мочевыделительной и половой систем.

## Латеральная мезодерма

Расположенная латеральнее нефротом мезодерма (мезодерма латеральной пластинки) расщеплена на два листка: дорсальный и вентральный. Дорсальный (париетальный) листок — соматическая мезодерма (из неё образуются серозные оболочки). Вентральный (висцеральный) листок — спланхическая мезодерма (из неё образуются сердце, кора надпочечников, строма гонад, соединительная и гладкомышечная ткани внутренних органов и кровеносных сосудов).

## Органогенез

На 4-й неделе завершается нейруляция, начинается активная закладка органов — органогенез. На этом сроке появляются зачатки конечностей и закладываются основные системы органов (рис. 3-12, 3-13), но процесс их роста и становления функций продолжается в плодном и постнатальном периодах. Согласно клональной теории развития, любая ткань и орган берут начало из небольшой группы клонов, каждый из которых образуется из своей стволовой клетки. Например, фоторецепторные клетки обоих глаз формируются из 20 клонов, проксимальные канальцы почек происходят из 4–5 клеток. На ранних стадиях становления общего плана тела важную роль играет мезодерма, слу-

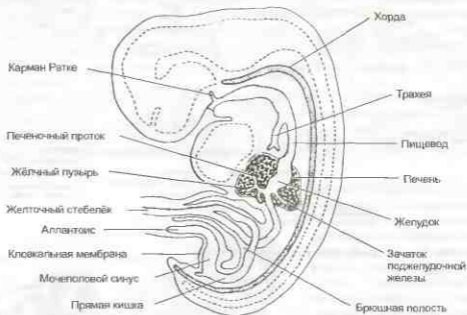


Рис. 3-13. Шестинедельный эмбрион. Сформированы зачатки всех основных систем. В пищеварительной системе на этом сроке расширяется область желудка, закладывается печень и формируются оба зачатка поджелудочной железы [78].

жащая носителем позиционной информации. Решающее значение в органогенезе имеют индукционные взаимодействия между клетками.

**Дефекты органогенеза.** Эмбрион в периоде органогенеза наиболее чувствителен к действию тератогенных факторов. Большинство врождённых пороков возникает именно в этот критический период.

## ПРОВИЗОРНЫЕ ОРГАНЫ

На ранних стадиях развития закладываются провизорные органы: хорион, амнион, желточный мешок и аллантоис. Они образуют оболочки зародыша, связывают его с организмом матери и выполняют некоторые специальные функции.

## Источники

Бластоциста состоит из внутренней клеточной массы (эмбриобласт) и трофобласта (рис. 3-7, 3-14). На 8–9-е сутки внутренняя клеточная масса расслаивается на эпибласт (первичная эктодерма) и гипобласт (первичная энтодерма). Клетки гипобласта не принимают участия в образовании структур плода, их потомки присутствуют исключительно в составе провизорных органов (см. рис. 3-15–3-17). Внезародышевая энтодерма формирует внутренний слой желточного мешка и аллантоиса. Внезародышевая эктодерма участвует в образовании внутреннего слоя амниона. Внезародышевая мезодерма разделяется на внутренний и наружный листки. Внутренний листок вместе с трофобластом формируют хорион, при этом клетки внезародышевой мезодермы образуют трофобласт, образуя эндоцеломическую полость, или полость хориона. Наружный листок внезародышевой мезодермы участвует в формировании наружных слоёв амниона, желточного мешка и аллантоиса.

## Трофобласт

В трофобласте различают полярную область, покрывающую внутреннюю клеточную массу, и присстеночную (муральную) часть, образующую бластоцель. Клетки мурального трофобласта устанавливают контакт с материнской тканью



Рис 3-14. Имплантация. А — бластоциста перед имплантацией (4,5 суток). Б — навело имплантации. Клетки трофобласта, расположенные на эмбриональном полюсе бластоцисты (полярная область), на 5–6-е сутки проникают в слизистую оболочку матки [78].

в имплантационной крипте эндометрия матки и к моменту имплантации достигают состояния терминальной дифференцировки. В трофобласте развиваются два слоя: внутренний (цитотрофобласт) и наружный (синцитиотрофобласт).

**Цитотрофобласт** (слой *Лангханса*) состоит из интенсивно размножающихся клеток. Их ядра содержат хорошо различимые ядрышки, а клетки — многочисленные митохондрии, хорошо развитые гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс *Гольджи*. В цитоплазме содержится масса свободных рибосом и гранул гликогена.

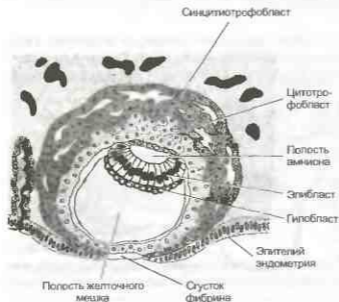
**Синцитиотрофобласт** — высокоплоидная многоядерная структура, образуется из клеток цитотрофобласта. Служит источником плацентарного соматомаммотропина (плацентарный лактоген), хорионического гонадотропина (ХГТ) и эстрогенов. Митозы отсутствуют. Цитоплазма заполнена пузырьками различных размеров. Цитовиллин — периферический мембранный белок в синцитиотрофобласте.

## Амнион

Амнион (рис. 3-15, 3-16) — образующий складки объёмистый мешок, заполненный амниотической жидкостью. На брюшной стороне амнион прикреплен к телу зародыша.

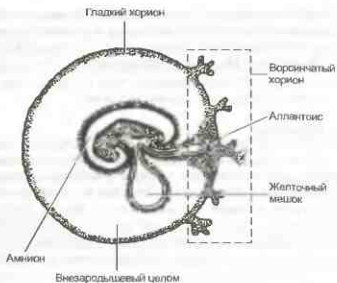
## Амниотические складки

На краниальном конце амнион образует головную амниотическую складку. С увеличением размеров зародыша его голова растёт вперёд в амниотическую складку, вогнутый край которой смешается в каудальном направлении. Боковые амниотические складки формируются по обе стороны зародыша за счёт краёв головной складки. Хвостовая амниотическая складка образуется на каудальном конце зародыша и растёт в краниальном направлении. Головная, бо-



**Рис. 3-15.** Погружённая в эндометрий бластоциста. Внутренняя часть трофобласта представлена цитотрофобластом. В наружной части трофобласта (синцитиотрофобласт) имеется большое количество лакун. Внутренняя клеточная масса распилась на эпи- и гипобласт [78].

**Рис 3-16.** Внезародышевые оболочки. Зародыш находится в полости амниона. Желточный мешок связан с зачатком пищеварительной системы, а с каудальной её частью сообщается аллантоис. Все эти структуры находятся в эндоцеломической полости. Хорион топографически и структурно разделяется на гладкий и ворсинчатый [55].



ковые и хвостовая амниотические складки сходятся над зародышем и замыкают амниотическую полость. Место соединения амниотических складок — амниотический шов; здесь образуется исчезающий впоследствии тканевый тяж.

### Амниотическая жидкость

Сформированный амниотический мешок наполняется жидкостью, защищающей зародыш при сотрясении, позволяющей плоду совершать движения и предотвращающей слипание плода с окружающими тканями. Плод заглатывает амниотическую жидкость, которая таким образом попадает в кишечник. В амниотическую жидкость плод выделяет мочу. Увеличение количества амниотической жидкости (*hydramnios*) сочетается с анэнцефалией и атрезией пищевода, уменьшение её количества (*oligohydramnios*) — с агенезией почек.

### Желточный мешок

Желточный мешок — вынесенная за пределы зародыша часть первичной кишки. Стенка желточного мешка состоит из двух слоёв: внутренний слой образован внезародышевой энтодермой, а наружный — внезародышевой мезодермой. В период наибольшего развития желточного мешка его кровеносные сосуды отделены от стенки матки тонким слоем ткани, что делает возможным поглощение из матки питательных веществ и кислорода. Внезародышевая мезодерма служит местом эмбрионального гемопоэза. Здесь формируются кровяные островки, в которых из стволовых кроветворных клеток дифференцируются клетки крови. Внезародышевая энтодерма желточного мешка служит источником первичных половых клеток; они мигрируют в зачатки гонад, где дифференцируются в гаметы. Позднее складки амниона сдавливают желточный мешок; образуется узкая перемычка, соединяющая его с полостью первичной кишки, — желточный стебелёк. Эта структура удлиняется и вступает в контакт с ножкой тела, содержащей аллантоис (рис. 3-16). Желточный

стебельк и ножка аллантоиса вместе со своими сосудами образуют пупочный канатик, отходящий от зародыша в области пупочного кольца. Желточный стебельк обычно полностью зарастает к концу 3-го месяца развития плода.

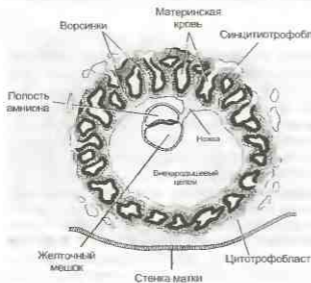
**Дивертикул Меккеля.** Приблизительно в 2% случаев (чаще у мужчин) часть желточного стебелька, прилегающая к кишке, образует дивертикул Меккеля — слепой отросток подвздошной кишки.

## Аллантоис

Задняя стенка желточного мешка к 16-му дню развития формирует небольшой вырост — аллантоис, образованный внезародышевыми энтодермой и мезодермой. Дистальная часть аллантоиса по мере роста быстро расширяется и превращается в мешок, соединённый с кишкой при помощи ножки (рис. 3-16). У человека аллантоис рудиментарен, но участвует в формировании сосудистой сети плаценты. Его проксимальный отдел имеет отношение к образованию мочевого пузыря, что следует учитывать при аномалиях развития этого органа.

## ПЛАЦЕНТА

Плацента связывает плод с организмом матери. Плацента состоит из материнской (базальная часть децидуальной оболочки) и плодной (ворсинчатый хорин — производное трофобласта и внезародышевой мезодермы) частей (см. рис. 6 на вклейке). В полости матки бластоциста находится в течение 1,5–2 суток. Имплантация происходит на 20–21-й день нормального менструального цикла, или через 5,5–6 суток после оплодотворения, когда функциональный слой эндометрия имеет наибольшую толщину (рис. 3-17). В ходе имплантации бластоциста вступает в тесный контакт с эпителием слизистой оболочки матки. В некоторых местах соприкасающиеся эпителиальные клетки матки и клетки трофобласта формируют специализированные контакты, в т.ч. целе-



**Рис. 3-17.** Трёхнедельный эмбрион на стадии гастротрипсии. Сформированы полость амниона и желточный мешок. Клетки трофобласта, образующие плаценту, вступают в контакт с кровеносными сосудами матки. Зародыш связан с трофобластом происходящей из внезародышевой мезодермы ножкой тела. В ножку тела прорастает аллантоис, здесь протекает ангиогенез и в дальнейшем формируется пупочный канатик с проходящими в его составе пупочными (аллантоисными) сосудами: двумя пупочными артериями и одной пупочной веной [78].

вые. Под действием маточного секрета прозрачная оболочка растворяется. После этого бластоциста прикрепляется к эндометрию, как правило, тем полюсом, на котором расположена внутренняя клеточная масса (полярный трофобласт). Через двое суток бластоциста оказывается полностью погружённой в слизистую оболочку матки.

## Хорион

Соединение трофобласта и внезародышевой мезодермы приводит к образованию хориона. В формировании хориона различают три периода: предворсинчатый (7–8-й день развития), период образования ворсинок (до 50-го дня), период котиледонов (с 50-го по 90-й день).

### Предворсинчатый период

В ходе имплантации клетки трофобласта пролиферируют и образуют цитотрофобласт (рис. 3-17, 3-18), снаружи от которого расположен синцитий — производное цитотрофобласта. На ранних сроках имплантации трофобласт не обладает выраженными цитолитическими свойствами: бластоциста проникает между клетками поверхностного эпителия без его разрушения. В дальнейшем, по мере взаимодействия с эндометрием, трофобласт проявляет цитолитическую активность. В ткани эндометрия, окружающей трофобласт, появляются полости (лакуны), заполненные кровью матери. Лакуны разделены перегородками из клеток трофобласта (первичные ворсинки). После появления лакун бластоциста может быть названа плодным пузырьком; наступает ворсинчатый период развития плаценты.

### Период образования ворсинок

В этот период последовательно образуются первичные, вторичные и третичные ворсинки (рис. 3-18).

**Первичные ворсинки** — скопления клеток цитотрофобласта, окружённые синцитиотрофобластом. Клетки цитотрофобласта имеют неправильную форму и светлую цитоплазму.

**Вторичные ворсинки.** На 12–13-й день в первичные ворсинки врастает внезародышевая мезодерма, что приводит к формированию вторичных ворсинок, равномерно распределённых по всей поверхности плодного яйца. Вторичные ворсинки имеют наибольшую длину в базальной части децидуальной оболочки. Эпителий вторичных ворсинок представлен светлыми клетками округлой формы с крупными ядрами. Над эпителием расположен синцитий с нечётки-

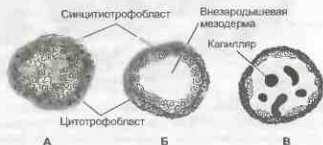
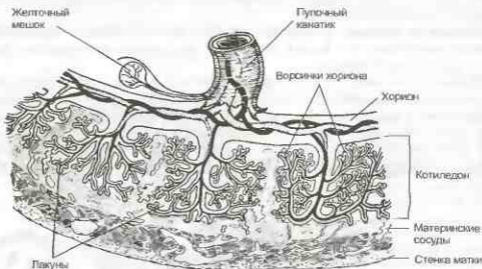


Рис. 3-18. Развитие ворсинок хориона. А — первичная, Б — вторичная, В — третичная ворсинка [78].

ми границами, тёмной зернистой цитоплазмой, щёточной каймой и полиморфными ядрами. На стадии вторичных ворсинок в клетках трофобласта уменьшается число митозов и начинается их васкуляризация.

**Третичные ворсинки.** С 3-й недели развития появляются третичные ворсинки, содержащие кровеносные сосуды. Этот период называют плацентацией. Ворсинки, обращённые к базальной части децидуальной оболочки, кровоснабжаются не только из сосудов, происходящих из хориальной мезодермы, но и из сосудов аллантаоиса. Период соединения ветвей пупочных сосудов с местной сетью кровообращения совпадает с началом сердечных сокращений (21-й день развития), и в третичных ворсинках начинается циркуляция эмбриональной крови. Васкуляризация ворсинок хориона заканчивается, как правило, на 10-й неделе беременности. К этому сроку формируется плацентарный барьер. Не все ворсинки хориона развиты одинаково хорошо. Ворсинки, обращённые к капсулярной части отпадающей оболочки, развиты слабо и постепенно исчезают. Поэтому хорион в этой части называют гладким. Строма гладкого хориона, обращённого к капсулярной части децидуальной оболочки, бедна кровеносными сосудами.

**Период котиледонов.** Котиледон — структурно-функциональная единица сформированной плаценты. Он образован стволовой ворсинкой и её разветвлениями, содержащими сосуды плода. К 140-му дню беременности в плаценте сформировано 10–12 больших, 40–50 мелких и до 150 рудиментарных котиледонов. К 4-му месяцу беременности формирование основных структур плаценты заканчивается (рис. 3-19). Лакуны полностью сформированной плаценты содержат около 150 мл материнской крови, полностью замещаемой 3–4 раза в минуту. Общая поверхность ворсинок достигает 14 м<sup>2</sup>, что обеспечивает высокий уровень обмена между беременной и плодом.



**Рис. 3-19.** Плацента. С увеличением срока беременности ворсинки становятся разветвлённые. В сформированной плаценте присутствуют скопления ворсинок — котиледоны. Часть ворсинок (закрепляющие, или якорные) более тесно связана с материнской тканью [36].



### Децидуальная оболочка

Децидуальная (отпадающая) оболочка образуется на всём протяжении эндометрия, но раньше она развивается в области имплантации. К концу второй недели эндометрий полностью замещается децидуальной оболочкой, в которой различают базальную (*decidua basalis*), капсулярную (*decidua capsularis*) и пристеночную (*decidua parietalis*) части. Децидуальная оболочка, окружающая хорион, образует базальную и капсулярную части (рис. 3-20). В остальных областях полость матки выстлана пристеночной децидуальной оболочкой. В децидуальной оболочке выделяют губчатую (спонгиозную) и компактную зоны. Более рыхлая губчатая зона содержит остатки желёз эндометрия.

**Базальная часть** децидуальной оболочки входит в состав плаценты (рис. 3-20). Она отделяет плодное яйцо от миометрия. В губчатом слое много желёз, сохраняющихся до 6-го месяца беременности.

**Капсулярная часть.** К 18-му дню беременности капсулярная часть полностью смыкается над имплантированным плодным яйцом и отделяет его от полости матки. По мере развития плода капсулярная часть выпячивается в полость матки и к 16-й неделе срастается с пристеночной частью. При доношенной беременности капсулярная часть хорошо различима лишь в нижнем полюсе плодного яйца (над внутренним зевом). Поверхностного эпителия в капсулярной части нет.

**Пристеночная часть.** До 15-й недели беременности пристеночная часть децидуальной оболочки утолщается за счёт компактной и губчатой зон. Позже в компактной зоне исчезают крупные децидуальные клетки. В губчатой зоне пристеночной части децидуальной оболочки железы развиваются до 8-й недели беременности. К моменту слияния пристеночной и капсулярной частей количество желёз постепенно уменьшается, они становятся неразличимыми. В конце доношенной беременности пристеночная часть децидуальной оболочки представлена несколькими слоями децидуальных клеток. С 12-й недели беременности поверхностный эпителий пристеночной части исчезает.



Рис. 3-20. Децидуальная оболочка матки и плацента. Полость матки выстлана пристеночной частью децидуальной оболочки. Капсулярная и базальная её части покрывают хорион. Базальная часть децидуальной оболочки, обращённая к ворсинчатому хориону, входит в состав плаценты [78].



**Децидуальные клетки.** Клетки рыхлой соединительной ткани вокруг сосудов компактной зоны резко увеличены. Это молодые децидуальные клетки, сходные с фибробластами. По мере дифференцировки размеры децидуальных клеток увеличиваются, они приобретают округлую форму, их ядра становятся светлыми, клетки теснее прилегают друг к другу. К 4–6-й неделе беременности преобладают крупные децидуальные клетки. Часть децидуальных клеток имеет костномозговое происхождение; по-видимому, они участвуют в иммунном ответе. Децидуальные клетки продуцируют пролактин и простагландины.

### Ворсинчатый хорион

Третичные ворсинки хорошо развиты на стороне, обращенной к миометрию, где образуется ворсинчатый хорион. В ворсинчатом хорионе капилляры приближены к базальной мембране трофобласта и образуют поверхностную капиллярную сеть. Среди клеточных элементов стромы третичных ворсинок присутствуют макрофаги — клетки *Хофбауэра*. От вершины ворсинок в сторону децидуальной ткани отходят клеточные столбики (колонны), состоящие из клеток цитотрофобласта, контактирующих с поверхностной компактной зоной децидуальной оболочки. В области контакта формируется зона коагуляционного некроза (слой *Нутабух*). Далее клетки цитотрофобласта проникают в губчатую зону эндометрия, миометрий и стенку сосудов матки. Вростание цитотрофобласта на 6-й неделе беременности в стенку спиральных артерий приводит к вскрытию их просвета и установлению циркуляции материнской крови между ворсинками хориона. Ворсинки, тесно связанные с материнской тканью, называют якорными, или закрепляющими. Но большинство ворсинок в полостях базальной части децидуальной оболочки лежит более или менее свободно.

### Близнецы

Организация провизорных органов у близнецов имеет ряд особенностей. Если близнецы разнояйцовые (дизиготные, 70% всех близнецов), то в этом случае каждый зародыш имеет собственные амнион, хорион и плаценту; плаценты иногда сливаются (рис. 3-21). Однояйцовые (монозиготные) близнецы обычно имеют собственные амнион и общие хорион и плаценту. В случае неразделенных или не полностью разделенных близнецов присутствует один амнион, один хорион и одна плацента (рис. 3-22).

### Функция плаценты

Обмен между матерью и плодом газами, метаболитами, электролитами реализуют пассивный транспорт, облегченная диффузия и активный транспорт. Через плаценту в организм плода свободно проходят стероидные гормоны.

**Транспорт материнских АТ** осуществляется при помощи опосредованного рецепторами эндотелиоза и обеспечивает пассивный иммунитет плода.

**Эндокринная функция.** Плацента — эндокринный орган. Плацента синтезирует ряд гормонов и других биологически активных веществ, имеющих важное значение для нормального течения беременности и развития плода (ХГТ [см. рис. 7 на вклейке] прогестерон, хорионический соматомаммотропин, фак-

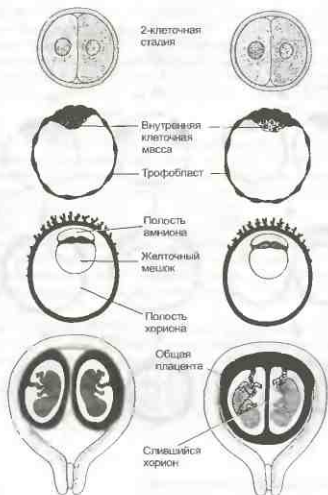


Рис. 3-21. Развитие разнояйцовых близнецов [78].

тор роста фибробластов, трансферрин, пролактин и релаксин). Кортиколиберин, вероятно, определяет срок наступления родов.

Детоксикация некоторых лекарственных препаратов.

**Плацентарный барьер.** В состав плацентарного барьера (материнская кровь — кровь плода) входят: синцитиотрофобласт → цитотрофобласт → базальная мембрана трофобласта → соединительная ткань ворсинки → базальная мембрана в стенке капилляра плода → эндотелий капилляра плода. Хорион защищает плод от влияния иммунной системы матери.

## ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ

Врождённые пороки (ВП), включая аномалии развития, их причины изучает тератология. Число новорождённых с ВП составляет 2—3% общего количества родившихся живыми детей. Причины ВП многочисленны: вирусная ин-

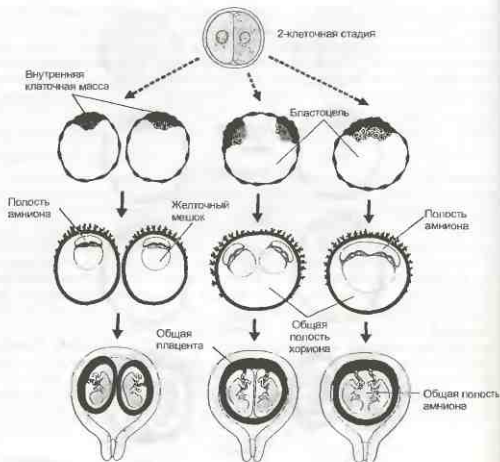


Рис. 3-22. Развитие однойцовых близнецов [78].

фекция (краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции), токсоплазмоз, сифилис, радиация, лекарственные препараты, наркотические вещества, химические факторы окружающей среды, болезни матери и т.д. Восприимчивость к действию тератогенов зависит от стадии развития. Риск возникновения ВП особенно велик в эмбриогенезе и органогенезе. Большинство ВП обусловлено воздействием факторов внешней среды, генетическими дефектами или их сочетанием. В ряде случаев не удаётся установить причину врождённого дефекта (спорадические заболевания).

### Причины

**Тератогенные воздействия.** По крайней мере, 10% всех ВП обусловлено воздействием факторов внешней среды. Факторы окружающей среды, вызывающие ВП, получили название тератогенов. Эффект тератогенов обусловлен влиянием на гисто- и органогенез, рост и развитие плода.

**Генетические нарушения.** Генетические факторы могут приводить как к единичным ВП, так и к развитию многообразных синдромов.

**Спорадические заболевания** часто бывают следствием нарушения эмбрионального развития или патологического течения беременности (например, при окклюзии кровеносных сосудов). Некоторые врождённые аномалии могут возникать в результате спонтанной доминантной мутации (X) соматических клеток, либо приводящей к летальному исходу, либо оказывающей воздействие на репродуктивную функцию и не передающейся потомству.

### Дисплазии

Дисплазии — морфологические изменения, выходящие за пределы общепринятой нормы; подразделяют на мальформации, деформации и дизрупции.

**Мальформации** — ВП, возникающие при неправильном формировании структур (проявления генных или хромосомных аномалий, многофакторные заболевания, эффект тератогенов).

**Деформации** — ВП, возникающие в результате механического воздействия на нормально формирующийся плод. К деформациям могут привести аномалии строения матки, маловодие, многоплодная беременность, фиброз матки. К развитию деформаций может привести также недостаточная подвижность плода (например, нервно-мышечные заболевания, аномалии внутриутробного расположения плода).

**Дизрупции (разрушения)** — ВП, возникающие в нормально развивающихся органах под воздействием инфекционных агентов, механических повреждений (амниотические перетяжки) или сосудистой окклюзии.

Со времён Кёлликера и Лейдига (50-е годы XIX века) ткани организма человека принято делить на четыре типа: эпителиальная, внутренней среды, мышечная, нервная. Структурно-функциональные единицы, образующие ткани, — гистологические элементы. Клетка — главная тканеобразующая единица и главный гистологический элемент. Другие гистологические элементы — симпласт, синцитий, компоненты межклеточного вещества — производные клетки.

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Гистологические элементы — структурно-функциональные единицы, образующие ткани, органы и организм в целом (своего рода *разные строительные кирпичики*, из которых и конструируется организм человека). Таким образом, гистологические элементы — основные категории, которыми оперирует предмет *гистология*. Ткань, орган, система органов, организм — не механическая сумма гистологических элементов. Исходя из определения понятия *ткань* («...система гистологических элементов, объединённых общей структурой, функцией и происхождением»), система гистологических элементов конструируется, обновляется и функционирует лишь при условии их взаимного узнавания, образования контактов между ними и информационных взаимоотношений, т.е. множества процессов, объединяемых термином *межклеточные взаимодействия* (термин «*межклеточные взаимодействия*» подразумевает *взаимодействия между гистологическими элементами*, а не только между клетками. Ещё точнее, *взаимодействия между конкретными молекулами* разных гистологических элементов). Гистологические элементы подразделяют на две основные категории — клеточные (клетка, симпласт, синцитий) и неклеточные (компоненты межклеточного вещества).

## Клетка

Клетка — главный гистологический элемент. Главенствующее положение клеток среди гистологических элементов очевидно. Два других гистологических элемента *клеточного типа* — симпласт и синцитий — образуются из отдельных клеток. Разнообразные гистологические элементы *неклеточного типа* конструируются из макромолекул, синтезированных в клетках и секретированных в межклеточное вещество.

## Симпласт

Симпласт — многоядерная структура, образованная при слиянии однотипных клеток. Примеры симпластов: поперечнополосатое мышечное волокно скелетной мускулатуры, остеокласт, гигантские клетки инородных тел.

## Синцитий

Синцитий — структура, состоящая из клеток, соединённых цитоплазматическими мостиками.

**Синцитиотрофобласт** — высокоплодная многоядерная структура, образующаяся из клеток цитотрофобласта (см. рис. 3-15, см. также рис. 6 на вклейке).

**Синцитий в сперматогенном эпителии** формируют предшественники сперматозоидов, связанные между собой цитоплазматическими мостиками.

**Функциональный синцитий.** Этот термин применяют по отношению к клеткам (например, рабочим кардиомиоцитам), связанным щелевыми контактами, что позволяет всей совокупности клеток функционировать как единое целое.

## Тканевый матрикс

Тканевый матрикс (межклеточное вещество) состоит из основного вещества и содержащихся в нём волокон (коллагеновые, эластические и ретикулиновые). Структуры тканевого матрикса построены из молекул, вырабатываемых и секретлируемых клетками. В свою очередь компоненты внеклеточного матрикса влияют на клетки (например, контролируют их пролиферацию и дифференцировку).

## Жидкость

**Внутриклеточная жидкость** (55% всей воды организма) содержит в низкой концентрации  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , в высокой концентрации  $\text{K}^+$ , органические фосфаты (например, АТФ) и белок. Низкая концентрация  $\text{Na}^+$  и высокая концентрация  $\text{K}^+$  обусловлены работой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, выкачивающей  $\text{Na}^+$  из клетки в обмен на  $\text{K}^+$ .

**Внеклеточная жидкость** (45% всей воды организма).

**Интерстициальная жидкость** (20% всей воды организма) в межклеточном пространстве тканей.

**Плазма** (7,5% всей воды организма). Химический состав сходен с интерстициальной жидкостью (преобладающий катион —  $\text{Na}^+$ , преобладающие анионы —  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), но концентрация белка в плазме выше.

Кристаллизационная вода кости и хряща (15% всей воды организма). Трансклеточная жидкость (2,5% всей воды организма) содержится в пищеварительном тракте, желчи, мочевыделительной системе, внутриглазной и цереброспинальной жидкостях, а также в жидкости серозных полостей (плевры, брюшина, перикард).

## ПОПУЛЯЦИЯ КЛЕТОК

По *Джилберту* и *Лайта* [60а], популяция — группа клеток одного или нескольких типов, которая может быть охарактеризована в понятиях пространства и времени. Термин «клеточная популяция» применяют, по крайней мере, в двух значениях — в расширительном понимании и по отношению к *лебловским* популяциям.

### Клеточный тип

Эта концепция включает понятие клеточные фенотипы, а также пластичность и границы нормы клеточного типа. В организме человека насчитывают более 200 клеточных типов.

**Определение.** На первый взгляд, понятие *клеточный тип* очевидно. Ясно, что эритроциты, кардиомиоциты, нейроны и макрофаги относятся к разным типам клеток. Можно сказать, что *клетки одинаковой морфофизиологической характеристики относятся к одному клеточному типу*. В медицине всё чаще применяют понятие *маркёр клеточного типа* (в т.ч. в онкологии [например, маркёры лейкозов, рака предстательной и молочной желёз]) — отсюда следует необходимость строгого определения понятия *клеточный тип*. Клетки с *идентичным набором разрешённых к экспрессии генов* (вне зависимости от того, транскрибируются ли они) относятся к одному клеточному типу.

## Дифферон

Дифферон (гистогенетический ряд) — совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки.

### Состав

В диффероне последовательно различают: *стволовые клетки* → *клетки-предшественницы* → *зрелые клетки*, достигшие состояния окончательной (терминальной) дифференцировки.

**Стволовые клетки** — самоподдерживающаяся популяция клеток, способных дифференцироваться в нескольких направлениях и формировать различные клеточные типы. Так, стволовые эндимитные клетки ЦНС (рис. 4-1) дают начало разным нейронам и глиоцитам. Стволовые клетки обладают высокими пролиферативными потенциями, но, как правило, делятся редко.

**Клетки-предшественницы.** По мере дифференцировки их пролиферативные потенции постепенно уменьшаются. Выделяют наиболее раннюю стадию клеток-предшественниц — *коммитированные*, или *полустволовые* клетки.

**Зрелые клетки.** Ими заканчивается гистогенетический ряд.

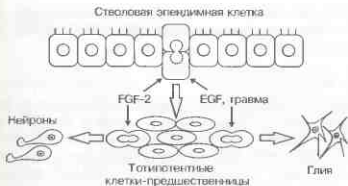


Рис. 4-1. Стволовые эпидимные клетки делятся очень редко с образованием быстро пролиферирующих предшественников, которые мигрируют в субвентрикулярную зону и дифференцируются в нейроны и глию. Фактор роста фибробластов FGF-2, фактор роста эпидермиса EGF и повреждение ткани стимулируют митозы стволовой нейральной клетки и её мультипотентных потомков [90].

## Характеристика

**Ограничение проспективных потенций.** По мере дифференцировки происходит ограничение потенций клеток дифференцироваться в различных направлениях. Например, если клетка-предшественница может дифференцироваться в трёх направлениях, т.е. участвовать в образовании трёх клеточных типов, то её непосредственный потомок может дифференцироваться только в двух направлениях и т.д.

**Уровень дифференцировки.** В диффероне уровень специализации клеток нарастает.

**Необратимость дифференцировки.** В нормальных условиях переход от более дифференцированного состояния к менее дифференцированному невозможен, т.е. соблюдается принцип необратимости дифференцировки. Это свойство дифферона часто нарушается при новообразованиях (неоплазиях) — патологических разрастаниях клеток с нарушением контроля размножения и способности к построению тканевых и органических многоклеточных структур.

## Лейбловские клеточные популяции

На основании способности к клеточному обновлению (в т.ч. путём пролиферации) Лейблан [78а] выделил четыре категории клеточных популяций: эмбриональная, статическая, растущая и обновляющаяся. Образующие популяцию клетки могут находиться на различных стадиях дифференцировки, фазах клеточного цикла, в различном функциональном состоянии.

**Статическая популяция.** Её составляет гомогенная группа клеток, не проявляющих митотической активности (например, нейроны).

**Растущая популяция.** В растущей популяции клетки делятся, митотическая активность постепенно затухает (например, гепатоциты, эпителий почки).

**Обновляющаяся популяция.** Обновляющаяся клеточная популяция характеризуется множественными митозами и быстрой гибелью клеток. При этом количество вновь образованных клеток слегка превышает клеточные потери



(эпидермис, эпителий кишки, клетки тканей внутренней среды). При неоплазиях клеточная продукция намного превосходит гибель клеток, что обеспечивает быстрый рост опухоли.

### Клеточный клон

Клеточный клон — группа клеток, происходящая от одной родоначальной клетки-предшественницы. Представление о клоне возникло в иммунологии. При попадании в организм Аг одна иммунокомпетентная клетка усиленно размножается, и образуется большое количество одинаковых клеток (клон), способных синтезировать АТ против этого Аг. Согласно клональной теории развития, структуры зародыша формируются из ограниченного количества клонов. Наконец, опухоли также развиваются как клоны, происходящие от одной трансформированной клетки.

### АДГЕЗИЯ КЛЕТОК

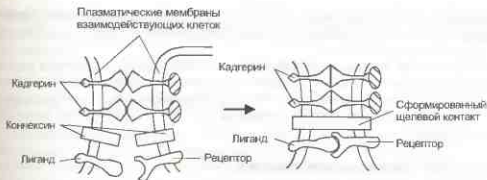
При формировании ткани и в ходе её функционирования важную роль играют процессы межклеточной коммуникации — узнавание и адгезия.

**Узнавание** — специфическое взаимодействие клетки с другой клеткой или внеклеточным матриксом. В результате узнавания неизбежно развиваются следующие процессы: прекращение миграции клеток → адгезия клеток → образование адгезионных и специализированных межклеточных контактов → формирование клеточных ансамблей (морфогенез) → взаимодействие клеток между собой в ансамбле, с клетками других структур и молекулами внеклеточного матрикса.

**Адгезия** — одновременно и следствие процесса клеточного узнавания, и механизм его реализации — процесс взаимодействия специфических гликопротеинов соприкасающихся плазматических мембран *распознавших* друг друга клеточных партнёров (рис. 4-2) или специфических гликопротеинов плазматической мембраны и внеклеточного матрикса. Если специальные гликопротеины плазматических мембран взаимодействующих клеток образуют связи, то это и означает, что *клетки узнали друг друга*. Если специальные гликопротеины плазматических мембран узнавших друг друга клеток остаются в связанном состоянии, то это поддерживает *слипание* клеток — клеточную адгезию.

### Адгезия

Адгезия — способность клеток избирательно прикрепляться друг к другу или к компонентам внеклеточного матрикса. Клеточную адгезию реализуют специальные гликопротеины — молекулы адгезии. Исчезновение молекул адгезии из плазматических мембран и разборка адгезионных контактов позволяет клеткам начать миграцию. Узнавание мигрирующими клетками молекул адгезии на поверхности других клеток или во внеклеточном матриксе обеспечивает *направленную (адресную) миграцию клеток*. Иными словами, в ходе гистогенеза клеточная адгезия контролирует начало, ход и конец миграции клеток и образование клеточных сообществ; адгезия — необходимое условие поддержания тканевой структуры. Прикрепление клеток к компонентам внеклеточного матрикса осу-



**Рис. 4-2.** Молекулы адгезии в межклеточной коммуникации. Взаимодействие трансмембранных молекул адгезии (кадгерины) обеспечивает узнавание клеточных партнёров и их прикрепление друг к другу (адгезию), что позволяет клеткам-партнёрам формировать щелевые контакты, а также передавать сигналы от клетки к клетке не только при помощи диффундирующих молекул, но и путём взаимодействия встроенных в мембрану лигандов со своими рецепторами в мембране клетки-партнёра [9].

шестью точечные (фокальные) адгезионные контакты, а прикрепление клеток друг к другу — межклеточные контакты.

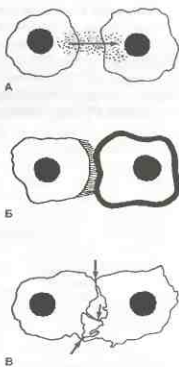
### Гистогенез и поддержание тканевой структуры

При образовании тканевых структур, а также в дифференцированных тканях клетки обмениваются информацией. Для этой цели существует несколько путей (рис. 4-3).

Клеточная адгезия важна для образования клеточных сообществ практически всех типов тканей. Молекулы адгезии специфичны для каждого типа ткани. Так, E-кадгерин связывает клетки эмбриональных тканей, P-кадгерин — клетки плаценты и эпидермиса, N-CAM — клетки нервной системы и т.д. Адгезия позволяет клеточным партнёрам обмениваться информацией через сигнальные молекулы плазматических мембран и щелевые контакты. Удержание в соприкосновении при помощи трансмембранных молекул адгезии взаимодействующих клеток позволяет другим мембранным молекулам связываться между собой для передачи межклеточных сигналов.

### Молекулы адгезии

Различают несколько групп молекул адгезии. Кадгерин — трансмембранные гликопротеины, в присутствии  $Ca^{2+}$  обеспечивают межклеточные



**Рис. 4-3.** Пути межклеточных информационных взаимодействий. А — при помощи диффундирующих молекулярных сигналов, Б — через внеклеточный матрикс, В — через щелевые контакты [52].

точную адгезию гомофильного типа (гомофильный вариант адгезии, предполагает взаимодействие клеток при помощи одинаковых молекул, встроенных в их клеточные мембраны).

Надсемейство иммуноглобулинов включает несколько форм молекул адгезии нервных клеток — (N-CAM), молекулы адгезии L1, нейрофасцин и другие. Они экспрессируются преимущественно в нервной ткани.

Макромолекулы внеклеточного матрикса: ламинин, фибронектин, витронектин и другие.

### Точечный адгезионный контакт

Прикрепление клеток к молекулам адгезии внеклеточного матрикса реализуют точечные (фокальные) адгезионные контакты (рис. 4-4). В образовании контакта участвуют трансмембранные рецепторы — **интегрины**, объединяющие внеклеточные и внутриклеточные структуры. Фокальный контакт содержит также винкулин,  $\alpha$ -актинин, талин и другие белки. Характер распределения макромолекул адгезии во внеклеточном матриксе (фибронектин, витронектин) определяет место окончательной локализации клетки в формирующейся ткани.

**Нарушения клеточной адгезии.** Клетки способны к перемещению только после дезинтеграции адгезионных контактов. Подобную картину наблюдают при выделении злокачественных (трансформированных) клеток из опухоли и при их метастазировании, когда отдельные трансформированные клетки отделяются от опухоли, мигрируют и образуют новые опухолевые очаги (метастазы). Причиной этих осложнений служат дефекты генов, кодирующих гликопротеины клеточной адгезии. Например, метастазы и разрастания карцином желудка,

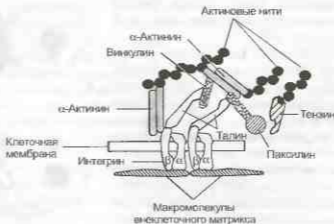


Рис. 4-4. Адгезионный контакт. С белковыми макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектин, витронектин) взаимодействует трансмембранный белок-рецептор интегрин, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. На цитоплазматической стороне клеточной мембраны  $\beta$ -СЕ интегрин связывается с талином, взаимодействующим с винкулином. Последний связывается с  $\alpha$ -актинином, образующим поперечные связи между актиновыми нитями. Кроме того,  $\alpha$ -актинин взаимодействует с цитоплазматической частью  $\beta$ -СЕ интегрин. Подобным образом в единую систему объединяются макромолекулы внеклеточного матрикса, клеточная мембрана и элементы цитоскелета [9].

эндометрия и яичника возникают вследствие нарушения адгезии опухолевых клеток, содержащих мутантный ген E-кадгерина, и экспрессии его дефектного продукта.

## МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ КОНТАКТЫ

Межклеточные контакты — специализированные клеточные структуры, скрепляющие клетки для формирования тканей, создающие барьеры проницаемости и служащие для межклеточной коммуникации. Межклеточные контакты подразделяют на следующие функциональные типы: замыкающий, адгезионные, коммуникационные (проводящие).

### Адгезионные контакты

Адгезионные межклеточные контакты механически скрепляют клетки между собой. К адгезионным относятся промежуточный контакт (опоясывающая десмосома, *zonula adherens*), десмосома (*macula adherens*), полудесмосома.

### Промежуточный контакт

Мембраны соседних клеток разделены промежутком шириной 10–20 нм, заполненным аморфным или фибриллярным материалом. Электроноплотная пластинка на цитоплазматической стороне клеточной мембраны в пределах контакта содержит белки плакоглобин, винкулин,  $\alpha$ -актинин и радиксин. В пластинку вплетены концы актинсодержащих микрофиламентов. В образовании контакта участвуют трансмембранные белки адгезии из семейства кадгерина.

Цепь молекулярных взаимодействий выглядит следующим образом: актин (приембранные микрофиламенты) —  $\alpha$ -актинин — винкулин — E-кадгерин (трансмембранный гликопротеин адгезии). E-кадгерин в присутствии  $Ca^{2+}$  прочно связывает мембраны соседних клеток. Цепь молекулярных взаимодействий в промежуточном контакте, начиная с актина микрофиламентов и до винкулина включительно, аналогична таковой в точечном (фокальном) адгезионном контакте. Если винкулин фокального контакта взаимодействует с трансмембранными белками-рецепторами (интегрины), то в промежуточном контакте он связывается с E-кадгеринном.

**Функция.** Промежуточный контакт скрепляет не только мембраны соседних клеток, но и стабилизирует их цитоскелет, объединяя клетки с их содержимым в единую жесткую систему.

**Примеры:** каёмчатый эпителий кишки (этот тип контактов известен как опоясывающая десмосома, т.к. контакт образует сплошной поясок вокруг клетки); секреторный эпителий (ацинозные клетки экзокринной части поджелудочной железы); вставочные диски в миокарде; эпителиальные клетки ЦНС.

### Десмосома

Десмосома (рис. 4-5) — самый распространённый и наиболее сложно организованный тип межклеточных контактов. Объединяет две формы соединений. Одна из них (цитоплазматическая пластинка) осуществляет связь про-

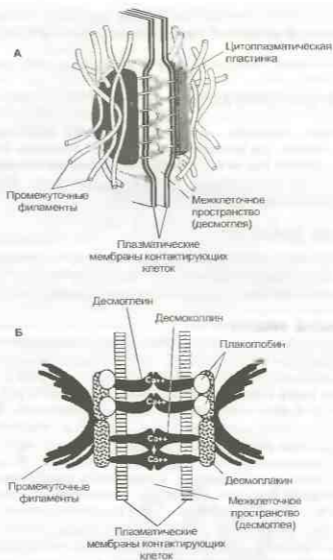


Рис. 4-5. Десмосома: строение (А) и организация (Б) Плазматические мембраны клеток разделены промежутком 20–30 нм, в котором находятся внеклеточные части  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающих белков десмоглеина и десмоколлина. К внутренней (цитоплазматической) поверхности плазматической мембраны прилегает цитоплазматическая пластинка с вплетенными в неё промежуточными филаментами. В состав этой пластинки входят десмоплаклин, плякотобин и часть молекулы десмоглеина [83].

межуточных филаментов клетки с плазматической мембраной; вторая — связь плазматической мембраны с внеклеточным межмембранным материалом (десмосомей) в пределах десмосомы.

**Структура.** Участки клеточных мембран, входящие в состав десмосомы, разделены слоем десмоглеина толщиной 20–30 нм. С внутренней стороны к плазматической мембране примыкает цитоплазматическая пластинка толщиной

10–40 нм с вплетёнными в неё промежуточными филаментами. В десмосомах всех клеточных типов присутствуют следующие белки: плакоглобин, десмоплакнины, десмоглеины, десмоколлины.

**Цель молекулярных взаимодействий** (рис. 4-5, Б). Молекулы образуют две линии связи: (1) плакоглобин (цитоплазматическая пластинка) — десмоглеин ( $Ca^{2+}$ -связывающий белок в плазматической мембране одной клетки) — десмоглеин ( $Ca^{2+}$ -связывающий белок в плазматической мембране другой клетки) — плакоглобин (цитоплазматическая пластинка); (2) десмоплакнины (цитоплазматическая пластинка) — десмоколлин ( $Ca^{2+}$ -связывающий белок в плазматической мембране одной клетки) — десмоколлин ( $Ca^{2+}$ -связывающий белок в плазматической мембране другой клетки) — десмоплакнины (цитоплазматическая пластинка).

**Функция.** Десмосомы поддерживают структурную целостность ткани, скрепляя клетки между собой. Десмосомы в комплексе с промежуточными филаментами придают ткани упругость и поддерживают в ней усилие натяжения.

**Примеры.** Десмосомы скрепляют клетки одного типа (кератиноциты, кардиомиоциты) и различных типов (клетка Меркеля — кератиоцит).

### Полудесмосома

Полудесмосома обеспечивает прикрепление клетки к базальной мембране (например, кератиноцитов базального слоя эпидермиса, мезэпителиальных клеток). Полудесмосома, как и десмосома, содержит цитоплазматическую пластинку с вплетёнными в неё промежуточными филаментами. Особенность состава цитоплазматической пластинки — наличие пемфигоидного Ag.

### Плотный контакт

Плотный контакт формирует в различных клеточных слоях регулируемый барьер проницаемости, разделяющий разные по химическому составу среды (например, внутреннюю и внешнюю), обеспечивает полярное распределение мембранных молекул на апикальной и базолатеральной сторонах клеток.

**Структура.** Плотный контакт состоит из непрерывных цепочек трансмембранных белковых молекул окклюдина и клаудина, соединяющих плазматические мембраны соседних клеток (рис. 4-6). Цитоплазматический домен окклюдина через белки *zonula occludens* ZO-1, ZO-2 и ZO-3 связан с актином кортикального цитоскелета.

**Проницаемость.** Некоторые лиганды влияют на проницаемость контакта. Например, в ответ на гистамин эндотелиальные клетки в результате взаимодействия актиновых и миозиновых филаментов отделяются друг от друга, приобретают округлую форму, увеличивая проницаемость сосуда.

**Примеры:** наружные клетки морулы и клетки трофобласта, каёмчатые клетки эпителия кишки, эндотелий капилляров, перинеуральные клетки, альвеолоциты, эпителиальные клетки почечных канальцев.

### Коммуникационные контакты

Контакты этого типа — щелевые и синапсы.

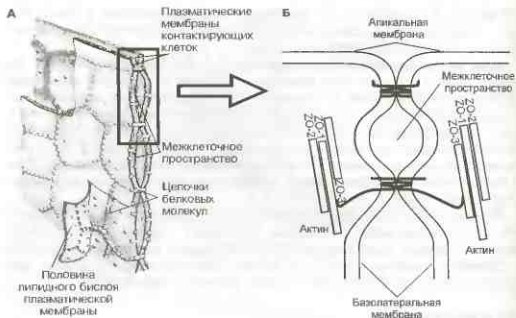


Рис. 4-6. Плотный контакт. (А) *Силваоциле*-трансмембранные белки образуют непроницаемые для молекул цепочки локальных соединений между смежными плазматическими мембранами. (Б) В верхней части смежные клетки соединены при помощи клаудина, в нижней — оклидина, длинный внутриклеточный домен которого соединён с белками ZO. Через белки ZO трансмембранные белки связаны с актиновыми филаментами цитоскелета [38].

### Щелевой контакт

Щелевой контакт обеспечивает ионное и метаболическое сопряжение клеток. Плазматические мембраны клеток, образующих щелевой контакт, разделены щелью шириной 2–4 нм. Коннексон — трансмембранный белок цилиндрической конфигурации; состоит из 6 СЕ коннексина. Два коннексона соседних клеток соединяются в межмембранном пространстве и образуют канал между клетками (рис. 4-7). Канал коннексона диаметром 1,5 нм пропускает ионы и молекулы с  $M_r$  до 1,5 кД. Известно несколько коннексинов. Коннексин-43 экспрессируют кардиомиоциты, особенно важен при развитии миокарда. Коннексин-32 входит в состав щелевых контактов между гепатоцитами, *шванновскими* клетками. Коннексин-37 экспрессируют клетки различных тканей и органов, включая сердце, мигру, яичник, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов.

**Функция** Через щелевые контакты проходят низкомолекулярные вещества, регулирующие рост и развитие клеток. Для клеток нейроглии щелевой контакт имеет важное значение в регуляции уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Щелевые контакты обеспечивают распространение возбуждения — переход ионов между мышечными клетками миокарда и между ГМК.

### Синапс

Синапс — специализированный межклеточный контакт, обеспечивает передачу сигналов с одной клетки на другую. Сигнальная молекула — нейромедиатор. Синапсы формируют клетки возбудимых тканей (нервные клетки между

собой, нервные клетки и мышечные волокна (нервно-мышечный синапс). В синапсе различают пресинаптическую часть, постсинаптическую часть и расположенную между клетками синаптическую щель (см. подробнее в главе 8).

## ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

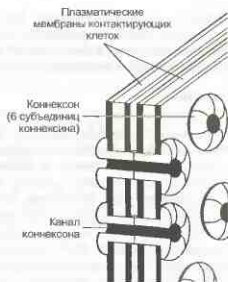
Развитие многоклеточного организма, формирование тканей и их функционирование предполагают наличие баланса между клеточной пролиферацией, клеточной дифференцировкой и гибелью клеток. Клетки гибнут в различных ситуациях, как нормальных, так и патологических. Так, массовую гибель клеток в раннем онтогенезе называют запрограммированной. Клетки, выполнившие свои функции, погибают в течение всей жизни организма. Наконец, клетки гибнут при повреждении и некрозе тканей, а также при различных заболеваниях, избирательно поражающих отдельные типы клеток (дегенерация).

**Запрограммированная гибель клеток** — естественный процесс массовой гибели клеток и элиминации целых клонов в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов. В данном случае речь идёт о гибели клеток, не достигших состояния терминальной дифференцировки. Примером служит запрограммированная гибель нейробластов (от 25 до 75%) на определённых этапах развития мозга. Запрограммированная гибель клеток реализуется путём апоптоза.

**Гибель клеток, выполнивших свою функцию**, наблюдают при удалении клонов иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе. Эозинофилы погибают после дегрануляции. Клетки, выполнившие свою функцию, гибнут путём апоптоза. Механизм гибели клеток, достигших состояния терминальной дифференцировки и выполнивших свою функцию, изучен недостаточно, но ясно, что он генетически детерминирован. Так, экспрессия гена *fos* служит маркёром терминальной дифференцировки и одновременно предшествует гибели клеток.

**Некроз** — гибель клеток вследствие повреждения. Некроз — всегда патологическая ситуация. Механизмы некроза иные, чем при апоптозе. Некроз индуцируется физическими и химическими агентами и характеризуется нарушением целостности мембран, набуханием клетки и ядра, неупорядоченной дегрануацией ДНК, деструкцией оргanelл и местным воспалением.

**Дегенерация.** При некоторых патологических состояниях наблюдают относительно избирательную гибель клеток, например, в нервной системе при боковом амиотрофическом склерозе (болезнь Шарко) и болезни Альцгеймера.



**Рис. 4-7.** Щелевой контакт. Шесть белковых СЕ в плазматической мембране образуют коннексоном. При совмещении коннексонов смежных плазматических мембран формируется канал диаметром 1,5 нм, пронизываемый для молекул с  $M_n$  не более 1,5 кД, участвующих в метаболической кооперации контактирующих клеток [66].



Врожденная форма бокового амиотрофического склероза обусловлена мутацией гена Cu/Zn супероксиддисмутазы 1. Продукт дефектного гена не способен ингибировать ИЛ1β-конвертирующий фермент и образующийся ИЛ1β воздействует на двигательные нейроны и вызывает их апоптоз.

### Апоптоз

Апоптоз — регулируемый процесс удаления ненужных, постаревших и поврежденных клеток. В отличие от некроза, смерть клетки при апоптозе является следствием экспрессии определенных генов, поэтому апоптоз — генетически запрограммированная гибель клетки. В противоположность некрозу, апоптоз энергезависим и требует синтеза РНК и белков.

**Морфологические проявления.** При апоптозе цитоплазма клетки уплотняется, конденсируется хроматин, ядро подвергается пикнозу с последующим кариорексисом. Фрагментация ядра предшествует межнуклеосомная упорядоченная деграляция ядерной ДНК с образованием последовательно уменьшающихся фрагментов длиной до 180 пар оснований. Распад ДНК на отдельные нуклеосомные фрагменты с разрывами нуклеотидной цепочки приводит к появлению фрагментов ДНК разной длины. В конечной стадии апоптоза фрагментация подвергаются сами клетки с формированием так называемых апоптозных телец — фрагментов хроматина, окруженных мембраной. Клетки, вошедшие в апоптоз, и апоптозные тельца фагоцитируются макрофагами и транулоцитами; фагоцитоз при этом не сопровождается местным воспалением.

**Молекулы.** Апоптоз контролируется внутренней программой, которая предполагает взаимодействие множества белков, в том числе: Араф-1, каспаза-9 и представитель семейства Bcl-2.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ

Несмотря на различия структурной организации и физиологических свойств органов и систем организма, все они состоят из ограниченного количества тканей. Тканевый тип объединяет ткани с общими свойствами. При этом учитываются генез (гистогенез), структура и функция отдельных тканей, входящих в конкретный тканевый тип. Различают четыре основных тканевых типа: эпителий, система тканей внутренней среды, мышечная и нервная ткани (система). Ткань — *филогенетически сложившаяся система гистологических элементов, объединённых общей структурой, функцией и происхождением*. Первую классификацию тканей предложил *Биша*. Принятая в настоящее время классификация тканей принадлежит *фон Лейдигу*.

## РЕГЕНЕРАЦИЯ

Регенерация — восстановление утраченной или поврежденной дифференцированной структуры. Различают физиологическую регенерацию и репаративную регенерацию. Когда говорят о регенерации тканей, имеют в виду регенерацию клеток и клеточных типов.

**Физиологическая регенерация** — естественное обновление структуры. В ходе жизнедеятельности на смену гибнущим клеткам приходят новые. В физиологической регенерации участвуют клетки всех обновляющихся популяций и образуемые ими тканевые структуры. Так, на смену закончившим жизненный цикл эпителиоцитам слизистой оболочки пищеварительного тракта постоянно приходят новые клетки.

**Репаративная регенерация** — образование новых структур вместо повреждённых и на месте повреждённых. Признак репаративной регенерации — появление многочисленных малодифференцированных клеток со свойствами эмбриональных клеток зачатка регенерирующего органа или ткани. При репаративной регенерации какой-то структуры реконструируются процессы развития этой структуры в раннем онтогенезе. Например, формирование зрелой костной ткани на месте перелома кости протекает так же, как и при энхондральном остеогенезе.

**Характер клеточной популяции и регенерация.** Характер клеточной популяции повреждённой структуры определяет возможность её регенерации. Репаративная регенерация возможна, если структура состоит из клеток обновляющейся популяции (эпителиальные клетки, клетки мезенхимного происхождения). Репаративная регенерация наступит также при наличии в ткани стволовых клеток и условий, разрешающих их дифференцировку. Например, при повреждении скелетной мышцы ткань восстанавливается за счёт дифференцировки стволовых клеток (клетки-сателлиты) в миобласты, сливающиеся в мышечные трубочки с последующим образованием мышечных волокон. Ткань, утратившая стволовые клетки, не имеет шансов к восстановлению. По этой причине не происходит репаративной регенерации миокарда после гибели кардиомиоцитов вследствие инфаркта или нейронов при травме. Правда, в последнем случае, если нарушена целостность части клетки, возможно восстановление структуры нейрона и его связей с клеточными партнёрами за счёт интенсификации внутриклеточных процессов (синтез белка, внутриклеточный транспорт веществ и органелл), т.е. регенерации на клеточном уровне.

**Морфогенетические поля и регенерация.** Организм разделён на морфогенетические поля, не имеющие чётких анатомических границ, но их клетки формируют строго определённую структуру. Морфогенетическое поле организовано таким образом, что при изменении в нём количества клеток оставшиеся клетки вновь устанавливают исходные взаимоотношения, и восстанавливается нормальная структура ткани. Регенерация в пределах морфогенетического поля контролируется регуляторными механизмами на основе позиционной информации клеток этого поля.

На границе между внутренней и внешней средой находится пограничный эпителий (эпидермис кожи, эпителий и железы слизистых оболочек пищеварительного тракта, дыхательных путей, мочевыделительной и половой систем). Пграничный эпителий образует пласты. В виде пластов организован и эпителий, ограничивающий вторичные полости тела (серозные оболочки: брюшная, плевральная, сердечная сумка). Островки, тяжи, отдельные эпителиальные клетки находятся и во внутренней среде организма (расположенные диффузно эндокринные клетки, клетки желёз внутренней секреции). Эпителии происходят из всех первичных зародышевых листков.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ЭПИТЕЛИЕВ

Эпителии характеризуются следующими чертами организации: пограничное расположение, характерная пространственная геометрия, практическое отсутствие межклеточного вещества, полярная дифференцировка, наличие базальной мембраны, отсутствие кровеносных сосудов, выраженная способность к регенерации пограничных эпителиев, специфический тип промежуточных нитей (цитokerатины).

#### Пограничное расположение

Эпителии отделяют организм от внешней среды и от вторичных полостей тела. Эту задачу выполняют пласты эпителия. Образую непрерывный слой, эпителий отделяет подлежащие ткани от внешней среды и от вторичных полостей тела. Толщина пластов различна. Например, эпидермис кожи имеет толщину до нескольких десятков мкм, тогда как эпителий на поверхности альвеол лёгкого — около 0,2 мкм. Пласт — не единственный тип организации эпителиев.

## Незначительные межклеточные пространства

В эпителии практически нет межклеточного вещества, клетки плотно прилегают одна к другой и связаны при помощи специализированных межклеточных контактов. Эпителиоциты формируют адгезионные (промежуточный, десмосома и полудесмосома), замыкающие (плотный) и коммуникационные (щелевой) контакты.

## Полярная дифференцировка эпителиальных клеток

Базальная и апикальная части клетки отличаются как структурно, так и функционально. Этот признак обязателен для однослойных эпителиев пограничного расположения (на границе внешней и внутренней сред, на поверхности серозных оболочек), а также для эпителиальных клеток, находящихся в тесной связи с кровеносными капиллярами (например, в эндокринных железах, печени). Полярная дифференцировка эпителиальных клеток детерминирована генетически. Так, липидный состав плазмолеммы апикальной и базальной частей эпителиальных клеток существенно различается. В плазмолемме апикальной части клетки преобладают фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. Плазмолемма базальной части содержит преимущественно фосфатидилхолин, сфингомиелин и фосфатидилинозитол. Оболочка проникшего в клетку вируса содержит липиды плазмолеммы той части клетки, где вирус проник в клетку (апикальной или базальной). Более того, идентифицированы гены, дефекты которых нарушают полярную дифференцировку пласта эпителия.

Апикальная часть содержит микроворсинки, стереоцилии, реснички, секреторный материал и участвует в образовании плотных и промежуточных контактов.

**Микроворсинки** (рис. 5-1) присутствуют в эпителиальных клетках, осуществляющих транспорт из внешней среды (например, всасывание в кишечнике, реабсорбция в канальцах почки). Основная функция микроворсинок — увеличение площади контакта. Характерные черты микроворсинок — наличие систем транспорта и некоторая их подвижность за счёт активных микрофиламентов. Активные микрофиламенты расположены на расстоянии 10 нм друг от друга и соединены в единую систему (стержень микроворсинки) при помощи актинсвязывающих белков фимбрина и фасцина. Актин периферически расположенных микрофиламентов может взаимодействовать с сократительным белком (минимиозином), расположенным под клеточной мембраной. Микрофиламенты микроворсинок соединены с микрофиламентами, ориентированными параллельно апикальной поверхности клетки; они также связаны с клеточной мембраной при помощи белка спектрина. Микроворсинки эпителиальных клеток пищеварительной, мочевыделительной и половой систем содержат актинсвязывающий белок виллин. Атрофия микроворсинок каёмчатых клеток кишечника возникает при дефекте гена виллина (болезнь Дэвидсона).

**Транспортные белки.** В эпителиоцитах, транспортирующих глюкозу из апикальной в базальную часть, в плазматическую мембрану апикальной части встроены переносчики глюкозы. В плазматической мембране апикальной части каёмчатых клеток крипт тонкой кишки присутствуют системы транспорта



**Рис. 5-1.** Организация микроворсинки в апикальной части каёмчатой клетки. Около 30 параллельно идущих микрофиламентов образуют стержень микроворсинки. (+)-Концы двух переплетённых нитей F-актина микрофиламентов направлены к вершине микроворсинки. Микрофиламенты зафиксированы цитоплазматическими концами в терминальной сети. Терминальная сеть — густое сплетение молекул спектрина, сшивающих примембранные микрофиламенты. Непосредственно под терминальной сетью расположено сплетение промежуточных филаментов. Микрофиламенты скреплены актинсвязывающими белками фимбрином и фасцином. К внутренней поверхности плазматической мембраны микрофиламенты присоединены при помощи минимозинов [66].

ионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{Na}^+$  из клетки в просвет органа. Нарушение транспорта ионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{Na}^+$  в каёмчатых клетках крипт тонкой кишки вызывает диарею.

**Базальная часть** содержит различные органеллы. Локализация митохондрий преимущественно в базальной части связана с необходимостью АТФ для встроенных в плазмолемму этой части клетки ионных насосов (например,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза). В базальной части клетки присутствуют рецепторы гормонов и факторов роста, транспортные системы ионов и аминокислот. Переносчики глюкозы базальной части (обеспечивающие выход глюкозы из клетки по концентрационному градиенту) отличаются от встроенных в апикальную мембрану. Полярная дифференцировка проявляется и в характере распределения белков, связанных с цитоскелетом. Так, в базальной части преобладают анкирин и фодрин, локализующиеся совместно с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазой. Полудесмосомы связывают базальную часть клетки эпителия с базальной мембраной.

### Базальная мембрана

Базальная мембрана (базальная пластинка) имеет толщину 20–100 нм, отделяет эпителий от подлежащей соединительной ткани, укрепляет эпителиальный пласт, образуется за счёт эпителия и подлежащей соединительной ткани, содержит коллаген типа IV, ламинин, энтактин и протеогликаны. Эпителиальные клетки прикреплены к базальной мембране при помощи полудесмосом. Через базальную мембрану осуществляется питание эпителия. У эпителиальных клеток печени нет базальной мембраны.

## Отсутствие кровеносных сосудов

Питание эпителия, транспорт газов, выведение продуктов метаболизма из эпителия осуществляются путём диффузии веществ через базальную мембрану между эпителием и подлежащими кровеносными сосудами. В эпителиальных злокачественных опухолях (карциномы) целостность базальной мембраны и межклеточных контактов нарушается, и кровеносные сосуды прорастают в эпителиальную опухолевую ткань.

## Пространственная организация

Эпителиальные клетки организованы в ассоциаты на границе внутренней и внешней среды организма, а также во внутренней среде следующим образом: пласт, тяж, островок, фолликул, трубочка, сеть.

**Пласт.** Эпителиальные клетки, формирующие пласты, всегда имеют пограничное положение (например, эпидермис, см. рис. 64 на вклейке; эпителии слизистой оболочки кожного и кишечного типа, мезотелии). Для клеток однослойного пласта характерна полярная дифференцировка, а многослойные пласты имеют значительные морфологические отличия между эпителиальными клетками разных слоёв.

**Трубочка** — вариант пласта, свернутого в трубочку (например, потовые железы, каналцы нефрона, см. рис. 53 на вклейке).

**Островок.** Эпителиальные островки всегда погружены во внутреннюю среду организма и, как правило, выполняют эндокринную функцию (например, островки *Лангерханса* поджелудочной железы, см. рис. 48 на вклейке).

**Фолликул** — имеющий полость островок эпителия. Типичный пример — фолликулы шишковидной железы (см. рис. 32 на вклейке).

**Тяж.** По принципу анастомозирующих тяжей из эпителиальных гепатоцитов организована паренхима печени (см. рис. 49 на вклейке).

**Сеть.** В вилочковой железе поддерживающий каркас состоит из отростчатых и контактирующих друг с другом эпителиальных клеток.

## Способность к регенерации

Регенерация выражена у покровных эпителиев и вытекает из их пограничного расположения. Необходимые условия для регенерации — доказанное или предполагаемое наличие стволовых клеток (например, в эпидермисе, эпителии слизистой оболочки трубчатых и полостных органов, мезотелии), возможность репликации ДНК с последующим цитокинезом или без него (например, гепатоциты). У погружённых во внутреннюю среду эпителиальных клеток регенераторные возможности существенно меньше, вплоть до полной невозможности регенерации (например,  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы). Для ряда эпителиев (например, эпителиальные клетки канальцев нефрона и эндокринные клетки передней доли гипофиза) способность к регенерации как будто имеется, хотя её механизмы неясны.

## Цитокератины

Промежуточные филаменты клеток различных эпителиев имеют разные молекулярные формы цитокератина. Более того, в различных анатомических об-

ластях одного и того же эпителия могут экспрессироваться различные формы цитokerатина. Например, кератиноциты ладони и подошвы синтезируют особые кератины, не встречающиеся в других частях тела. Известно более 20 форм кератина с  $M_r$  от 48 до 68 кД; каждая форма кодирована своим геном. По мере дифференцировки эпителиоцитов происходит перепрограммирование синтеза кератинов (например, в эпидермисе). Экспрессия некоторых кератинов — признак появления клеток, достигших состояния терминальной дифференцировки. Так, цитokerатин 1 служит маркером терминальной дифференцировки кератиноцитов. Иммуногистохимическое выявление конкретного цитokerатина позволяет определить принадлежность исследуемого материала к тому или иному типу эпителиев, что имеет важное значение в диагностике опухолей.

### Классификации эпителиальных пластов

Для эпителиальных пластов принята классификация, учитывающая количество слоёв клеток (одно- и многослойные), рядность однослойного эпителия (одно- и многорядные), форму клеток (для многослойных — поверхностного слоя), характер полярной дифференцировки (рис. 5-2).

#### Слойность

Контакт всех клеток пласта с базальной мембраной определяет слойность эпителия. Если все клетки пласта связаны с базальной мембраной, эпителий — однослойный. Если это условие не выполняется, эпителий — многослойный. Эктодермальные эпителии — многослойные. Энтодермальные эпителии, как правило, — однослойные.

#### Рядность

Рядность однослойных эпителиев отражает наличие (многорядный) или отсутствие (однорядный) в составе пласта клеток разной формы (в т.ч. разных типов клеток). По сути дела, этот классифицирующий критерий основан на одном из признаков, отличающих разные клетки — расположение их ядер по отношению к базальной мембране.

#### Форма клеток

Однослойный эпителий: учитывают отношение высоты к толщине клеток. Различают плоский, кубический и цилиндрический пласты эпителия. Многослойный эпителий: учитывают форму клеток поверхностного слоя.

**Однослойные пласты** (плоский, кубический, цилиндрический). Все клетки контактируют с базальной мембраной. **Однорядный эпителий** — ядра клеток расположены в один ряд, т.е. на одинаковом расстоянии от базальной мембраны. Представлен одинаковыми клетками (например, однослойный эпителий канальцев почки). **Многорядный** — ядра клеток расположены в несколько рядов, т.е. на различном расстоянии от базальной мембраны. Представлен клетками различной величины и формы. Типичный пример однослойного многорядного эпителия — мерцательный эпителий слизистой оболочки воздухоносных путей.

**Многослойные эпителии** подразделяют на многослойный плоский ороговевающий, многослойный плоский неороговевающий и многослойный переходный эпителии. Такие пласты складываются из пролиферативных единиц.

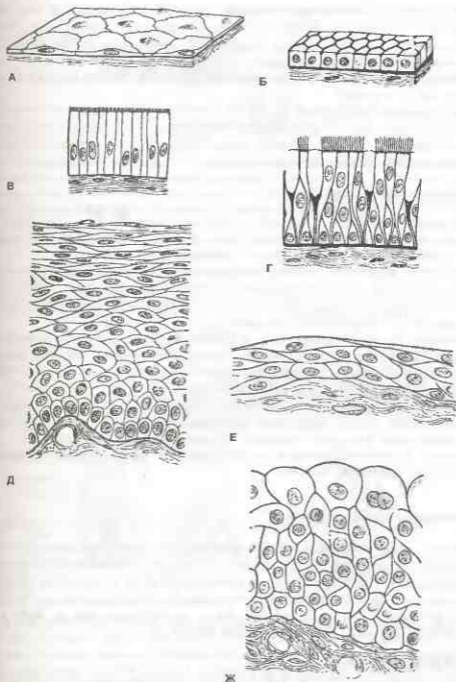


Рис. 5-2. Эпителиальные пласты. А. Однослойный плоский; Б. Однослойный кубический; В. Однослойный цилиндрический кувччатый; Г. Однослойный цилиндрический многорядный мерцательный; Д. Многослойный плоский неороговевающий; Е. Многослойный переходный в растянутом состоянии; Ж. Многослойный переходный в обычном состоянии [70].



**Многослойный плоский ороговевающий эпителий** (эпидермис, см. рис. 64 на вклейке) присутствует в коже и имеет роговой слой, состоящий из плотно упакованных роговых чешуек, содержащих ковалентно связанные с плазмолеммой нерастворимые белки.

**Многослойный плоский неороговевающий эпителий** не содержит рогового слоя (рис. 26 на вклейке).

**Многослойный переходный эпителий** (см. рис. 14-14). Его поверхностные клетки имеют особую организацию. При растяжении стенки органа поверхностные клетки меняют форму таким образом, что целостность эпителиального пласта не нарушается.

## Функции эпителиев

**Транспорт газов** ( $O_2$  и  $CO_2$ ) через эпителий альвеол лёгких; аминокислот и глюкозы при помощи специальных транспортных белков в эпителии кишки; IgA и других молекул на поверхность эпителиальных пластов.

**Эндоцитоз, пиноцитоз.** Эпителиальные клетки участвуют в пиноцитозе (например, эпителий почечных канальцев) и в опосредуемом рецепторами эндоцитозе (например, поглощение холестерина вместе с ЛНП или трансферрина большинством эпителиальных клеток).

**Секреция.** Экзоцитоз слизи, белков (гормонов, факторов роста, ферментов). Слизь вырабатывается специальными слизистыми клетками эпителия желудка и половых путей, бокаловидными клетками в эпителии кишки, трахеи и бронхов. Гормоны и факторы роста вырабатываются эндокринными клетками.

**Барьерная.** Разграничение сред путём образования надёжных барьеров из эпителиальных клеток, связанных плотными контактами (например, между эпителиальными клетками слизистой оболочки желудка и кишки).

**Защита организма** от повреждающего действия физических и химических факторов внешней среды.

## ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Железы выподняют секреторную функцию, различают экзокринные и эндокринные железы. Экзокринные железы вырабатывают продукт (секрет), предназначенный для выделения на поверхность кожи и слизистых оболочек. Эндокринные железы синтезируют гормоны, поступающие во внутреннюю среду организма. Как эндокринные, так и экзокринные железы могут быть одноклеточными или многоклеточными (рис. 5-3).

### Эндокринные железы

Эндокринные железы (рис. 5-4) не имеют выводных протоков и вырабатывают гормоны, поступающие во внутреннюю среду. Характеристика разных эндокринных желёз дана в главе 9.

### Экзокринные железы

Экзокринные железы (рис. 5-4) выделяют секреты во внешнюю среду. Экзокринные железы могут быть окружены соединительнотканной капсулой или



Рис 5-3. Экзокринные железы внутри- и внеэпителиальные. Бокаловидная клетка — одноклеточная внутриэпителиальная экзокринная железа. Эпителиальный пласт может содержать группы экзокринных секреторных клеток. Чаще всего они отделяются от пласта в виде концевой секреторной части, связанной с поверхностью эпителия выводным протоком [64].

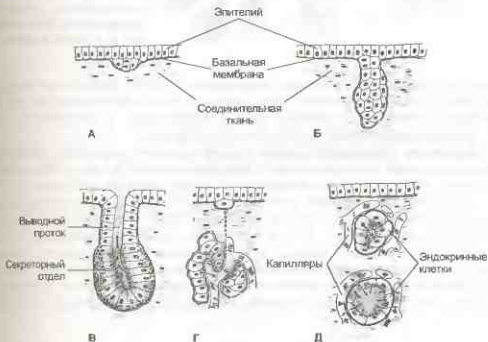


Рис 5-4. Развитие и строение экзокринных и эндокринных желез. В результате индукционных взаимодействий между клетками эпителия и происходящей из мезенхимы подлежащей соединительной ткани (А) эпителиальные клетки усиленно размножаются и образуют вырост, постепенно углубляющийся в соединительную ткань (Б). Клетки в области верхушки выроста дифференцируются в секреторные, а остальные формируют выводной проток железы (В). Если клетки секреторного отдела утрачивают связь с эпителиальным пластом, формируется эндокринная железа (Г). Она состоит из скоплений эндокринных клеток, окружённых соединительной тканью с многочисленными кровеносными капиллярами. Два варианта организации эндокринной железы (Д), сверху — островок, внизу — фолликул. В последнем случае гормоны из эндокринных клеток поступают в просвет фолликула, где они хранятся и откуда транспортируются в кровь [39].

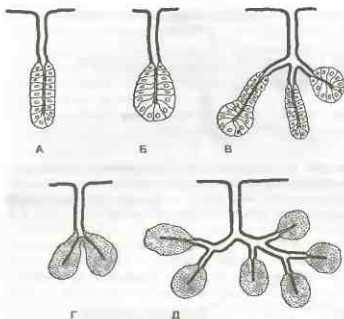


Рис. 5-5. Классификация экзокринных желёз. А. Простая трубчатая неразветвлённая; Б. Простая альвеолярная неразветвлённая; В. Сложная альвеолярно-трубчатая неразветвлённая; Г. Простая альвеолярная разветвлённая; Д. Сложная альвеолярная [71].

содержать соединительнотканнные перегородки — септы, разделяющие железу на доли и более мелкие дольки. Эпителиальные клетки секреторных отделов и выводных протоков — паренхима железы. Окружающие и поддерживающие их соединительнотканнные элементы — строма железы.

**Морфология.** Экзокринные железы состоят из секреторных клеток, образующих секреторный (концевой) отдел, и выводного протока. В состав секреторного отдела, кроме железистых (секреторных) клеток, могут входить миоэпителиальные клетки. Они образуют длинные отростки, охватывающие снаружи концевые отделы. Сокращаясь, миоэпителиальные клетки облегчают продвижение секрета в выводной проток. Железистая клетка синтезирует, накапливает, хранит и выделяет секрет. В клетках, вырабатывающих белковый секрет, хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, активно функционирует комплекс Гольджи. Гладкая эндоплазматическая сеть выражена в клетках, вырабатывающих небелковые секреты (например, стероидные гормоны). Выводной про-

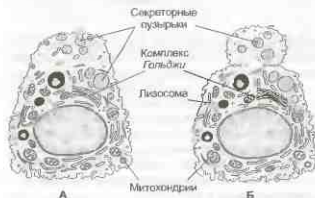


Рис. 5-6. Способы выведения секрета из клетки. А. Мерокриновый (экринный); выделение секрета путём экзоцитоза; Б. Апокриновый; отделение фрагментов апикальной части секреторной клетки, содержащих секреторный продукт [39].

ток служит для оттока секрета из железы. В крупных железах различают внутридольковые, междольковые, междольевые и главный протоки.

**Классификация.** Железы классифицируют по следующим критериям: форма и ветвление секреторного отдела, ветвление выводного протока, тип секрета (рис. 5-5). В зависимости от формы секреторного отдела различают альвеолярные, трубчатые и смешанные (альвеолярно-трубчатые) железы; в зависимости от ветвления секреторного отдела — разветвлённые и неразветвлённые. Форма выводного протока определяет деление желёз на простые (проток не ветвится) и сложные (проток ветвится). От типа секрета зависит разделение на серозные (белковые), слизистые и белково-слизистые железы.

**Способ секреции.** Различают несколько вариантов отделения секрета (рис. 5-6). Эккриновый (мерокриновый) — выделение секрета путём экзоцитоза (слюнные железы). Апокриновый — отделение секрета вместе с фрагментом апикальной части секреторной клетки (молочная железа). Голокриновый — полное разрушение секреторной клетки (сальная железа).

Система тканей внутренней среды включает кровь, соединительные ткани и скелетные ткани (хрящевую и костную). Несмотря на разнообразие тканей и клеточных типов, в системе тканей внутренней среды имеются общие черты: мезенхимный генез, большое количество межклеточного вещества, множество разных клеточных типов.

### КРОВЬ

Кровь — одна из тканей внутренней среды. Жидкое межклеточное вещество (плазма) и взвешенные в нём клетки — два основных компонента крови. Свернувшаяся кровь состоит из тромба (сгустка), включающего форменные элементы и некоторые белки плазмы, и сыворотки — прозрачной жидкости, сходной с плазмой, но лишённой фибриногена. У взрослого человека общий объём крови около 5 л; около 1 л находится в депозитной крови, преимущественно в селезёнке. Кровь циркулирует в замкнутой системе сосудов и переносит газы, питательные вещества, гормоны, белки, ионы, продукты метаболизма. Кровь поддерживает постоянство внутренней среды организма, регулирует температуру тела, осмотическое равновесие и кислотно-щелочной баланс. Клетки участвуют в уничтожении микроорганизмов, в воспалительных и иммунных реакциях. Кровь содержит тромбоциты и плазменные факторы свёртывания, при нарушении целостности сосудистой стенки образующие тромб, препятствующий потере крови.

### Плазма

Плазма состоит из воды (90%), органических (9%) и неорганических (1%) веществ. Белки составляют 6% всех веществ плазмы. Среди сотен различных белков плаз-

мы выделяют три главных группы: белки системы свёртывания крови, участвующие в иммунных реакциях, транспортные.

**Белки системы свёртывания крови.** Различают коагулянты и антикоагулянты. Обе группы белков обеспечивают равновесие между процессами формирования и разрушения тромба. Коагулянты участвуют в формировании тромба. К коагулянтам, например, относят фибриноген (синтезируется в печени и при гемокоагуляции превращается в фибрин). Антикоагулянты — компоненты фибринолитической системы, препятствующие свёртыванию (например, антитромбин III).

**Белки, участвующие в воспалительных и иммунных реакциях.** К этой группе относят Ig, белки комплемента,  $\alpha_2$ -макроглобулины. Белки комплемента (C1—C9) участвуют в неспецифической защите (врождённый иммунитет) и инициируют реакции воспаления.  $\alpha_2$ -Макроглобулины плазмы — гликопротеины, сходные с белками комплемента по функциям и структуре. Эти ангипротеазы нейтрализуют токсическое действие ферментов, выделяющихся при реакциях воспаления и повреждения, в частности, ингибируют протеазы, связывают штокны (ИЛ1, ИЛ6) и факторы роста.

**Транспортные белки** — альбумины, аполипопротеины, трансферрин, гаптоглобин, церулоплазмин, транскортин, транскобаламины и др. Альбумины ( $M_r = 60-65$  кД) составляют основную часть белков плазмы, связывают и переносят мало- или нерастворимые метаболиты (например, жирные кислоты), многие гормоны, переносят билирубин в печень для последующей экскреции.

## Клетки крови

Клетки крови (форменные элементы) — эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Обычно клетки крови изучают микроскопически на мазках (см. рис. 8 на вклейке), окрашенных гематологическими красителями (например, по Романовскому—Гимзе; методики окрашивания мазков крови см. «Окраска мазков крови» в «Справочнике терминов»).

## ЭРИТРОЦИТЫ

Эритроцит (см. рис. 8 на вклейке) — безъядерная клетка диаметром 7–8 мкм (нормоцит). Количество эритроцитов: у женщин —  $3,9-4,9 \times 10^{12}/л$ , у мужчин —  $4,0-5,2 \times 10^{12}/л$ . Более высокое содержание эритроцитов у мужчин обусловлено стимулирующим эритропоэз влиянием андрогенов. Продолжительность жизни (время циркуляции в крови) — 100–120 дней. Форма эритроцита — двояковогнутый диск. Такая конфигурация создаёт наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что обеспечивает максимальный газообмен.

## Плазмолемма и примембранный цитоскелет

Клеточная мембрана эритроцита довольно пластична, что позволяет клетке деформироваться и легко проходить по узким капиллярам (диаметр 3–4 мкм). Главные трансмембранные белки эритроцита — белок полосы 3 и гликофорины. Белок полосы 3 (рис. 6-1) совместно с белками примембранного цитоскелета (спектрином, анкирином, актином, белком полосы 4.1) обеспечивают

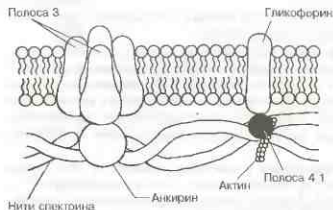


Рис. 6-1. Примембранный цитоскелет эритроцита. Белок полосы 3 — главный трансмембранный белок. Спектрин-актиновый комплекс формирует сетеподобную структуру примембранного цитоскелета. С комплексом спектрин-актин стабилизируя его, связан белок полосы 4.1. Анкирин через белок полосы 3 соединяет спектрин-актиновый комплекс с клеточной мембраной [45]

поддержание формы эритроцита в виде двояковогнутого диска. Пойкилоцитоз — изменение формы эритроцита.

### Группы крови и гликофорины

Гликофорины — мембранные гликопротеины, их полисахаридные цепи содержат антигенные детерминанты (агглютиногены А и В системы групп крови АВ0).

### Гемоглобин

Практически весь объём полностью лишённой органелл цитоплазмы эритроцита заполнен Hb. Молекула Hb — тетрамер, состоящий из четырёх полипептидных цепей глобина, каждая из которых ковалентно связана с одной молекулой гема. Основная функция Hb — перенос  $O_2$ . Существует несколько типов Hb, образующихся на разных сроках развития и различающихся строением цепей глобина. Эмбриональные Hb появляются у 19-дневного эмбриона, присутствуют в эритроидных клетках в первые 3–6 месяцев беременности. Фетальный Hb (HbF) появляется на 8–36-й неделе беременности и составляет 90–95% всего Hb плода. После рождения его количество постепенно снижается и к 8 месяцам составляет 1%. Дефинитивные Hb составляют основное количество Hb эритроцитов взрослого человека (96–98% — HbA, 1,5–3% — HbA<sub>2</sub>, при этом эритроциты содержат и 0,5–1% HbF).

**Обмен железа.** Основное количество железа в организме входит в состав гема. Часть железа запасается в виде ферритина (в гепатоцитах, макрофагах костного мозга и селезёнки) и гемосидерина (в клетках *фон Купфера* — макрофагах костного мозга). Некоторое количество находится в лабильном состоянии в плазме в связи с трансферрином. Большая часть железа, необходимого для синтеза гема, извлекается из разрушенных эритроцитов. Только 5% железа для эритропоэза поставляется извне с пищей. Железо, поступающее с пищей, накапливается в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. Отсюда трансферрин переносит железо в красный костный мозг и в печень. Железо отделяется от трансферрина и поступает в эритробласты, а свободный трансферрин возвращается в плазму. При разрушении эритроцитов в селезёнке, печени и костном мозге высвобождаемое из гема железо транспортируется трансферрином в костный мозг, часть железа включается в состав ферритина и гемосидерина.

### Гибель эритроцитов

Разрушение эритроцитов, закончивших жизненный цикл, происходит в основном в селезенке, а также в печени и костном мозге. Поскольку синтез ферментов в эритроците невозможен, со временем в нём снижается обмен веществ, нарушается форма, происходит деградация белков, появляются новые Ag. Такие стареющие клетки распознаются макрофагами и фагоцитируются. В эритроцитах Ag старения появляется в результате деградации белка полосы 3. В сутки из кровотока удаляется 0,5–1,5% общей массы эритроцитов (40 000–50 000 клеток/мкл). При разрушении Hb образуются аминокислоты, ионы железа, вердоглобин, который переходит в биливердин, восстанавливающийся в билирубин. Билирубин в комплексе с альбумином транспортируется в печень, откуда в составе желчи поступает в кишечник.

**Гемолиз** — разрушение эритроцитов вследствие как внутренних дефектов клетки (например, при наследственном сфероцитозе), так и под влиянием разных факторов микроокружения. При этом содержимое клетки выходит в плазму;  $\alpha$ - и  $\beta$ -димеры Hb связываются гаптоглобином и транспортируются в печень для разрушения. Гемолиз приводит к снижению общего количества циркулирующих эритроцитов (гемолитическая анемия).

**Ретикулоциты** — незрелые эритроциты, поступающие в кровоток из костного мозга. Они содержат рибосомы, митохондрии, комплекс *Гольджи*. Окончательная дифференцировка в эритроциты происходит в течение 24–48 часов после выхода в кровоток. Количество поступающих в кровоток ретикулоцитов в норме равно количеству удаляемых эритроцитов. Ретикулоциты составляют около 1% всех циркулирующих красных клеток крови. При суправитальном окрашивании (краситель — бриллиантовый крезиловый синий) в клетке в результате взаимодействия красителя с остатками рибосомной РНК формируется базофильный ретикулярный преципитат ярко-синего цвета.

### ЛЕЙКОЦИТЫ

В 1 л крови взрослого здорового человека содержится  $3,8\text{--}9,8 \times 10^9$  лейкоцитов — клеток шаровидной формы. В цитоплазме лейкоцитов находятся гранулы — специфические (вторичные) и азурофильные (лизосомы). В зависимости от типа гранул лейкоциты делят на гранулоциты (зернистые) и агранулоциты (беззернистые). Гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) содержат специфические и азурофильные гранулы. Агранулоциты (моноциты, лимфоциты) содержат только азурофильные гранулы. Гранулоциты содержат большое сегментированное ядро разнообразной формы, в связи с чем их называют полиморфноядерными лейкоцитами. Лимфоциты и моноциты имеют несегментированное ядро, их называют мононуклеарными лейкоцитами. Лейкоциты участвуют в защитных реакциях: уничтожают микроорганизмы, захватывают инородные частицы и продукты распада тканей, осуществляют реакцию гуморального и клеточного иммунитета. Лейкоциты используют кровоток как средство пассивного транспорта. Они содержат сократительные белки (актин, миозин), что позволяет им выходить из кровеносных сосудов и активно перемещаться в тканях.





**Рис. 6-2** Нейтрофил. Ядро состоит из 3–5 сегментов, соединённых тонкими перемычками. В цитоплазме — минимальное количество органелл, но много гранул гликогена. Нейтрофил содержит небольшое количество азурофильных гранул и многочисленных мелких специфических гранул [46].

12 мкм; диаметр нейтрофила, мигрирующего в тканях, увеличивается почти до 20 мкм. Нейтрофилы образуются в костном мозге, выходят в кровоток и циркулируют 8–12 часов. Продолжительность жизни — около 8 суток. Старые клетки фагоцитируются макрофагами. Выделяют три пула нейтрофилов: циркулирующий, пограничный и резервный. Циркулирующий — это нейтрофилы, находящиеся в кровотоке. При инфицировании организма их количество возрастает в течение 24–48 часов в несколько (до 10) раз за счёт пограничного пула, а также за счёт ускоренного выхода резервных клеток из костного мозга. Пограничный пул состоит из нейтрофилов, связанных с эндотелиальными клетками мелких сосудов многих органов, особенно лёгких и селезёнки. Резервный пул составляют зрелые нейтрофилы костного мозга.

### Морфология

Ядро зрелой клетки — сегментоядерного нейтрофила — состоит из 3–5 сегментов, соединённых тонкими перемычками, хроматин сильно конденсирован. В крови также содержатся палочкоядерные нейтрофилы — незрелые формы клеток с подковообразным ядром. В норме их количество составляет 3–6%. Нейтрофил содержит большое количество гликогена. Энергия, полученная путём гликолиза, позволяет клетке существовать в бедных кислородом повреждённых тканях. Количество митохондрий и органелл, необходимых для синтеза белка, минимально; поэтому нейтрофил не способен к продолжительному функционированию. В плазмолемму нейтрофилов встроены рецепторы молекул адгезии, цитокинов, колониестимулирующих факторов, опсонинных (Fc-фрагментов IgG и белков комплемента), медиаторов воспаления.

**Азурофильные гранулы** (красновато-пурпурного цвета на окрашенном мазке) нейтрофилов содержат различные белки, разрушающие компоненты внеклеточного матрикса и обладающие антибактериальной активностью. В гра-

**Количество лейкоцитов.** Изменяющаяся потребность в отдельных типах лейкоцитов отражается в увеличении (-цитозы, иногда -филии) или уменьшении (-пении) их числа в циркулирующей крови. Например, при острых бактериальных инфекциях в крови увеличивается число нейтрофилов (нейтрофильный лейкоцитоз). При вирусных и хронических инфекциях происходит увеличение числа лимфоцитов (лимфоцитоз), при паразитарных инфекциях — эозинофилия.

### Нейтрофилы

Нейтрофилы — наиболее многочисленные из лейкоцитов (рис. 6-2, см. также рис. 8 на вклейке). Они составляют 40–75% общего количества лейкоцитов. Размеры нейтрофила: в мазке крови —

нулах присутствуют катепсины, эластаза, протейназа 3 (миелобластин), азуроцидин, дефензины, катионные белки, лизоцим, арилесульфатаза. Главный фермент азурофильных гранул — миелопероксидаза. Этот белок составляет 2–4% массы нейтрофила, катализирует образование хлорноватистой кислоты и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофила.

**Специфические гранулы** (окрашиваемые в оранжево-розовый цвет) значительно мельче азурофильных, но вдвое многочисленнее. Гранулы содержат белки, обладающие бактериостатическими свойствами: лактоферрин, витамин В<sub>12</sub>-связывающие белки. Кроме того, в гранулах присутствуют лизоцим, коллагеназа, щелочная фосфатаза, катионные белки.

### Функция

Нейтрофилы обладают выраженной фагоцитарной активностью и участвуют в острой воспалительной реакции. Главная функция — фагоцитоз тканевых обломков и уничтожение опсонизированных микроорганизмов. Фагоцитоз и последующее переваривание материала происходят параллельно с образованием метаболитов арахидоновой кислоты и респираторным взрывом. Фагоцитоз осуществляется в несколько этапов. После предварительного специфического распознавания подлежащего фагоцитозу материала происходит инвагинация мембраны нейтрофила вокруг частицы и образование фagosомы. Далее в результате слияния фagosомы с лизосомами образуется фаголизосома, после чего происходит уничтожение бактерии и разрушение захваченного материала. Для этого в фаголизосому поступают: лизоцим, катепсин, эластаза, лактоферрин, дефензины, катионные белки; миелопероксидаза; супероксид O<sub>2</sub><sup>-</sup> и гидроксильный радикал OH<sup>-</sup>, образующиеся (наряду с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) при респираторном взрыве. После единственной вспышки активности нейтрофил погибает. Такие нейтрофилы составляют основной компонент гноя (гнойные клетки). В состав гноя также входят погибшие макрофаги, бактерии, тканевая жидкость.

### Дефекты нейтрофилов

Различные генные дефекты, значительно ухудшающие функции нейтрофилов, зарегистрированы при синдромах *Йова*, *Костманна*, *Шедьяка-Хигаши*, синдроме *ленивых лейкоцитов*, недостаточности миелопероксидазы и катепсина G.

### Эозинофилы

Эозинофилы (рис. 6–3, см. также рис. 8 на вклейке) составляют 1–5% лейкоцитов, циркулирующих в крови. Их количество изменяется в течение суток и максимально утром. Эозинофилы в течение нескольких дней после образования остаются в костном мозге, затем циркулируют в крови 3–8 часов, большинство из них выходит из кровотока. Эозинофилы мигрируют в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки дыхательных и мочеполовых путей, кишечника). Размер эозинофила в крови >12 мкм, увеличивается после выхода в соединительную ткань до 20 мкм. Продолжительность жизни — предположительно 8–14 дней.



**Рис. 6-3.** Эозинофил. Ядро эозинофила обычно образует два крупных сегмента, соединённых тонкой перемычкой. Содержит умеренное количество типичных оргanelл, гликоген. Крупные гранулы овоидной формы содержат электронноплотный материал — кристаллоид. Клетка образует цитоплазматические выросты, при помощи которых мигрирует в тканях [46].

Кристаллоид имеет структуру кубической решётки и состоит в основном из антипаразитарного агента — главного щелочного белка (МВР). Между мембраной гранулы и кристаллоидом находится аморфный матрикс. В гранулах также присутствуют нейротоксин (белок X), пероксидаза эозинофила ЕРО, гистаминаза, фосфолипаза D, гидролитические ферменты, кислая фосфатаза, коллагеназа, цинк, катепсин. Мелкие гранулы содержат арилсульфатазу, кислую фосфатазу, пероксидазу, катионный белок эозинофилов ЕСР.

## Функции

Миграцию эозинофила стимулируют эотаксин, гистамин, фактор хемотаксиса эозинофилов ЕСФ, ИЛ5 и др. Эозинофил участвует в уничтожении паразитов, в аллергических и воспалительных реакциях; при этом секретируется содержимое гранул и одновременно происходит респираторный взрыв. После дегрануляции эозинофилы подвергаются апоптозу.

**Уничтожение паразитов.** Эозинофилия возникает при многих паразитарных болезнях. Эозинофилы особенно активно уничтожают паразитов в местах их внедрения в организм. Активированный эозинофил выделяет содержимое гранул и липидные медиаторы, что оказывает повреждающее действие на паразитов. Особенно эффективен в этом отношении главный щелочной белок МВР специфических гранул. Секреция содержимого гранул запускается в течение нескольких минут и может продолжаться несколько часов.

**Участие в аллергических реакциях.** Содержимое гранул блокирует дегрануляцию тучных клеток, инактивирует гистамин и лейкотриен  $LT_4$ . Эозинофилы выделяют также ингибитор, блокирующий дегрануляцию тучных клеток. Медленно реагирующий фактор анафилаксии (SRS-A), секретируемый базофилами и тучными клетками, также ингибируется активированными эозинофилами.

## Морфология

Ядро эозинофила состоит из двух крупных сегментов, соединённых тонкой перемычкой (сегментоядерный эозинофил). Цитоплазма содержит хорошо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, небольшое количество цистерн гладкой эндоплазматической сети, скопления рибосом, отдельные митохондрии и много гликогена. Эозинофилы имеют мембранные рецепторы Fc-фрагментов IgG, IgM и IgE, компонентов комплемента C1s, C3a, C3b, C4 и C5a, эотаксина, ИЛ5.

**Специфические гранулы.** В цитоплазме эозинофила присутствуют крупные и мелкие специфические гранулы с выраженной ацидофильией (красно-оранжевые). Крупные гранулы размером 0,5–1,5 мкм имеют овоидную форму и содержат удлинённый кристаллоид.

**Побочные эффекты эозинофилов.** Секретируемые эозинофилом вещества могут повреждать нормальные ткани. Так, при постоянном высоком содержании эозинофилов в крови хроническая секреция содержимого гранул эозинофилов вызывает тромбозэмболические повреждения, некроз тканей (особенно эндотелия) и образование фиброзной ткани. IgE-стимуляция эозинофилов может вызывать обратимые изменения проницаемости сосудов. Продукты секреции эозинофилов повреждают бронховый эпителий, активируют комплемент и систему свертывания крови.

### Базофилы

Базофилы (рис. 6-4, см. также рис. 8 на вклейке) составляют 0–1% общего числа лейкоцитов циркулирующей крови. В крови базофилы находятся 1–2 суток. Как и другие лейкоциты, при стимуляции могут покидать кровоток, но их способность к амебoidalному движению ограничена. Размер — 10–12 мкм. Продолжительность жизни и судьба в тканях неизвестна. Уплотнённое ядро состоит из нечётко выраженных трёх долек, изогнуто в виде буквы S. В цитоплазме имеются все виды органелл, свободные рибосомы и гликоген.

**Специфические гранулы** довольно крупные (0,5–1,2 мкм), окрашиваются метакроматически (от красновато-фиолетовых до интенсивно-фиолетовых). Имеют разнообразную, чаще овальную или округлую форму с плотным содержанием. В гранулах содержатся различные ферменты и медиаторы. К наиболее значимым из них можно отнести гепаринсульфат (гепарин), гистамин, медиаторы воспаления (например, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF).

**Функция.** Активированные базофилы, покидая кровоток, мигрируют в очаги воспаления и участвуют в аллергических реакциях. Активация и дегрануляция базофилов происходит при попадании в организм аллергена и опосредована IgE. Базофилы имеют высокоаффинные поверхностные рецепторы к Fc-фрагментам IgE. IgE синтезируют плазматические клетки при попадании в организм Ag (аллергена). Молекулы IgE присоединяются к базофилу (формируется комплекс «IgE–базофил»). При повторном попадании Ag (аллергена) он связывается двумя и более молекулами IgE на поверхности базофила, что приводит к дегрануляции последнего — быстрому экзоцитозу содержимого гранул. Параллельно образуются метаболиты арахидоновой кислоты.

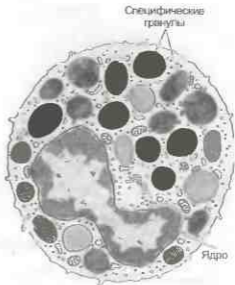
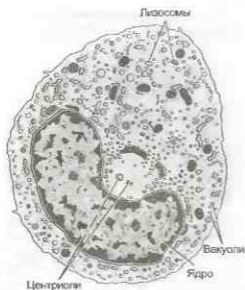


Рис. 6-4. Базофил. Слабодольчатое ядро изогнуто в форме буквы S. В цитоплазме присутствуют все виды органелл, свободные рибосомы, гликоген. Специфические гранулы разнообразны по размерам и по форме. Содержимое гранул чаще неоднородно по густоте [46].



**Рис. 6-5.** Моноцит. Крупное бобовидное или подковообразное ядро расположено эксцентрично. Хроматин слабо конденсирован. В цитоплазме присутствуют тиглиные органеллы, много рибосом и полирибосом, гиноцитозные пузырьки, фагоцитарные вакуоли, многочисленные лизосомы [46].

В результате активации увеличивается размер клетки, усиливается обмен веществ, моноциты выделяют биологически активные вещества (ИЛ1, М-CSF, GM-CSF, простагландины, ИФН, факторы хемотаксиса нейтрофилов).

**Функция.** В тканях моноциты дифференцируются в различные макрофаги, совокупность которых составляет систему мононуклеарных фагоцитов. Главная функция моноцитов и образующихся из них макрофагов — фагоцитоз. Моноциты фагоцитируют опсонизированные частицы. В их переваривании участвуют лизосомные ферменты моноцитов, а также формируемые внутриклеточно  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ,  $O_2^-$ . Активированные моноциты/макрофаги продуцируют эндогенные пирогены.

## Лимфоциты

Лимфоциты (рис. 6-6, см. также рис. 8 на вклейке) составляют 20–45% общего числа лейкоцитов, циркулирующих в крови. Они играют центральную роль во всех иммунологических реакциях. Большинство лимфоцитов крови находится в функционально и метаболически инактивированном состоянии. Кровь — среда, в которой лимфоциты циркулируют между органами лимфоидной системы и другими тканями. Лимфоциты выходят из сосудов в соединительную ткань в ответ на соответствующие сигналы. Лимфоциты могут мигрировать через базальную мембрану и внедряться в эпителий (например, в слизистой оболочке кишечника). Продолжительность жизни лимфоцитов

## Моноциты

Моноциты (рис. 6-5, см. также рис. 8 на вклейке) — самые крупные лейкоциты (диаметр в мазке крови приблизительно 15 мкм), количество их составляет 2–9% от всех лейкоцитов циркулирующей крови. Образуются в костном мозге, выходят в кровяной ток и циркулируют около 2–4 суток. Крупное, эксцентрично расположенное подковообразное ядро имеет пятнистый вид из-за неравномерно конденсированного хроматина. Бледная голубовато-серая (на окрашенном мазке) цитоплазма содержит многочисленные лизосомы и вакуоли, большое количество рибосом и полирибосом, комплекс *Гольджи*, мелкие удлиненные митохондрии. Моноциты крови — фактически незрелые клетки, находящиеся на пути из костного мозга в ткани.

**Активация моноцитов.** Различные вещества, образующиеся в очагах воспаления и разрушения ткани, — агенты хемотаксиса и активации моноцитов.

достаточно велика: от нескольких месяцев до нескольких лет. Популяция лимфоцитов неоднородна по размерам; их величина варьирует от 4,5 до 10 мкм. Принято выделять малые (4,5–6 мкм), средние (7–10 мкм) и большие лимфоциты (10–18 мкм). Более значима функциональная классификация лимфоцитов. Выделяют следующие типы: В-лимфоциты, Т-лимфоциты и NK-клетки. Т- и В-лимфоциты морфологически относятся к малым (большинство лимфоцитов в кровотоке). Они имеют округлое с небольшими выемками ядро, содержащее конденсированный хроматин, цитоплазма образует узкое кольцо вокруг ядра. Большие, а также средние лимфоциты крови — активированные Аг В-лимфоциты, дифференцирующиеся в плазматические клетки; к большим лимфоцитам также относят NK-клетки. Большие лимфоциты составляют 3% общего количества циркулирующих в крови лимфоцитов. Ядро крупное и относительно плотное. В цитоплазме немного митохондрий, небольшое количество митохондрий, рудиментарный комплекс Гольджи, минимум эндоплазматической сети и сравнительно большое количество свободных рибосом. Клетка образует короткие отростки (микроворсинки), более многочисленные у В-лимфоцитов.

В-лимфоциты составляют менее 10% лимфоцитов крови. Эти клетки (точнее, дифференцирующиеся из активированных В-лимфоцитов плазматические клетки) вырабатывают против конкретных Аг соответствующие АТ.

Т-лимфоциты составляют большинство лимфоцитов крови (80% и более). Они, как и В-лимфоциты, реагируют на конкретные Аг. Главная функция Т-лимфоцитов — участие в клеточном и гуморальном иммунитете. Т-лимфоциты уничтожают аномальные клетки своего организма, участвуют в аллергических реакциях, отторжении чужеродного трансплантата. Среди Т-лимфоцитов различают  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -лимфоциты.  $CD4^+$ -лимфоциты (Т-хелперы) поддерживают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, стимулируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, способствуют пролиферации и дифференцировке супрессорных Т-лимфоцитов.

NK-клетки — лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностных детерминант. Эти клетки составляют около 5–10% всех циркулирующих лимфоцитов, содержат цитолитические гранулы с перфорином, уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки.

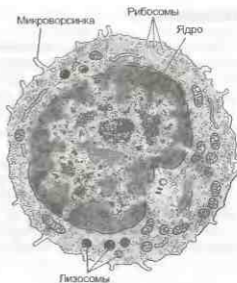


Рис. 6-6. Лимфоцит. Ядро округлое с небольшими выемками или бобовидное. Хроматин сильно конденсирован. Клетка имеет небольшой объём цитоплазмы, образующей узкий ободок вокруг ядра. В цитоплазме присутствует минимальное количество обычных органелл. Лимфоцит образует короткие цитоплазматические отростки [46].

## ТРОМБОЦИТЫ

Тромбоциты (кровяные пластинки, рис. 6-7) — фрагменты цитоплазмы находящихся в красном костном мозге мегакариоцитов. Количество тромбоцитов в циркулирующей крови —  $190-405 \times 10^9/\text{л}$ . Размер — 3–5 мкм. Две трети кровяных пластинок циркулирует в крови, остальные депонируются в селезенке. Продолжительность жизни — 8 дней. Старые и дефектные тромбоциты фагоцитируются в селезенке, печени и костном мозге.

### Морфология

**Плазматическая мембрана.** Тромбоцит окружён толстым слоем гликокаликса, богатым кислыми гликозаминогликанами. Гликокаликс образует фибриллярные мостики между мембранами соседних тромбоцитов при их агрегации. В составе гликокаликса присутствуют  $\text{Ca}^{2+}$  и АДФ, усиливающие адгезию и агрегацию при образовании тромба. Плазматическая мембрана содержит гли-

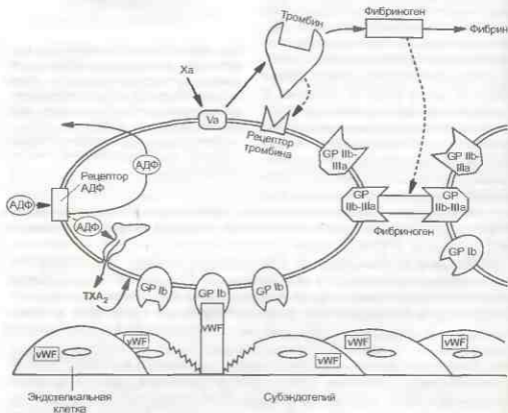


Рис. 6-7. Тромбоцит имеет форму овального или округлого диска. В цитоплазме присутствуют митохондрии, комплекс Гольджи, рибосомы, гликоген. В центральной части тромбоцита сосредоточены различные гранулы. Периферическая часть содержит циркулярные пучки микротрубочек, сократительные белки. Здесь же имеются связанные между собой мембранные каналы, открывающиеся во внеклеточную среду. В цитоплазме рассеяны мембранные трубочки плотной тубулярной системы [39].



клеточные, выполняющие роль рецепторов адгезии и агрегации (рис. 6-8). Так, гликопротеин Ib (GP Ib, Ib-IX) важен для адгезии тромбоцитов в ходе начальных этапов тромбообразования, связывается с фактором фон Виллебранда и подэндотелиальной соединительной тканью. Гликопротеин IV (GP IIb) — рецептор для тромбоспондина, участвует в адгезии тромбоцитов. Гликопротеин IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) — рецептор фибриногена, фибронектина, тромбоспондина, витронектина, фактора фон Виллебранда; способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, опосредуя формирование между ними «мостиков» из фибриногена.

Цитоплазма на окрашенном мазке — пурпурная и зернистая. Тромбоциты содержат в большом количестве митохондрии, элементы комплекса Гольджи и рибосомы, а также гранулы гликогена и ферменты для аэробного и анаэробного дыхания. Периферическая часть цитоплазмы содержит актин, миозин, тельолин и другие сократительные белки, участвующие в округлении тромбоцита и ретракции тромба. Имеются также пучки микротрубочек, циркулярно расположенные под плазмолеммой. Эти микротрубочки необходимы для сохранения овальной формы тромбоцита. В цитоплазме рассеяны узкие, неправильной формы мембранные трубочки, составляющие плотную тубулярную систему; трубочки содержат циклооксигеназу и пероксидазу. Циклооксигеназа необходима для окисления арахидоновой кислоты и образования тромбоксана  $\text{TXA}_2$ , способствующего агрегации тромбоцитов. По периферии



рис. 6-8. Мембранные рецепторы тромбоцита. При повреждении стенки сосуда рецепторы тромбоцитов связываются с внешними факторами. В результате происходят адгезия и агрегация тромбоцитов. Так, гликопротеин Ib (GP Ib) в мембране тромбоцита связывает фактор фон Виллебранда (VWF) и опосредует прикрепление тромбоцита к коллагену базальной мембраны или подэндотелиальной соединительной ткани поврежденного сосуда. Гликопротеин IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) связывает фибриноген и опосредует взаимодействия между тромбоцитами. Фактор Va в мембране тромбоцита связывает фактор Ха. Взаимодействие АДФ с соответствующим рецептором тромбоцита стимулирует циклооксигеназный путь окисления арахидоновой кислоты с выделением тромбоксана  $\text{TXA}_2$ , способствующего дальнейшей агрегации [63].



тромбоцита расположены анастомозирующие краевые мембранные каналцы, открывающиеся во внеклеточную среду; их мембраны связаны с элементами цитоскелета. Вероятно, система этих канальцев участвует в секреции содержимого  $\alpha$ -гранул. Кроме  $\alpha$ -гранул, тромбоциты содержат ещё 3 типа гранул —  $\delta$ -,  $\lambda$ -гранулы и микропероксисомы.

**$\alpha$ -Гранулы** (300–500 нм) наиболее значимы для осуществления функций тромбоцита и содержат разнообразные вещества. Так, фактор 4 тромбоцитов регулирует проницаемость стенки сосудов, мобилизацию  $\text{Ca}^{2+}$  из кости, хемотаксис моноцитов и нейтрофилов, способен нейтрализовать антикоагуляционные свойства гепарина. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), как и фактор 4, выступают в роли хемотактантов для лейкоцитов и фибробластов. PDGF влияет на пролиферацию многих клеток и имеет большое значение при заживлении ран, поскольку стимулирует пролиферацию фибробластов, ускоряя заживление. Тромбоспондин, секретлируемый активированным тромбоцитом, связывается с GP IIIb плазмолеммы и внеклеточными компонентами (гепарином, фибриногеном, фибронектином, коллагеном типа V, ламинином, плазминогеном), способствуя адгезии и агрегации тромбоцитов. Фактор V необходим в качестве кофактора для опосредованной фактором Ха активации протромбина с последующим его конвертированием в тромбин. В активированных тромбоцитах фактор V встраивается в плазмолемму и в виде Va служит рецептором для фактора Ха (рис. 6-8). GMP-140 (селектин P) — мембранный белок  $\alpha$ -гранул, при активации и дегрануляции тромбоцита встраивается в плазмолемму и служит рецептором адгезии.  $\alpha$ -Гранулы содержат различные гликопротеины: фибронектин, фибриноген, фактор фон Виллебранда.

**Другие гранулы.**  $\delta$ -Гранулы (250–300 нм) накапливают P, АДФ, АТФ,  $\text{Ca}^{2+}$ , серотонин и гистамин (серотонин и гистамин не синтезируются в тромбоцитах, а поступают из плазмы).  $\lambda$ -Гранулы (200–250 нм) содержат лизосомальные ферменты. Могут участвовать в растворении тромба. Микропероксисомы — многочисленные гранулы, обладающие пероксидазной активностью.

## Функции

Тромбоциты участвуют в аллергических реакциях, а также в свёртывании крови и восстановлении целостности стенки сосуда, секретирова антигенные факторы. При активации рецепторов к Fc-фрагменту IgE тромбоциты секретирова факторы, обладающие высокой дегрануляционной активностью, — фактор тромбоцитов PF $_4$  и фактор высвобождения гистамина HRF, стимулирующие выделение содержимого гранул тучных клеток. В физиологических условиях тромбоциты не прикрепляются к эндотелию сосуда. Частично это связано с тем, что эндотелиальные клетки вырабатывают простациклин PG $_1$ , препятствующий адгезии тромбоцитов к стенке сосуда. При нарушении целостности сосудистой стенки формируется тромб (рис. 6-9). Практически немедленно после повреждения происходит сужение просвета сосудов, и запускается каскад биохимических реакций тромбообразования. Тромбоциты способствуют образованию тромба, создавая поверхность для сборки комплекса белков коагуляции. В повреждённом участке сосуда происходят адгезия и агрегация тромбоцитов. Ранние события агрегации — изменение формы и пер-

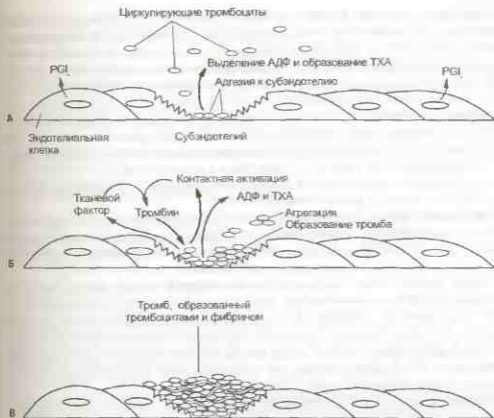


Рис. 6-9 Образование тромба. **А** — образование тромба начинается с прикрепления тромбоцитов к макромолекулам базальной мембраны или подэндотелиальной соединительной ткани. Свойства интактного эндотелия совместно с секретируемым эндотелиальными клетками простациклином  $PGI_2$  препятствуют адгезии тромбоцитов. Однако тромбоциты прикрепляются к коллагену подэндотелиальной соединительной ткани в местах повреждения стенки сосуда. Эта адгезия вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов с последующим освобождением АДФ и образованием тромбоксана  $TXA_2$ . **Б** — образование тромбоксана  $TXA_2$  и дальнейшее выделение АДФ стимулируют дополнительную агрегацию тромбоцитов в месте повреждения до тех пор, пока не образуется тромбоцитарная пробка. Освобождение тканевого фактора и контактная активация также запускают процессы внешней и внутренней коагуляции, в результате которых образуется тромбин. **В** — формирующиеся нити фибрина вплетаются в тромб и стабилизируют его [63].

вичная агрегация — обратимы, так что слабо агрегированные тромбоциты могут отделиться от гемостатических пробок и возвращаться в кровоток.

Адгезия. В адгезии тромбоцитов участвуют коллаген, гликопротеин Ib, фактор фон Виллебранда,  $Ca^{2+}$  и другие факторы (например, тромбоспондин, фибронектин). Коллаген базальной мембраны эндотелия и подэндотелиальной соединительной ткани служит субстратом для адгезии тромбоцитов и стимулирует их последующую агрегацию. Гликопротеин Ib тромбоцита взаимодействует с фактором фон Виллебранда — комплексом белков, содержащихся в основном в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, частично в эндотелии и его базальной мембране.

**Первичная агрегация.** Вслед за адгезией начинается агрегация тромбоцитов. При этом  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый трансмембранный гликопротеин IIb-IIIa связывается с фибриногеном. Фибриноген опосредует связывание тромбоцитов, обеспечивая их агрегацию (рис. 6-9). Агрегацию запускают различные вещества: адреналин (через  $\alpha$ -адренорецепторы в плазматической мембране тромбоцитов), АДФ (из  $\delta$ -гранул), тромбин.

**Вторичная агрегация.** По мере прикрепления всё большего количества тромбоцитов к подэндотелиальной соединительной ткани они активируются. Активированные тромбоциты приобретают шаровидную форму, образуют мегатболиты арахидоновой кислоты и секретируют содержимое  $\alpha$ - и  $\delta$ -гранул. При этом в сыроворотке увеличивается содержание серотонина. Серотонин ограничивает поток крови в повреждённой области.

**Свёртывание крови.** Тромбоциты высвобождают фибриноген в дополнение к уже присутствующему в плазме в норме. Фибриноген с помощью факторов свёртывания конвертируется в фибрин, образующий плотную фиброзную прокладку, к которой прикрепляется всё больше тромбоцитов и других клеток крови.

**Судьба тромба.** Тромб первоначально выступает в просвет сосуда, но позже он сокращается и уплотняется. По мере заживления стенки сосуда тромб удаляется при помощи плазмина. Плазмин образуется из плазминогена, синтезируемого в печени. Дополнительно из  $\lambda$ -гранул тромбоцитов выделяются ферменты, разрушающие тромб. Стенка сосуда восстанавливается благодаря пролиферации ГМК и фибробластов, накоплению нового соединительнотканного матрикса, восстановлению эндотелия.

**Дефицит и/или дефекты тромбоцитов** приводят к удлинению времени кровотечения и геморрагическому диатезу. Тромбоцитопения (пониженное содержание тромбоцитов в периферической крови) — наиболее частая причина патологической кровоточивости. Тромбоцитопатия — состояние, характеризующееся нормальным количеством тромбоцитов, но не способных адекватно участвовать в гемостазе. Вызванная лекарственными препаратами дисфункция тромбоцитов — наиболее частая причина тромбоцитопатий. Например, аспирин ингибирует синтез тромбоксана  $\text{TXA}_2$ , что приводит к появлению в крови тромбоцитов с нарушенными адгезионными свойствами. При большом количестве дефектных тромбоцитов удлиняется время кровотечения, образуются геморрагии, усиливаются кровотечения при травмах. Эффект препарата сохраняется до полной замены дефектных клеток новой популяцией (обычно в течение 3-7 суток). Врождённые формы тромбоцитопатии — тромбопения *Гланциманна*, синдром *Бернара—Сулье*. Расстройства системы коагуляции (коагулопатии) можно разделить на наследственные и приобретённые. Наследственные заболевания обычно обусловлены дефектом одного из факторов коагуляции.

## ГЕМОПОЭЗ

Гемопоэз — образование клеток крови (кроветворение), происходящее в кроветворных органах. В пренатальном периоде гемопоэз, начинаясь на 3-й неделе развития, последовательно происходит в различных органах. У взрослого человека гемопоэз происходит в костном мозге костей черепа, рёбер,

группы, позвонков, костей таза, эпифизов длинных костей, в лимфоидной ткани. Согласно унитарной теории кроветворения родоначальница всех форменных элементов крови — плюрипотентная стволовая кроветворная клетка. Она медленно и регулярно размножается; её потомки (полипотентные стволовые клетки) также пролиферируют и дают начало нескольким различным типам унипотентных коммитированных клеток. Коммитированные клетки интенсивно делятся, в результате чего образуются клетки-предшественницы зрелых клеточных типов (см. рис. 6-13). Проллиферативную активность стволовых клеток модулируют колониестимулирующие факторы и интерлейкины.

### Кроветворение у эмбриона и плода

У эмбриона и плода последовательно и с частичным перекрыванием по времени возникновения и затухания различают мегалобластическую, гепатоспленотимическую стадии и костномозговое кроветворение.

#### Мегалобластическая стадия

Во внезародыщевой мезодерме желточного мешка в течение 3-й недели формируются скопления мезенхимных клеток — кровяные островки (рис. 6-10). Клетки, расположенные по периферии островка, дифференцируются в эндотелиальные клетки первичных кровеносных сосудов. В центральной части островка образуются первые клетки крови — первичные эритробласты (рис. 6-11) — крупные клетки, содержащие ядро и эмбриональные Hb. Лейкоцитов и тромбоцитов на этой стадии нет. На 12-й неделе кроветворение в желточном мешке закрывается.

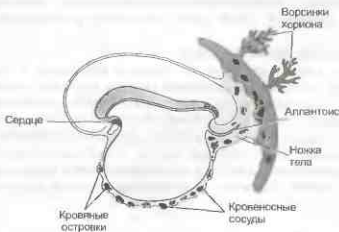


Рис. 6-10. Эмбриональный гемопоз (19-дневный эмбрион). В конце 3-й недели кровяные островки присутствуют в стенке желточного мешка, а также во внезародыщевой мезодерме ворсинок хориона и ножке тела. Островки дают начало первичным клеткам крови и кровеносным сосудам. В дальнейшем (благодаря объединению сосудов эмбриона и внеэмбриональных сосудов) устанавливается связь зародыша с плацентой [78].



Рис 6-11. Дифференцировка клеток кровяного островка. Кровяной островок — скопление недифференцированных мезенхимных клеток. Центральные клетки островка дифференцируются в первичные эритробласты. Клетки, расположенные по периферии, дают начало эндотелию первичных кровеносных сосудов. Эндотелиальные клетки пролиферируют и образуют отростки, в результате чего отдаленные островки объединяются, и формируются первые мелкие сосуды [78].

### Гепатоспленотимическая стадия

Гепатоспленотимическая стадия начинается на втором месяце развития, когда стволовые кроветворные клетки заселяют печень, селезёнку и тимус.

**Печень.** В печени кроветворение начинается на 5–6-й неделе развития. Здесь образуются эритроциты, гранулоциты и тромбоциты. К концу 5-го месяца интенсивность гемопоэза в печени уменьшается, но в небольшой степени продолжается ещё несколько недель после рождения.

**Селезёнка.** Гемопоэз в селезёнке наиболее выражен с 4-го по 8-й месяц внутриутробного развития. Здесь образуются эритроциты и небольшое количество гранулоцитов и тромбоцитов. Непосредственно перед рождением важнейшей функцией селезёнки становится образование лимфоцитов.

**Тимус.** В вилочковой железе первые лимфоциты появляются на 7–8-й неделе.

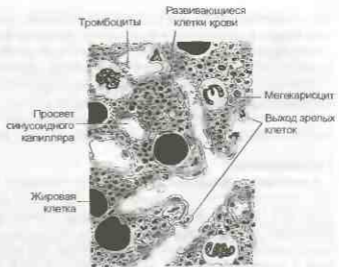
### Костномозговое кроветворение

В течение 5-го месяца развития гемопоэз начинается в костном мозге, а к 7-му месяцу костный мозг становится главным органом гемопоэза. После рождения и до полового созревания количество очагов кроветворения в костном мозге уменьшается, хотя костный мозг полностью сохраняет гемопоэтический потенциал. У взрослого кроветворение ограничивается костным мозгом и лимфоидной тканью. Когда костный мозг не в состоянии удовлетворить повышенный и длительный запрос на образование клеток крови, гемопоэтическая активность печени, селезёнки и лимфатических узлов может восстановиться (экстрамедуллярный гемопоэз).

### Постнатальный гемопоэз

Красный костный мозг (рис. 6-12, см. также рис. 9 на вклейке) содержит в большом количестве созревающие эритроциты, что придаёт костномозговому очагам гемопоэза красный цвет. Строма состоит из ретикулярных клеток с длинными отростками, ретикулиновых волокон, синусоидных капилляров и

Рис 6-12 Красный костный мозг. Основу составляют ретикулярные клетки с длинными отростками и ретикулиновые волокна. В пространствах между ними располагаются островки гемопоэтических клеток. Костный мозг пронизан синусоидными капиллярами. Каждый синусоидный капилляр примыкает макрофаги, образующие длинные отростки. В большом количестве присутствуют жировые клетки [39].



адипоцитов, составляющих почти половину объёма костного мозга. Ретикулиновые волокна вместе с отростками ретикулярных клеток формируют трёхмерную сеть и образуют полости, заполненные островками гемопоэтических клеток. Зрелые клетки крови выходят в кровоток через щели в стенке синусоидных капилляров. Костный мозг содержит большое количество макрофагов, расположенных рядом с синусоидами. Матрикс костного мозга состоит из коллагена, ламинина, фибронектина и протеогликанов. Ламинин и фибронектин связывают гемопоэтические клетки с элементами стромы. Протеогликаны могут связывать факторы роста и другие модуляторы гемопоэза. Помимо кроветворе-

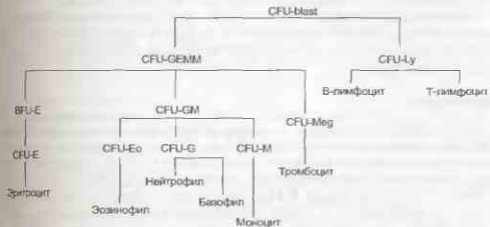


Рис. 6-13. Схема гемопоэза. CFU-blast — стволовая кроветворная клетка; CFU-GEMM — полипотентная клетка-предшественница миелопоэза; CFU-Ly — полипотентная клетка-предшественница лимфоцитопоэза; CFU-GM — полипотентная клетка-предшественница гранулоцитов и моноцитов; CFU-G — полипотентная клетка-предшественница нейтрофилов и базофилов. Унипотентные предшественники: BFU-E и CFU-E — эритроцитов; CFU-Е0 — эозинофилов; CFU-M — моноцитов; CFU-Meg — мегакариоцитов.

ния, в костном мозге, как в селезёнке и печени, происходит удаление из кровотока старых и дефектных клеток крови. Костный мозг играет центральную роль в иммунной защите, т.к. в нём образуются В-лимфоциты, а также присутствует большое количество плазматических клеток, синтезирующих АТ.

**Жёлтый костный мозг.** У взрослых большая часть костного мозга становится неактивной; в нём преобладают жировые клетки. Жёлтый костный мозг, однако, может восстановить свою активность, если необходимо усилить гемопоз (например, при хронической гипоксии или выраженных кровотечениях).

### Терминология

**Стволовая кроветворная клетка.** морфологически сходная с малым лимфоцитом, способная к дифференцировке во все клетки крови. Такая клетка была названа CFU-blast. Стволовая кроветворная клетка может выходить в кровоток постоянно, но редко делится, причём с относительно неизменной частотой (т.е. нечувствительна к запросу). Образующиеся при делении клетки дифференцируются в пролиферирующие полипотентные клетки-предшественницы (колониеобразующие единицы) лимфоцитопоза (CFU-Ly) и миелопоза (CFU-GEMM). В результате деления CFU-Ly и CFU-GEMM их потомки остаются полипотентными или дифференцируются в один из нескольких типов коммитированных унипотентных клеток (колониеобразующих единиц), также активно пролиферирующих, но дифференцирующихся только в одном направлении.

**Унипотентные коммитированные клетки** (колониеобразующие единицы) способны к дифференцировке в один клеточный тип, пролиферируют и в присутствии факторов роста дифференцируются в клетки-предшественницы. Унипотентные клетки морфологически не отличаются от стволовых клеток. Программирование клетки на определённый путь дифференцировки (коммитирование), по-видимому, происходит случайным образом.

**Клетки-предшественницы** — клетки одной линии, различающиеся морфологически и образующиеся последовательно в каждой линии, начинающейся с коммитированной унипотентной клетки и завершающейся формированием зрелой клетки крови.

### Эритропоэз

Начало эритроидного ряда — взрывообразующая единица эритропоэза (BFU-E), происходящая из CFU-GEMM. Из BFU-E формируется унипотентная колониеобразующая единица эритропоэза (CFU-E). На дальнейших стадиях эритропоэза дифференцируются проэритробласты, эритробласты, ретикулоциты и эритроциты (рис. 6-14). Длительность эритропоэза (от стволовой клетки до эритроцита) — 2 недели. Интенсивность эритропоэза контролирует эритропоэтин. Основным стимулом для выработки эритропоэтина — гипоксия (снижение  $pO_2$  в тканях, в т.ч. зависящее от числа циркулирующих эритроцитов). Уменьшение  $pO_2$  в почке (ренальная гипоксия) стимулирует её интерстициальные клетки к увеличению синтеза и секреции эритропоэтина. Эритропоэтин усиливает пролиферацию CFU-E в костном мозге, что приводит к увеличению количества образующихся эритроцитов и, соответственно, росту  $pO_2$  в тканях. При хронической почечной недостаточности снижается количе-





Рис 6-14. Эритропоэз. Из взрывообразующей единицы эритропоэза BFU-E дифференцируется унипотентная колониеобразующая единица эритропоэза CFU-E, которая даёт начало проэритробласту. Дальнейшая дифференцировка приводит к уменьшению размеров клетки, количеству органелл, но к увеличению содержания Hb и потере ядра. При этом из проэритробласта последовательно дифференцируются базофильный, полихроматофильный, оксифильный (нормобласт) эритробласт, ретикулоцит, эритроцит [64].

ство продуцируемого интерстициальными клетками почки эритропоэтина, что вызывает развитие анемии.

**BFU-E и CFU-E.** Отличия взрывообразующей единицы эритропоэза (BFU-E) от унипотентной колониеобразующей единицы эритропоэза (CFU-E) состоят в том, что первые реагируют на ИЛ3, но не чувствительны к эритропоэтину, тогда как пролиферация и дифференцировка CFU-E зависят от эритропоэтина. От клеток в состоянии терминальной дифференцировки BFU-E отделена 2 клеточными делениями, а от стадии CFU-E до зрелых клеток проходит шесть или меньше делений.

**Проэритробласты** (рис. 6-14) — первые морфологически опознаваемые предшественники эритроцитов — крупные клетки (диаметр 14–19 мкм) с многочисленными органеллами, но без Hb. Бледное ядро расположено центрально. Объём цитоплазмы невелик и составляет около 20% общего объёма клетки; в ней присутствует довольно много полирибосом, чем обусловлена базофилия клетки. Проэритробласты подвергаются многократным митозам.

**Эритробласты** На дальнейших стадиях дифференцировки происходят уменьшение размера клетки, конденсация хроматина и уменьшение диаметра ядра, прогрессирующая потеря органелл и РНК, постепенное увеличение содержания Hb, элиминация ядра. Последовательно различают эритробласты базофильные, полихроматофильные и оксифильные (нормобласты).

**Базофильный эритробласт** несколько меньше (диаметр 13–16 мкм) проэритробласта, содержит ядро с более плотным хроматином. Цитоплазма более базофильная; около ядра часто виден клеточный центр. Клетка сохраняет способ-





Рис. 6-15. Эритробластный островок в костном мозге. Островок образован макрофагом и контактирующими с ним дифференцирующимися эритроидными клетками. Последние располагаются между отростками макрофага [9].

8–10 мкм) и ацидофильную цитоплазму со следами базофилии. Ядро небольшое, содержит конденсированный хроматин. Ранние нормобласты, по-видимому, ещё могут делиться; на этой стадии эритроидные клетки постепенно утрачивают способность к делению и выталкивают пикнотическое (дегенерирующее) ядро. Белоксинтезирующий аппарат почти полностью разрушается.

**Эритробластный островок** (рис. 6-15). В костном мозге выделяют отдельные структурные единицы эритропоэза — т.н. эритробластные островки. Островок состоит чаще всего из одного макрофага, окружённого клетками-предшественниками эритроцитов. Макрофаг образует отростки, на поверхности которых расположены делящиеся эритроидные клетки. По мере дифференцировки эритроидная клетка мигрирует к концу отростка макрофага, а следом за ней перемещаются менее дифференцированные клетки. Ядро при этом выталкивается и фагоцитируется макрофагами; безъядерная клетка — ретикулоцит — вступает в контакт с эндотелием ближайшего синуса, проходит через его стенку и попадает в общий кровоток.

**Ретикулоциты** содержат остатки рибосом и РНК, формирующие сетчатые структуры голубого цвета при суправитальном окрашивании. Ретикулоциты выходят в кровоток и составляют до 1% общего числа циркулирующих эритроцитов. После выхода в кровоток в течение первых 24–48 часов ретикулоцит завершает созревание и становится эритроцитом. При этом клетка приобретает форму двояковогнутого диска, а последние сохранившиеся органеллы разрушаются ферментами.

## Гранулоцитопоз

Гранулоциты образуются в костном мозге. Нейтрофилы и базофилы происходят из полипотентной колониеобразующей единицы нейтрофилов и базофилов (CFU-G), а эозинофилы — из унипотентной колониеобразующей еди-

ность к митозу и активно синтезирует Hb, содержит хорошо развитый белоксинтезирующий аппарат, осуществляющий синтез глобинов для построения Hb. При этом происходит опосредуемый рецепторами эндцитоз связанного с железом трансферрина. Железо поступает в эритробласт, а свободный трансферрин возвращается в плазму.

**Полихроматофильный эритробласт** — клетка диаметром 12–15 мкм, содержит значительное количество Hb. Серый тон цитоплазмы обусловлен базофильным окрашиванием рибосом и оксифильным окрашиванием Hb. Размеры ядра уменьшаются. Клетки продолжают синтезировать Hb и могут делиться.

**Нормобласт** (оксифильный эритробласт) имеет небольшие размеры (диаметр

ряды эозинофилов (CFU-Ео), CFU-G и CFU-Ео — потомки полипотентной колониеобразующей единицы гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM). По мере дифференцировки размеры клеток уменьшаются, хроматин конденсируется, изменяется форма ядра, в цитоплазме накапливаются гранулы (рис. 6-16). При развитии гранулоцита можно выделить 6 морфологически различных стадий: миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоциты. Специфические гранулы появляются на стадии миелоцитов, с этого момента клетки называют в соответствии с типом образующихся из них зрелых гранулоцитов. Клеточные деления прекращаются на стадии метамиелоцита.

**Миелобласт** — малодифференцированная клетка диаметром около 15 мкм. Крупное округлое или овальное ядро расположено эксцентрично, содержит 1-3 ядрышка. Цитоплазма слегка базофильна (бледно-голубая), лишена гранул.

**Промиелоцит.** Миелобласты дают начало промиелоцитам — крупным клеткам (15-24 мкм), содержащим более конденсированный хроматин. Округлое ядро расположено эксцентрично. Цитоплазма базофильнее и содержит азурофильные гранулы. По мере деления и созревания клеток количество азурофильных гранул уменьшается.

**Миелоцит.** Размеры клетки меньше (12-16 мкм), появляется значительное количество специфических гранул, что позволяет различить 3 типа миелоцитов: нейтрофильный, эозинофильный и базофильный. Образование и накоп-

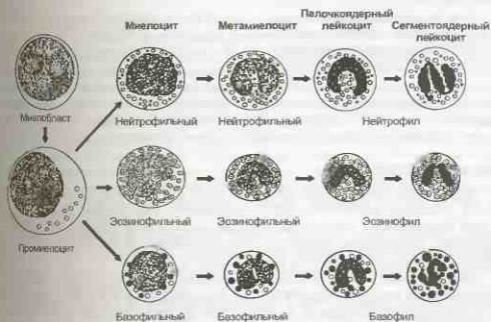


Рис. 6-16 Гранулоцитопоэз. В ходе дифференцировки предшественников гранулоцитов выделяют: миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоцит. По мере дифференцировки уменьшаются размеры клетки, появляются гранулы в цитоплазме, уплотняется ядро и изменяется его форма (от округлой к сегментированной) [45].

ление гранул продолжается в течение последующих трёх клеточных делений. Ядро постепенно приобретает бобовидную форму, хроматин становится конденсированнее.

**Метамиелоцит.** В результате делений миелоцитов образуются нейтрофильный, эозинофильный и базофильный метамиелоциты. Размеры этих клеток ещё меньше (12–14 мкм); содержание специфических гранул значительно больше, чем на предыдущей стадии. В ядре появляются глубокие вырезки, хроматин ещё более конденсирован. Способность к митозу утрачивается.

**Палочкоядерный гранулоцит.** Метамиелоциты дифференцируются в палочкоядерные гранулоциты — клетки, непосредственно предшествующие зрелым формам. Их размер составляет 10–12 мкм, ядро имеет полковообразную форму. Эти клетки уже могут выходить в кровоток и составляют 3–5% общего количества циркулирующих лейкоцитов.

**Сегментоядерный гранулоцит.** Палочкоядерные гранулоциты дифференцируются в зрелые формы — сегментоядерные. Сегментированное ядро содержит плотный хроматин.

**Сдвиг влево** — увеличение относительного содержания палочкоядерных форм — возникает при выбросе в кровь незрелых форм нейтрофилов, что свидетельствует об усилении кроветворения вследствие потери крови или наличия омага острого воспаления.

## Моноцитопоз

Моноциты и гранулоциты имеют общую клетку-предшественницу — колониобразующую единицу гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM), образующую из полипотентной колониобразующей единицы миелопоэза (CFU-GEMM). При развитии моноцитов выделяют две стадии — монобласт и промоноцит. До достижения стадии зрелого моноцита клетки проходят три деления. Постепенно уменьшается размер клеток, и появляется углубление в ядре. Все зрелые моноциты покидают костный мозг вскоре после формирования. В течение 2–4 суток моноциты находятся в кровотоке, а затем мигрируют в ткани.

## Тромбоцитопоз

Тромбоцитам дают начало самые крупные (30–100 мкм) клетки костного мозга — мегакариоциты (см. рис. 9 на вклейке). Тромбоциты формируются путём фрагментации цитоплазмы мегакариоцита. Клетка образует протромбоцитарную псевдоподию, проникающую через стенку синуса в его просвет, от которой происходит отделение тромбоцитов.

**Мегакариобласт** — предшественник мегакариоцита. Эта клетка — потомок унипотентной клетки-предшественницы мегакариоцитов (CFU-Meg), берущей начало от полипотентной колониобразующей единицы миелопоэза (CFU-GEMM).

**Мегакариоцит** (рис. 6–17). Из мегакариобласта образуется очень крупная (десятки мкм) клетка — мегакариоцит. Для него характерно полиплоидное и дольчатое ядро с диффузно распределённым хроматином. Цитоплазма слабо базофильна и содержит мелкую зернистость, обусловленную появлением в клетке мелких базофильных гранул. В дальнейшем формируются везикулы и

демаркационные мембраны; количество свободных рибосом и выраженность гранулярной эндоплазматической сети уменьшаются. В цитоплазме зрелого мегакариоцита различают три зоны: перинуклеарную, промежуточную и наружную. Перинуклеарная зона содержит комплекс Гольджи, гладкую и гранулярную эндоплазматическую сеть, гранулы, центриоли и трубочки. Эта зона остаётся связанной с ядром после отделения тромбоцитов. Промежуточная зона содержит развитую систему взаимосвязанных пузырьков и трубочек (демаркационная мембранная система), переходящую в клеточную мембрану и выполняющую разграничительную функцию при формировании тромбоцитарных полей. Наружная (красная) зона содержит элементы цитоскелета и пересекается мембранами, связанными с системой демаркационных мембран.



Рис. 6-17. Дифференцировка мегакариоцита. По мере созревания мегакариоцит увеличивается в размерах, ядро становится дольчатым. Образуется развитая система демаркационных мембран, из которых происходит отделение тромбоцитов [64].

### Лимфоцитопоэз

Из стволовой кроветворной клетки (CFU-blast) происходит полипотентная колониеобразующая единица лимфоцитопоэза (CFU-Ly). В-лимфоциты образуются в костном мозге, созревание Т-лимфоцитов происходит в тимусе. При образовании лимфоцитов выделяют две стадии — лимфобласт и пролимфоцит. Лимфобласт намного крупнее зрелого лимфоцита. Главная особенность лимфоцитопоэза — постепенное и значительное уменьшение клеточного объёма. Однако многие циркулирующие лимфоциты реагируют на антигенную стимуляцию увеличением объёма клетки, приобретая морфологию лимфобласта. В отличие от других клеток крови лимфоциты могут пролиферировать и вне костного мозга. Это происходит в тканях иммунной системы в ответ на антигенную стимуляцию.

**Дифференцировка В-лимфоцитов.** Принято выделять шесть стадий созревания В-клеток: про-В-клетка; пре-В-клетка; В-клетка, экспрессирующая мембранные Ig; активированная В-клетка; В-лимфобласт; плазматическая клетка, секретирующая Ig.

**Дифференцировка Т-лимфоцитов** происходит в тимусе из клеток-предшественниц, поступающих в вилочковую железу из костного мозга. Зрелые Т-лимфоциты покидают тимус, их обнаруживают в периферической крови и лимфоидных органах.

### Факторы гемопоэза

Образование клеток крови стимулируют гемопоэтические факторы роста — фактор стволовых клеток (SCF), колониестимулирующие факторы (CSF),

интерлейкины, эритропоэтин, лептин, тромбопоэтин (табл. 6-1). На кроветворение влияют фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub>, участвующие в синтезе ДНК в ходе массового образования новых клеток крови. Дифференцировку кроветворных клеток контролируют факторы транскрипции.

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ

### Эритроциты

При рождении и в первые часы жизни количество эритроцитов в крови повышено и составляет  $6,0-7,0 \times 10^{12}/л$ . У новорожденных наблюдают анизоцитоз с преобладанием макроцитов, а также повышенное содержание ретикулоцитов. В течение первых суток постнатального периода количество эритроцитов снижается, к 10-14-м суткам достигает уровня взрослого и продолжает снижаться. Минимальный показатель наблюдается на 3-6-м месяце жизни.

Таблица 6-1. Факторы гемопоэза

Фактор	Источник, эффекты
Фактор стволовых клеток SCF	Способствует выживанию, пролиферации и миграции ранних потомков стволовой кроветворной клетки
Колонистимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов/макрофагов GM-CSF	Продуцирует моноциты, Т-лимфоциты, фибробласты, клетки эндотелия. Стимулирует пролиферацию пратиески всех классов ранних клеток-предшественниц гранулоцитов и макрофагов
Колонистимулирующий фактор гранулоцитов G-CSF	Продуцирует макрофаги и фибробласты. Стимулирует дифференцировку CFU-G в унипотентные клетки-предшественницы нейтрофилов и базофилов
Колонистимулирующий фактор макрофагов M-CSF	Продуцирует макрофаги и фибробласты. Стимулирует CFU-GM и CFU-M к дифференцировке в моноциты/макрофаги. Оказывает противоположное действие
Лептин	Стимулирует пролиферацию стволовых кроветворных клеток
Интерлейкин-1	Стимулирует клетки эндотелия, Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты к синтезу и секреции факторов роста
Интерлейкин-3	Вырабатывается Т-лимфоцитами и клетками стромы костного мозга. Действует на CFU-blast и CFU-GEMM. Поддерживает размножение практически всех классов ранних клеток-предшественниц
Интерлейкин-5	Наряду с ИЛ3 и GM-CSF стимулирует образование эозинофилов
Интерлейкин-7	Продуцируется клетками стромы костного мозга. Способствует образованию Т- и В-лимфоцитов
Эритропоэтин	Синтезируется в почке. Регулирует эритропоэз, стимулируя пролиферацию и дифференцировку CFU-E
Тромбопоэтин	Синтезируется в печени. Способствует пролиферации предшественников мегакариоцитов, их созреванию и увеличению количества тромбоцитов, а также выживанию и пролиферации стволовых кроветворных клеток

(физиологическая анемия), когда снижен уровень эритропоэтина. Это связано с уменьшением синтеза эритропоэтина в печени и началом его выработки в почке. На 3—4-м году жизни количество эритроцитов снижено (ниже, чем у взрослого), т.е. в 1 л их содержится менее  $4,5 \times 10^{12}$ . Содержание эритроцитов достигает нормы взрослого в период полового созревания.

## Лейкоциты

Количество лейкоцитов у новорождённых повышено и составляет  $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ . Число нейтрофилов составляет 60,5%, эозинофилов — 2%, базофилов — 0,2%, моноцитов — 1,8%, лимфоцитов — 24%. В течение первых двух недель количество лейкоцитов снижается до  $9\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ , к 4 годам уменьшается до  $7\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$ , а к 14 годам достигает уровня, характерного для взрослого. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов меняется, что обуславливает возникновение так называемых физиологических перекрестов.

**Первый перекрест.** У новорождённого соотношение содержания этих клеток такое же, как у взрослого. В последующем содержание нейтрофилов падает, а лимфоцитов возрастает, так что на 3-й—4-е сутки их количество уравнивается. В дальнейшем количество нейтрофилов продолжает снижаться и к 1—2 годам достигает 25%. В этом же возрасте количество лимфоцитов составляет 65%.

**Второй перекрест.** В течение следующих лет число нейтрофилов постепенно повышается, а лимфоцитов — понижается, так что у четырёхлетних детей эти показатели снова уравниваются и составляют по 35% общего количества лейкоцитов. Количество нейтрофилов продолжает повышаться, а лимфоцитов — снижаться, и к 14 годам эти показатели соответствуют таковым у взрослого.

## СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

Соединительные ткани — широко распространённые ткани мезенхимного происхождения. Они обеспечивают поддержание целостности других тканей, формируют строма органов, содержат кровеносные и лимфатические сосуды, участвуют в трофическом обеспечении всех тканей и органов. Среди соединительных тканей выделяют волокнистые ткани (рыхлые и плотные) и ткани со специальными свойствами (например, жировая, ретикулярная). Разные соединительные ткани отличаются по физическим свойствам. В большинстве органов и между ними рыхлая соединительная ткань выступает в качестве упаковки паренхимы, организуя ложе для её гистологических элементов (стромы органа). Для многих клеточных типов, органов и тканей соединительнотканное окружение играет не только пассивно поддерживающую роль, но и имеет организующее и информационное значение. Плотные соединительные ткани обеспечивают прочность кожи, образуют капсулы органов, позволяют выдерживать значительные механические нагрузки (например, связки и сухожилия). Соединительная ткань имеет важное метаболическое значение не только потому, что содержит кровеносные сосуды. Так, белая жировая ткань запасает жир как источник энергии, а бурая жировая ткань участвует в регуляции температуры тела новорождённых. Ряду клеток соединительной ткани принадле-

жит функция защиты от патогенных микроорганизмов. Соединительная ткань — плацдарм воспалительных и иммунных реакций.

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

В состав всех волокнистых соединительных тканей входит значительный объём межклеточного вещества. Химический состав, структура и объём внеклеточного матрикса определяют физические свойства каждого типа соединительной ткани. Внеклеточный матрикс состоит из основного вещества и погружённых в него волокон различного типа.

### Основное вещество

Основное вещество — аморфный материал со свойствами геля. Тканевая жидкость связывается с компонентами основного вещества, формируя среду для прохождения молекул через соединительную ткань и для обмена веществ с кровью. Основное вещество содержит гликозаминогликаны, протеогликаны и гликопротеины. Молекулы основного вещества прочно связаны с волокнами внеклеточного матрикса и взаимодействуют с различными клетками.

### Гликозаминогликаны

Гликозаминогликаны — полисахариды, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц, одна из которых — обычно уроновая кислота, а другая — аминоксахар (N-ацетилгликозамин, N-ацетилгалактозамин). Гликозаминогликаны — кислые (отрицательно заряженные) соединения, т.к. в их дисахаридных единицах много гидроксильных, карбоксильных и сульфатных групп. Молекулы гликозаминогликанов гидрофильны, связывают большое количество молекул воды и ионов (в частности,  $\text{Na}^+$ ), входящих во внеклеточную жидкость. Связанные между собой крупные молекулы гликозаминогликанов образуют гель, через который диффундируют метаболиты. Известны следующие разновидности гликозаминогликанов: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат и гепарин (гепаринсульфат).

### Протеогликаны

Протеогликан — волокнистый центральный белок с ковалентно присоединёнными к нему гликозаминогликанами. Так образуются крупные макромолекулы, содержащие 90–95% углеводов. Протеогликаны могут нековалентно связываться с цепями гиалуроновой кислоты, формируя ещё более крупные комплексы (например, протеогликаны хряща).

### Гликопротеины

Гликопротеины состоят из полипептидных цепей, соединённых с разветвлёнными полисахаридами, и связывают клетки с внеклеточным матриксом. Различают гликопротеины, формирующие волокнистые структуры (фибронектин и фибриллин), а также ряд неволоконистых белков (ламинин, тенацин и энтактин).



**Фибронектин** найден в базальной мембране, вокруг коллагеновых волокон и клеток. Большое количество фибронектина находится в плазме крови. Фибронектин участвует в адгезии клеток, связывая их с компонентами внеклеточного матрикса, в частности, с коллагеном и гликозаминогликанами. В эмбриогенезе и при заживлении ран фибронектин образует пути для миграции клеток. Рецептор фибронектина — интегрин, встроенный в клеточную мембрану. Внутри клетки интегрин взаимодействует с актиновыми микрофиламентами призмембранного цитоскелета, а снаружи соединяется с фибронектином. В свою очередь, фибронектин образует связи с коллагеном и гликозаминогликанами. Так устанавливается структурная непрерывность между цитоскелетом и внеклеточным матриксом (рис. 6-18).

**Фибриллин** ( $M_r = 350$  кД) формирует микрофибриллы диаметром 8–12 мкм, усиливающие связи между внеклеточными компонентами; входит в состав эластических волокон, обеспечивая их упорядоченное строение. Мутации гена фибриллина приводят к развитию синдрома *Марфана*.

## Волокна

Во внеклеточный матрикс погружены разные типы волокон: построенные из коллагенов коллагеновые и ретикулиновые волокна и эластические волокна (в их состав входит эластин и фибриллин).

## Коллагеновые волокна

Коллагеновые волокна — главный компонент большинства соединительных тканей, а коллаген — наиболее распространённый белок.

**Коллагены.** Молекула коллагена — спираль из трёх про- $\alpha$ -цепей. Длина подобной спирали — 300 нм, диаметр — 1,5 нм. Все типы коллагена содержат области с повторяющейся последовательностью из трёх аминокислот с глицином в третьем положении. Первая аминокислота в такой последовательности может быть любой, вторая — пролин, гидроксипролин или лизин. Благодаря обильно поперечным связям между остатками лизина, коллагеновые волокна обладают высокой прочностью. Известно не менее 13 типов коллагена (табл. 6-2).

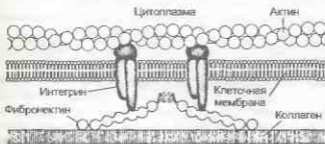


Рис. 6-18. Опосредованная фибронектином связь клетки с коллагеновыми волокнами. Цитоплазматический домен интегрина взаимодействует с призмембранными микрофиламентами (актин), а внеклеточный домен — с фибронектином, связанным в свою очередь с коллагеновыми волокнами. В молекуле фибронектина имеются также домены для связывания с гепарином и фибрином [67].



Наиболее распространены коллагены первых пяти типов, остальные встречаются сравнительно редко и в небольших количествах. Коллагены типов I, II и III образуют фибриллы с периодичностью 65 нм. Коллаген типа I — один из наиболее распространённых, синтезируется фибробластами, остеобластами ГМК. Коллаген типа II синтезируется хондробластами, хондроцитами, нейронами сетчатки, присутствует в стекловидном теле. Коллаген типа III входит в состав ретикулиновых волокон, образующих нежную поддерживающую сеть в некоторых органах и тканях (например, в печени, костном мозге, лимфоидных органах), синтезируется фибробластами и ГМК. Коллаген типа IV образует сетевидную основу базальных мембран, синтезируется большинством эпителиальных клеток. Коллаген типа V присутствует в кровеносных сосудах, вокруг ГМК и в костной матриксе, синтезируется ГМК и остеобластами. Мутации генов коллагенов приводят к развитию различных болезней (несовершенный остеогенез, ахондрогенез и ахондроплазия, синдромы Элерса-Данло).

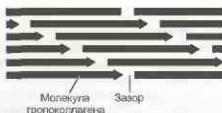
**Образование коллагеновых волокон (рис. 6-19).** На внутриклеточном этапе в гранулярной эндоплазматической сети происходит синтез и сборка про- $\alpha$ -цепей. Далее в цистернах комплекса Гольджи осуществляется гидроксилирование и гликозилирование полипептидов, в результате чего образуются спирали из трёх про- $\alpha$ -цепей (проколлаген). Каждая про- $\alpha$ -цепь содержит концевые участки — регистрационные пептиды. Эти пептиды предотвращают внутриклеточное объединение спиралей проколлагена в коллагеновые фибриллы. Молекулы проколлагена накапливаются в секреторных гранулах и выделяются во внеклеточное пространство. Вне клетки регистрационные пептиды молекулы проколлагена отщепляются при помощи проколлагеновой пептидазы (образующую молекулу иногда называют тропоколлагеном). Это отщепление не происходит у коллагенов типов IV и V, чем и объясняется отсутствие фибрилл, построенных из коллагенов этих типов. Далее происходит сборка коллагеновых фибрилл (рис. 6-20). Молекулы тропоколлагена имеют хвостовой и головной концы и спонтанно объединяются в параллельно расположенные цепи, выстраиваясь последовательно: «конец в конец» и «сторона к стороне». При этом между головными и хвостовыми концами остаются зазоры шириной 35 нм.

Таблица 6-2. Распределение коллагена в тканях и органах

Тип	Ткани и органы
I	Кожа, сухожилия, кости, роговица, плацента, артерии, печень, дентин, слуховый
II	Хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело, роговица
III	Легкие, артерии, матка, ретикулиновые волокна в печени и органах кроветворения
IV	Базальные мембраны
V	Плацента, кожа, сосуды, гладкомышечная ткань, рибдомисаркома
VI	Кровеносные сосуды, связки, кожа, матка, лёгкие, почки
VII	Амнион, кожа, пищевод, роговица
IX	Хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело
X	Хрящи
XI	Хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело



Рис 6-19. Образование коллагенового волокна. Синтез полипептидных  $\alpha$ -цепей, их гидроксилирование и гликозилирование, а также образование спирали из трех  $\alpha$ -цепей происходит в гранулярной эндоплазматической сети и комплексе Гольджи. Молекулы проколлагена накапливаются в секреторных пузырьках и выделяются во внеклеточное пространство. Вне клетки от полипептидов отщепляются концевые пептиды и формируются коллагеновые фибриллы [83].



**Рис. 6-20.** Упаковка поляризованных молекул тропоколлагена при образовании коллагенового волокна. При последовательном объединении молекул в цепь между хвостовым и головным концами соседних молекул сохраняется зазор шириной 35 нм. Каждая молекула одной цепи смещена относительно молекулы соседней цепи на четверть ее длины. Так формируется коллагеновая фибрилла, имеющая поперечную исчерченность с периодичностью 65 нм [67].

Каждая молекула тропоколлагена в цепи смещена относительно молекулы в соседней цепи на четверть её длины, что и служит причиной чередования тёмных и светлых полос с периодичностью 65 нм. Более толстые фибриллы образуются путём присоединения новых молекул тропоколлагена. В формировании поперечных связей между молекулами тропоколлагена участвует медь-содержащий фермент лизилоксидаза. Взаимодействие коллагена с гликозаминогликанами и фибронектином регулирует сборку фибрилл. Коллагеновое волокно формируется из многих параллельно связанных гликопротеинами коллагеновых фибрилл. Пучки коллагеновых волокон — погружённая в межклеточный матрикс совокупность коллагеновых волокон.

**Витамин С** — один из кофакторов, необходимых для образования поперечных связей между полипептидными цепями. Дефицит витамина С приводит к формированию слабо гидроксированных про- $\alpha$ -цепей, не способных формировать тройные спирали и коллагеновые фибриллы. В результате возникают дефекты костей, зубов, сосудистой стенки.

**Взаимодействие коллагена с клетками** (табл. 6-3). Коллагеновые волокна окружают многие клетки. Некоторые клетки (например, гепатоциты и ГМК) имеют рецепторы коллагена и прямо связываются с ним. Другие клетки связываются с коллагеном через специальные связующие белки-посредники (чаще фибронектин, реже хондронектин и ламинин).

### Эластические волокна

**Эластические структуры** (волокна и мембраны) обладают выраженными эластическими свойствами. Эластические волокна присутствуют в эластическом хряще, коже, лёгких, кровеносных сосудах. Окончатые эластические мембраны характерны для крупных артерий.

**Таблица 6-3.** Связующие молекулы между коллагеном и различными типами клеток

Тип коллагена	Связующая молекула	Клеточный тип
I	Фибронектин	Разные типы
II	Хондронектин	Хондрциты
III	Фибронектин	Ретикулярные клетки, ГМК
IV	Ламинин	Эпителиальные клетки

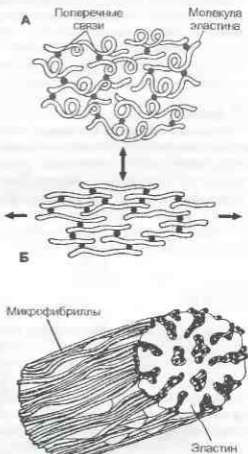
**Эластическое волокно** (ветвящаяся нить диаметром 0,2–1,0 мкм) состоит из фибриллина и аморфного эластина (рис. 6-21). Гликопротеин эластина, как и коллаген, содержит много глицина и пролина. Фибробласты и ГМК синтезируют эластин и фибриллин в цистернах гранулярной эндоплазматической сети. В комплексе *Гольджи* происходит упаковка полипептидов в секреторные гранулы, выделяемые во внеклеточную среду. При образовании эластина три альдегидные группы взаимодействуют с одной аминогруппой лизина, образуя десмозин и изодесмозин. Лизилоксидаза путём окислительного дезаминирования  $\epsilon$ -аминогруппы в остатках лизина обеспечивает формирование межмолекулярных связей между молекулами эластина. В результате появляется упругая резиноподобная сеть молекул, способная после деформации восстанавливать исходную форму. Эта сеть и составляет основу эластических структур. Микрофибриллы фибриллина образуются ещё до сборки эластина. После формирования каркаса из фибриллина эластин организуется в волокно, причём микрофибриллы оказываются как внутри, так и снаружи волокна (рис. 6-21). Дефект гена лизилоксидазы обнаружен при синдромах *вялой кожи (cutis laxa)*, *Элерса-Данло*, *Менкелла* (болезнь курчавых волос).

### Ретикулиновые волокна

Ретикулиновые волокна — тонкие нити диаметром 0,5–2,0 мкм, состоящие из коллагена типа III, связанного с гликопротеинами и протеогликанами. При дефектах гена, кодирующего  $\alpha 1$ -цепь коллагена типа III, нарушается формирование ретикулиновых волокон, что приводит к появлению разрывов в стенке кишки и/или крупных артерий, где ретикулиновые волокна образуют оболочку вокруг ГМК (синдром *Элерса-Данло* типа IV).

### Базальная мембрана

Базальная мембрана — особый вид внеклеточного матрикса, имеет вид листа или пластинки толщиной 20–200 нм (см. рис. 16-2) и состоит из специальных белков, служащих для соединения клеток различного типа (эпителиаль-



**Рис. 6-21.** Эластическое волокно. А. Благодаря установлению межмолекулярных связей между полипептидами эластина формируется упругая сеть молекул, восстанавливающая форму после деформации. Б. Микрофибриллы фибриллина, организуя эластин, располагаются как снаружи, так и внутри эластического волокна.

ных, мышечных, *шванновских*) с окружающей соединительной тканью. Базальная мембрана состоит из двух слоёв — *lamina lucida* (светлого слоя) толщиной 10–50 нм, примыкающего к плазмолемме, и *lamina densa* (электронноплотного слоя, варьирующего по толщине). Основа *lamina lucida* и *lamina densa* — трёхмерная сеть, состоящая из волокон коллагена типа IV, с которыми связаны ламинин, энтактин и гепарансульфат.

### Якорные волокна

Большинство базальных мембран прочно соединено с рыхлой соединительной тканью. Базальные мембраны многослойного эпителия кожи, пищевода, роговицы и амниона короткими якорными волокнами связаны с якорными пластинками в подлежащей соединительной ткани. Якорные волокна состоят в основном из коллагена типа VII, якорные пластинки содержат коллаген типа IV. Якорные волокна также соединяют между собой якорные пластинки в строме. В итоге образуется плотная сеть переплетённых волокон, стабилизирующая базальную мембрану в тканях, подверженных значительным воздействиям на сдвиг.

### Функции

Базальная мембрана объединяет клетки, способствуя их организации в пласт, поддерживает фенотип клеток и влияет на разные виды клеточной активности: адгезию, дифференцировку, поляризацию, миграцию. Базальная мембрана препятствует инвазии эпителиальных клеток в подлежащую соединительную ткань. При злокачественных новообразованиях нарушение этой функции приводит к прорастанию опухолевых клеток и образованию метастазов. Базальная мембрана фильтрует макромолекулы (например, в почке *lamina densa* задерживает молекулы с  $M_r$  более 50 кД).

## КЛЕТКИ

Клетки соединительных тканей разнообразны. Это фибробласты, фиброциты, хондробласты, хондроциты, остеобласты, остеоциты, макрофаги, тучные клетки, лейкоциты, плазмциты, перициты, адипоциты. Клетки соединительных тканей делят на две группы — резиденты и иммигранты. Резиденты — фибробласты и фиброциты (волокнистая соединительная ткань), хондробласты и хондроциты (хрящевая ткань), остеобласты и остеоциты (костная ткань), тучные клетки, адипоциты, макрофаги. Иммигранты — лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты). При возникновении очагов воспаления эти клетки выходят из кровотока в соединительную ткань. Лимфоциты, осуществляющие иммунологический надзор, постоянно циркулируют между кровью, соединительными тканями, лимфой.

**Функциональные группы.** В зависимости от выполняемой функции клетки соединительных тканей можно разделить на три основные группы. Клетки, ответственные за синтез молекул внеклеточного вещества и поддержание структурной целостности ткани, — фибробласты и фиброциты, хондробласты и хондроциты, остеобласты и остеоциты, одонтобласты, ретикулярные клетки. Клет-

ки, ответственные за накопление и метаболизм жира, — адипоциты; эти клетки образуют жировую ткань. Клетки с защитными функциями (в т.ч. иммунологическими) — тучные, макрофаги и все типы лейкоцитов.

## Фибробласты и фиброциты

### Фибробласт

Фибробласт (рис. 6-22, см. также рис. 3 на вклейке) — наиболее распространённый тип клеток соединительной ткани; секретирует компоненты внеклеточного матрикса, участвует в заживлении ран, способен к пролиферации и миграции. Фибробласт — уплощённая клетка звездчатой формы, образует широкие клиновидные отростки; содержит крупное овальное ядро с несколькими ядрышками. Размер клетки изменчив. Фибробласт интенсивно синтезирует белок, поэтому его цитоплазма содержит в большом количестве цистерны гранулярной эндоплазматической сети, хорошо выраженный комплекс Гольджи, много митохондрий. Имеются лизосомы и секреторные гранулы, гликоген, многочисленные микрофиламенты и микротрубочки.

**Функции.** Фибробласты синтезируют коллагены, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, протеоглики и другие компоненты внеклеточного матрикса. Фибробласты вырабатывают различные цитокины — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF) и колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF). Фибробласты костного мозга секретируют ИЛ3 и ИЛ7. При воспалении и заживлении ран фибробласты активируются факторами роста

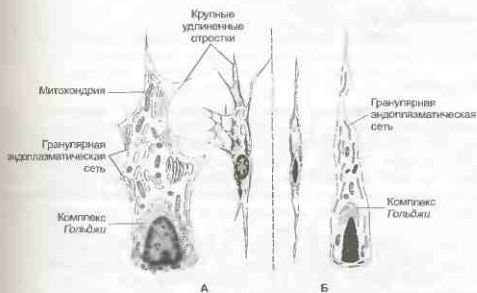


Рис. 6-22. Фибробласт (А) и фиброцит (Б). Фибробласт (активная форма клетки) содержит хорошо выраженные органеллы: гранулярную эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи, митохондрии. Фиброцит образует крупные удлинённые отростки. В фиброците органелл значительно меньше, клетка лишена отростков и имеет веретеновидную форму [39].

bFGF и PDGF, пролиферируют и мигрируют к месту повреждения. Фибробласты содержат различные ферменты, в том числе коллагеназы, разрушающие коллаген. Разрушая повреждённые и синтезируя новые макромолекулы внеклеточного матрикса, фибробласт способствует его перестройке и образованию рубцов в месте повреждения (воспаления).

### Фиброцит

Фиброцит (рис. 6-22) — зрелая форма фибробласта, присутствующая в плотной оформленной соединительной ткани. Фиброцит имеет веретенообразную форму. Уплотнённое ядро вытянуто и расположено вдоль клетки. Имеются рассеянные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, небольшое количество митохондрий. Комплекс *Гальджей* развит слабо. Клетка содержит сравнительно немного секреторных гранул. Функция фиброцита заключается в поддержании тканевой структуры путём непрерывного (хотя и медленного) обновления компонентов внеклеточного матрикса. При заживлении ран фиброцит может быть стимулирован к синтетической активности. Активированный фиброцит приобретает черты фибробласта: ядро округляется, увеличивается количество цистерн эндоплазматической сети, митохондрий; комплекс *Гальджей* становится более выраженным.

### Перикрипальные фибробласты

В слизистой оболочке кишечника присутствуют перикрипальные фибробласты — клетки стромы, проявляющие морфологические черты ГМК. Полагают, что они регулируют рост и дифференцировку эпителиальных клеток. Эти фибробласты экспрессируют гладкомышечный актин.

### Миофибробласты

Миофибробласты — сократительные клетки, имеющие общие черты с ГМК (см. главу 7).

### Макрофаги

Макрофаг — дифференцированная форма моноцитов. Макрофаги — профессиональные фагоциты, они найдены во всех тканях и органах. Это очень мобильная популяция клеток, способная быстро перемещаться. Продолжительность жизни — месяцы. Тканевые макрофаги сохраняют некоторую способность к делению (например, альвеолярные макрофаги при хронических воспалительных процессах). В очаге воспаления в результате слияния нескольких макрофагов образуются многоядерные гигантские клетки инородных тел. Макрофаги подразделяют на резидентные и подвижные. Резидентные макрофаги присутствуют в тканях в норме, в отсутствие воспаления. Среди них различают свободные, имеющие округлую форму, и фиксированные макрофаги — звездообразной формы клетки, прикрепляющиеся своими отростками к внеклеточному матриксу или другим клеткам. Подвижные макрофаги — популяция переселяющихся (вызванных) макрофагов.

**Система мононуклеарных фагоцитов.** Макрофаги соединительной ткани — часть системы мононуклеарных фагоцитов. Клетки системы мононуклеарных фагоцитов отличаются от других фагоцитирующих клеток по трём критериям:

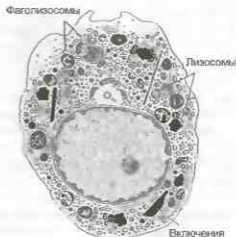


Рис. 6-23. Макрофаг. Ядро неправильной формы, с выемками. В цитоплазме присутствуют рибосомы, митохондрии, мультивезикулярные тельца. Хорошо развиты комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть. Имеются многочисленные лизосомы. Характерно наличие фагосом, фаголизосом, остаточных телец. Клетка образует цитоплазматические отростки, участвующие в миграции и фагоцитозе. [46]

имеют морфологию макрофагов, происходит из костного мозга, фагоцитарную активность модулируют Ig и компоненты комплемента. В систему мононуклеарных фагоцитов входят гистиоциты (тканевые макрофаги), альвеолярные макрофаги, остеокласты, клетки фон Купфера, клетки Лангерханса, клетки Хоффмана, гигантские клетки инородных тел и, вероятно, клетки микроглии ЦНС.

### Морфология

Строение (рис. 6-23) макрофага зависит от его активности и локализации. Диаметр клетки — около 20 мкм. Ядро неправильной формы, с углублениями. В цитоплазме присутствуют митохондрии, свободные рибосомы, хорошо выраженный комплекс Гольджи, мультивезикулярные тельца, гранулярная эндоплазматическая сеть, лизосомы, фаголизосомы и остаточные тельца, материал которых может выделяться из макрофага путём экзоцитоза. В лизосомах присутствуют бактерицидные агенты: миелопероксидаза, лизоцим, протеиназы, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин, супероксид дисмутаза — фермент, способствующий образованию  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ,  $O_2^-$ . Под плазмолеммой в большом количестве присутствуют актиновые микрофиламенты, микротрубочки, промежуточные филаменты, необходимые для миграции и фагоцитоза. Макрофаги мигрируют по градиенту концентрации многих веществ, поступающих из различных источников. Активированные макрофаги образуют цитоплазматические псевдоподии неправильной формы, участвующие в амёбном движении и фагоцитозе.

### Функции

Макрофаги — профессиональные фагоциты. Они захватывают из крови денатурированные белки, состарившиеся эритроциты (фиксированные макрофаги печени, селезёнки, костного мозга). Макрофаги фагоцитируют обломки клеток и тканевого матрикса. Неспецифический фагоцитоз характерен для альвеолярных макрофагов, захватывающих пылевые частицы различной природы, сажу и т.д. Специфический фагоцитоз происходит при взаимодействии макрофага с опсонизированной бактерией. Активированный макрофаг секретирует более 60 факторов. Макрофаги проявляют антибактериальную актив-



ность, выделяя лизоцим, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ,  $O_2^-$ . Противоопухолевая активность заключается в прямом цитотоксическом действии  $H_2O_2$ , аргиназы, цитолитической протеиназы, фактора некроза опухоли (TNF) макрофага. Макрофаг — антигенпредставляющая клетка, он процессирует Ag и представляет его лимфоцитам, что приводит к стимуляции лимфоцитов и запуску иммунных реакций. ИЛ1 макрофагов активирует Т-лимфоциты и в меньшей степени — В-лимфоциты. Макрофаг продуцирует липидные медиаторы — простагландин  $PGE_2$  и лейкотриены, фактор активации тромбоцитов (PAF). Клетка также выделяет  $\alpha$ -ИФН, блокирующий репликацию вируса. Активированный макрофаг секретирует ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (эластазу, гиалуронилазу, коллагеназу). С другой стороны, ростовые факторы, синтезируемые макрофагами, эффективно стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток (трансформирующий фактор роста TGF $\alpha$ , bFGF), пролиферацию и активацию фибробластов (фактор роста из тромбоцитов PDGF), синтез коллагена фибробластами (трансформирующий фактор роста TGF $\beta$ ), формирование новых кровеносных сосудов (фактор роста фибробластов bFGF). Таким образом, основные процессы, лежащие в основе заживления раны (резпителлизация, образование внеклеточного матрикса, восстановление поврежденных сосудов), опосредованы факторами роста, производимыми макрофагами. Вырабатывая ряд колонистимулирующих факторов (макрофагов — M-CSF, гранулоцитов — G-CSF), макрофаги влияют на дифференцировку клеток крови.

### Тучная клетка

Тучные клетки морфологически и функционально сходны с базофилами крови, но это различные клеточные типы. Тучная клетка, как и базофил, происходит из предшественника в костном мозге, но окончательную дифференцировку проходит в соединительной ткани. Тучные клетки — резидентные клетки соединительной ткани. Их особенно много в коже, в слизистой оболочке органов дыхательной и пищеварительной систем, вокруг кровеносных сосудов. Тучная клетка (рис. 6-24) содержит многочисленные крупные метхроматические гранулы (модифицированные лизосомы). В мембрану клетки встроены различные рецепторы, в том числе рецепторы к Fc-фрагменту IgE.

### Гранулы

Тучные клетки синтезируют и накапливают в гранулах разнообразные биологически активные вещества, медиаторы и ферменты: гепарин (гепаринсульфат), гистамин, триптазу, химазу, эластазу, дипептидазу, активатор плазминогена, кислые гидролазы, фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF), фактор хемотаксиса нейтрофилов (NCF). Основной компонент гранул тучных клеток — отрицательно заряженный сульфатированный гликозаминогликан гепарин, синтезируемый и запасаемый исключительно тучными клетками. Секретируемый клеткой гепарин связывает циркулирующий в крови антитромбин III, резко усиливая его противосвёртывающую активность. Гистамин вызывает сокращение ГМК, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости сосудов с развитием отёка. Триптаза способствует расщеплению фибриногена, кон-

версии С3 в анафилатоксин С3а, активации коллагеназы, деградации фибронектина Триптаза, химазы, карбоксипептидаза В, другие протеазы и кислые гидролазы, выделяясь из дегранулирующей клетки, вызывают разрушение тканевого матрикса. При активации тучной клетки (наряду с секрецией содержимого гранул) образуются метаболиты арахидоновой кислоты — простагландины, тромбоксан  $TXA_2$  и лейкотриены. Эти медиаторы обладают вазо- и бронхоактивными свойствами. Из мембранных фосфолипидов также образуется фактор активации тромбоцитов (РАФ), относящийся к наиболее сильным спазмогенам.

### Функции

Тучная клетка участвует в воспалительных и аллергических реакциях. Активация и дегрануляция тучных клеток, как и базофилов, опосредована IgE (см. рис. II-4). Тучные клетки имеют высокоаффинные поверхностные рецепторы к Fc-фрагментам IgE. Связывание Ag (аллергена) с молекулой IgE на поверхности тучной клетки сопровождается экзоцитозом содержимого гранул, образованием метаболитов арахидоновой кислоты.

### Плазматическая клетка

Плазматические клетки (рис. 6-25) дифференцируются из иммунологически активированных В-лимфоцитов, синтезируют и секретируют Ig (АТ). Большое округлое или овальное ядро расположено эксцентрично и содержит диспергированный хроматин. В цитоплазме — хорошо развитый комплекс Гольджи и масса крупных цистерн гранулярной эндоплазматической сети, концентрически расположенных вокруг ядра.

### Перициты

Перициты — отростчатые клетки, примыкающие снаружи к артериолам, венам и капиллярам. Наиболее многочисленны в посткапиллярных венах.

### Морфология

Перициты имеют дисковидное ядро с небольшими углублениями, содержат обычный набор органелл, мультивезикулярные тельца, микротрубочки и гликоген. В области, обращенной к стенке сосуда, содержат пузырьки. Около ядра и в отростках присутствуют сократительные белки, в т.ч. актин и миозин. Перициты покрыты базальной мембраной, но тесно связаны с эндотелиаль-



Рис. 6-24 Тучная клетка. Ядро округлое, умеренно развиты гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи; содержит многочисленные крупные гранулы, варьирующие по структуре и плотности. Образует цитоплазматические отростки [46].

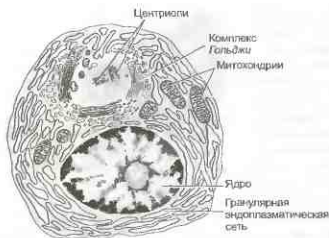


Рис. 6-25. Плазматическая клетка. Хорошо развитые гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи свидетельствуют об активном синтезе и секреции белка [39].

ной клеткой, т.к. базальная мембрана между ними может и отсутствовать. В этих местах выявлены щелевые и адгезионные контакты.

### Функция

Перициты синтезируют компоненты базальной мембраны капилляра; контролируют пролиферацию эндотелиальных клеток как при нормальном росте сосудов, так и при их регенерации; модулируют функцию эндотелиальных клеток, регулируя транспорт макромолекул из капилляров в ткани. При заживлении ран и восстановлении сосудов перициты дифференцируются в ГМК.

### Адиipoциты

Среди адипоцитов различают клетки белого и бурого жира.

#### Клетка белого жира

В ходе дифференцировки в цитоплазме мезенхимной клетки появляются капельки жира, сливающиеся по мере увеличения их количества. Дифференцированный адипоцит — крупная округлая клетка диаметром 120 мкм, содержит одну крупную каплю жира, оттесняющую на периферию цитоплазму все органеллы. В цитоплазме, узким ободком окружающей каплю жира, находятся сплющенное ядро, свободные рибосомы, гладкая и гранулярная эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи и митохондрии. Адипоциты секретируют гормон лептин, взаимодействие которого с рецепторами нервных клеток вентромедиального и латерального ядер гипоталамуса ведёт к включению центральных механизмов пищевого поведения; лептин противодействует накоплению жировой ткани.

**Синтез и запасание жира.** Адипоциты синтезируют липопротеиновую липазу, диффундирующую на поверхность эндотелиальных клеток (преимущественно в капиллярах жировой ткани). Липиды, поступающие с пищей, транспортируются в жировую ткань в составе ЛОНП и в виде хиломикронов. Липопротеиновая липаза гидролизует эти липиды до жирных кислот. Свободные жирные кислоты проникают в адипоциты и запасаются в жировых капельках в виде триглицеридов. Жировые клетки способны синтезировать жирные кислоты

также из глюкозы и аминокислот. Инсулин стимулирует синтез липопротеиновой липазы, отложение жира и поглощение глюкозы адипоцитами. Вместе с тем инсулин замедляет мобилизацию жира из адипоцитов, подавляя активность ферментов, расщепляющих жир. Запасаемые триглицериды гидролизуются чувствительной к гормонам липазой, активируемой цАМФ. Образующиеся свободные жирные кислоты поступают в просвет капилляров, где нековалентно связываются с альбуминами и транспортируются в печень.

### Клетка бурого жира

Клетка бурого жира содержит множество мелких жировых капель и крупных митохондрий. В буром адипоците функционирует естественный механизм разобщения окислительного фосфорилирования, что биологически полезно как способ образования тепла. Бурый цвет клетки и ткани в целом обусловлен присутствием железосодержащих пигментов в митохондриях. Активированная гормон-чувствительная липаза гидролизует триглицериды в жирные кислоты и глицерол. Освобождаемые жирные кислоты метаболизируются с образованием тепла. Повышенное теплообразование объясняется наличием во внутренней мембране митохондрий трансмембранного белка термогенина. Термогенин разрешает обратный ток протонов, предварительно транспортированных в интермембранное пространство, без прохождения через систему АТФ-синтазы. Таким образом, энергия, генерируемая протонным током, не используется на синтез АТФ, а рассеивается в виде тепла.

## ВИДЫ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Различают волокнистые соединительные ткани и соединительные ткани со специальными свойствами. Волокнистые соединительные ткани (в зависимости от количества волокон и основного вещества во внеклеточном матриксе) делят на рыхлую и плотную. В свою очередь, плотная соединительная ткань делится на оформленную и неоформленную, что определяется организацией волокон во внеклеточном матриксе. К соединительным тканям со специальными свойствами относят эмбриональную (мезенхима), жировую и ретикулярную. Для этих тканей характерно преобладание однотипных клеток.

### Волокнистая соединительная ткань

#### Рыхлая соединительная ткань

Рыхлая (неоформленная) соединительная ткань (рис. 6-26) находится во всех органах, образует их строму и сопровождает сосуды. Эта ткань содержит сравнительно немного хаотично распределённых коллагеновых и эластических волокон. Между волокнами находится большое количество основного вещества с погружёнными в него разнообразными клетками: фибробластами, переселяющимися и резидентными макрофагами, тучными клетками, перицитами, адипоцитами, плазматическими клетками, лейкоцитами. Молекулы гликозаминогликанов, переплетаясь, образуют сеть, в ячейках и каналах которой удерживается большое количество тканевой жидкости с растворёнными в ней

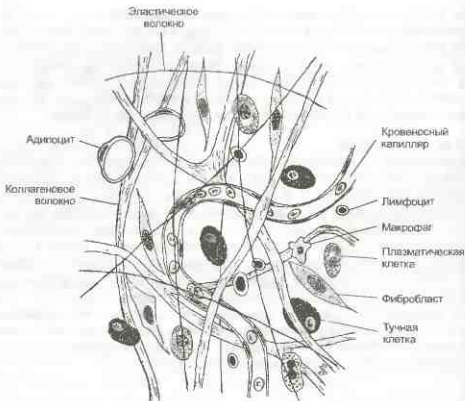


Рис. 6-26. Рыхлая соединительная ткань. Межклеточное вещество состоит большей частью из основного вещества с хаотично распределёнными волокнами, коллагеновыми, эластическими. Характерно клеточное разнообразие (фибробласты, тучные клетки, различные лейкоциты, адипоциты, макрофаги, плазматические клетки) [70].

веществами. Лейкоциты, макрофаги, тучные и плазматические клетки принимают активное участие в защитных реакциях.

### Плотные соединительные ткани

Плотная соединительная ткань содержит большое количество плотно расположенных волокон. Количество основного вещества относительно незначительно.

Плотная неоформленная соединительная ткань состоит из большого количества плотно, но беспорядочно расположенных волокон. Между волокнами присутствуют фибробласты (фиброциты), макрофаги, тучные клетки. Характерна для собственно кожи, периоста.

Плотная оформленная соединительная ткань. Волокна располагаются плотно, образуя параллельно идущие пучки. В узких пространствах между волокнами цепочками выстраиваются фиброциты. Из такой ткани образованы связки, сухожилия и фиброзные мембраны.

Эластическая связка (например, *ligamenta flava* и *ligamentum nuchae*) состоит из эластина, формирующего толстые волокна. Между ними располагаются тонкие коллагеновые волокна и фиброциты.

**Сухожилие** (рис. 6-27) состоит из коллагеновых волокон, формирующих сухожильные пучки I, II и III порядков. Между пучками I порядка расположены ряды фиброцитов (сухожильных клеток) с пластинчатыми отростками. Группы пучков I порядка, окружённые рыхлой соединительной тканью с сосудами и нервами, образуют пучки II порядка. Несколько пучков II порядка объединяются рыхлой соединительной тканью в пучки III порядка. При повреждении сухожилия активированные фиброциты и фибробласты синтезируют коллаген для новых волокон.

**Фиброзные мембраны** — разновидность плотной оформленной соединительной ткани. Пучки коллагеновых волокон и лежащие между ними фиброциты расположены слоями. В каждом слое волнообразные пучки коллагеновых волокон проходят параллельно в одном направлении, отличным от направлений в соседних слоях. Отдельные пучки волокон переходят из одного слоя в другой, связывая их между собой. К фиброзным мембранам относят фасции, апоневрозы, сухожильный центр диафрагмы, капсулы внутренних органов, твёрдую мозговую оболочку, склеру.

### Соединительные ткани со специальными свойствами

К соединительным тканям со специальными свойствами отнесены мезенхима, ретикулярная и жировая ткани.

#### Мезенхима

Эмбриональная соединительная ткань — мезенхима (рис. 6-28) — источник происхождения клеток всех соединительных тканей. Мезенхимные клетки имеют звёздчатую или веретенообразную форму с нежными ветвящимися отростками, формирующими сеть. В овальном ядре — диспергированный хро-

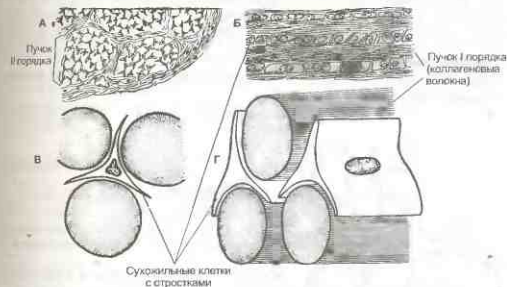


Рис. 6-27 Сухожилие. А — поперечный срез. Б — продольный срез. В и Г — схема строения сухожилия на поперечном и продольном срезах [32].

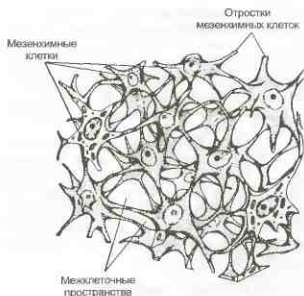


Рис. 6-28. Мезенхима. Рыхлая сеть, образованная клетками звездчатой формы. Клетки разделены аморфным межклеточным веществом, содержащим редкие ретикулиновые волокна [39].

матин и хорошо заметные ядрышки. Гелеобразный внеклеточный материал состоит почти исключительно из основного вещества и минимального количества рассеянных волокон (в основном ретикулиновых).

### Ретикулярная ткань

Ретикулярная ткань (рис. 6-29) имеет сетевидное строение и состоит из ретикулиновых волокон и ретикулярных клеток, имеющих длинные отростки. Ретикулярные клетки вместе с ретикулиновыми волокнами образуют рыхлую сеть. Ретикулярная ткань создаёт специфическое микроокружение для развивающихся клеток крови, кроме того, ретикулярные клетки синтезируют различные гемопоэтические факторы роста (ИЛ3, ИЛ7, GM-CSF, G-CSF, M-CSF).

### Жировая ткань

Жировая ткань встречается во многих органах. Различают белую и бурую жировую ткань.

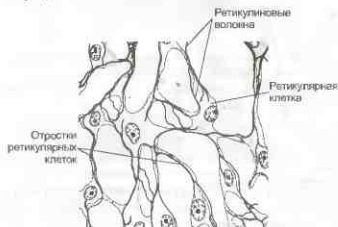


Рис. 6-29. Ретикулярная ткань состоит из ретикулярных клеток и ретикулиновых волокон [39].

**Белый жир** составляет почти всю жировую ткань организма. Участвует в поглощении из крови, синтезе, хранении и мобилизации нейтральных липидов (триглицеридов). На распределение жировой ткани в организме влияют половые гормоны и гормоны коры надпочечников. Жировые клетки (адипоциты) образуют скопления (дольки), разделённые перегородками из рыхлой соединительной ткани. В последней в жировую ткань проходят кровеносные сосуды и нервы. Отдельные жировые клетки окружены сетью ретикулиновых и коллагеновых волокон. В соединительнотканых перегородках присутствуют фибробласты и тучные клетки.

**Бурый жир** у новорождённого участвует в терморегуляции. У взрослого бурый жир в небольшом количестве встречается в средостении, вдоль аорты и под кожей между лопатками. Бурая жировая ткань обильно снабжена кровеносными капиллярами, образующими сеть вокруг каждого адипоцита, и имеет выраженную симпатическую иннервацию.

## СКЕЛЕТНЫЕ ТКАНИ

К скелетным (твёрдым) типам тканей внутренней среды относятся хрящевая (хрящ) и костная (кость) ткани.

### ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ

Хрящ у плода выполняет формообразующую, а в сформированном организме — опорную функции. Хрящ необходим для образования костной ткани путём эндохдрального остеогенеза. Хрящевая ткань состоит из хрящевых клеток (хондроцитов) и межклеточного вещества — хрящевого матрикса. Хрящи, как и покровные эпителии, не содержат кровеносных сосудов. Основные свойства хряща — прочность и упругость — определяются молекулярной организацией хрящевого матрикса. Различают гиалиновый, эластический и волокнистый хрящи. Генез, структура и функция хондроцитов, а также организация хрящевого матрикса рассмотрены на примере гиалинового хряща.

### Гиалиновый хрящ

Гиалиновый хрящ (рис. 6-30, см. также рис. 10 на вклейке) локализуется в рёбрах, суставах, стенке воздухоносных путей. У плода гиалиновый хрящ формирует скелет, а в растущем организме и при переломах кости гиалиновый хрящ является местом образования костной ткани.

### Гистогенез и рост хряща

Хрящ развивается из мезенхимы. Гистогенез хряща стимулируют тироксин, тестостерон и соматотропин, а угнетают кортизол, гидрокортизон и эстрадиол. Рост хрящей происходит как изнутри (**интерстициальный рост**), так и от



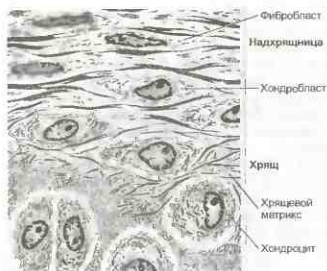


Рис 6-30. Основные структуры хряща. Снаружи хрящ покрыт надхрящницей. Под ней расположен молодой хрящ, а глубже — зрелый хрящ. В хрящевой ткани присутствуют хондроциты, окруженные хрящевым матриксом [39].

надхрящницы (**аппозиционный рост**). Интерстициальный рост происходит за счёт пролиферации хондроцитов и увеличения объёма матрикса. Аппозиционный рост — наложение слоёв новообразованной хрящевой ткани по периферии хряща за счёт дифференцировки хрящевых клеток из хондрогенных клеток надхрящницы.

### Надхрящница

У плода надхрящницу образует слой уплотнённой мезенхимы вокруг хрящевого зачатка. В постнатальном онтогенезе надхрящница — плотная волокнистая неоформленная соединительная ткань, окружающая хрящ. В надхрящнице различают волокнистый наружный слой (коллаген типа I) и клеточный внутренний слой, содержащий хондрогенные клетки, участвующие в аппозиционном росте. Кровеносные сосуды надхрящницы осуществляют питание хряща.

### Хондроциты

Хондроциты (рис 6-31) — окружённые хрящевым матриксом клетки хрящевой ткани. При развитии хрящевой ткани происходящие из мезенхимы хондрогенные клетки дифференцируются в хондробласты. Хондробласты пролиферируют и начинают синтез веществ для построения хрящевого матрикса, выделяя их в составе секреторных пузырьков (**матриксные пузырьки**). В зрелом хряще хондроциты, расположенные ближе к поверхности хряща, имеют овальную форму, их длинная ось расположена параллельно поверхности хряща. В более глубоких слоях хондроциты образуют группы в пределах одной лакуны — так называемые **изогенные группы** клеток (клон). Хондроциты являются мишенью для инсулиноподобных факторов роста (соматомединов), стимулирующих синтез нуклеиновых кислот и белка. Хондроциты имеют хорошо развитые гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс *Голджи*. Многочисленные секреторные гранулы содержат коллагены, протеогликаны и гликопротеины.

### Хрящевой матрикс

Хрящевой матрикс содержит до 75% воды, что позволяет веществам из сосудов надхрящницы диффундировать в матрикс и осуществлять питание хондроцитов. Важное значение для обеспечения прочности и упругости хряща имеют белки хрящевого матрикса. Функционально наиболее значимы коллагены, протеогликаны и хондронектин.

**Коллагены.** Тип II, образующий коллагеновые волокна, составляет до 40% сухого веса хряща. Тип IX сшивает коллагеновые волокна. Его содержание в хряще в пять раз меньше, чем коллагена типа II.  $\alpha_2$ -Цепь этого коллагена ковалентно связывает хондроитинсульфат. Тип VI найден в матриксе гиалинового и эластического хряща, а также в *n. pulposus* межпозвоночного диска. Тип X — редкая форма коллагена, с ним связывают способность некоторых хрящей к обызвествлению. Необызвествляющиеся хрящи (например, трахеи) не содержат этой формы коллагена.

**Протеогликаны (рис. 6-32).** Коллагеновые волокна погружены в макромолекулярные агрегаты протеогликанов — гигантских молекул, секретируемых хондроцитами. Главная функция протеогликанов — связывание воды в хрящевом матриксе и обеспечение диффузии. Основа протеогликана — гиалуроновая кислота. От неё в разные стороны отходят полипептидные цепи т.н. центрального белка. Длинные цепи центрального белка во множестве связывают боковые полисахаридные цепи (гликозаминогликаны). К глобулярному концу центрального белка присоединены короткие молекулы олигосахаридов, а к противоположному концу белка — хондроитинсульфаты. По всей длине центрального белка к нему прикреплены молекулы кератансульфата и олигосахаридов. По мере дифференцировки хондроцитов качественный состав гликозаминогликанов изменяется. Так, цепи хондроитинсульфата в молекуле протеогликана, синтези-



Рис. 6-31. Хондроцит. Поверхность клетки неровная, с многочисленными короткими отростками. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети расширены. Хондроцит содержит много гликогена и липидов [46].



Рис. 6-32. Протеогликан хряща. Стержнем макромолекулы служит гиалуроновая кислота. К ней присоединены молекулы центрального белка, связанные с полисахаридами [67].



Рис. 6-33. Матрикс хряща. Протеогликаны взаимодействуют с коллагенами и регулируют толщину коллагеновых волокон. Связывание протеогликанами большого количества воды определяет упругость хрящевой ткани [68].

руемого молодыми хондроцитами, примерно в два раза длиннее, чем в молекуле протеогликана, вырабатываемого более зрелыми клетками. Протеогликан молодых и гипертрофированных хондроцитов содержит относительно много хондроитин-6-сульфата. Включение хондроитин-6-сульфата в протеогликан в ходе дифференцировки хрящевых клеток уменьшается, но возрастает включение хондроитин-4-сульфата. Молодые хондроциты синтезируют короткие цепи кератансульфата, а старые клетки — более длинные молекулы этого гликозаминогликана. Молекула протеогликана связывает (структурирует) большой объем воды, по массе намного превышающий её собственный. Количество структурированной воды определяет упругость хрящевой ткани. При сжатии хряща вода вытесняется из областей вокруг сульфатированных и карбоксильных групп протеогликана, группы сближаются, и силы отталкивания между их отрицательными зарядами препятствуют дальнейшему сжатию ткани. Вода возвращается на прежнее место при снятии давления. Таким образом, если коллаген определяет прочность хряща, то протеогликан — его упругость. Чем длиннее молекулы хондроитинсульфата в составе протеогликана, тем больше воды структурирует протеогликан. Поэтому протеогликан старых хондроцитов связывает меньше воды, вследствие чего хрящевой матрикс у пожилых людей становится менее упругим. Протеогликаны не только структурируют воду. Они занимают большой объем в пространстве тканевого матрикса и, взаимодействуя с коллагенами, регулируют толщину коллагеновых фибрилл (рис. 6-33). Кроме того, протеогликаны связывают отдельные компоненты матрикса в единую систему, усиливая взаимодействие между фибронектином и коллагеном.

Хондронектин, контролируя консистенцию матрикса, важен для развития хряща и поддержания его структуры. Молекула хондронектина имеет участки связывания коллагена типа II, протеогликанов и рецепторов хондронектина в плазмолемме хондроцитов. Таким образом, функции хондронектина аналогичны фибронектину и ламинину. Если фибронектин связывает клетки с коллагеном типа I, а ламинин — эпителиальные клетки с коллагеном типа IV, то хондронектин специфичен в отношении хондроцитов и коллагена типа II.

### Возрастные изменения и регенерация

В пожилом возрасте происходят изменения гиалинового хряща: гипертрофия и последующая гибель хрящевых клеток и обызвествление матрикса. Дегенерация гиалинового хряща происходит также в ходе энхондрального остеогенеза. Регенерация гиалинового хряща крайне незначительна. Только в раннем дет-

ком возрасте она протекает достаточно эффективно. Способность гиалинового хряща к регенерации определяют исключительно потенции надхрящницы.

### Эластический хрящ

Эластический хрящ (см. рис. 11 на вклейке) входит в состав ушной раковины, слуховой (*евстахиевой*) трубы, надгортанника, рожковидных и клиновидных хрящей гортани. Помимо прочности и упругости, эластический хрящ обладает еще одним свойством — эластичностью. Эластический хрящ принципиально построен так же, как и гиалиновый. Главное отличие — присутствие в хрящевой матриксе сети эластических волокон. По сравнению с гиалиновым эластический хрящ менее подвержен дегенерации, содержит меньше липидов, гликогена, хондроитинсульфатов и не обызвествляется.

### Волокнистый хрящ

Волокнистый хрящ (рис. 6-34, см. также рис. 12 на вклейке) присутствует в межпозвоноковых и суставных дисках, симфизе лонного сочленения, а также в местах перехода сухожилий и связок в гиалиновый хрящ. Надхрящницы нет. Структурно волокнистый хрящ не только занимает промежуточное положение между сухожилием и гиалиновой хрящевой тканью, но и часто граничит с ними или островками входит в состав тех и других. Волокнистый хрящ испытывает значительные механические нагрузки как при сжатии, так и при растяжении. Коллагеновые волокна, формируя пучки, расположены параллельно друг другу. Между ними в полостях (лакунах) лежат более крупные и округлые (по сравнению с фиброцитами) хондроциты — как отдельные, так и образующие изогенные группы. В изогенной группе волокнистого хряща хондроциты расположены цепочкой. Небольшие пространства между клетками изогенной группы в лакуне заполнены в основном сульфатированными гликозаминогликанами.

### КОСТНАЯ ТКАНЬ

Кости формируют скелет организма, защищают и поддерживают жизненно важные органы, выполняют функцию депо кальция, содержат до 99% всего кальция. Микроскопически различают грубоволокнистую (первичную, или

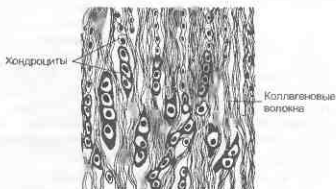


Рис. 6-34. Волокнистый хрящ. Хондроциты образуют цепочки между пучками коллагеновых волокон, проходящих в одном направлении [56].

незрелую, *textus osseus rudifibrosus*) и пластинчатую (вторичную, или зрелую, *textus osseus lamellaris*) костные ткани. Макроскопически в кости выделяют губчатое (*substantia spongiosa*) и компактное вещество (*substantia compacta*) (см. рис. 13 на вклейке). Костная ткань имеет минерализованный (обызвествленный, или кальцифицированный) матрикс. В кости присутствуют две линии клеток — созидательная и разрушающая, что отражает постоянно происходящий процесс перестройки костной ткани. Дифферон созидательной линии клеток в костной ткани: остеогенная клетка → остеобласт → остеоцит. Разрушающая линия клеток — остеокласты.

### Костный матрикс

Костный матрикс составляет 50% сухого веса кости и состоит из неорганической (50%) и органической (25%) частей и воды (25%). Неорганическая часть в значительном количестве содержит два химических элемента — кальций (35%) и фосфор (50%), образующие кристаллы гидроксиапатита, а также входящие в состав других неорганических веществ. Кристаллы гидроксиапатита соединяются с молекулами коллагена через остеонектин. В состав неорганической части кости также входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ . Органическая часть — коллагены (коллаген типа I — 90–95% и коллаген типа V) и неколлагенные белки (остеонектин, остеокальцин, протеогликаны, сиалопротеины, морфогенетические белки, протеолипиды, фосфопротеины), а также гликозаминогликаны (хондроитинсульфат, кератансульфат). Органические вещества костного матрикса синтезируют остеобласты. Остеонектин поддерживает в присутствии коллагена осаждение  $Ca^{2+}$  и  $PO_4^{3-}$ . Остеокальцин — небольшой белок в минерализованном матриксе кости, участвует в процессе кальцификации, служит маркером для оценки активности костной ткани. Морфогенетические белки кости (BMP) — регуляторные, они индуцируют эндохондральный остеогенез.

### Остеоид

Остеоид — неминерализованный органический костный матрикс вокруг остеобластов, синтезирующих и секретирующих его компоненты. В дальнейшем остеоид минерализуется, чему предшествует появление в остеоиде выделяемых остеобластами матриксных пузырьков. Окруженные мембраной матриксные пузырьки размером 30 нм–1 мкм содержат липиды, большое количество  $Ca^{2+}$ , различные фосфатазы. Особенно велика активность щелочной фосфатазы. Щелочная фосфатаза осуществляет ферментативный гидролиз эфиров фосфорной кислоты с образованием ортофосфата, который взаимодействует с  $Ca^{2+}$ , что приводит к образованию осадка в виде аморфного фосфата кальция  $Ca_3(PO_4)_2$  с последующим формированием из него кристаллов гидроксиапатита. Для нормальной минерализации остеоида особенно необходим  $1\alpha,25$ -дигидроксиколекальциферол (активная форма витамина  $D_3$  кальцитриол). Способствуя всасыванию кальция и фосфора в кишечнике, кальцитриол обеспечивает их необходимую концентрацию для запуска кристаллизационных процессов в костном матриксе. Прямо взаимодействуя на остеобласты,  $1\alpha,25$ -дигидроксиколекальциферол повышает активность щелочной фосфатазы в этих клетках, способствуя минерализации костного матрикса.

## Клетки костной ткани

Остеогенные клетки происходят из мезенхимы, имеют веретеновидную форму и расположены в периосте и эндосте. При высоком  $pO_2$  остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, а при низком  $pO_2$  — в хондрогенные клетки.

### Остеобласты

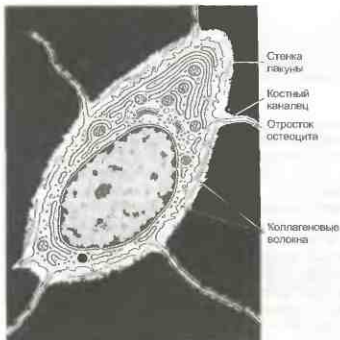
Остеобласты — неделящиеся отростчатые клетки, имеют кубическую, полигональную или цилиндрическую форму. Ядро расположено эксцентрично, цитоплазма резко базофильна. Остеобласты активно синтезируют и секретируют вещества костного матрикса. В связи с этим в остеобластах хорошо развиты гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи, присутствует множество секреторных гранул, содержащих проколлаген. Проколлаген секретируется практически через всю поверхность клетки, что даёт возможность остеобласту окружить себя матриксом со всех сторон. Периферическая часть цитоплазмы богата актиновыми микрофиламентами, в большом количестве присутствующими и в отростках. При помощи отростков остеобласты устанавливают контакты с соседними остеобластами и остеоцитами. Функционирование остеобластов в ходе образования и перестройки костной ткани контролируется фактором транскрипции *Cbfa1*.

### Остеоциты

Остеоциты (рис. 6-35, 6-36) — зрелые неделящиеся клетки, расположенные в костных полостях, или лакунах. В клетке присутствуют цистерны гранулярной эндоплазматической сети, свободные рибосомы, комплекс Гольджи, округлые митохондрии и лизосомы. По мере старения остеоцита содержание указанных оргanelл существенно снижается. Для примембранной цитоплазмы характерно наличие актиновых микрофиламентов и микротрубочек. Тонкие отростки остеоцитов расположены в канальцах, отходящих в разные стороны от костных полостей. Отростки соседних остеоцитов, соприкасающиеся боковыми поверхностями внутри канальца, формируют щелевые контакты. Совокупность сообщающихся между собой канальцев и лакун составляет лакунарно-канальцевую систему. Остеоциты поддерживают структурную целостность минерализованного матрикса, участвуют в регуляции обмена  $Ca^{2+}$  в организме. Эта функция остеоцитов находится под контролем со стороны  $Ca^{2+}$  плазмы крови и различных гормонов. Остеоциты могут секретировать веще-

Рис. 6-35. Остеоциты в костной trabecule. Переплетающиеся trabecule губчатой кости содержат остеоциты и окружены снаружи одним слоем остеобластов. Остеоциты расположены в лакунах. Отростки остеоцитов проходят в отходящих от лакун костных канальцах [92].





**Рис. 6-36.** Остеоцит. Тонкие длинные отростки проходят в костных каналцах. Между стенкой лакуны и поверхностью остеócита в составе неминерализованного матрикса (остеоида) расположены коллагеновые волокна [46].

ства для образования матрикса новой кости, но эта способность менее выражена, чем у остеобластов.

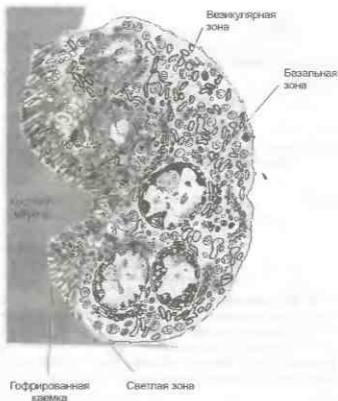
**Лакунарно-канальцевая система** заполнена тканевой жидкостью, через которую осуществляется обмен веществ между остеócитами и кровью. В каналцах постоянно циркулирует жидкость, что поддерживает диффузию метаболитов и обмен между лакунами и кровеносными сосудами надкостницы. По химическому составу лакунарно-канальцевая жидкость отличается от плазмы крови или жидкости в матриксе других тканей. Разделяющий плазму и лакунарно-канальцевую жидкость барьер называют костной мембраной. Барьер формируют остеобласты и остеócиты. Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  в лакунарно-канальцевой жидкости превышает критический уровень для спонтанного осаждения солей  $\text{Ca}^{2+}$ , что указывает на присутствие и важную роль различных ингибиторов осаждения, контролирующих процесс минерализации.

### Остеокласты

Остеокласты (рис. 6-37) — крупные многоядерные клетки. Предшественники остеокластов — моноциты. Остеокласты относят к системе мононуклеарных фагоцитов. Для дифференцировки остеокластов необходимы колоние-стимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и остеопротегерин лиганд (OPGL), продуцируемые ретикулярными клетками костного мозга и остеобластами. Фактор некроза опухоли (TNF) также способствует образованию остеокластов. Остеокласты имеют ацидофильную цитоплазму и расположены в области резорбции (разрушения) кости в лакунах *Хаушипа*. В активированном остеокласте различают гофрированную каёмку, светлую, везикулярную и базальную зоны. Остеокласт прикрепляется к резорбируемой поверхности кости за счёт формирования замыкающего кольца из подосом — временных выростов шп-



Рис. 6-37. Остеокласт. Многочисленные цитоплазматические выросты гофрированной каймки направлены к поверхности кости. Светлая зона окружает гофрированную каймку, плотно прилегая к костному матриксу. В везикулярной зоне расположены лизосомы. Ядра, митохондрии, цистерны гранулярной эндоплазматической сети и комплекс Гольджи сосредоточены в базальной зоне [74].

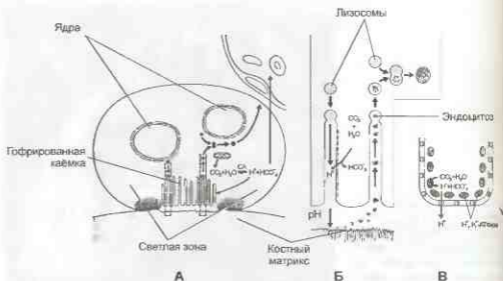


топлазмы светлой зоны, содержащих F-актин, винкулин, талин,  $\alpha$ -актинин. Кольцо из подосом исчезает после завершения резорбции и ухода остеокласта. Гофрированная каймка (рис. 6-38) — многочисленные цитоплазматические выросты, направленные к поверхности кости и достигающие её. Через мембрану выростов из остеокласта выделяется большое количество  $H^+$  и  $Cl^-$ , что создаёт и поддерживает в замкнутом пространстве лакуны кислую среду, оптимальную для растворения солей кальция костного матрикса. Образование  $H^+$  в цитоплазме клетки катализирует карбоангидраза II. Везикулярная зона содержит многочисленные лизосомы, ферменты которых (кислые гидролазы, коллагеназа, катепсин К) разрушают органическую часть костного матрикса. В базальной зоне присутствуют ядра, множество митохондрий, рибосомы и полирибосомы, элементы гранулярной эндоплазматической сети, выраженный комплекс Гольджи.

### Грубоволокнистая костная ткань

Между толстыми пучками беспорядочно расположенных коллагеновых волокон расположены удлинённые лакуны с длинными анастомозирующими каналами. Характерно большое количество протеогликанов и гликопротеинов и низкое содержание минеральных солей. В лакунах находятся остеониты, более многочисленные по сравнению с пластинчатой костной тканью. Такая незрелая кость присутствует у плода. У взрослого она сохраняется в местах





**Рис. 6-36.** Взаимодействие остеокласта с поверхностью минерализованного костного матрикса. Карбоангидраза II (CA II) катализирует образование  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ .  $\text{H}^+$  при помощи  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы активно выкачивается из клетки, что приводит к закислению замкнутого пространства лакуны. Гидролитические ферменты лизосом расщепляют фрагменты костного матрикса. **А** — остеокласт на поверхности кости; **Б** — часть гофрированной каёмки; **В** — часть клеточной мембраны остеокласта в области гофрированной каёмки [9].

прикрепления сухожилий к костям, вблизи черепных швов, в зубных альвеолах, в костном лабиринте внутреннего уха. Постнатально незрелая кость часто образуется при заживлении переломов и в быстрорастущих костных опухолях, возникающих из остеогенных клеток.

### Пластинчатая костная ткань

Зрелая (вторичная), или пластинчатая костная ткань образована костными пластинками. Пластинчатая костная ткань формирует губчатое и компактное вещество кости. Губчатое вещество — переплетающиеся костные трабекулы, полости между которыми заполнены костным мозгом. Трабекула состоит из костных пластинок и снаружи окружена одним слоем остеобластов. Трабекулы расположены соответственно направлению сил сжатия и растяжения. Губчатое вещество заполняет эпифизы длинных трубчатых костей и образует внутреннее содержимое коротких и плоских костей скелета. Основная масса компактного вещества состоит из остеонов. Компактное вещество образует диафизы длинных трубчатых костей и слоем различной толщины покрывает все остальные (короткие и плоские) кости скелета.

**Костная пластинка** — слой костного матрикса толщиной 3–7 мкм. Между соседними пластинками в лакунах расположены остециты, а в толще пластинки в костных каналах проходят их отростки. Коллагеновые волокна в пределах пластинки ориентированы упорядоченно и лежат под углом к волокнам соседней пластинки, что обеспечивает значительную прочность пластинчатой кости.

## Остеон

Остеон (рис. 6-39, см. также рис. 13 на вклейке), или *хаверсова* система — совокупность 4–20 концентрических костных пластинок. В центре остеона расположен *хаверсов* канал (канал остеона), заполненный рыхлой волокнистой соединительной тканью с кровеносными сосудами и нервными волокнами. *Фолькмана* каналы (рис. 6-41) связывают каналы остеонов между собой, а также с сосудами и нервами надкостницы. Снаружи остеон ограничен спайной линией (линия цементации), отделяющей его от фрагментов старых остеонов. В ходе образования остеона (рис. 6-40) находящиеся в непосредственной близости от сосуда *хаверсова* канала остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты. Снаружи располагается сформированный остеобластами слой остеоида. В дальнейшем остеонид минерализуется, и остеобласты, окруженные минерализованным костным матриксом, дифференцируются в остеоциты. Следующий концентрический слой возникает подобным же образом изнутри. По наружной поверхности остеоида на границе с минерализованным костным матриксом проходит фронт обызвествления, где начинается процесс отложения минеральных солей. Диаметр остеона (не более 0,4 мм) определяет расстояние, на которое эффективно диффундируют вещества к периферическим остеоцитам остеона по лакунарно-канальцевой системе из центрально расположенного кровеносного сосуда.

## Организация пластинчатой кости

В пластинчатой кости (рис. 6-41) упорядоченно расположены остеоциты, коллагеновые волокна, костные пластинки и кровеносные сосуды. Остеоциты лежат в лакунах между соседними пластинками. От лакун в толщу соседних



Рис. 6-39 Остеоны в компактной части трубчатой кости. Слой остеона компактного вещества трубчатой кости сформирован остеонами разных генераций, между которыми располагаются остатки старых остеонов в виде вставочных костных пластинок [92]



**Рис. 6-40.** Образование остеона. В центральной части на месте будущего канала остеона в составе рыхлой соединительной ткани проходят кровеносные сосуды. Эта центральная часть окружена слоем остеобластов, снаружи лежит слой остеоида. Следующий слой остеобластов и соответствующий ему слой остеоида образуется ближе к центру остеона и имеет меньший диаметр. Сначала обызвествляются периферические пластинки остеона, а затем и центральные. По мере обызвествления матрикса остеобласты дифференцируются в остеоциты [71].

пластинок отходят анастомозирующие костные каналы, содержащие отростки остеоцитов. Коллагеновые волокна в каждой пластинке проходят параллельно друг другу и под углом к волокнам соседних пластинок. В компактном веществе костные пластинки в основном образуют остеоны, ориентированные вдоль длинной оси трубчатой кости. Между остеонами находятся вставочные костные пластинки. Наружные (покрывающие кость) и внутренние (выстилающие полость кости) общие (генеральные) костные пластинки лежат параллельно друг другу. Кровеносные сосуды залегают в каналах остеонов.

## Надкостница

Периост покрывает снаружи всю кость, за исключением суставной поверхности. В периосте выделяют два слоя — наружный и внутренний. Толстый наружный слой — волокнистый, представлен плотной соединительной тканью и содержит коллагеновые волокна, немногочисленные фибробласты и кровеносные сосуды. Остеогенные клетки и остеобласты входят в состав внутреннего (остеогенного) слоя надкостницы. Пучки прорастающих коллагеновых волокон (волокна *Шарпеля*), заостряющиеся по направлению к кости и уходящие в её матрицу из надкостницы, обеспечивают прочное прикрепление внутреннего слоя к поверхности кости. Периост — источник остеогенных клеток для развития, роста и регенерации костной ткани.

**Эндост** — тонкая оболочка, покрывающая трабекулы в губчатом веществе, а также выстилающая кость (со стороны костного мозга) и *Хaversовы* каналы

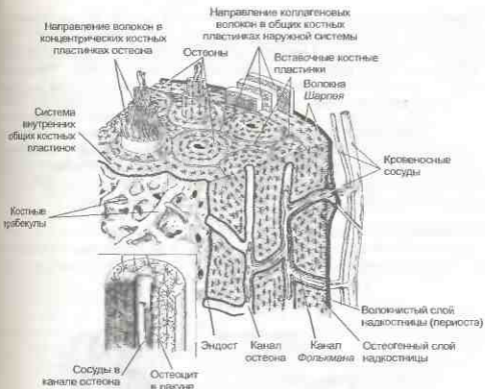


Рис 6-41. Компактная часть трубчатой кости. Под надкостницей расположена наружная система общих костных пластинок. Основной объем компактной части кости занимает слой остеона. Изнутри к слою остеонов прилегает внутренняя система общих костных пластинок. Слева на врезке — остеон [99].

компактного вещества. Иными словами, эндост присутствует на поверхности всех костных полостей. Эндост состоит из слоя неактивных плоских остеогенных клеток. В период роста и перестройки кости целостность эндоста часто нарушается остеокластами.

### Гистогенез костной ткани

Различают внутримембранный (прямой) и энхондральный (непрямой) остеогенез.

#### Внутримембранный остеогенез

Этим способом образуются плоские кости. В участках мезенхимы, содержащих капилляры, группы мезенхимных клеток формируют первичные центры окостенения. При этом клетки округляются: между отростками соседних клеток устанавливаются контакты. Далее мезенхимные клетки дифференцируются в остеобласты, начинающие вырабатывать остеоид. Остеоид минерализуется, и дифференцирующиеся остециты оказываются *замурованными* в лакунах минерализованного костного матрикса. Сформировавшаяся незрелая костная ткань существует в форме трабекулы. Отдельные трабекулы, образовавшиеся в

различных участках, растут и объединяются друг с другом. Анастомозирующая сеть костных трабекул формирует губчатое вещество. Наиболее толстые трабекулы (диаметром свыше 0,4 мм) содержат кровеносный сосуд, расположенный в центральном узком канале, выстланном остеогенными клетками. Поверхность трабекул покрывает слой остеобластов и остеогенных клеток. За счёт этого слоя происходит аппозиционный рост с образованием костных пластинок. Постепенно остеокласты разрушают первичную кость и она замещается зрелой пластинчатой. С утолщением трабекул и уменьшением полостей между ними, вплоть до их исчезновения, губчатое вещество может перестраиваться в компактное, состоящее из остеонов. Длина остеонов плоских костей довольно мала по сравнению с остеонами длинных трубчатых костей. В плоских костях губчатое вещество сохраняется в виде очень тонкого среднего слоя — *diploë*.

### Энхондральный остеогенез

Энхондральный (непрямой) остеогенез (рис. 6-42) происходит в состоянии из гиалинового хряща зачатке будущей кости (хрящевая модель), при этом

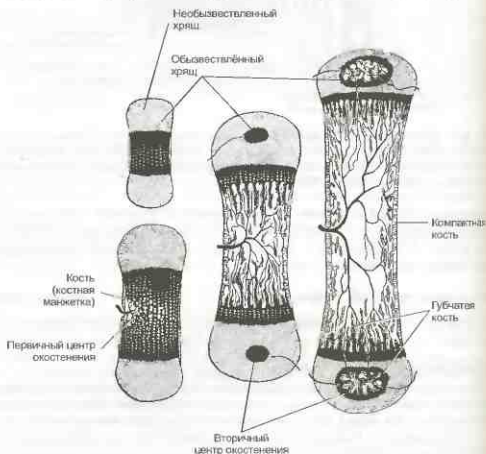


Рис. 6-42. Энхондральный остеогенез. Хрящ не превращается в кость, а замещается ею. С кровеносными сосудами в хрящевую модель проникают остеогенные клетки. Остеокласты разрушают минерализованный хрящевой матрикс, а остеобласты строят костную ткань.

хондроциты экспрессируют редкий тип X коллагена. В ходе этого процесса образуются длинные трубчатые кости. Морфогенетические белки кости (BMP) индуцируют энхондральный остеогенез. Выделяют два этапа в энхондральном остеогенезе: образование первичных, а затем вторичных центров окостенения.

### Центры окостенения

**Первичный (диафизарный) центр окостенения** образуется в ходе следующих событий: усиление кровоснабжения надхрящницы в хрящевой модели → повышение  $pO_2$  → коммитирование стволовой клетки скелетных тканей в остеогенном направлении → появление остеобластов → образование трубоволокнистой костной ткани (костная манжетка) в средней части диафиза путём внутримембранного остеогенеза. Параллельно в центральной части хрящевой модели происходят гипертрофия хондроцитов, их дегенерация, обызвествление матрикса, слияние лакун хрящевых клеток и образование полостей. Остеокласты костной манжетки резорбируют первичную костную ткань, что приводит к образованию путей, по которым кровеносные сосуды, остеогенные и другие клетки мезенхимного происхождения проникают из надкостницы в образованные при гибеши хряща полости. Дифференцировка проникших в центр хрящевой модели остеогенных клеток приводит к образованию костной ткани. В диафизе первичная костная ткань замещается компактным веществом. Костномозговая полость формируется в результате активной резорбции остеокластами комплекса «кальцинированный хрящ — кальцинированная кость». Образованная ранее костная манжетка утолщается и растёт по направлению к эпифизам.

**Вторичный (эпифизарный) центр окостенения.** В эпифизах окостенение протекает аналогично формированию диафизарного центра окостенения, но на месте первичной костной ткани образуется губчатое вещество. Когда новообразованная костная ткань заполнит весь эпифиз, хрящевая ткань остаётся в виде узких полосок только на поверхности эпифиза (суставной хрящ), а также между эпифизом и диафизом (метафизом) в виде эпифизарной хрящевой пластинки. Нарушения энхондрального остеогенеза наблюдаются при хондродистрофиях и прогрессирующей, костеобразующей фибродисплазии.

### Рост трубчатых костей

В удлинении диафиза трубчатых костей участвует эпифизарная пластинка, представленная гиалиновым хрящом (рис. 6-43, см также рис. 14 на вклейке). Она существует до тех пор, пока полностью не завершится постнатальный рост кости в длину, после чего замещается костной тканью.

### Эпифизарная пластинка

Эпифизарная пластинка состоит из четырёх зон — резервной (покоящегося хряща); размножения (пролиферирующего молодого хряща); гипертрофии клеток и созревания хряща; кальцификации хряща и окостенения.

Резервная зона покоящегося хряща расположена в эпифизарной части пластинки. Она состоит из гиалинового хряща, содержащего небольшие хаотично рассеянные хондроциты. Эта зона не участвует в росте эпифизарной пластинки, а служит для фиксации пластинки к эпифизу.



**Рис. 6-43.** Эпифизарная пластинка. Эпифизарная часть пластинки образована зоной покоящегося хряща. Она представлена типичным гиалиновым хрящом. В зоне размножения присутствуют многочисленные делящиеся хондроциты. Вышедшие из митоза крупные вакуолизованные хондроциты образуют зону гипертрофии и созревания хряща. Минерализация хряща и гибель хондроцитов происходят в зоне кальцификации хряща. В зоне скостенения на месте обызвествлённого хряща формируется костная ткань.

**Зона размножения.** В этой зоне находится многочисленных делящихся хондроциты. Эти мелкие клетки, укладываясь друг на друга, формируют изогенные группы в виде колонок, расположенных перпендикулярно к плоскости пластинки.

**Зона гипертрофии клеток и созревания хряща.** Здесь расположены вышедшие из зоны размножения и также сгруппированные в колонки крупные вакуолизованные клетки, прекратившие митозы. Наиболее зрелые из них, ещё более увеличиваясь в размерах, смещаются ближе к диафизу. По мере обызвествления хряща третья зона переходит в четвёртую.

**Зона кальцификации хряща,** граничащая с диафизом, — очень тонкая; её толщина соответствует диаметру одной—трёх клеток. В этой зоне происходит минерализация хрящевого матрикса и гибель хондроцитов. В формирующиеся полости обызвествлённого хрящевого матрикса со стороны диафиза прорастают кровеносные сосуды с сопровождающими их остеогенными клетками. На месте обызвествлённого хряща формируется костная ткань. Тут же появляются остеокласты, разрушающие комплекс «кальцинированный хрящ—кальцинированная кость».

### Суставной хрящ

В постнатальном периоде суставной хрящ длинных трубчатых костей продолжает свой рост (за счёт пролиферации хондроцитов поверхностных слоёв) до момента достижения эпифизами дефинитивных размеров. Таким образом, суставной хрящ обеспечивает рост эпифиза кости так же, как эпифизарная пластинка обеспечивает рост диафиза кости в длину. В коротких костях, не

имеющих эпифизарных пластинок, именно суставной хрящ обеспечивает рост кости в длину в целом.

### Рост трубчатых костей в ширину

Рост трубчатых костей в ширину происходит благодаря образованию новых слоёв костной ткани (образующихся путём аппозиционного роста) остеогенными клетками надкостницы. При этом из вновь образованной кости формируются *Хaversovy* системы. С внутренней стороны кости резорбируется остеокластами. В итоге стенка диафиза не утолщается, тогда как костномозговая полость увеличивается. По мере завершения роста кости под надкостницей формируются наружные генеральные пластинки (также по аппозиционному механизму).

### Перестройка костной ткани

В костной ткани одновременно и постоянно протекают процессы резорбции старой кости и формирования новой (рис. 6-44). Кость — динамичная структура с постоянно изменяющейся формой и внутренней организацией. Участки кости, испытывающие сжатие, подвергаются резорбции. Напротив, в области приложения тянущих усилий образуется новая костная ткань. Полагают, что остеобласты и остециты чувствительны к пьезоэлектрическим токам, возникающим при деформации кости. Это обстоятельство влияет на интенсивность остеогенеза, а гуморальные факторы контролируют активность остеокластов. В итоге происходит перестройка костной ткани, адаптирующая кость к механическим нагрузкам.

### Губчатое вещество кости

У взрослого человека около 4% поверхности губчатого вещества кости вовлечено в процесс активной резорбции. в то же время 10–15% её поверхности покрыто остеондом.

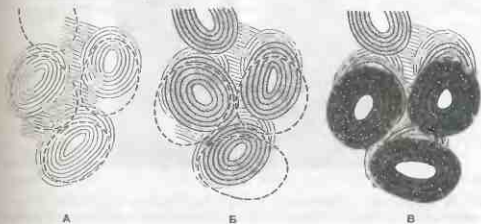


Рис. 6-44. Перестройка пластинчатой костной ткани. Показаны три последовательные генерации остеонов (А–В). Новые остеоны возникают на месте старых. Между остеонами новой генерации видны остатки концентрических костных пластинок старых остеонов, образующие вставочные костные пластинки [42]



### Остеоны компактного вещества

Остеоны компактного вещества кости не сохраняются в течение всей жизни, а подвержены постоянной резорбции. Их фрагменты всегда присутствуют между сформированными остеонами пластинчатой кости в виде вставочных костных пластинок. В ходе резорбции остеонов образуются полости удлиненной цилиндрической формы, выстланные остеогенными клетками. В этих полостях формируются новые остеоны (рис. 6-45).

### Сращение переломов

В области перелома повреждены ткани, нарушено кровоснабжение, и остециты в прилегающих участках остеонов гибнут. Отмирающая кость подвергается активной резорбции. Между концами отломков формируется новая ткань — костная мозоль (рис. 6-46). Костная мозоль возникает в результате интенсивного размножения остеогенных клеток надкостницы. Часть этих клеток дифференцируется в остеобласты, образующие новые костные трабекулы, прочно прикрепляющиеся к матриксу отломка. Скорость размножения остеогенных клеток в наружной части костной мозоли превышает темпы роста кровеносных сосудов, что и определяет появление хондробластов и образование гиалинового хряща. В дальнейшем (по мере обызвествления) хрящ замещается незрелой грубоволокнистой костной тканью, на месте которой формируется губчатое вещество. После этого костная мозоль перестраивается: губчатое

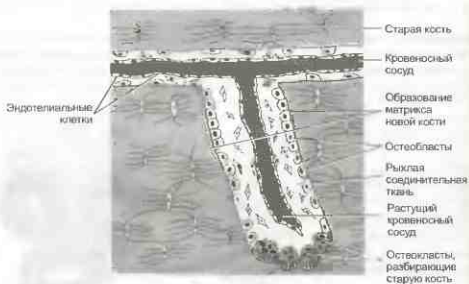


Рис. 6-45. Формирование нового остеона. Остеокласты разрушают старую кость, продвигая со скоростью 50 мкм в сутки. В образованный туннель проникают остеобласты и располагаются вдоль его стенок, вырабатывая вещества остеоида, откладывающегося изнутри от остеобластов. За сутки формируется слой остеоида толщиной 1–2 мкм. По мере обызвествления остеоида образуется концентрическая костная пластинка. Подобные пластинки заполняют всё пространство туннеля вплоть до кровеносного сосуда в его центральной части. Так в организме человека происходит замена от 5 до 10% пластинчатой кости в год [9].

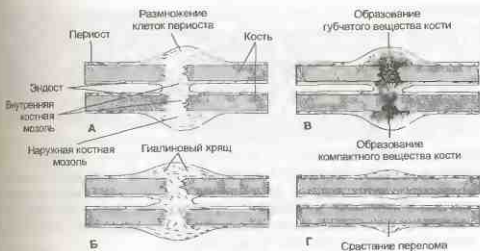


Рис. 6-46. Срастание перелома. Образование костной мозоли путём размножения клеток преимущественно остеогенного слоя надкостницы (А). Появление гиалинового хряща в наружной части костной мозоли и постепенное распространение хряща по всему её объёму (Б). Замещение хряща костью (В). При этом сначала образуется губчатое вещество, позднее перестраивающееся в компактное (Г) [39].

вещество между отломками преобразуется в компактное, и восстанавливается первоначальная конфигурация кости.

### Гормональная регуляция

Обмен кальция и косвенно — фосфатов в организме регулируют главным образом три гормона: гормон паращитовидной железы (ПТГ), кальцитонин и кальцитриол. Примерно 85% фосфатов содержится в костях. Фосфат обнаруживается также во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях. Фосфор плазмы в основном существует в виде неорганического фосфата; значительная его часть находится в свободном состоянии. Гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  поддерживается равновесием между поступлением кальция в кровь через ЖКТ и из костной ткани и выведением кальция из крови в мочу и ЖКТ. Глюкокортикоиды ухудшают всасывание  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике. Транспорт кальция в пределах ЖКТ в значительной мере определяет кальцитриол. Паратиреоидный гормон (ПТГ) повышает содержание кальция в крови за счёт увеличения высвобождения кальция из костей, снижения экскреции кальция почками и стимуляции почками перехода витамина D в кальцитриол. Кальцитонин — антагонист ПТГ — пептидный гормон, синтезируемый С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин снижает уровень кальция в крови за счёт ингибирования резорбции костей остеокластами. При недостатке эстрогенов развивается остеопороз.

### Регуляция роста

Синтез макромолекул костного матрикса стимулируют соматомедины, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТGF $\beta$ ), полипептидные факторы роста из кости. Витамины А и С имеют важное значение для роста костей. Соматомедины

стимулируют анаболические процессы в скелетных тканях (синтез ДНК, РНК, белка, включая протеогликаны), а также сульфатирование гликозаминогликанов. Активность соматомединов определяет гормон роста (соматотропин). Витамин С необходим для образования коллагена. При дефиците этого витамина замедляются рост костей и заживление переломов. Витамин А поддерживает образование и рост кости. Недостаток витамина тормозит остеогенез и рост костей. Избыток витамина А вызывает зарастание эпифизарных хрящевых пластинок и замедление роста кости в длину.

### Регуляция минерализации

Кальцитриол, необходимый для всасывания  $\text{Ca}^{2+}$  в тонкой кишке, поддерживает процесс минерализации. Кальцитриол стимулирует минерализацию на уровне транскрипции, усиливая экспрессию остеокальцина. Дефицит витамина  $\text{D}_3$  приводит к нарушению минерализации кости, что и наблюдается при рахите у детей и остеомалиции у взрослых.

### Регуляция резорбции

Резорбцию кости усиливают ПТГ, ИЛ1, трансформирующий фактор роста  $\alpha$  ( $\text{TGF}\alpha$ ), простагландины. Резорбцию кости поддерживают йодсодержащие гормоны щитовидной железы. Усиление резорбции под действием ПТГ не связано с прямым влиянием этого гормона на остеокласты, т.к. эти клетки не имеют рецепторов ПТГ. Активирующее влияние гормона (а также ИЛ1) на остеокласты осуществляется опосредованно — через остеобласты и клетки стромы костного мозга: и в тех, и в других ПТГ стимулирует образование остеокластогенного фактора — лиганда остеопротегерина. Резорбцию кости и активность остеокластов подавляют кальцитонин (через рецепторы в плазмолемме остеокластов) и  $\gamma$ -ИФН. Эстрогены ингибируют выработку ретикулярными клетками костного мозга колонienstимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), необходимого для образования остеокластов, что тормозит резорбцию.

### *Rachit*

Рахит характеризуется костными нарушениями, вызванными недостаточной минерализацией остеоида (формирующийся межклеточный матрикс кости). Не полностью минерализованная костная ткань дефектна, при росте перестраивающаяся кость изгибается и скручивается. Варианты рахита связаны с недостаточностью витамина D в результате сниженного его поступления и всасывания или дефектов метаболизма, либо вследствие недостаточного количества кальция и фосфатов для минерализации костей.

**Алиментарный рахит.** Недостаточное поступление витамина D приводит к пониженному всасыванию кальция в кишечнике. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ, вызывающего повышенное вымывание кальция из костей и уменьшенную реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах.

**Витамин D-зависимый рахит** обусловлен недостаточностью  $1\alpha$ -гидроксилазы, превращающей кальцидиол в кальцитриол.

### Соединения костей

Различают непрерывные и прерывистые соединения костей.

## Непрерывные соединения

**Синдесмоз** — непрерывное соединение костей при помощи плотной соединительной ткани (соединительнотканная мембрана между лучевой и локтевой костями, швы между костями черепа). **Синхондроз** — непрерывное соединение посредством хряща — широко распространён в скелете детей и подростков (соединяет диафиз длинных костей с эпифизом, крестцовые позвонки между собой и т.д.); с возрастом хрящ заменяется костной тканью. У взрослого человека синхондрозы сохраняются в соединениях костей черепа, в грудине (между рукояткой и мечевидным отростком). Симфизы образованы волокнистым хрящом и имеют полость внутри хрящевой пластинки (межпозвоноковый симфиз, симфиз рукоятки грудины, лобковый симфиз). **Синостоз** — непрерывное соединение костей посредством костной ткани (например, соединение тазовых костей).

## Суставы

Прерывные соединения (суставы, или диартрозы). В прерывных соединениях костей суставной хрящ покрывает суставные поверхности. Суставная капсула окружает сустав. В коленном суставе присутствует хрящевой мениск. Полость сустава заполнена синовиальной жидкостью.

**Суставной хрящ** представлен гиалиновой хрящевой тканью, не имеет надкостницы, поэтому этот хрящ не способен к регенерации. Суставной хрящ состоит из трёх нечётко разграниченных зон — наружной, средней и внутренней. В наружной зоне мелкие одиночные хондроциты уплощены. В средней зоне продольные ряды клеток расположены цепочками, лежащими перпендикулярно суставной поверхности. Обе зоны представляют собой типичный гиалиновый хрящ. Внутренняя зона представлена кальцинированным хрящом, содержащим мелкие хондроциты. Кость примыкает к внутренней зоне, формируя костную пластинку, поддерживающую суставной хрящ. В области контакта с внутренней зоной суставного хряща кость представляет собой смесь компактной и губчатой костной ткани: здесь же присутствуют каналы (типа *Хаверсовых*), содержащие остеогенные клетки и кровеносные сосуды. В суставном хряще коллагеновые волокна расположены своеобразно — в виде го- тических арок, что способствует перераспределению давления, оказываемого на суставную поверхность. Суставной хрящ не содержит капилляров, и большинство его клеток получает питание из синовиальной жидкости.

**Суставная капсула** состоит из двух слоёв: внутреннего (синовиального) и наружного (фиброзного), переходящего в волокнистый слой надкостницы. Фиброзный слой — плотная волокнистая соединительная ткань. Образующие пластм коллагеновые и эластические волокна ориентированы вдоль длинной оси диартроза и соединяют надкостницу одной кости с надкостницей другой. Слой без резкой границы переходит во внутренний (синовиальный) слой. Он образован специализированной соединительной тканью, выстилающей полость сустава. Здесь присутствуют многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна, множество тучных клеток. Содержит коллагеновые и в ряде суставов эластические волокна, а также клетки двух типов. Антигенпредставляющие клетки относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, они интенсивно фагоцитируют, имеют хорошо развитый комплекс *Гольджи*, мно-

го лизосом, редкие цистерны гладкой эндоплазматической сети. Синовиальные фибробластоподобные клетки кубической формы имеют хорошо развитую гладкую эндоплазматическую сеть. Разделённые немногими коллагеновыми волокнами, эти клетки образуют почти сплошной слой. Повреждённый синовиальный слой быстро и полностью восстанавливается.

**Синовиальная жидкость** — прозрачный и вязкий диализат плазмы, в высокой концентрации содержащий сильно полимеризованную гиалуроновую кислоту, продуцируемую клетками синовиального слоя.

Мышечная ткань осуществляет двигательные функции организма. Во всех сократительных элементах мышечных тканей (поперечнополосатое скелетное мышечное волокно, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки [ГМК]), а также в неммышечных контрактильных клетках (миоэпителиальные клетки, миофибробласты и др.) функционирует актомиозиновый хемомеханический преобразователь. У части гистологических элементов мышечной ткани в СМ видны сократительные единицы — саркомеры. Это обстоятельство позволяет различать два типа мышечных тканей. Один из них — поперечнополосатая (скелетная и сердечная) и второй — гладкая. Сократительную функцию скелетной мышечной ткани (произвольная мускулатура) контролирует нервная система (соматическая двигательная иннервация). Непроизвольные мышцы (сердечная и гладкая) имеют вегетативную двигательную иннервацию, а также развитую систему гуморального контроля их сократительной активности. Для ГМК характерна выраженная физиологическая и репаративная регенерация. В составе же скелетных мышечных волокон присутствуют стволовые клетки (клетки-сателлиты), поэтому скелетная мышечная ткань потенциально способна к регенерации. Кардиомиоциты находятся в фазе  $G_0$  клеточного цикла, а стволовые клетки в сердечной мышечной ткани отсутствуют; по этой причине регенерация кардиомиоцитов невозможна.

### СКЕЛЕТНАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

У человека более 600 скелетных мышц (около 40% массы тела). Скелетная мышечная ткань обеспечивает осознанные и осознаваемые произвольные движения тела и его частей. Основные гистологические элементы: скелетные мышечные волокна (функция сокращения), клетки-сателлиты (камбиальный резерв).

## РАЗВИТИЕ

Источник развития скелетной мышечной ткани — миотомы, откуда выселяются и мигрируют в места закладки конкретных мышц самые ранние клетки миогенного клеточного типа. Миогенный клеточный тип в эмбриогенезе последовательно складывается из следующих гистологических элементов: клетки миотома (миграция) → миобласты митотические (пролиферация) → миобласты постмитотические (слияние) → мышечные трубочки (синтез сократительных белков, формирование саркомеров) → мышечные волокна (функция сокращения). В области закладки мышц уже присутствуют клетки мезенхимы — источник соединительнотканых структур мышцы, сюда прорастают кровеносные капилляры, а позднее (при образовании мышечных трубочек) — аксоны двигательных и чувствительных нейронов.

### Клетки миотомов

Выселяющиеся из сомитов клетки уже детерминированы в направлении образования миогенных элементов. Репрессор миогенеза MyoR блокирует миогенез в пролиферирующих клетках. Дифференцировка миобластов контролируется мышечно-специфическими факторами транскрипции (в т.ч. MyoD и Myf5), активирующими мышечные гены.

Дефекты миграции и дифференцировки клеток миотома. Клетки-предшественницы мышц конечностей выселяются из миотомов и образуют скопления на дорсальной и вентральной поверхностях зачатков конечностей. Миграция клеток миотома контролируется генами, содержащими гомеобокс (*Pax3*, *Mef*). При мутации этих генов блокируется миграция клеток в зачатки конечностей. Инактивация генов *MyoD* и *Myf5* блокирует дифференцировку клеток миотома в миобласты.

### Миобласты

Митотические миобласты ( $G_1$ -миобласты) последовательно проходят ряд завершающихся митозами клеточных циклов (*пролиферативные* митозы). На этой стадии часть  $G_1$ -миобластов обособляется в виде клеток-сателлитов.

Постмитотические миобласты ( $G_0$ -миобласты) — клетки, необратимо вышедшие из клеточного цикла и уже начавшие синтез сократительных белков.  $G_0$ -миобласты сливаются и образуют симпласты — миотубы.

### Мышечная трубочка

После ряда митотических делений миобласты приобретают вытянутую форму, выстраиваются в параллельные цепи и начинают сливаться, образуя мышечные трубочки (миотубы). В мышечных трубочках начинается сборка миофибрилл — сократительных структур с характерной поперечной исчерченностью. Перемещение ядер симпласта на периферию завершает формирование поперечнополосатого мышечного волокна. Окончательная дифференцировка мышечной трубочки происходит после наступления её иннервации. Мышечное волокно — заключительная стадия миогенеза скелетной мышцы.

### Клетки-сателлиты

$G_1$ -миобласты, расположены между базальной мембраной и плазмолеммой мышечных волокон. Ядра этих клеток составляют 10% суммарного количества

зер мышечного волокна. Клетки-сателлиты — камбиальный резерв мышечной ткани скелетного типа. Они обеспечивают рост мышечных волокон в длину и сохраняют способность к миогенной дифференцировке в течение всей жизни. Клетки-сателлиты участвуют в репаративной регенерации скелетной мышечной ткани, в ходе которой наблюдается повторение событий эмбрионального миогенеза.

## СКЕЛЕТНОЕ МЫШЕЧНОЕ ВОЛОКНО

Структурно-функциональная единица скелетной мышцы — симпласт — скелетное мышечное волокно (рис. 7-1, см. также рис. 15 на вклейке), имеет форму протяжённого цилиндра с заострёнными концами. Этот цилиндр достигает в длину 40 мм при диаметре до 0,1 мм. Термином «оболочка волокна» (сарколемма) обозначают две структуры: плазмолемму симпласта и его базальную мембрану. В стабилизации сарколеммы и её защите от избыточного напряжения, возникающего при сокращении мышечного волокна, участвует дистрофин-дистроглин-

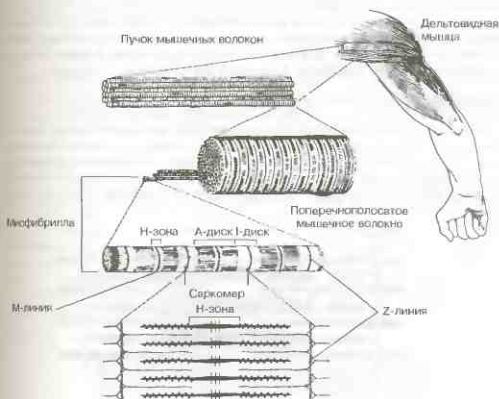


Рис. 7-1. Скелетная мышца состоит из поперечнополосатых мышечных волокон. Значительный объем волокон занимают миофибриллы. Расположение светлых и темных дисков в параллельных миофибриллах совпадает, что приводит к появлению поперечной исчерченности. Структурная единица миофибрилл — саркомер, сформированный из толстых и тонких нитей [42]



кановый комплекс. Между плазмолеммой и базальной мембраной расположены клетки-сателлиты с овальными ядрами. Палочковидные ядра мышечного волокна лежат в миоплазме (саркоплазме) под плазмолеммой. В саркоплазме расположены миофибриллы, саркоплазматическая сеть, митохондрии, включения (гранулы гликогена). От поверхности мышечного волокна к расширенным участкам саркоплазматического ретикулума направляются впячивания сарколеммы — поперечные трубочки (Т-трубочки). Рыхлая волокнистая соединительная ткань между отдельными мышечными волокнами (эндомизий) содержит кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна. Группы мышечных волокон и окружающая их в виде чехла волокнистая соединительная ткань (перимизий) формируют пучки. Их совокупность образует мышцу, плотный соединительнотканый чехол которой именуют эпимизием.

### Миофибриллы

Поперечная исчерченность скелетного мышечного волокна определяется регулярным чередованием в миофибриллах различно преломляющих поляризованный свет участков (дисков) — изотропных и анизотропных: светлые (*Isotropic*, I-диски) и тёмные (*Anisotropic*, A-диски) диски. Разное светопреломление дисков определяется упорядоченным расположением по длине саркомера тонких и толстых нитей; толстые нити находятся только в тёмных дисках, светлые диски не содержат толстых нитей. Каждый светлый диск пересекает Z-линия. Участки миофибриллы между соседними Z-линиями определяют как саркомер.

### Саркомер

Саркомер — структурно-функциональная единица миофибриллы, находящаяся между соседними Z-линиями (рис. 7-2). Саркомер образуют расположенные параллельно друг другу тонкие (актиновые) и толстые (миозиновые) нити. I-диск содержит только тонкие нити. В середине I-диска проходит Z-линия. Один конец тонкой нити прикреплен к Z-линии, а другой конец

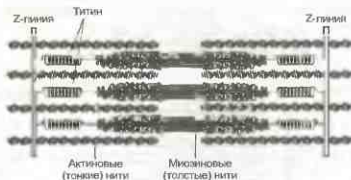


Рис. 7-2. Саркомер содержит один A-диск (тёмный) и две половины I-диска (светлого). Толстые миозиновые нити занимают центральную часть саркомера. Титин связывает свободные концы миозиновых нитей с Z-линией. Тонкие актиновые нити одним концом прикреплены к Z-линии, а другим направляются к середине саркомера и частично входят между толстыми нитями.

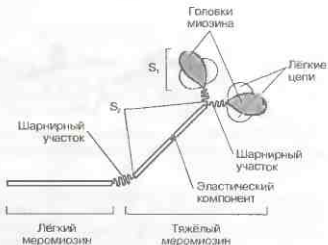


Рис 7-3 Молекула миозина. Лёгкий меромиозин обеспечивает агрегацию молекул миозина, тяжёлый меромиозин имеет связывающие актин участки и обладает активностью АТФазы [41].

направлен к середине саркомера. Толстые нити занимают центральную часть саркомера — А-диск. Тонкие нити частично входят между толстыми. Содержащий только толстые нити участок саркомера — Н-зона. В середине Н-зоны проходит М-линия. I-диск входит в состав двух саркомеров. Следовательно, каждый саркомер содержит один А-диск (тёмный) и две половины I-диска (светлого), формула саркомера —  $\frac{1}{2} I + A + \frac{1}{2} I$ .

### Толстая нить

Каждая миозиновая нить состоит из 300–400 молекул миозина и С-белка. Половина молекул миозина обращена головками к одному концу нити, а вторая половина — к другому. Гигантский белок титин связывает свободные концы толстых нитей с Z-линией.

Миозин (рис. 7-3). В молекуле миозина различают тяжёлый и лёгкий меромиозин. Тяжёлый меромиозин имеет два субфрагмента (S). S<sub>1</sub> содержит глобулярные головки миозина, S<sub>2</sub> — эластический компонент, допускающий отклонение S<sub>1</sub> на расстояние до 55 нм. Концевую часть хвостовой нити миозина длиной 100 нм образует лёгкий меромиозин. Миозин имеет два шарнирных участка, позволяющих молекуле изменять конформацию. Один шарнирный участок находится в области соединения тяжёлого и лёгкого меромиозинов, другой — в области шейки молекулы миозина (S<sub>1</sub>—S<sub>2</sub> соединение). Лёгкий меромиозин лежит в толще толстой нити, тогда как тяжёлый меромиозин (благодаря шарнирным участкам) выступает на её поверхность (рис. 7-4).



Рис 7-4. Толстая нить. Молекулы миозина способны к самосборке и формируют веретенообразный агрегат диаметром 15 нм и длиной 1,5 мкм. Фибриллярные хвосты молекул образуют стержень толстой нити, головки миозина расположены спиралями и выступают над поверхностью толстой нити.



Рис. 7-5. Тонкая нить — две спирально скрученные нити F-актина. В канавках спирали цепочки залегают двойная спираль тропомиеозина, вдоль которой располагаются молекулы тропонина [39].

**Титин** — наибольших размеров полипептид (из известных) с  $M_r$  3000 кД, работает наподобие молекулярной пружины, обеспечивая структурную целостность миофибриллы во время сокращения. Один конец молекулы проникает в Z-линию и через  $\alpha$ -актинин связывается с молекулой титина соседнего саркомера, другой конец приближается к M-линии и при помощи миомезина (M-белок) прикрепляется к свободному концу молекулы титина второй половины саркомера. В I-диске титин ассоциирован с тонкими нитями, а в A-диске этот белок связывается с толстыми нитями. Контактируя в области Z-линии и M-линии, молекулы титина образуют непрерывную цепь.

**C-белок** стабилизирует структуру миозиновых нитей. Влияя на агрегацию молекул миозина, обеспечивает одинаковый диаметр и стандартную длину толстых нитей.

### Тонкая нить

Тонкая нить состоит из актина, тропомиеозина и тропонинов (рис. 7-5).

**Актин.** Молекулы глобулярного актина (G-актин) полимеризуются и образуют фибриллярный актин (F-актин). В состав тонкой нити входят две спирально закрученные цепочки F-актина.

**Тропомиеозин** состоит из двух полипептидных цепей и имеет конфигурацию двойной спирали. Полярные молекулы тропомиеозина длиной 40 нм укладываются «конец в конец» в желобке между двумя спирально закрученными цепочками F-актина. Известно несколько генов, кодирующих мышечные и немускульные изоформы тропомиеозина; мутация гена тропомиеозина-3 приводит к развитию немалиновой миопатии.

**Тропонин (Тп)** — комплекс, образованный тремя глобулярными СЕ: ТпТ, ТпИ, ТпС. ТпТ имеет участки для связи с тропомиеозином. ТпС —  $Ca^{2+}$ -связывающий белок. ТпИ препятствует взаимодействию актина с миозином. Тропониновый комплекс прикреплен к молекулам тропомиеозина с интервалами 40 нм.

**Небулин** — фибриллярный белок, ассоциированный с тонкими нитями. Небулин проходит от Z-линии до свободного конца тонких нитей и контролирует их длину.

$\alpha$ -Актинин, десмин и виментин входят в состав Z-линии.

### Саркоплазматическая сеть

Каждая миофибрилла окружена регулярно повторяющимися элементами саркоплазматического ретикулума — анастомозирующими мембранными трубочками, заканчивающимися терминальными цистернами (рис. 7-6). На тр

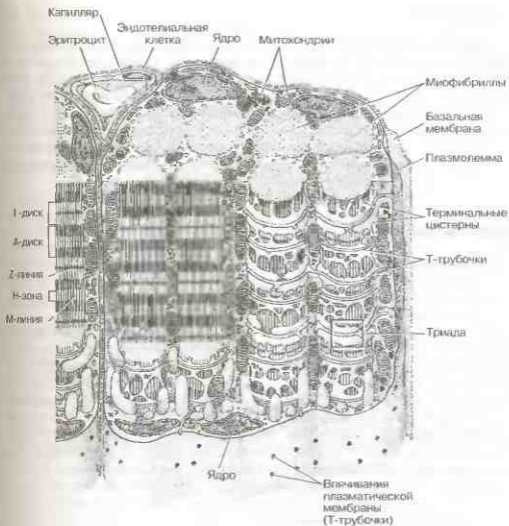


Рис 7-6. Фрагмент скелетного мышечного волокна. Цистерны саркоплазматического ретикулума окружают каждую миофибриллу. Т-трубочки подходят к миофибриллам на уровне границ между темными и светлыми дисками и вместе с терминальными цистернами саркоплазматического ретикулума образуют триады. Между миофибриллами залегают митохондрии [36].

ище между темным и светлым дисками две смежные терминальные цистерны контактируют с Т-трубочками, образуя так называемые триады. Саркоплазматический ретикулум — модифицированная гладкая эндоплазматическая сеть, выполняющая функцию *депо кальция*.  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок кальсеквестрин находится внутри саркоплазматической сети.  $\text{Ca}^{2+}$  через кальциевые каналы, связанные с рецепторами рианодина, выбрасывается из депо в саркоплазму в момент сокращения мышечного волокна.  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортрующие АТФазы саркоплазматического ретикулума *откачивают*  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазмы при расслаблении мышечного волокна.

## Т-трубочки

Сарколемма мышечного волокна образует множество узких впячиваний — поперечных трубочек (Т-трубочки). Они проникают внутрь мышечного волокна и, залегая между двумя терминальными цистернами саркоплазматического ретикулума, формируют триады. В триадах дигидропиридиновые рецепторы Т-трубочек регистрируют изменения мембранного потенциала и активируют риаодиновые рецепторы саркоплазматической сети с последующим высвобождением  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума в саркоплазму. Мутации генов этих рецепторов приводят к развитию семейного периодического паралича и болезни центрального стержня.

## ИННЕРВАЦИЯ

Мотонейроны направляют свои аксоны в места закладки скелетных мышц приблизительно в то время, когда появляются мышечные трубочки. В месте вхождения аксонов в формирующуюся мышцу образуются первые неспециализированные нервно-мышечные контакты. Холинорецепторы, диффузно распределённые в мембране мышечной трубочки, концентрируются в области будущего синапса. Несколько аксонов подрастают к месту первого контакта (полинейронная иннервация), однако только один наиболее активный аксон сформировывает дефинитивный нервно-мышечный синапс. Двигательная соматическая иннервация скелетных мышц (мышечных волокон) осуществляется  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейронами передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов, а чувствительная соматическая — псевдоуниполярными нейронами чувствительных спинномозговых узлов и нейронами чувствительных ядер черепных нервов. Вегетативная иннервация мышечных волокон не обнаружена, но ГМК стенки кровеносных сосудов скелетных мышц имеют симпатическую адренергическую иннервацию. Чувствительные рецепторы скелетной мышцы — мышечные веретёна.

### Двигательная иннервация

В скелетных мышцах различают два типа мышечных волокон: экстрафузальные и интрафузальные. Каждое экстрафузальное мышечное волокно имеет прямую двигательную иннервацию — нервно-мышечный синапс, образованный терминальным ветвлением аксона  $\alpha$ -мотонейрона и специализированным участком плазмолеммы мышечного волокна (концевая пластинка, постсинаптическая мембрана). Интрафузальные мышечные волокна образуют нервно-мышечные синапсы с эфферентными волокнами  $\gamma$ -мотонейронов.

**Нейромоторная (двигательная) единица** включает один мотонейрон и группу иннервируемых им экстрафузальных мышечных волокон. Количество и размеры двигательных единиц в различных мышцах значительно варьируют. Поскольку при сокращении фазные мышечные волокна подчиняются закону *«или ничего»*, то сила, развиваемая мышцей, зависит от количества активируемых (т.е. участвующих в сокращении мышечных волокон) двигательных еди-

нии. Каждая нейромоторная единица образована только быстросокращающимися или только медленносокращающимися мышечными волокнами.

**Полинейронная иннервация.** когда каждое мышечное волокно иннервируется несколькими мотонейронами, наблюдается в пренатальном периоде. В постнатальном периоде фазное мышечное волокно иннервируется только одним мотонейроном, в то же время тонические мышечные волокна, например наружных глазных мышц, получают полинейронную иннервацию.

## СОКРАЩЕНИЕ И РАССЛАБЛЕНИЕ

Сокращение мышечного волокна происходит при поступлении по аксонам двигательных нейронов к нервно-мышечным синапсам возбуждения в виде нервных импульсов (потенциалы действия нервных волокон). Это не прямое сокращение, оно опосредовано нервно-мышечной синаптической передачей. Прямое же сокращение (например, мышечные подёргивания, или фибрилляции) — всегда патология. Сокращение мышечного волокна происходит при взаимодействии тонких и толстых нитей.

### Связывание $\text{Ca}^{2+}$ тонкими нитями

В покое взаимодействие тонких и толстых нитей невозможно, т.к. миозинсвязывающие участки молекул актина заблокированы тропомиозином. При высокой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  эти ионы связываются с ТnC и вызывают конформационные изменения тропомиозина, приводящие к разблокированию миозинсвязывающих участков молекул актина (рис. 7-7). Головки миозина присоединяются к тонкой нити и изменяют свою конформацию, создавая тянущее усилие — тонкие нити начинают скользить между толстыми.



Рис. 7-7.  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый механизм регуляции взаимодействия актина с миозином. В покое миозинсвязывающие участки тонкой нити заняты тропомиозином. При сокращении ионы  $\text{Ca}^{2+}$  связываются с ТnC, в тропомиозин открывает миозинсвязывающие участки. Головки миозина присоединяются к тонкой нити и вызывают её смещение относительно толстой нити [39]

### Модель скользящих нитей

Модель скользящих нитей была предложена *Хью Хаксли*. Скольжение тонких нитей относительно толстых обеспечивает чередование рабочих циклов. Каждый цикл имеет несколько стадий (рис. 7-8).

### Укорочение саркомера и сокращение мышечного волокна

Головка миозина совершает около пяти циклов в секунду. Когда одни головки миозина толстой нити производят тянущее усилие, другие в это время

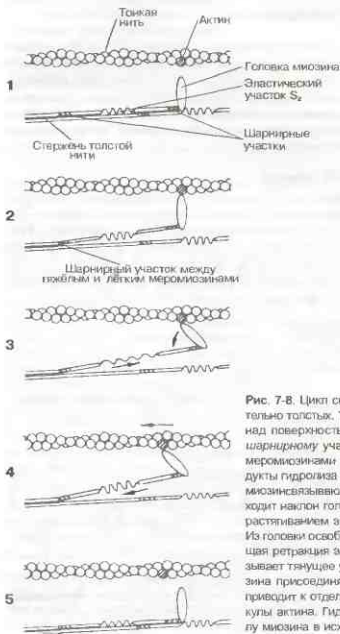


Рис. 7-8. Цикл скольжения тонких нитей относительно толстых. Тяжёлый меромиозин выступает над поверхностью толстой нити (1). Благодаря шарнирному участку между тяжёлым и лёгким меромиозинами головка миозина, несущая продукты гидролиза АТФ (АДФ и  $P_i$ ), прикрепляется к миозинсвязывающему участку актина (2), происходит наклон головки миозина с одновременным растягиванием эластического компонента  $S_2$  (3). Из головки освобождаются АДФ и  $P_i$ , в последующая ретракция эластического компонента  $S_2$  вызывает тянущее усилие (4). Затем к головке миозина присоединяется новая молекула АТФ, что приводит к отделению головки миозина от молекулы актина. Гидролиз АТФ возвращает молекулу миозина в исходное положение (5) [41]

свободны и готовы вступить в очередной цикл. Следующие друг за другом *ребровые* движения стягивают тонкие нити к центру саркомера. Скользящие тонкие нити тянут за собой Z-линии, вызывая укорочение саркомера (рис. 7-9). Поскольку в процесс сокращения практически одновременно вовлечены все саркомеры мышечного волокна, происходит его укорочение.

### Расслабление

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза саркоплазматического ретикулума *закачивает*  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазмы в щель ретикулума, где  $\text{Ca}^{2+}$  связывается с кальсеквестрином. При низкой саркоплазматической концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ -тропониин закрывает миозинсвязывающие участки и препятствует их взаимодействию с миозином. После смерти, когда содержание АТФ в мышечных волокнах снижается вследствие прекращения её синтеза, головки миозина оказываются устойчиво прикрепленными к тонкой нити. Это состояние трупного окоченения (*rigor mortis*) продолжается, пока не наступит аутолиз, после чего мышцы утрачивают ритидность.

### ТИПЫ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Скелетные мышцы и образующие их мышечные волокна различаются по множеству параметров — скорости сокращения, утомляемости, диаметру, цвету и т.д. Например, цвет мышцы может быть обусловлен рядом причин: количеством митохондрий, содержанием миоглобина, плотностью кровеносных капилляров.

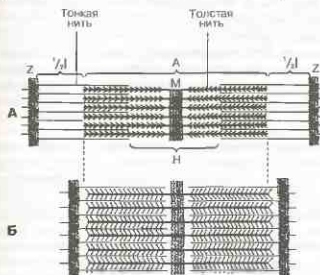


Рис. 7-9. Саркомер расслабленного (А) и сокращенного (Б) мышечного волокна. При сокращении саркомера свободные концы тонких нитей приближаются к М-линии, уменьшая ширину Н-зоны. Поскольку противоположные концы тонких нитей прикреплены к Z-линиям, то при скольжении тонких нитей возникает тянущее усилие, Z-линии сближаются, что и приводит к уменьшению ширины I-диска. Длина А-диска, соответствующая расположению толстых нитей, не уменьшается, т.к. длина обеих типов нитей (тонких и толстых) при сокращении не изменяется (нити скользят относительно друг друга при постоянной их длине) [71].



Традиционно выделяют *красные* и *белые*, а также *медленные* и *быстрые* мышцы и волокна. Каждая мышца содержит разные типы мышечных волокон. Тип мышцы определяют, исходя из преобладания в ней конкретного типа мышечных волокон. На практике важны следующие классифицирующие критерии типов мышечных волокон: характер сокращения, скорость сокращения, тип окислительного обмена. Типирование мышечных волокон проводится при гистохимическом выявлении активности АТФазы миозина и СДГ (см. рис. 16 на вклейке).

### Фазные и тонические

Мышечные волокна подразделяют на фазные, осуществляющие энергетические сокращения, и тонические, специализированные на поддержание статического напряжения, или тонуса. Тонические мышечные волокна встречаются лишь в наружных ушных и наружных глазных мышцах.

### Быстрые и медленные

Скорость сокращения мышечного волокна определяется типом миозина. Изоформа миозина, обеспечивающая высокую скорость сокращения, — быстрый миозин (характерна высокая активность АТФазы), изоформа миозина с меньшей скоростью сокращения — медленный миозин (характерна меньшая активность АТФазы). Следовательно, активность АТФазы миозина отражает скоростные характеристики скелетной мышцы. Мышечные волокна, имеющие высокую активность АТФазы, — быстросокращающиеся волокна (быстрые волокна), для медленносокращающихся волокон (медленные волокна) характерна низкая АТФазная активность. Изоформы тропомиозина также отличаются в быстрых и медленных мышечных волокнах. Ген тропомиозина-1 преимущественно экспрессируется в быстрых мышечных волокнах. В медленных мышечных волокнах преобладает экспрессия гена тропомиозина-3. Медленные волокна генерируют медленные, продолжительные сокращения. Быстрые волокна отвечают короткими, энергичными и более сильными сокращениями. У человека нет мышц, состоящих только из быстрых или только из медленных мышечных волокон.

### Окислительные и гликолитические

Мышечные волокна используют окислительный либо гликолитический путь образования АТФ. В ходе аэробного окисления из одной молекулы глюкозы образуются 38 молекул АТФ и конечные продукты метаболизма — вода и углекислый газ (этим типом обмена характеризуются *красные* волокна). При анаэробном типе метаболизма из одной молекулы глюкозы образуется две молекулы АТФ, а также молочная кислота (этим типом обмена характеризуются *белые* волокна). Быстрый ресинтез АТФ в момент мышечного сокращения обеспечивает креатинфосфокиназа. Этот фермент катализирует перенос фосфата от фосфокреатина на АДФ с образованием креатина и АТФ. Регенерация фосфокреатина происходит при расслаблении мышечного волокна. Запасы кислорода необходимы для синтеза АТФ при длительной непрерывной работе мышцы. Миоглобин, как и Hb, обратимо связывает кислород.

Окислительные, или *красные* мышечные волокна небольшого диаметра, окружены массой капилляров, содержат много миоглобина. Их многочисленные митохондрии имеют высокий уровень активности окислительных ферментов (например, СДГ).

**Гликолитические**, или **белые** мышечные волокна имеют больший диаметр, в саркоплазме содержится значительное количество гликогена, митохондрии немногочисленны. Для них характерны низкая активность окислительных ферментов и высокая активность гликолитических ферментов. В белых мышечных волокнах молочная кислота выводится в межклеточное пространство, тогда как в красных мышечных волокнах молочная кислота служит субстратом для дальнейшего окисления, в результате которого образуется ещё 36 молекул АТФ.

**Окислительно-гликолитические**, или **промежуточные** волокна имеют умеренную активность СДГ.

### Утомляемость

Плотность капиллярной сети вокруг мышечных волокон, количество митохондрий, а также активность окислительных и гликолитических ферментов коррелируют со степенью утомления волокна. Белые гликолитические волокна имеют высокую скорость сокращения и относятся к быстроутомляемым. Среди красных волокон по скорости сокращения и утомляемости выделено два подтипа: быстрые неустойчивые и медленные неустойчивые волокна.

### Сводная классификация мышечных волокон

Реально мышечные волокна содержат комбинации различных характеристик (табл. 7-1). Различают три типа мышечных волокон — быстросокращающиеся красные, быстросокращающиеся белые и медленносокращающиеся промежуточные. В зависимости от преобладания в мышцах конкретного типа мышечных волокон скелетные мышцы относят к «красным» и «белым» либо «быстрым» и «медленным». Таким образом, каждая мышца уникальна по спектру входящих в её состав типов мышечных волокон. Этот спектр генетически детерминирован (отсюда практика типирования мышечных волокон при отборе спортсменов-бегунов — спринтеров и стайеров). У бегунов-стайеров преобладают медленные волокна, у бегунов-спринтеров, штангистов — быстрые.

Таблица 7-1. Типы мышечных волокон и их свойства

Тип волокон	Миозин	Митохондрии	Содержание миоглобина	Утомляемость	Содержание гликогена
Быстрые красные	Быстрый	Много	Высокое	Медленно	Высокое
Быстрые белые	Быстрый	Мало	Низкое	Утомляемые	Высокое
Медленные промежуточные	Медленный	Много	Высокое	Медленно	Низкое

### РЕГЕНЕРАЦИЯ

В скелетной мышце постоянно происходит физиологическая регенерация — обновление мышечных волокон. При обновлении мышечных волокон клетки-спутники вступают в циклы пролиферации с последующей дифференцировкой в миоциты и их включением в состав предсуществующих мышечных волокон.

**Мышечные дистрофии.** Обновление скелетной мышечной ткани нарушено при дистрофиях. При этом резко уменьшен или отсутствует синтез дистрофина, что сопровождается потерей других белков дистрофин-дистрогликанового комплекса, особенно дистрогликанов, и нарушением связей цитоскелета с межклеточным матриксом. Мышечные волокна теряют структурную целостность и погибают, что сопровождается замещением мышечной ткани жировой.

## СЕРДЕЧНАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Поперечнополосатая мышечная ткань сердечного типа образует мышечную оболочку стенки сердца (миокард). Основной гистологический элемент — кардиомиоцит. Кардиомиоциты присутствуют также в проксимальной части арты и верхней полой вены.

### КАРДИОМИОГЕНЕЗ

Миобласты происходят из клеток спланхической мезодермы, окружающей эндокардиальную трубку. После ряда митотических делений  $G_1$ -миобласты начинают синтез сократительных и вспомогательных белков и через стадии  $G_0$ -миобластов дифференцируются в кардиомиоциты, приобретая вытянутую форму; в саркоплазме начинается сборка миофибрилл. В отличие от попеременнополосатой мышечной ткани скелетного типа в кардиомиогенезе не происходит обособления камбиального резерва, а все кардиомиоциты необратимо находятся в фазе  $G_0$  клеточного цикла.

### КАРДИОМИОЦИТЫ

Различают рабочие, атипичные и секреторные кардиомиоциты.

#### Рабочие кардиомиоциты

Кардиомиоциты — морфофункциональные единицы сердечной мышечной ткани, имеют цилиндрическую ветвящуюся форму диаметром около 15 мкм (рис. 7-10). Клетки содержат миофибриллы и ассоциированные с ними цистерны и трубочки саркоплазматического ретикулума (депо  $Ca^{2+}$ ), центральные расположенные одно или два ядра. Рабочие кардиомиоциты при помощи межклеточных контактов (ветвочные диски) объединены в так называемые сердечные мышечные волокна — функциональный синцитий (см. рис. 17 на вклейке) — совокупность кардиомиоцитов в пределах каждой камеры сердца.

#### Сократительный аппарат

Организация миофибрилл и саркомеров в кардиомиоцитах такая же, что и в скелетном мышечном волокне. Одинаков и механизм взаимодействия тонких и толстых нитей при сокращении.



Рис. 7-10. Рабочий кардиомиоцит — удлиненной формы клетка. Ядро расположено центрально, вблизи ядра находятся комплекс Гольджи и гранулы гликогена. Между миофибриллами лежат многочисленные митохондрии. Вставочные диски (на врезке) служат для сцепления кардиомиоцитов и синхронизации их сокращения [36].

**Сердечные миозины.** Существует несколько генов для лёгких и тяжёлых цепей сердечного миозина, различающихся по активности АТФазы. В зрелом миокарде преимущественно синтезируется тяжёлая  $\beta$ -цепь сердечного миозина с низкой АТФазной активностью в отличие от  $\alpha$ -цепи, обладающей высокой АТФазной активностью. Мутации гена тяжёлой  $\beta$ -цепи сердечного миозина, гена тропонина Т, гена тропомиозина приводят к развитию гипертрофической кардиомиопатии.

### Саркоплазматическая сеть

Выброс  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума регулируется через рецепторы риаподина. Изменения мембранного потенциала открывают потенциалозависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, в кардиомиоцитах незначительно повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ . Этот  $\text{Ca}^{2+}$  активирует рецепторы риаподина, и  $\text{Ca}^{2+}$  из депо выходит в цитозоль (кальций-индуцированная мобилизация  $\text{Ca}^{2+}$ ). В момент расслабления кардиомиоцитов  $\text{Ca}^{2+}$  закачивается в саркоплазматический ретикулум, а натрий-кальциевый анионообменник осуществляет обмен внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  на внеклеточный  $\text{Na}^+$ .

**Т-трубочки** в кардиомиоцитах — в отличие от скелетных мышечных волокон — проходят на уровне Z-линий. В связи с этим Т-трубочка контактирует только с одной терминальной цистерной. В результате вместо триад скелетного мышечного волокна формируются диады.

### Митохондрии

Митохондрии расположены параллельными рядами между миофибриллами. Их более плотные скопления наблюдаются на уровне I-дисков и ядер.

### Вставочные диски

На концах контактирующих кардиомиоцитов имеются интердигитации (пальцевидные выпячивания и углубления). Вырост одной клетки плотно входит в углубление другой. На конце такого выступа (**поперечный участок вставочного диска**) сконцентрированы контакты двух типов: десмосомы и промежуточные. На боковой поверхности выступа (**продольный участок вставочного диска**) имеется множество щелевых контактов (*nexus*, нексус), передающих возбуждение от кардиомиоцита к кардиомиоциту.

### Предсердные и желудочковые кардиомиоциты

Предсердные и желудочковые кардиомиоциты относятся к разным популяциям рабочих кардиомиоцитов. Предсердные кардиомиоциты относительно мелкие, 10 мкм в диаметре и длиной 20 мкм. В них слабее развита система Т-трубочек, но в зоне вставочных дисков значительно больше щелевых контактов. Желудочковые кардиомиоциты крупнее (25 мкм в диаметре и до 140 мкм в длину), они имеют хорошо развитую систему Т-трубочек. В состав сократительного аппарата миоцитов предсердий и желудочков входят разные изоформы миозина, актина и других контрактильных белков.

### Секреторные кардиомиоциты

В части кардиомиоцитов предсердий (особенно правого) у полюсов ядер располагаются хорошо выраженный комплекс *Гольджи* и секреторные гранулы, содержащие атриопептин — гормон, регулирующий АД. При повышении АД стенка предсердия сильно растягивается, что стимулирует предсердные кардиомиоциты к синтезу и секреции атриопептина, вызывающего снижение АД.

### Атипичные кардиомиоциты

Этот устаревший термин относится к миоцитам, формирующим проводящую систему сердца. Среди них различаютводители ритма и проводящие миоциты.

### Водители ритма

Водители ритма (пейсмейкерные клетки, пейсмейкеры, рис. 7-11) — совокупность специализированных кардиомиоцитов в виде тонких волокон, окружённых рыхлой соединительной тканью. По сравнению с рабочими кардиомиоцитами они имеют меньшие размеры. В саркоплазме содержится сравнительно мало гликогена и небольшое количество миофибрилл, лежащих в основном по периферии клеток. Эти клетки имеют богатую васкуляризацию и двигательную вегетативную иннервацию. Так, в синусно-предсердном узле доля соединительнотканых элементов (включая кровеносные капилляры) в 1,5–3 раза, а нервных элементов (нейроны и двигательные нервные окончания) в 2,5–5 раз выше, чем в рабочем миокарде правого предсердия. Главное свойство водителей ритма — спонтанная деполяризация плазматической мембраны. При достижении критического значения возникает потенциал действия, распространяющийся по волокнам проводящей системы сердца и достигающий рабочих кардиомиоцитов. Главный водитель ритма — клетки синусно-

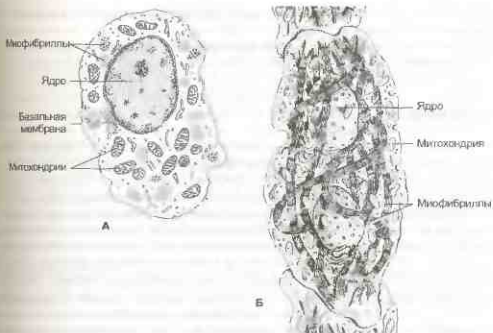


Рис. 7-11. Атипичные кардиомиоциты. А — водитель ритма синусно-предсердного узла; Б — проводящий кардиомиоцит пучка Гиса [64].

пресердного узла — генерирует ритм 60–90 импульсов в минуту. Normalmente активность других водителей ритма подавлена.

Спонтанная генерация импульсов потенциально присуща не только водителям ритма, но и всем атипичным, а также рабочим кардиомиоцитам. Так, почти все кардиомиоциты способны к спонтанному сокращению. В проводящей системе сердца существует иерархия водителей ритма: чем ближе к рабочим миоцитам, тем реже спонтанный ритм.

### Проводящие кардиомиоциты

Проводящие кардиомиоциты — специализированные клетки, выполняющие функцию проведения возбуждения от водителей ритма. Эти клетки образуют длинные волокна.

**Пучок Гиса.** Кардиомиоциты этого пучка проводят возбуждение от водителя ритма к волокнам *Пуркинье*. содержат относительно длинные миофибриллы, имеющие спиральный ход; мелкие митохондрии и небольшое количество гликогена. Проводящие кардиомиоциты пучка Гиса входят также в состав синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов.

**Волокна Пуркинье.** Проводящие кардиомиоциты волокон *Пуркинье* — самые крупные клетки миокарда. В них содержатся редкая неупорядоченная сеть миофибрилл, многочисленные мелкие митохондрии, большое количество гликогена. Кардиомиоциты волокон *Пуркинье* не имеют Т-трубочек и не образуют вставочных дисков. Они связаны при помощи десмосом и щелевых контактов. Последние занимают значительную площадь контактирую-

ших клеток, что обеспечивает высокую скорость проведения импульса по волокнам *Пуркинье*.

**Сердечные ритмы** — нарушения формирования импульса возбуждения из его проведения.

## ИННЕРВАЦИЯ

На деятельность сердца — сложной авторегуляторной и регулируемой системы — оказывает влияние множество факторов, в т.ч. двигательная вегетативная иннервация — парасимпатическая и симпатическая. Парасимпатическая иннервация осуществляется терминальными варикозными окончаниями аксонов блуждающего нерва, а симпатическая — окончаниями аксонов адренергических нейронов шейного верхнего, шейного среднего и звёздчатого (шейно-грудного) ганглиев. Аксоны парасимпатических и симпатических вегетативных нейронов вместе проходят в составе небольших пучков. Терминальные отделы аксонов вблизи кардиомиоцитов имеют варикозные расширения (варикозности), регулярно расположенные по длине аксона на расстоянии 5–15 мкм друг от друга. Вегетативные нейроны не образуют нервно-мышечных синапсов, характерных для скелетной мышцы. Варикозности содержат нейромедиаторы, откуда и происходит их секрция. Расстояние от варикозностей до кардиомиоцитов в среднем составляет около 1 мкм. Молекулы нейромедиаторов высвобождаются в межклеточное пространство и путём диффузии достигают своих рецепторов в плазмолемме группы кардиомиоцитов. В контексте представления о сердце как о сложной авторегуляторной системе чувствительная иннервация сердца (как вегетативная, так и соматическая) должна рассматриваться как часть системы регуляции кровотока.

### Двигательная вегетативная иннервация

Эффекты парасимпатической и симпатической иннервации реализуют соответственно мускариновые холинэргические (м-холинорецепторы) и адренэргические рецепторы плазмолеммы разных клеток сердца (кардиомиоциты рабочие и особенно атипичские, внутрисердечные нейроны собственного нервного аппарата).

**Парасимпатическое влияние** вызывает отрицательный хронотропный эффект. Уменьшается частота генерации импульсов пейсмекерами, снижается скорость проведения импульса в волокнах *Пуркинье*, уменьшается частота и сила сокращения рабочих кардиомиоцитов.

**Ацетилхолин** через м-холинорецепторы вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений, ингибируя образование цАМФ и активируя образование цГМФ. цГМФ активирует цГМФ-зависимую киназу, подавляющую активность потенциалозависимых  $Ca^{2+}$ -каналов.

**Активация симпатических нервов** вызывает положительный инотропный эффект. Увеличивается частота спонтанной деполяризации мембран водителя ритма, облегчается проведение импульса в волокнах *Пуркинье*, увеличивается частота и сила сокращения типичных кардиомиоцитов.



Действие катехоламинов на кардиомиоциты через  $\beta_1$ -адренорецепторы обусловлено рядом последующих событий: стимуляция  $\beta$ -адренорецептора адреналином (например, норадреналином) → через G-белок активируется аденилатциклаза с образованием цАМФ → активация цАМФ-зависимой протеинкиназы → фосфорилирование белка р27 сарколеммы → в саркоплазму увеличивается вход кальция через открытые потенциалозависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы → усиливается кальций-индуцированная мобилизация  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоль через активированные рецепторы риаподина → в саркоплазме значительно повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  → связывание  $\text{Ca}^{2+}$  с ТnC снимает ингибирующее действие тропомиозина на взаимодействие актина с миозином → образуется большее количество актомиозиновых связей → увеличивается сила сокращения.

Высодержащие гормоны  $T_3$  и  $T_4$  активируют гены, кодирующие  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу,  $\beta_1$ -адренорецептор, транспортёр глюкозы, предсердный натрийуретический пептид. При повышенном содержании в крови  $T_3$  и  $T_4$  в кардиомиоцитах подавляется синтез тяжёлой  $\beta$ -цепи и увеличивается экспрессия лёгкой, кодирующей тяжёлую  $\alpha$ -цепь сердечного миозина.

МИФ-клетка — малая интенсивно флуоресцирующая клетка — разновидность нейронов, такие клетки найдены практически во всех вегетативных ганглиях. Это небольшая (диаметр 10–20 мкм) и безотростчатая (или с небольшим числом отростков) клетка, содержащая множество крупных гранулярных пузырьков диаметром 50–200 нм с катехоламинами.

## РЕГЕНЕРАЦИЯ

При ишемической болезни сердца, кардиомиопатиях, миокардитах наблюдаются патологические изменения кардиомиоцитов, включая их гибель, что приводит к развитию сердечной недостаточности (нарушению насосной функции сердца). Репаративная регенерация кардиомиоцитов невозможна, т.к. они находятся в фазе  $G_0$  клеточного цикла, а аналогичные скелетномышечным клеткам-сателлитам  $G_1$ -миобласты в миокарде отсутствуют. По этой причине погибшие кардиомиоциты замещаются соединительной тканью. Инфаркт миокарда — ишемический некроз участка сердечной мышцы, обычно обусловлен окклюзией коронарной артерии. Замещение погибших кардиомиоцитов соединительной тканью приводит к снижению сократительной способности миокарда и развитию сердечной недостаточности.

## ГЛАДКАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Основной гистологический элемент гладкомышечной ткани — гладкомышечная клетка (ГМК), способная к гипертрофии и регенерации, а также к синтезу и секреции молекул межклеточного матрикса. ГМК в составе гладких мышц формируют мышечную стенку полых и трубчатых органов, контролируют их моторику и величину просвета. Регуляцию сократительной активности ГМК осуществляют двигательная вегетативная иннервация и множество гуморальных факторов. В ГМК отсутствует поперечная исчерченность, т.к. мио-



филаменты — тонкие (актиновые) и толстые (миозиновые) нити — не образуют миофибрилл.

## РАЗВИТИЕ

Камбиальные клетки эмбриона и плода (спланхномезодерма, мезенхима, нейроэктодерма) в местах закладки гладкой мускулатуры дифференцируются в миобласты, а затем — в зрелые ГМК, приобретающие вытянутую форму; их сократительные и вспомогательные белки формируют миофиламенты. ГМК в составе гладких мышц находятся в фазе  $G_1$  клеточного цикла и способны к пролиферации.

## ГЛАДКОМЫШЕЧНАЯ КЛЕТКА

Морфофункциональная единица гладкой мышечной ткани — ГМК. Заостренными концами ГМК вклиниваются между соседними клетками и образуют мышечные пучки, в свою очередь формирующие слои гладкой мускулатуры (см. рис. 18 на вклейке). В волокнистой соединительной ткани между миоцитами и мышечными пучками проходят нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Встречаются и единичные ГМК, например, в подэндотелиальном слое сосудов. Форма ГМК — вытянутая веретеновидная, часто оторостчатая (рис. 7-12). Длина ГМК от 20 мкм до 1 мм (например, ГМК матки при беременности). Овальное ядро локализовано центрально. В саркоплазме у полюсов ядра расположены хорошо выраженный комплекс *Гольджи*, многочисленные митохондрии, свободные рибосомы, саркоплазматический ретикулум. Миофиламенты ориентированы вдоль продольной оси клетки. Базальная мембрана, окружающая ГМК, содержит протеогликаны, коллаген типов III и V. Компоненты базальной мембраны и эластин межклеточного вещества гладких мышц синтезируются как самими ГМК, так и фибробластами соединительной ткани.

## Сократительный аппарат

В ГМК актиновые и миозиновые нити не формируют миофибрилл, характерных для поперечнополосатой мышечной ткани. Молекулы гладкомышечного актина образуют стабильные актиновые нити, прикрепленные к плотным тельцам и ориентированные преимущественно вдоль продольной оси ГМК. Миозиновые нити формируются между стабильными актиновыми миофиламентами при сокращении ГМК. Сборку толстых (миозиновых) нитей и взаимодействие актиновых и миозиновых нитей активируют ионы кальция, поступающие из депо  $Ca^{2+}$ . Непременные компоненты сократительного аппарата — кальмодулин ( $Ca^{2+}$ -связывающий белок), киназа и фосфатаза легкой цепи гладкомышечного миозина.

Депо  $Ca^{2+}$  — совокупность длинных узких трубочек (саркоплазматический ретикулум) и находящихся под сарколеммой многочисленных мелких пузырьков (кавеолы).  $Ca^{2+}$ -АТФаза постоянно *откачивает*  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы ГМК

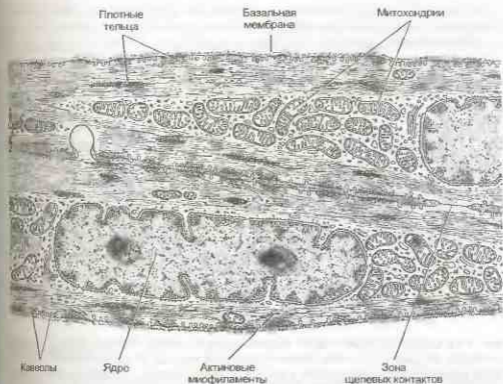


Рис. 7-12. Гладкомышечная клетка. Центральное положение в ГМК занимает крупное ядро. У полюсов ядра находятся митохондрии, эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи. Активные миофиламенты, ориентированные вдоль продольной оси клетки, прикреплены к плотным тельцам. Миоциты формируют между собой щелевые контакты [46]

в кластеры саркоплазматического ретикулума. Через  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы кальциевых каналов ионы  $\text{Ca}^{2+}$  поступают в цитоплазму ГМК. Активация  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов происходит при изменении мембранного потенциала и при помощи рецепторов дигоксина и инозитолтрифосфата.

**Плотные тельца** (рис. 7-13). В саркоплазме и на внутренней стороне плазмалеммы находятся плотные тельца — аналог Z-линий поперечнополосатой мышечной ткани. Плотные тельца содержат  $\alpha$ -актинин и служат для прикрепления тонких (актиновых) нитей.

Щелевые контакты связывают соседние ГМК и необходимы для проведения возбуждения (ионный ток), запускающего сокращение ГМК.

### Сокращение

В ГМК, как и в других мышечных тканях, работает актомиозиновый механохимический преобразователь, но АТФазная активность миозина в гладкомышечной ткани значительно ниже активности АТФазы миозина поперечнополосатой мышцы. Медленное образование и разрушение актин-миозиновых мостиков требуют меньшего количества АТФ. Отсюда, а также из факта лабильности миозиновых нитей (их постоянная сборка и разборка при

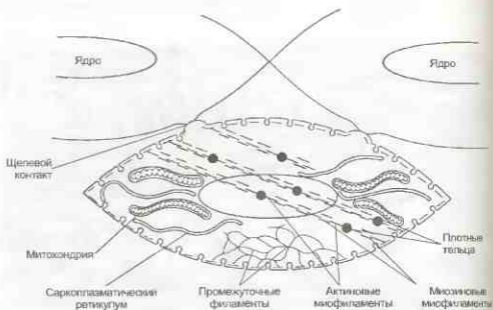


Рис. 7-13. Сократительный аппарат гладкомышечной клетки. Плотные тельца содержат  $\alpha$ -актинин, это аналоги Z-линий поперечнополосатой мышцы. В саркоплазме они связаны сетью промежуточных филаментов, в местах их прикрепления к плазматической мембране присутствует винкулин. Актиновые нити прикреплены к плотным тельцам, миозиновые миофиламенты формируются при сокращении [41].

сокращении и расслаблении соответственно) вытекает важное обстоятельство — в ГМК медленно развивается и длительно поддерживается сокращение.

Изменения мембранного потенциала ГМК происходят при перелаче возбуждения от клетки к клетке через щелевые контакты, а также при взаимодействии агонистов (нейромедиаторы, гормоны) с их рецепторами. Изменения мембранного потенциала открывают потенциалозависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы плазмолеммы, и в цитоплазме ГМК повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ . Этот  $\text{Ca}^{2+}$  активирует рецепторы рианодина кальциевых депо.

Лиганд через свой рецептор активирует G-белок ( $G_p$ ), который в свою очередь активирует фосфолипазу С. Фосфолипаза С катализирует образование инозитолтрифосфата. Инозитолтрифосфат активирует рецепторы инозитолтрифосфата, связанные с кальциевыми каналами саркоплазматического ретикулума.

Активация рецепторов рианодина и инозитолтрифосфата в кальциевых депо открывает их  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, и поступающий в миоплазму  $\text{Ca}^{2+}$  связывается с кальмодулином.

Кальмодулин (аналог тропонина С поперечнополосатой мышечной ткани) активирует киназу лёгких цепей миозина, катализирующую фосфорилирование одной из лёгких цепей миозина. Фосфорилирование лёгких цепей миозина служит сигналом для сборки миозиновых нитей и их последующего взаимодействия с тонкими нитями. Фосфорилированный (активный) миозин прикрепляется к актину, головки миозина изменяют свою конформацию, совершается одно *гребковое* движение, т.е. втягивание актиновых миофила-

ментов между миозиновыми. В результате гидролиза АТФ разрушаются актин-миозиновые связи, головки миозина восстанавливают свою конформацию и готовы к образованию новых поперечных мостиков. Продолжающаяся стимуляция ГМК поддерживает формирование новых миозиновых миофиламентов и вызывает дальнейшее сокращение клетки. Таким образом, сила и продолжительность сокращения ГМК определяются концентрацией свободного  $\text{Ca}^{2+}$ , окружающего миофиламенты.

### Расслабление

Лиганд связывается с рецептором и активирует G-белок (G<sub>i</sub>), который в свою очередь активирует аденилатциклазу, катализирующую образование цАМФ. Последний активирует работу кальциевых насосов, откачивающих  $\text{Ca}^{2+}$  из саркомеризмы в полость саркоплазматического ретикулума. При низкой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме фосфатаза лёгких цепей миозина осуществляет дефосфорилирование лёгкой цепи миозина, что приводит к инактивации молекулы миозина. Дефосфорилированный миозин теряет сродство к актину, что предотвращает образование поперечных мостиков. Расслабление ГМК заканчивается разборкой миозиновых нитей.

### ИННЕРВАЦИЯ

Симпатические (адренергические) и отчасти парасимпатические (холинергические) нервные волокна иннервируют ГМК. Нейромедиаторы диффундируют из варикозных терминальных расширений нервных волокон в межклеточное пространство. Последующее взаимодействие нейромедиаторов с их рецепторами в плазмолемме вызывает сокращение либо расслабление ГМК. Существенно, что в составе многих гладких мышц, как правило, иннервированы (точнее находятся рядом с варикозными терминалями аксонов) далеко не все ГМК. Возбуждение ГМК, не имеющих иннервации, происходит двояко: в меньшей степени — при медленной диффузии нейромедиаторов, в большей степени — посредством щелевых контактов между ГМК.

### ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Рецепторы плазмолеммы ГМК многочисленны. В мембрану ГМК встроены рецепторы ацетилхолина, гистамина, атриопептина, ангиотензина, адреналина, норадреналина, вазопрессина и множество других. Агонисты, связываясь со своими рецепторами в мембране ГМК, вызывают сокращение или расслабление ГМК. ГМК разных органов различно реагируют (сокращением либо расслаблением) на одни и те же лиганды. Это обстоятельство объясняется тем, что существуют разные подтипы конкретных рецепторов с характерным распределением в разных органах.

Гистамин действует на ГМК через  $\text{H}_1$ -рецепторы.

Бронхиальная астма. Взаимодействие комплекса Аг-АТ с тучной клеткой приводит к их дегрануляции и выбросу гистамина. Гистамин через рецепто-

ры типа  $H_1$  плазмолеммы ГМК бронхов активирует  $G_p$ -белок, который в свою очередь активирует фосфолипазу С. Фосфолипаза С катализирует образование инозитолтрифосфата, стимулирующего высвобождение  $Ca^{2+}$  из его депо. Повышение концентрации  $Ca^{2+}$  в саркоплазме вызывает сокращение ГМК и, как следствие, сужение просвета бронхиального дерева — бронхоспазм.

**Анафилактический шок.** Выделяющийся в ответ на аллерген из базофилов гистамин активирует рецепторы типа  $H_1$  в ГМК артериол. Через  $G_s$ -белок активируется аденилатциклаза, катализирующая образование цАМФ. цАМФ усиливает работу кальциевого насоса в мембране саркоплазматического ретикулума. Уменьшение концентрации  $Ca^{2+}$  в саркоплазме ГМК вызывает их расслабление, что сопровождается резким падением АД (коллапс).

**Норадреналин,** выделяющийся из симпатических нервных волокон, взаимодействует с ГМК через аденорецепторы двух типов:  $\alpha$  и  $\beta$ .

**Вазоконстрикция.** Норадреналин взаимодействует с  $\alpha$ -аденорецепторами ГМК стенки артериол, что приводит к сокращению ГМК, вазоконстрикции и повышению АД.

**Перистальтика кишечника.** Адреналин и норадреналин подавляют перистальтику кишечника, вызывая расслабление ГМК через  $\alpha$ -аденорецепторы

## ТИПЫ МИОЦИТОВ

В основе классификации ГМК находятся различия в их происхождении, функциональных и биохимических свойствах. По функциональным свойствам различают тонические и фазные ГМК. Агонист в тонических ГМК вызывает постепенную деполаризацию мембраны (ГМК пищеварительного тракта). Фазные ГМК (*vis deferens*) генерируют потенциал действия и имеют относительно быстрые скоростные характеристики.

### Висцеральные ГМК

Висцеральные ГМК происходят из мезенхимных клеток сланхической мезодермы и присутствуют в стенке полых органов пищеварительной, дыхательной, выделительной и половой систем. Многочисленные щелевые контакты компенсируют сравнительно бедную иннервацию висцеральных ГМК, обеспечивая вовлечение всех ГМК в процесс сокращения. Сокращение ГМК медленное, волнообразное. Промежуточные филаменты образованы десминном и виментинном.

### ГМК кровеносных сосудов

ГМК кровеносных сосудов развиваются из мезенхимы кровяных островков. Сокращение ГМК сосудистой стенки опосредуют иннервация и гуморальные факторы. Промежуточные филаменты содержат как десмин, так и виментин.

### ГМК радужной оболочки

ГМК радужной оболочки имеют нейроэктодермальное происхождение. Они формируют мышцы, расширяющие и суживающие зрачок. Мышцы получают вегетативную иннервацию. Двигательные нервные окончания подходят к каждой ГМК.

## НЕМЫШЕЧНЫЕ СОКРАЩАЮЩИЕСЯ КЛЕТКИ

### Миоэпителиальные клетки

Миоэпителиальные клетки имеют эктодермальный генез и экспрессируют белки, характерные и для эктодермального эпителия (цитokerатины 5, 14, 17), и для ГМК (гладкомышечные актин,  $\alpha$ -актинин). Миоэпителиальные клетки окружают секреторные отделы и выводные протоки слюнных, слёзных, потовых, молочных желёз, прикрепляясь при помощи полудесмосом к базальной мембране. От тела клетки отходят отростки, охватывающие эпителиальные клетки желёз (рис. 7-14). Стабильные актиновые миофиламенты, прикрепленные к плотным тельцам, и нестабильные миозиновые, формирующиеся в процессе сокращения, — сократительный аппарат миоэпителиальных клеток. Сходное строение актомиозинового хемомеханического преобразователя в миоэпителиальных клетках и в ГМК указывает на идентичный механизм сокращения этих клеток. Сокращаясь, миоэпителиальные клетки способствуют продвижению секрета из концевых отделов по выводным протокам желёз. Ацетилхолин из холинергических нервных волокон стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток слёзных желёз, окситоцин — лактирующих молочных желёз.

### Миофибробласты

Миофибробласты проявляют свойства фибробластов и ГМК. При заживлении раны часть фибробластов начинает синтезировать гладкомышечные актины и миозины. Дифференцирующиеся миофибробласты способствуют сближению рваных поверхностей. Миофибробласты также встречаются при фиброзах, фиброзах лёгких, печени, почек.

### Движение клеток

Способность клеток к движению наблюдается уже в раннем эмбриогенезе (гастрюляция, направленная миграция клеток в места закладки будущих органов). Во взрослом организме часть клеток утрачивает подвижность, формируя листовые пласты, сети, ансамбли (эпителиальные клетки, нейроны, кардио-

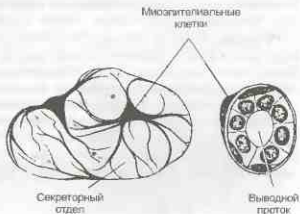


Рис. 7-14. Миоэпителиальная клетка. Кругичатой формы клетка окружает секреторные отделы и выводные протоки желёз. Клетка способна к сокращению, обеспечивает выведение секрета из концевых отделов [42].

миоциты), другие клетки должны активно перемещаться для выполнения своих функций (лейкоциты, камбиальные клетки при регенерации, сперматозоиды). Перемещение клеток осуществляется при помощи жгутика и/или посредством амебоидных движений.

### Движение клетки при помощи жгутика

Жгутик содержит аксонему — мотор с тубулин-динеиновым хемомеханическим преобразователем. Подвижность сперматозоидов обеспечивает акто-нема, расположенная в хвостовой нити.

### Амебоидное движение

Подвижность различных клеток (например, нейтрофилов, фибробластов, макрофагов) обеспечивает актомиозиновый хемомеханический преобразователь, в том числе циклы полимеризации и деполимеризации актина. Незышечные формы актина и миозина создают тянущее усилие, обеспечивающее миграцию клеток. Само перемещение клеток включает адгезию мигрирующей клетки к субстрату (межклеточному матриксу), образование цитоплазматических выростов (псевдоподий) по ходу движения и ретракцию заднего края клетки.

**Адгезия.** Амебоидное движение невозможно без адгезии клетки к субстрату. Молекулы точечной адгезии (интегрины) обеспечивают прикрепление клетки к молекулам межклеточного матрикса. Так, клетки нервного гребня имеют несколько интегриновых рецепторов к различным молекулам межклеточного матрикса. *In vitro* АГ к  $SE\beta_2$  молекулы интегрина блокируют прикрепление клеток к фибронектину, ламинину, коллагенам.

**Миграция нейтрофилов** в зону воспаления начинается с адгезии к эндотелию. Интегрины ( $\alpha_4\beta_7$ ) в мембране нейтрофилов взаимодействуют с молекулами адгезии гликокаликса эндотелия, и нейтрофилы проникают между эндотелиальными клетками (хoming). Адгезия нейтрофилов к витронектину и фибронектину обеспечивает движение клеток через соединительную ткань к месту воспаления.

**Образование псевдоподий.** Стимуляция клетки вызывает немедленную полимеризацию актина — ключевой момент для образования псевдоподий. Актин формирует тонкую сеть из коротких филаментов, соединённых при помощи актинсвязывающих белков (филамин, фимбрин,  $\alpha$ -актинин, профилин). Различные классы молекул влияют на архитектуру и динамику актина (например, актинсвязывающие белки, вторые посредники).

**Ретракция.** Вслед за образованием псевдоподий совершается ретракция заднего края клетки. Развитие сократительной реакции начинается со сборки биполярных миозиновых нитей. Образующиеся короткие толстые нити миозина взаимодействуют с актиновыми филаментами, вызывая скольжение нитей относительно друг друга. Актиномиозиновый преобразователь развивает силу разрывающую адгезионные контакты и приводящую к ретракции заднего края клетки. Формирование и разрушение адгезионных контактов, полимеризация и деполимеризация актина, образование псевдоподий и ретракция — следующие друг за другом события амебоидного перемещения клетки.



Рис. 1. Гибридизация *in situ*. Стрелками указаны участки локализации Y-хромосомы, ДНК-зонд: ген *sry*. Свежезамороженный срез [43]

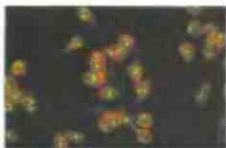


Рис. 2. Ядрышки флюоресцируют зелёным цветом. Клетки Hep2 *in vitro*, антиядерные АТ к так называемым ядерным Аг характерным образом окрашивают разные структуры в составе ядра при системной красной волчанке, ряде системных коллагеновых заболеваний [98].



Рис. 3. Фибробласт. Иммунофлюоресцентным методом выявлены митохондрии (зелёное свечение) и микротрубочки (красное свечение). Митохондрии окрашены при помощи АТ к СЕ F1 АТФазы и связанных с роллином вторых АТ. Микротрубочки выявлены при помощи АТ против тубулина [97].

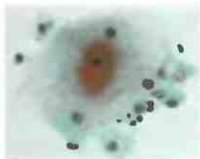
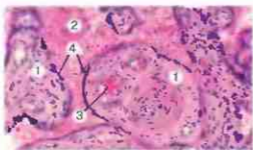


Рис. 4. Овулировавший овоцит. Диаметр овоцита приблизительно 150 мкм, в центре хорошо заметно крупное ядро. Расположенные вокруг овоцита вакуолизованные, нагруженные липидами клетки гранулёзы образуют лучистый венец [49].

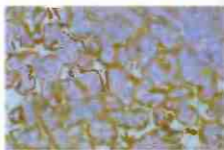
Рис. 5. Концептус. Ранняя четырёхклеточная стадия. С момента оплодотворения прошло приблизительно 40 ч. Фазово-контрастная микроскопия [77].



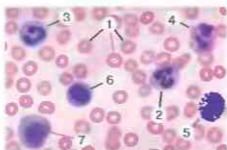




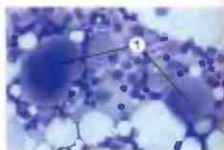
**Рис. 6.** Плацента. Ворсинки хориона (1) снаружи покрывает многоядерная структура — синцитиотрофобласт (4). Межворсинчатое пространство (2) заполнено материнской кровью. Сердцевина ворсинки образована соединительной тканью, содержащей кровеносные сосуды (3). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 7.** Плацента. Непрямым иммуногистохимическим методом при помощи АТ к хорионическому гонадотропину (ХГТ) выявлен источник ХГТ в плаценте: осадок коричневого цвета соответствует локализации синцитиотрофобласта [98].



**Рис. 8.** Мазок крови. 1 — эритроциты, 2 — сегментоядерный нейтрофил; 3 — палочкоядерный нейтрофил; 4 — эозинофил; 5 — базофил; 6 — лимфоцит; 7 — моноцит. Окраска по Романовскому-Гимзе [98].



**Рис. 9.** Мазок костного мозга. Видны клетки крови, преимущественно эритроциты, на разных стадиях дифференцировки. Хорошо заметен мегакариоцит (1) — очень крупная клетка с большим дольчатым ядром. Окраска по Романовскому-Гимзе [98].



**Рис. 10.** Гигалиновый хрящ. Под надхрящевой (1) в поверхностных слоях молодого хряща располагаются хондробласты и молодые хондроциты (2). В глубоких слоях хряща хондроциты образуют изогенные группы клеток (3). Интертерриториальный матрикс (4) занимает пространство между клеточными территориями. Окраска гематоксилином и эозином [72].



Рис. 11. Эластический хрящ. Изогенные группы краевых клеток (1) окружены многочисленными эластическими волокнами (2). Окраска гематоксилином и орсеином [72].

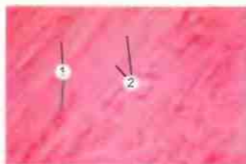


Рис. 12. Волокнистый хрящ. Цепочки хондроцитов (1) располагаются между пучками коллагеновых волокон (2), ориентированных в одном направлении. Окраска гематоксилином и зозином [72].



Рис. 13. Диафиз трубчатой кости, компактная часть. Видны остеоны (1), костные полосы (2), слайная линия (5), вставочные костные пластинки (6). В остеоне хорошо различимы канал остеона (2) и concentрические костные пластинки (3). Окраска по Шморлю.

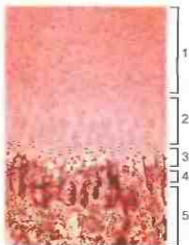
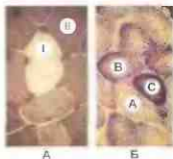


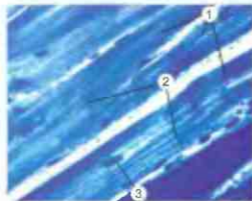
Рис. 14. Эпифизарная пластинка образована гиалиновым хрящом. Обращенная к эпифизу резервная зона (1) содержит небольшое количество хондроцитов. В зоне размножения (2) делящиеся хондроциты формируют колонки, расположенные по оси кости. Закончившие митоз крупные вакуолизованные хондроциты образуют зону гипертрофии и созревания хряща (3). В зоне кальцификации хряща (4) происходит гибель хондроцитов и минерализация хряща. В зоне окостенения (5) на месте обызвествленного хряща образуется костная ткань. Окраска гематоксилином и зозином [72].



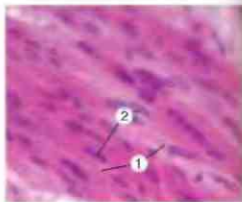
**Рис. 15.** Скелетная мышца. В продольном сечении мышечные волокна имеют цилиндрическую форму (1), чередование тёмных и светлых дисков обуславливает хорошо выраженную поперечную исчерченность. В поперечном сечении (2) мышечные волокна имеют многоугольную форму. Ядра (3) располагаются под сарколеммой по периферии мышечного волокна. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 16.** Типы волокон скелетной мышцы. Гистохимическое выявление активности АТФазы миозина и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). А — активность АТФазы миозина; тип I — медленносокращающиеся; II — быстросокращающиеся. Б — активность СДГ. А — белое (гликолитическое); В — промежуточное (окислительно-гликолитическое); С — красное (окислительное).



**Рис. 17.** Сердечная мышца в продольном разрезе. Хорошо заметна сеть ветвящихся поперечнополосатых волокон (1). Вставочные диски (2) в составе мышечных волокон — границы между соседними кардиомиоцитами. Ядра овальной формы (3) ориентированы вдоль продольной оси волокон и занимают центральное положение. Окраска железным гематоксилином.



**Рис. 18.** Гладкая мышца в продольном разрезе. Гладкомышечные клетки (1) имеют веретеновидную форму. В центральной утолщенной части клеток хорошо заметны палочковидные ядра (2). Окраска гематоксилином и эозином.



Рис. 19. Мультиполярный нейрон спинного мозга. Крупное ядро (2) расположено в центральной части клетки, хорошо видно крышечко (1). От перикариона отходят отростки (3), один из них — аксон, остальные — дендриты. Импрегнация азотнокислым серебром по Бильшовскому—Гросс.

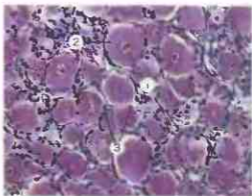


Рис. 20. Псевдоуниполярные нейроны спинномозгового узла. Сферической формы перикарионы (2) содержат ядра (1). От тела клетки отходит сравнительно толстый отросток, который Т-образно делится на центральную и периферическую ветви. Перикарионы окружены клетками небольшой величины — клетками-сателлитами (3). Окраска по Мейеру.



Рис. 21. Нервный ствол (в поперечном разрезе) состоит из миелиновых и немиелиновых нервных волокон и соединительнотканной оболочки. Миелиновые нервные волокна (1) имеют вид округлых профилей, центральная часть которых занята осевым цилиндром. Злинерий (2) — соединительная ткань, покрывающая нерв с поверхности. Полутоновый фрез, фиксация осмиевой кислотой.



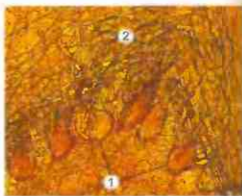
Рис. 22. Тельце Пачини состоит из внутренней колбы и наружной соединительнотканной капсулы. Клетки внутренней колбы concentрическими полукольцами окружают чувствительную нервную терминаль. Капсулу образуют уплощённые фибробласты и коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином [72].

Рис. 23. Нервно-мышечный синапс. Иммуногистохимическая реакция с АТ против белка S100. С АТ прореагировали синаптические шванновские клетки (осадок реакции красно-коричневого цвета).





**Рис. 24** Спинальный мозг, поперечный срез. В передних рогах серого вещества видны мотонейроны — крупные мультиполярные нервные клетки (1). Белое вещество (2) состоит из нервных волокон (3) и клеток нейроглии. Импрегнация азотнокислым серебром по *Бильшовескому-Гросс*.



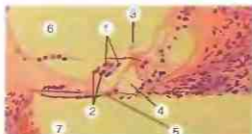
**Рис. 25** Кора мозжечка. На препарате видны грушевидные клетки *Пуркинье* (1), их дендриты образуют густую сеть (2) в молекулярном слое. Импрегнация азотнокислым серебром по *Бильшовескому-Гросс*.



**Рис. 26** Роговица. Многослойный плоский неороговевающий эпителий состоит из 5-6 слоев (1). Под базальной мембраной лежит *боуменова оболочка* (3) — гомогенный слой, содержащий основное вещество и неупорядоченно ориентированные тонкие коллагеновые и ретикулиновые волокна. Собственное вещество роговицы (2) представлено правильно расположенными коллагеновыми пластинками и уплотщенными фибробластами, погруженными в аморфное вещество. Окраска пикроиндигокармином.



**Рис. 27** Сетчатка. Пигментный слой (1) состоит из эпителиальных клеток полигональной формы. Наружные сегменты фоторецепторных клеток формируют слой палочек и колбочек (2). Наружный ядерный слой включает ядродержащие части фоторецепторных клеток (3). Внутренний ядерный слой (4) редко выделяется за счёт многочисленных ядер биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток. В ганглиозном слое (5) располагаются крупные мультиполярные клетки с большими ядрами. Слой нервных волокон (6) образован аксонами ганглиозных нейронов. Окраска гематоксилином и конго красным.



**Рис. 28** *Кортиев орган*. В канале эпителий различают барабанную (7), вестибулярную (6) и среднюю (3) лестницы. Орган слуха находится на базальной мембране (5). Внутренний и наружные ряды волосковых (1) и поддерживающих клеток (2) разделены туннелем (4). Со стереоцилиями волосковых клеток соприкасается текториальная мембрана (3). Окраска гематоксилином и эозинем.

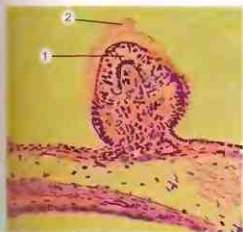


Рис. 29. Гребешок. Нейросенсорный эпителий образован волосковыми (1) и поддерживающими клетками. Апоикальная часть волосковых клеток погружена в желатинообразный прозрачный купол (2). Окраска гематоксилином и эозином.

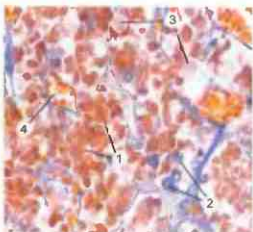


Рис. 30. Аденогипофиз. По характеру окрашивания секреторных гранул хромофильные аденоциты подразделяют на ацидофильные (1) и базофильные (2). Хромофобные клетки (3) — дегранулировавшие хромофильные аденоциты и камбиальный резерв. Синтезированные в аденоцитах гормоны поступают в сосуды (4) вторичной капиллярной сети. Окраска гематоксилином и эозином.



Рис. 31. Нейрогипофиз. В месте контакта со стенкой капилляра аксоны нейросекреторных нейронов образуют локальные утолщения (тельца Херринга), заполненные секреторными гранулами (1). Глиальные клетки — питуициты (2) содержат пигментные гранулы и липидные включения. Окраска гематоксилином и эозином.

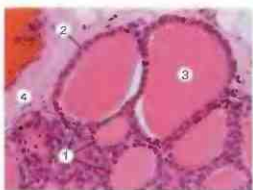
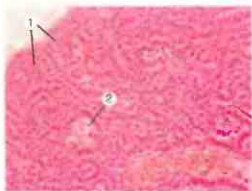
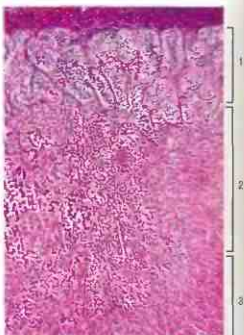


Рис. 32. Щитовидная железа. Стенка фолликулов (1) состоит из одного слоя тироцитов (2). В полости фолликула находится коллоид (3). От соединительнотканной капсулы внутрь органа отходят септы (4), содержащие кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином.



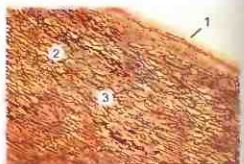
**Рис. 33** Парацитоидная железа. Паренхима состоит из тяжей эпителиальных секреторных клеток (1), между которыми проходят кровеносные капилляры. В прослойке соединительной ткани виден кровеносный сосуд (2). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 34** Надпочечник. В корковом веществе эпителиальные секреторные клетки формируют тяжи, между которыми находятся кровеносные капилляры. В клубочковой зоне (1) эпителиальные тяжи подворачиваются под капсулу в виде клубочков; в пучковой (2) — идут параллельно друг другу. В сетчатой зоне (3), на границе с мозговым веществом эпителиальные тяжи образуют анастомозы. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 35** Артерия мышечного типа и сопровождающая вена. Артерия имеет зияющий круглый просвет (1), просвет вены — спавшийся, щелевидный (2). На границе внутренней и средней оболочек артерии видна волнистая темнокрашенная линия — внутренняя эластическая мембрана (3). Средняя оболочка (4), толстая в артерии и тонкая в вене, образована циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками. Соединительнотканная волокнистая наружная оболочка (5) более выражена в вене. В просвете артерии виден тромб (6). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 36** Аорта. Стенка построена из внутренней (1), средней (2) и наружной оболочек. Выраженная средняя оболочка содержит окончатые эластические мембраны (3). Окраска орсеином и пикроиндигокармином.





Рис. 37. Симпатическая иннервация сосудов. Видны терминальные разветвления симпатических волокон, окружающих артерию. Легкая исчерченность артериолы обусловлена циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками. Импрегнация азотнокислым серебром по *Бильшевскому-Гросс*.

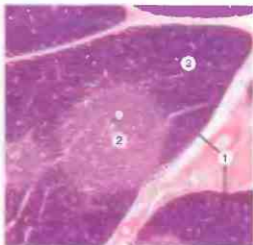


Рис. 38. Вилочковая железа. Простойки соединительной ткани (сетты) делят железу на дольки (1). Более светлая центральная часть дольки — мозговой слой (2), темнокрашенная периферическая часть — корковый слой (3). Плотная окраска коркового слоя объясняется большим количеством в нём тимоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.

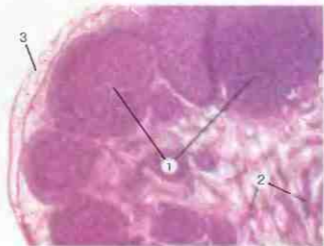
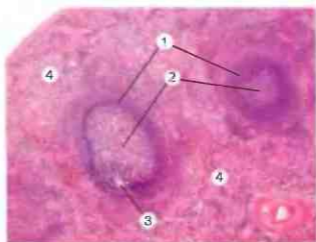
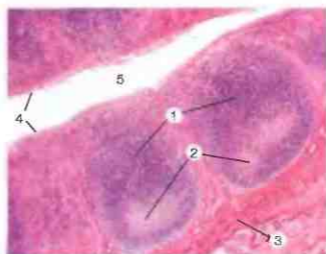


Рис. 39. Лимфатический узел. В корковом веществе присутствуют лимфатические фолликулы (1), от которых в мозговое вещество направляются медуллярные тяжи (2). Хорошо видна капсула (3) с отходящими от неё трабекулами. Окраска гематоксилином и эозином.





**Рис. 40.** Селезёнка. Белая пульпа (островки сине-фиолетового цвета) — совокупность лимфатических фолликулов (1). В фолликулах видны центры размножения (2); центральная артерия (3) лежит несколько эксцентрично от геометрического центра фолликула. Красная пульпа (4) — участки розово-красного цвета — содержит многочисленные эритроциты. Окраска гематоксилином и эозином.



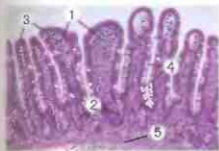
**Рис. 41.** Небная миндалина. В собственном слое слизистой оболочки видны скопления лимфоидной ткани в виде лимфатических фолликулов (1) с центрами размножения (2). В толщу миндалины проникает крипта (5), покрытая многослойным плоским эпителием (4). Соединительнотканная капсула (3) отделяет основание миндалины от окружающей ткани. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 42.** Фундальный отдел желудка. Слизистая оболочка, покрытая цилиндрическим железистым эпителием, имеет углубления — желудочные ямки (1). Вся толщина собственного слоя занята простыми трубчатыми железами (2), плотно прилегающими друг к другу (фундальные железы желудка). Выводные протоки этих желёз открываются на дне желудочных ямок. Мышечный слой слизистой оболочки (3) состоит из внутреннего и наружного циркулярных и среднего продольного подслоев. Окраска гематоксилином и эозином [98].



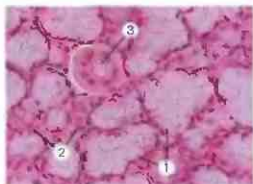
**Рис. 43.** Parietalные клетки фундальных желёз желудка окрашены иммунофлуоресцентным методом (зелёное свечение) [98].



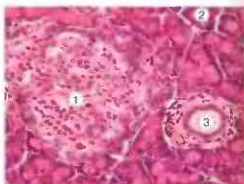
**Рис. 44.** Тощая кишка. Слизистая оболочка образует тонкие высокие ворсинки (1) и трубчатые углубления — крипты (2), достигающие мышечного слоя (5). Слизистая оболочка покрыта однослойным цилиндрическим эпителием с каёмчатыми (3) и бокаловидными (4) клетками. Окраска гематоксилином и эозином [98].



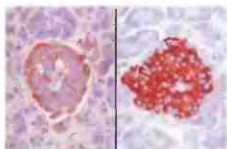
**Рис. 45.** Толстая кишка. Поверхность слизистой оболочки и стенка крипт (1) выстланы однослойным цилиндрическим каёмчатым эпителием с многочисленными бокаловидными клетками. Мышечный слой слизистой оболочки (2) состоит из внутреннего циркулярного и наружного продольного подслоев гладкомышечных клеток. В подслизистой оболочке видно скопление лимфоидной ткани в виде солитарного фолликула (3). Окраска гематоксилином и эозином [98].



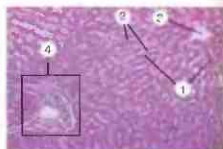
**Рис. 46.** Подчелюстная слюнная железа. Слизистые секреторные отделы образованы крупными клетками с уплощенным ядром в базальной части и светлой прозрачной цитоплазмой (1). В смешанных отделах белковые клетки (более темные) в виде полулуний (2) охватывают слизистые. Исчерченный проток (3) соединяет вставочные отделы с междольковым протоком. Окраска гематоксилином и эозином.



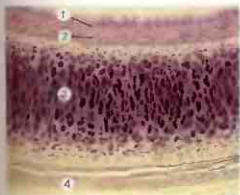
**Рис. 47.** Поджелудочная железа. Паренхима железы состоит из эндокринной и экзокринной частей. Эндокринная часть представлена островками Лангерханса (1) — скоплениями эндокринных клеток вокруг капилляров. Экзокринную часть образуют акцинусы (2), состоящие из 8–12 экзокринных секреторных клеток. Кровеносный сосуд (3) проходит в междольковой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.



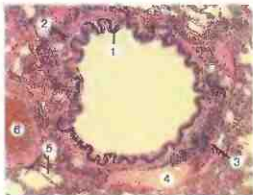
**Рис. 48.** Островок Лангерханса. Иммунопериоксидазное выявление различных клеточных типов при помощи АТ против гормонов. Слева: осадок реакции коричневого цвета соответствует локализации  $\alpha$ -клеток. Справа: окрашены  $\beta$ -клетки [98].



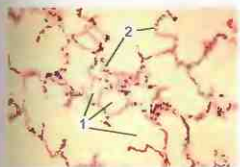
**Рис. 49.** Печень. Классическая долька печени имеет шестиугольную форму. Тяжи гепатоцитов (1) радиально сходятся к центральной вене (3). Между тяжами расположены выстланные эндотелиальными клетками синусоиды (2). В области стыка нескольких долек находится портальная зона (4). Окраска гематоксилином и эозином [98].



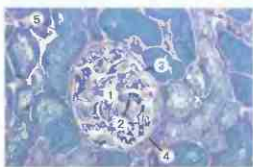
**Рис. 50.** Трахея. Стенку образуют четыре оболочки. Слизистая оболочка (1) состоит из многорядного мерцательного эпителия и собственного слоя. Для подслизистой оболочки (2) характерны многочисленные слизистые и белково-слизистые железы. Фиброзно-хрящевая оболочка (3) представлена незамкнутыми кольцами гиалинового хряща. Адвентициальная оболочка (4) образована волокнистой соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 51.** Бронх среднего калибра. Слизистая оболочка выстлана многорядным цилиндрическим мерцательным эпителием (1), имеет мышечный слой (2). В подслизистой оболочке присутствуют слизистые железы (3). Фиброзно-хрящевая оболочка содержит пластины гиалинового хряща (4). Вокруг бронха видны альвеолы (5), в соединительнотканых перегородках паренхимы лёгкого проходят кровеносные сосуды (6). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 52.** Паренхима лёгкого имеет губчатый вид из-за наличия множества альвеол (1), разделённых тонкими межальвеолярными перегородками (2). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 53.** Кортиковое вещество почки. Почечное тельце (1) образуют капиллярный клубочек (2) и эпителиальная капсула, состоящая из внутреннего и наружного (4) листков. Между листками имеется полость (3), куда поступает клубочковый фильтрат. Вокруг почечного тельца видны многочисленные срезы извитых проксимальных и дистальных канальцев (5). Полутолстый срез, окраска метиленовым синим.

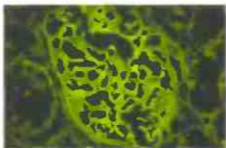


Рис. 54. Капиллярный клубочек. Иммунофлюоресцентный метод позволил окрасить в зелёный цвет один из компонентов базальной мембраны капиллярного клубочка [98].

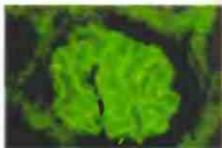


Рис. 55. Почечное тельце. Иммунофлюоресцентным методом при помощи АТ против нефрина выявлены подоциты (яркое зелёное свечение) [84].

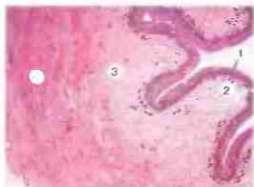


Рис. 56. Мочеточник. Для слизистой оболочки характерны переходный эпителий (1) и отсутствие мышечного слоя. В собственном слое (2) встречаются лимфатические фолликулы. В подслизистой оболочке (3) нижней части мочеточника имеются мелкие альвеолярно-трубчатые железы. Мышечная оболочка (4) в верхних двух третях состоит из двух слоев гладкомышечных клеток (внутреннего продольного и наружного циркулярного), в нижней трети снаружи появляется третий слой с продольным расположением гладкомышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.

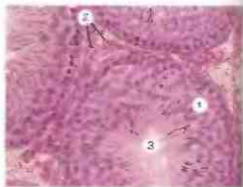


Рис. 57. Извитые семенные каналцы. Канальцы выстланы сперматогенным эпителием (1). Между канальцами видны крупные интерстициальные клетки Лейдига (2). В просвете канальцев (3) находятся сперматозоиды. Окраска гематоксилином и эозином.



Рис. 58. Проток придатка. Одиночный слегка изогнутый каналец, выстлан многослойным цилиндрическим эпителием, клетки которого снабжены стереоцилиями, склеены в виде конуса (пламенный эпителий). Собственный слой, расположенный под эпителием, окружен циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками. Окраска гематоксилином и эозином [72].



Рис. 59. Предстательная железа. Секреторные отделы (1) и выводные протоки трубчато-альвеолярных желез окружены гладкомышечными клетками (2). Каждая железа собственным выводным протоком открывается в уретру (3). Окраска гематоксилином и эозином.



Рис. 60. Яичник. В корковом веществе видны примордиальные фолликулы (1), первичный фолликул (2), желтое тело (3), атретический фолликул (4). Окраска гематоксилином и эозином.

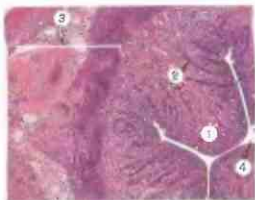
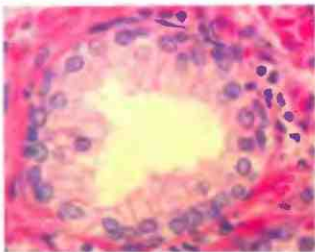


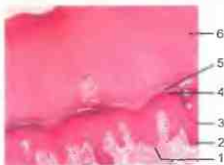
Рис. 61. Матка. Слизистая оболочка находится в пролиферативной фазе менструального цикла. В собственном слое (1) видны маточные железы (2), открывающиеся в просвет органа (4). Мышечная оболочка (3) состоит из внутреннего и наружного продольных и среднего циркулярного слоев гладкомышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 62.** Маточная труба. В просвет трубы вдаются ветвящиеся складки слизистой оболочки. Однослойный цилиндрический эпителий (1) состоит из ресниччатых и секреторных клеток. Собственный слой слизистой оболочки (2), образующий складку, представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью. Мышечная оболочка образована циркулярным и продольным слоями гладких мышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 63.** Лактирующая молочная железа. Долки железы разделены соединительнотканью перегородками. Концевые секреторные отделы (альвеолы) выстланы железистыми клетками кубической формы (лактамами). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 64.** Эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием, расположенным на базальной мембране (1). В эпидермисе различают несколько слоев. В базальном слое находятся цилиндрические клетки. Следующий слой — шиповатый (3) занимают клетки полигональной формы с многочисленными отростками. Над шиповатым находится зернистый слой (4) представленный уплощенными клетками с гранулами кератофилина. Далее располагается блестящий слой (5). В клетках этого слоя содержится светопреломляющее вещество элаидин, поэтому слой выглядит как блестящая однородная пластинка. В самом поверхностном — роговом слое эпидермиса толстым пластом расположены роговые чешуйки, совокупность которых образует в препарате широкую равномерно окрашенную ленту. Окраска гематоксилином и эозином.

Нервная система человека содержит не менее триллиона нервных ( $10^{12}$ ), около  $10^{13}$  глиальных клеток и не меньшее количество ( $>10^{13}$ ) синапсов. Число клеточных типов неизвестно (не менее 100). Это множество образует сложную пространственную структуру — единую сеть с многочисленными связями как на уровне отдельной клетки, так и клеточных ансамблей (ЦНС). Нервная система регулирует и координирует физиологические процессы отдельных клеток, тканей, органов, их систем и организма в целом, хранит информацию (память), перерабатывает и интегрирует следы памяти и сигналы из внешней и внутренней среды. Применительно к этому гигантскому множеству понятия *нервная ткань* и *нервная система* практически равнозначны.

## НЕРВНАЯ ТКАНЬ

### РАЗВИТИЕ

Гистологические элементы нервной ткани (нейроны и глиоциты) и органов чувств развиваются из нескольких источников. Нейруляция, в ходе которой образуется нейроэктодерма, формируются нервная трубка, нервный гребень и нейрогенные плакаты, рассмотрена в главе 3. В нейроонтогенезе происходит ряд морфогенетических процессов (например, гибель нейронов, направленный рост аксонов). Их совокупный эффект приводит к формированию нервной системы, функционирование которой как *conditio sine qua non* определяют синапсы — специализированные межклеточные контакты между нейронами, а также между нейронами и исполнительными элементами (мышечными и секреторными).



## Нервная трубка

Нервная трубка содержит внутреннюю пограничную мембрану, эпендимный слой, плащевой (мантийный) слой, краевую вуаль, наружную пограничную мембрану. Матричные клетки эпендимного слоя — источник почти всех клеток ЦНС (рис. 8-1, см. также рис. 4-1).

### Матричные клетки

Матричные (вентрикулярные) клетки сосредоточены вблизи внутренней пограничной мембраны. Клетки активно размножаются, что сопровождается циклическим перемещением их ядер в пределах эпендимного слоя и изменением формы клеток (рис. 8-1). Закончившие пролиферацию клетки (нейробласты), а также потенциально способные к пролиферации глиобласты выселяются в плащевой слой. Часть вентрикулярных клеток остается *in situ* — будущая эпендимо-

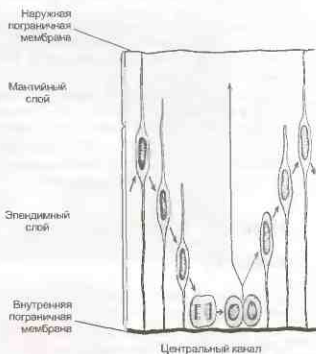


Рис. 8-1. Миграция ядер матричной клетки в эпендимном слое нервной трубки. Матричные клетки делятся вблизи внутренней пограничной мембраны. Часть потомков выселяется из эпендимного слоя в мантийный — будущее серое вещество. Другая часть остается в эпендимном слое. В последнем случае перикарион дочерней клетки отделяется от внутренней пограничной мембраны и постепенно приближается к мантийной мембране, но не проникает в него. Эта клетка остается связанной с внутренней пограничной мембраной при помощи тонкого и длинного отростка. Другой отросток клетки уходит в мантийный слой и достигает наружной пограничной мембраны. Далее этот отросток отделяется от наружной пограничной мембраны и по мере возвращения перикариона во внутреннюю часть эпендимного слоя подвергается ретракции. Такая клетка вновь вступает в митоз с последующим участием в следующем аналогичном цикле [94].

## Нейробласты

Нейробласты — клетки с большим округлым ядром, плотным ядрышком и большой цитоплазмой — дают начало всем нейронам ЦНС. Нейроны — классический пример клеток, относящихся к статической популяции. Ни при каких условиях они *in vivo* не способны к пролиферации и обновлению. Обонятельные нейроны (происходят из обонятельных плакод) эпителиальной выстилки носовых ходов — единственное известное исключение.

## Глиобласты

Глиобласты — предшественники макроглии (астроциты и олигодендро[глио]циты). Все типы макроглии способны к пролиферации.

## Микроглия

Генез клеток микроглии спорен. Согласно наиболее распространённой точке зрения, клетки микроглии относят к системе мононуклеарных фагоцитов. Достаточно вероятным представляется их нейроэктодермальный генез. В этом случае подразумевается гетерогенность популяции клеток микроглии.

## Морфогенез

Морфогенетические процессы — индукция, адресная миграция клеток, направленный рост аксонов, гибель клеток, так называемые нейротрофические взаимодействия — хорошо выражены в развивающейся нервной системе. Жёсткость организации мозга определяют два момента: адресная миграция клеток и направленный рост их отростков.

## Адресная миграция клеток

Адресная миграция клеток (рис. 8-2) — обязательное условие формирования мозга. Наиболее массовый процесс — выселение нейробластов из эпэндимного в мантийный слой. При формировании коры больших полушарий головного мозга и мозжечка нейробласты выселяются из эпэндимного слоя не только в мантийный слой, но также и в краевую сульфу (см. рис. 8-1). В мозжечке они фор-

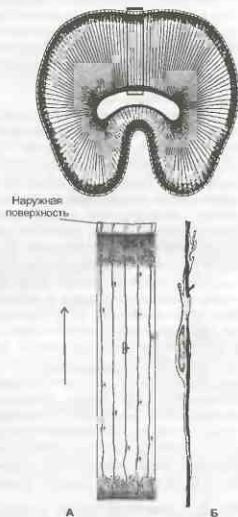


Рис. 8-2. Адресная миграция нейронов в нервной трубке. А — фрагмент нервной трубки в поперечном разрезе (направление миграции нейробластов указано стрелками). Б — перемещение нейробласта по отростку радиальной глии [94].

мируют слой клеток *Пуркинье*. Не все нейробласты этой локализации дифференцируются здесь в ганглиозные нейроны мозжечка. Часть из них мигрирует в обратном направлении, образуя зернистые клетки и клетки *Гальджи* типа II. Важное значение в направленной миграции клеток в пределах нервной трубки имеют специальные поддерживающие клетки радиальной глии. При дефекте миграции нейробластов возникает агирия в виде слабой выраженности извилин коры мозга.

### Направленный рост аксонов

Направленный рост аксонов, как и адресная миграция клеток, осуществляется в рамках концепции «сигнал—ответ». Эта концепция объясняет, как нейрон узнаёт *свою* область иннервации и находит *своего* клеточного партнёра, и как в развивающемся мозге многочисленные переплетающиеся отростки нейронов устанавливают связи с замечательной точностью. Отросток нейрона — аксон — сразу и без ошибок находит свои мишени. Направленный рост аксонов осуществляет конус роста.

**Конус роста** — специализированная структура терминали растущего аксона, впервые детально описанная *С. Рамон-и-Кахалем*, имеет на конце булавовидное утолщение (ламеллоподия), от которого отходят тонкие пальцевидные отростки — филоподии. Они растут в различных направлениях и исследуют потенциальное пространство роста аксона. Согласно представлению *С. Рамон-и-Кахала* о хемотропизме, рост аксонов происходит по градиенту концентрации специфических химических факторов, вырабатываемых в мишени. Действительно, *in vitro* градиенты фактора роста нервов (NGF) и других веществ (например, ацетилхолина) влияют на направление роста аксонов. Наиболее разработано представление о **меченых путях**, которые образованы молекулярными метками (своего рода знаками навигационной обстановки), закономерно распределёнными в потенциальном пространстве роста аксонов. По мере роста *пионерский* аксон последовательно *считывает* одну за другой метки, расположенные в межклеточном пространстве или на поверхности клеток, и растёт в нужном направлении. Вслед за ним мигрируют отростки других аксонов, совокупность которых формирует тракты в ЦНС и нервы на периферии. Примером клеток, направляющих рост аксонов, могут служить временно живущие нейроны *Кахала—Ретциуса*. Ключевой момент представления о *заранее* размеченных путях — узнавание — обеспечивают молекулы адгезии, которые встроены в плазмолемму ламеллоподии и филоподий и взаимодействуют с комплементарными молекулами (ламинин, фибронектин, коллаген, тенасцин и др.) во внеклеточном матриксе. Это обеспечивает фиксацию конуса роста на поверхности мишени *в нужном месте и в нужное время*.

### Физиологическая гибель клеток

Запрограммированная массовая смерть нейронов происходит на строго определённых этапах онтогенеза. Естественная гибель нейронов прослежена как в ЦНС, так и в периферической нервной системе. Объём субпопуляции гибнущих нейронов оценивают в широком интервале, от 25 до 75%. Иногда в популяции погибают все нейроны (например, несущие метку для направленного роста аксонов). Выраженная гибель нейронов в сформированной нервной

ткани наблюдается при дегенеративных заболеваниях нервной системы, таких как болезнь *Альцхаймера*, *Паркинсона*, *Хантингтона*, *Кройтцфельда-Якоба*, боковой амиотрофический склероз и др.

### Нейротрофические взаимодействия

Эта концепция предусматривает информационный обмен между нейронами, отличающийся от химической передачи возбуждения в синапсах. Согласно концепции, такой обмен поддерживает фенотип взаимодействующих клеток на уровне, адекватном выполнению их функции. Нейротрофические взаимодействия реализуются через нейротрофические факторы. Эти химические факторы вырабатываются в одних нейронах или в ненервных клетках и воздействуют на другие нейроны. Нейротрофические факторы поддерживают выживание и дифференцировку нейронов в нейроонтогенезе и при регенерации. Наиболее изученным нейротрофическим фактором является фактор роста нервов (NGF).

### Регенерация

Нейроны относят к статической клеточной популяции. Это означает, что в постнатальном онтогенезе не происходит образования новых нейронов. Следовательно, погибавшие нейроны не восстанавливаются. Но из этого не следует, что в нервной системе отсутствует регенерация. Она осуществляется за счёт восстановления целостности повреждённых нейронов, роста их отростков, размножения глиальных и шванновских клеток. Всё это, а также изменение связей между регенерирующими и интактными клетками при благоприятных условиях, может привести к восстановлению функции в нервной системе.

## НЕЙРОН

Нейроны (термин предложил *Вильгельм фон Валдейер*) — главные клеточные типы нервной ткани. Эти возбудимые клетки осуществляют передачу электрических сигналов (между собой при помощи нейромедиаторов в синапсах) и обеспечивают способность мозга к переработке информации.

### Морфология

Перикарион (тело) и отходящие от него отростки (аксон и ветвящиеся дендриты) — стандартные части нейронов (рис. 8-3, см. также рис. 19-за вклейке). Существенная часть каждого нейрона — цитоскелет.



Рис. 8-3. Мультиполярный нейрон. Тело клетки (перикарион) содержит ядро. От перикариона отходят отростки. Один из них — аксон, все другие — дендриты [35].

## Перикарион

Перикарион содержит ядро, комплекс *Гольджи*, гранулярную эндоплазматическую сеть, митохондрии, лизосомы, элементы цитоскелета.

Ядро нейрона имеет мелкодисперсный хроматин и ядрышко. В силу относительно большого диаметра ядро в СМ выглядит (особенно в крупных нейронах) как *оптически пустое*. Ядрышко крупное и резко базофильное.

Комплекс *Гольджи* хорошо развит, особенно в крупных нейронах. Его особенность — расположение между ядром и местом отхождения аксона, что отражает мощный транспорт белков, синтезированных в гранулярной эндоплазматической сети перикариона, в аксон.

**Аксональный холмик** — свободная от гранулярной эндоплазматической сети и рибосом область перикариона, содержащая много микротрубочек и нейрофиламентов, место, где начинается аксон и генерируется потенциал действия.

**Гранулярная эндоплазматическая сеть.** В перикарионе и дендритах развита гранулярная эндоплазматическая сеть. Она соответствует глыбкам вещества, которые впервые обнаружил *Франц Ниссл* при окраске метиленовым синим, поэтому её в нейронах иногда называют веществом *Ниссля* [*нигрод*]). **Тигролиз** — распыление тигридного вещества, отражающее глубокие дистрофические изменения при нарушении целостности нейрона (например, при сдавлении или перерезке аксона).

**Митохондрии** многочисленны. Значительные энергетические потребности нервных клеток обеспечивает преимущественно аэробный метаболизм, поэтому нейроны крайне чувствительны к гипоксии.

**Пигменты.** В нейронах (особенно с возрастом) накапливается липофусцин. Нейроны некоторых ядер мозга нормально содержат иные пигменты, отчего эти образования и получили своё название (*substantia nigra, locus coeruleus*).

## Отростки

Отростки, отходящие от перикариона, — аксон и дендриты (рис. 8-3). Отростки нейрона участвуют в образовании синапсов.

**Аксон (нейрит)** — длинный отросток, как правило, не ветвящийся, но образующий концевые разветвления, содержащие синаптические пузырьки; проводит пачки импульсов (спайки) от перикариона. Объём аксона может достигать 99% суммарного объёма нейрона. Длина аксона может быть весьма значительной — десятки сантиметров.

**Дендриты** — ветвящиеся отростки, заканчивающиеся вблизи от тела нейрона. В плазмолемму встроены постсинаптические рецепторы, дендриты проводят возбуждение к перикариону. Проксимальные области дендритов — продолжение перикариона. Поэтому они содержат рибосомы, компоненты гранулярной и гладкой эндоплазматической сети, элементы комплекса *Гольджи*. Дендриты интегрально образуют до 95% всей рецепторной поверхности (рецептивного поля) нейрона. Они растут и подвергаются ретракции в ответ на различные воздействия, включая активность нейрона, действие лекарственных препаратов, повреждение соседних нейронов. Дендриты являются наиболее чувствительными индикаторами функционального состояния нервных связей и любых изменений в нервной системе. Дендриты в отличие от аксона способны генерировать не только потенциалы действия, возникающие по закону «всё или ничего», но и градуальные генераторные потенциалы.

## Цитоскелет

Цитоскелет нейронов состоит из микротрубочек, промежуточных филаментов (нейрофиламенты) и микрофиламентов.

Микротрубочки — наиболее крупные элементы цитоскелета, их диаметр 24 нм. С ними связывают внутриклеточный, в т.ч. аксонный транспорт. От перикариона по отросткам перемещаются различные вещества (белки, нейромедиаторы и т.д.), органеллы (митохондрии, элементы цитоскелета, везикулы и т.д.). Микротрубочки в перикарионе и дендритах (в отличие от аксона) не имеют направленной ориентации. Большинство микротрубочек аксона (+)-концом направлено к терминали, а (-)-концом — к перикариону (рис. 8-4). Характер ориентации микротрубочек имеет важное значение для распределения по отросткам различных органелл. К (+)-концу перемещаются митохондрии и секреторные пузырьки, а к (-)-концу — рибосомы, мультивезикулярные тельца, элементы комплекса Гольджи.

## Классификации

Нейроны отличаются по размерам и форме перикариона, числу отростков, их синаптическим связям, характеру ветвления дендритов, электрофизиологическим характеристикам, химии нейромедиаторов, позиции в функциональных сетях и множеству других характеристик. По этой причине классификация нейронов многочисленна.

## Количество отростков

**Апалляры** — отростков нет (условно к ним можно отнести ранние нейробласты).

**Униполярны** — единственный отросток (формально одноотростчатые нервными клетками можно считать псевдоуниполярные нейроны спинномозговых узлов).

**Псевдоуниполярны** на самом деле имеют два отростка (центральный и периферический), отходящие от короткого выроста перикариона (см. рис. 20 на вклейке). В нейроонтогенезе от перикариона отходят два отростка, они сближаются и образуют общий ствол отхождения от перикариона. Периферический отросток иногда называют аксоном, центральный — дендритом, что неверно.

**Биполярны** имеют аксон и ветвящийся дендрит (например, обонятельные рецепторные нервные клетки).

**Мультиполярны**. Число отростков  $>2$  (1 аксон, остальные — дендриты). Классический пример — мотонейроны передних рогов спинного мозга (см. рис. 19 на вклейке).



Рис. 8-4. Ориентация микротрубочек в отростках нейрона. Аксон отличается от дендритов полярной ориентацией микротрубочек. В нём микротрубочки своими (+)-концами направлены к терминали, а (-)-концами — к перикариону [93].

### Химия нейромедиатора

Критерий классификации — синтез, накопление в синаптических пузырьках и экскреция в синаптическую щель конкретного нейромедиатора. При этом к имени нейромедиатора добавляют *ергический*. Иногда в качестве критерия применяют тип мембранного рецептора, регистрирующего наличие нейромедиатора (в этом случае добавляют *цепный*).

**Холинергические.** Нейромедиатор — ацетилхолин (например, двигательные нейроны передних рогов спинного мозга, иннервирующие скелетные мышечные волокна; парасимпатические нейроны блуждающего нерва, иннервирующие сердце, ГМК и железы желудка).

**Адренергические.** Нейромедиатор — норадреналин (например, постганглионарные нейроны симпатического отдела вегетативной нервной системы, иннервирующие сердце, ГМК сосудов и внутренних органов).

### Длина аксона

Аксоны пирамидных нейронов коры больших полушарий достигают длины 50–70 см. Вставочные нейроны сетчатки (амакриновые клетки) вообще не имеют аксонов. В зависимости от длины аксона различают клетки *Гольджи* типа I и II. Клетки *Гольджи* типа I имеют длинные аксоны, а клетки *Гольджи* типа II — короткие.

### Позиция нейрона

Позиция в нейронной цепочке (в т.ч. в дуге рефлекса) позволяет выделять **чувствительные** (воспринимающие сигнал из внешней или внутренней среды), **двигательные** (иннервирующие сократительные и секреторные элементы) и находящиеся между ними **вставочные** (ассоциативные в нейронных сетях) нервные клетки.

### Направление возбуждения

Направление возбуждения к центру — **афферентные** нервные клетки (в т.ч. чувствительные нейроны разных модальностей, восходящих путей), к периферии — **эфферентные** нейроны двигательных путей и трактов (например, пирамидной и экстрапирамидной систем).

### Модальность

Модальность — характер воспринимаемого и передаваемого сигнала (например, механорецепторные, зрительные, обонятельные нейроны и т.д.).

### Отдел нервной системы

Целесообразно выделять нервные клетки вегетативного отдела нервной системы. Нейроны соматического отдела — чувствительные и двигательные, не относящиеся к вегетативным.

### Синапсы

Синапсы — специализированные межклеточные контакты, передающие сигналы от одного нейрона к другому при помощи нейромедиаторов. Химическая природа нейромедиатора, морфология синапсов и участвующие в фор-

ировании синапса части нейронов в различных отделах нервной системы значительно варьируют. В синапсе выделяют пресинаптическую и постсинаптическую части, разделённые синаптической щелью шириной 20–30 нм. Пресинаптические нейроны синтезируют, хранят и секретируют нейромедиаторы. При изменении мембранного потенциала в терминалях нейромедиатор выделяется в синаптическую щель (экзоцитоз) и связывается со своими рецепторами в постсинаптической мембране, вызывая изменение мембранного потенциала постсинаптического нейрона.

### Классификация

**Аксодендритические** — синапсы между аксоном одного нейрона и дендритом другого нейрона (рис. 8-5).

**Аксоспиковый синапс.** Большинство возбуждающих синапсов локализуется в ветвях дендритов, содержащих большое количество актина и называемых шипиками. У умственно отсталых детей плотность распределения шипиков уменьшается. При многих типах умственной отсталости у детей, в том числе при трисомиях, таких, как синдром *Дауна* или трисомия хромосомы 13, отмечена аномальная морфология шипиков, уменьшение их плотности и всего дендритного поля.

**Аксо-аксональные** — синапсы между аксонами разных нейронов.

**Аксосоматические** — синапсы между терминалями аксона одного нейрона и телом другого нейрона.

**Денродендритические** — синапсы между дендритами нейронов.

### Пресинаптическая часть

Пресинаптическая часть — специализированная часть терминали отростка нейрона, где расположены синаптические пузырьки и митохондрии. Пресинаптическая мембрана (плазмолемма) содержит потенциалозависимые  $Ca^{2+}$ -каналы. При деполяризации мембраны каналы открываются, и ионы  $Ca^{2+}$  входят в терминаль, запуская в активных зонах экзоцитоз нейромедиатора.

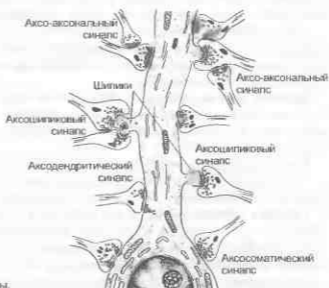


Рис. 8-5. Межнейронные синапсы.



**Синаптические пузырьки** содержат нейромедиатор. Ацетилхолин, аспартат и глутамат находятся в крупных светлых пузырьках; ГАМК, глицин — в овальных; адреналин и нейропептиды — в мелких и крупных гранулярных пузырьках. Слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной происходит при увеличении концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле нервной терминали. Предшествующий слиянию синаптических пузырьков и плазмолеммы процесс узнавания синаптическим пузырьком пресинаптической мембраны происходит при взаимодействии мембранных белков семейства SNARE (синаптобrevин, SNAP-25 и синтаксин).

**Активные зоны.** В пресинаптической мембране выявлены так называемые *активные зоны* — участки утолщения мембраны, в которых происходит экзоцитоз. Активные зоны расположены против скопления рецепторов в постсинаптической мембране, что уменьшает задержку в передаче сигнала, связанную с диффузией нейромедиатора в синаптической щели.

### Постсинаптическая часть

Постсинаптическая мембрана содержит рецепторы нейромедиатора, ионные каналы.

### Синаптическая передача

Синаптическая передача — сложный каскад событий. Многие неврологические и психические заболевания сопровождаются нарушением синаптической передачи. Различные лекарственные препараты влияют на синаптическую передачу, вызывая нежелательный эффект (например, галлюциногены) и наоборот, корректируя патологический процесс (например, психофармакологические средства [антипсихотические препараты]).

**Механизм.** Синаптическая передача возможна при реализации ряда последовательных процессов: синтез нейромедиатора, его накопление и хранение в синаптических пузырьках вблизи пресинаптической мембраны, высвобождение нейромедиатора из нервной терминали, кратковременное взаимодействие нейромедиатора с рецептором, встроенным в постсинаптическую мембрану, разрушение нейромедиатора или захват его нервной терминалью.

**Синтез нейромедиатора.** Ферменты, необходимые для образования нейромедиаторов, синтезируются в перикарионе и транспортируются к синаптической терминали по аксонам, где взаимодействуют с молекулярными предшественниками нейромедиаторов.

**Хранение нейромедиатора.** Нейромедиатор накапливается в нервной терминали, находясь внутри синаптических пузырьков вместе с АТФ и некоторым катионами. В пузырьке находится несколько тысяч молекул нейромедиатора, что составляет квант.

**Квант нейромедиатора.** Величина кванта не зависит от импульсной активности, а определяется количеством поступившего в нейрон предшественника. Активностью ферментов, участвующих в синтезе нейромедиатора.

**Секреция нейромедиатора.** Когда потенциал действия достигает нервной терминали, в цитозоле резко повышается концентрация  $Ca^{2+}$ , синаптические пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной, что приводит к выделению квантов нейромедиатора в синаптическую щель. Незначительное количество нейромедиатора постоянно (спонтанно) секретируется в синаптическую щель.

**Взаимодействие нейромедиатора с рецептором.** После выброса в синаптическую щель молекулы нейромедиатора диффундируют в синаптической щели и достигают своих рецепторов в постсинаптической мембране.

**Удаление нейромедиатора из синаптической щели** происходит за счёт диффузии, расщепления ферментом и выведения путём захвата специфическим переносчиком. Кратковременность взаимодействия нейромедиатора с рецептором достигается разрушением нейромедиатора специальными ферментами (например, ацетилхолина — ацетилхолинэстеразой). В большинстве синапсов передача сигналов прекращается вследствие быстрого захвата нейромедиатора пресинаптической терминалью.

### Нейромедиаторы

Большинство нейромедиаторов — аминокислоты и их производные. Одни нейроны модифицируют аминокислоты с образованием аминов (норадреналин, серотонин, ацетилхолин), другие — нейромедиаторов пептидной природы (эндорфины, энкефалины). Лишь небольшое количество нейромедиаторов образовано не аминокислотами. Нейроны могут синтезировать более одного нейромедиатора. Наиболее распространённые нейромедиаторы приведены в таблице 8-1.

**Ацетилхолин** секретируется из терминалей соматических мотонейронов (нервно-мышечные синапсы), преганглионарных волокон, постганглионарных парасимпатических (парасимпатических) волокон вегетативной нервной системы и разветвлённый аксонов многих нейронов ЦНС (базальные ганглии, двигательная кора). Синтезируется из холина и ацетил-CoA при помощи холинацетилтрансферазы, взаимодействует с холинорецепторами нескольких типов. Кратковременное взаимодействие лиганда с рецептором прекращает ацетилхолинэстераза, гидролизующая ацетилхолин на холин и ацетат.

**Дофамин** — нейромедиатор в окончаниях некоторых аксонов периферических нервов и многих нейронов ЦНС (*чёрное вещество*, средний мозг, гипоталамус). После секрета и взаимодействия с рецепторами дофамин активно захватывается пресинаптической терминалью, где его расщепляет моноаминоксидаза. Дофамин метаболизирует с образованием ряда веществ, в т.ч. гомованилиновой кислоты.

**Шизофрения.** При этом заболевании наблюдается повышенная реактивность дофаминергической системы, что связывают с увеличением количества D<sub>2</sub>-рецепторов дофамина.

Таблица 8-1. Нейромедиаторы

Ацетилхолин	Нейропептиды
<b>Аминокислоты</b>	VIP
γ-Аминомасляная кислота	Вазопрессин
Глицин	Вещество P
Глутамат	Нейропептид Y
N-метил-D-аспартат (NMDA)	Окситоцин
<b>Моноамины</b>	Соматостатин
Адреналин Норадреналин	Эндорфин
Дофамин Серотонин	Энкефалины

**Хorea наследственная** — нарушение функции нейронов коры и полосатого тела, сопровождается повышенной реактивностью дофаминергической системы.

**Болезнь Паркинсона** — патологическое уменьшение количества нейронов в чёрном веществе и других областях мозга с уменьшением уровня дофамина и метионин-энкефалина, преобладанием эффектов холинергической системы.

**Норадреналин** секретируется из большинства постганглионарных симпатических волокон и является нейромедиатором между многими нейронами ЦНС (на пример, гипоталамус, *голубоватое место*). Образуется из дофамина путём гидролиза при помощи дофамин- $\beta$ -гидроксилазы. Норадреналин хранится в синаптических пузырьках, после высвобождения взаимодействует с адренорецепторами, реакция прекращается в результате захвата норадреналина пресинаптической частью. Уровень норадреналина определяется активностью тирозин гидроксилазы и моноаминоксидазы. Моноаминоксидаза и катехол-*O*-метилтрансфераза переводят норадреналин в неактивные метаболиты (норметанефрин, 3-метокси-4-парокси-фенилэтиленгликоль, 3-метокси-4-гидроксииндолиловая кислота). Норадреналин — мощный вазоконстриктор, эффект наблюдается при взаимодействии нейромедиатора с ГМК стенки кровеносных сосудов.

**Серотонин** (5-гидрокситриптамин) — нейромедиатор многих центральных нейронов (например, ядра шва). Предшественником служит триптофан, пароксилируемый триптофангидроксилазой до 5-гидрокситриптофана с последующим декарбоксилированием декарбоксилазой *L*-аминокислот. Расщепляется моноаминоксидазой с образованием 5-гидроксииндолаксусной кислоты.

**Депрессия** характеризуется снижением количества двух нейромедиаторов (норадреналина и серотонина) и увеличением экспрессии их рецепторов.

**Маньякальный синдром.** При этом состоянии увеличивается уровень норадреналина на фоне снижения количества серотонина и адренорецепторов. **Лутитизм.** Гиперсеротонинемия, но в 30–50% случаев без явных нарушений обмена серотонина в мозге.

**$\gamma$ -Аминомасляная кислота** — тормозный нейромедиатор в ЦНС (базальные ганглии, мозжечок). Образуется из глутаминовой кислоты под действием декарбоксилазы глутаминовой кислоты, захватывается из межклеточного пространства пресинаптической частью и деградирует под влиянием трансаминазы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

**Эпилепсия** — внезапные синхронные вспышки активности групп нейронов в разных областях мозга, связывают со снижением тормозного действия  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

**Состояние тревоги** — психическая реакция, связанная с уменьшением тормозного эффекта  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

**$\beta$ -Эндорфин** — нейромедиатор полипептидной природы многих нейронов ЦНС (гипоталамус, миндалина мозжечка, таламус, *голубоватое место*). Проопиомеланокортин транспортируется по аксонам и расщепляется пептидазами на фрагменты, одним из которых является  $\beta$ -эндорфин. Нейромедиатор секретируется в синапсе, взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране, а затем гидролизуются пептидазами.

**Метионин-энкефалин и лейцин-энкефалин** — небольшие пептиды (5 аминокислотных остатков), присутствующие во многих нейронах ЦНС (*бледный шар*, таламус, *хвостатое ядро*, центральное серое вещество). Как и эндорфин, об-

изучены из проопиомеланокортина. После секреции взаимодействуют с пептидергическими (опиоидными) рецепторами.

**Динорфины.** Эта группа нейромедиаторов состоит из 7 пептидов близкой аминокислотной последовательности, которые присутствуют в нейронах тех же анатомических областей, что и энкефалинергические нейроны. Образуются из продинорфина, инактивируются путём гидролиза.

**Вещество Р** — нейромедиатор пептидной природы в нейронах центральной и периферической нервной системы (базальные ганглии, гипоталамус, спинномозговые узлы).

**Глицин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты.** Эти аминокислоты в некоторых синапсах являются нейромедиаторами (глицин во вставочных нейронах спинного мозга, глутаминовая кислота — в нейронах мозжечка и спинного мозга, аспарагиновая кислота — в нейронах коры). Глутаминовая и аспарагиновая кислоты вызывают возбуждающие ответы, а глицин — тормозные.

**Другие нейромедиаторы** (VIP, адреналин, бомбезин, брадикинин, вазопрессин, карнозин, нейрогензин, соматостатин, холецистокинин). Их роль для синаптической передачи остаётся неясной. В синаптической передаче, возможно, участвуют прионы.

## НЕЙРОГЛИЯ

Термин «нейроглия» ввёл немецкий патолог *Рудольф Вирхов* для описания окружающих элементов между нейронами. Эти клетки составляют почти половину объёма мозга. Среди глиальных клеток мозга выделяют эпендимную глию, макроглию и микроглию (рис. 8-6). Макроглия состоит из астроцитов и олигодендроцитов. В периферической нервной системе присутствуют *шванновские* клетки и группа окружающих нейроны вспомогательных клеток в ганглиях. Образующие миелин клетки — *шванновские* и олигодендроциты.

### Астроциты

Астроциты — *звёздчатые* клетки, их отростки отходят от тела клетки в разных направлениях, охватывают нейроны, сосуды, клетки (эпендимы) желудочков мозга, образуя расширения в виде концевой ножки. Маркер астроцитов — *глиальный фибриллярный кислый белок* промежуточных филаментов. Астроциты имеют β-адренорецепторы и рецепторы многих нейромедиаторов.

### Классификация

**Волокнистые астроциты** с длинными, слабо или совсем не ветвящимися отростками; присутствуют в белом веществе мозга.

**Прооплазматические астроциты** с многочисленными короткими и ветвящимися отростками; находятся в сером веществе.

### Функции

Функции астроглии многочисленны.

- В гистогенезе — проводящие пути для миграции недифференцированных нейронов в коре мозжечка и для врастания аксонов в зрительный нерв.

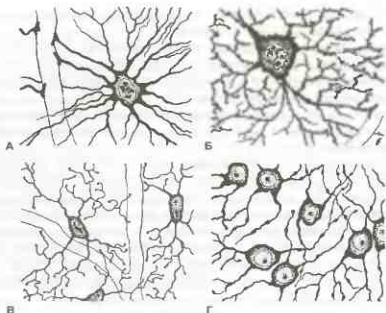


Рис. 8-6. Глиальные клетки: А — волокнистый астроцит, Б — проплазматический астроцит, В — микроглия, Г — олигодендроглиозиты [35].

- Транспорт метаболитов из капилляров мозга в нервную ткань. Астроцитарные ножки почти полностью покрывают капилляры мозга.
- Регуляция химического состава межклеточной жидкости. Астроциты участвуют в метаболизме глутаминовой и  $\gamma$ -аминомасляной кислот, соответственно возбуждающего и тормозного нейромедиаторов ЦНС. После возбуждения этих нейромедиаторов в синаптическую щель часть молекул поступает в астроциты, где превращается в глутамин.
- Астроциты изолируют рецептивные поверхности нейронов.
- Участие в патологических процессах — пролиферация и замещение погибших нейронов.
- Фагоцитоз и экспрессия Ag МНС II.
- Астроциты выделяют ряд веществ, способствующих росту аксонов: фактор роста нервов (NGF), компоненты межклеточного матрикса ламинин и фибронектин, инициирующие и ускоряющие удлинение отростков нейронов.

### Миелинообразующие клетки

Миелинообразующие клетки — *шванновские* и олигодендроглиозиты. Миелин — компактная структура из мембран, спирально закрученных вокруг аксонов. 70% массы миелина составляют липиды. Важные компоненты — белки миелина: P<sub>0</sub>, P<sub>22</sub>, основной, или щелочной белок миелина, протеолипидный и другие.

### Олигодендроглиозиты

Олигодендр(глио)циты, как правило, более мелкие клетки, чем астроциты, но в этих миелинообразующих клетках ЦНС высока плотность органелл. В

рам веществе мозга олигодендроциты находятся в непосредственном контакте с перикарионами и отростками нейронов. В белом веществе олигодендроциты расположены рядами между нервными волокнами. Именно миелин придает белому веществу характерный цвет, отличающий его от серого вещества. При помощи тонких неветвящихся отростков олигодендроциты контактируют с аксонами и, продвигаясь относительно аксона уплощенными концами отростков, окружают его циркулярной пластиной миелина (хорошая аналогия — *вращаясь вокруг аксонов, наматывают миелин на аксон*). Каждый олигодендроцит при помощи своих отростков миелинизирует несколько аксонов.

**Шванновские клетки** входят в состав миелиновых и безмиелиновых периферических нервных волокон, синтезируют белки  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ , образуют миелин и рассматриваются как аналоги олигодендроцитов. Миелинизация аксонов в периферической нервной системе рассмотрена на рисунке 8-7. Каждая *шванновская* клетка миелинизирует один аксон. Маркер *шванновских* клеток — белок S100b. *Шванновские* клетки образуют щелевые контакты.

**Болезнь Шарко-Мари-Тута.** При одной из форм этой наследственной невропатии *шванновские* клетки синтезируют и содержат дефектный белок щелевого контакта коннексин-32.

**Демиелинизация** происходит при мутациях генов, кодирующих белки миелина, щелевых контактов и др., а также развивается вследствие иммунологических дефектов (множественный склероз, синдром *Гийена-Барре*) и вторично — при разных заболеваниях (диабетическая невропатия, недостаток витамина  $B_{12}$ ).

## Эпендимная глия

Эпендимные клетки (рис. 8-1, см. также рис. 4-1) кубической формы образуют эпителиоподобный пласт, выстилающий центральный канал и желудочки мозга. Клетки имеют хорошо развитые реснички и многочисленные пузырьки в цитоплазме. Клетки формируют промежуточные, плотные и щелевые контакты и образуют барьер проницаемости. В некоторых отделах желудочков мозга присутствуют атипичные эпендимные клетки. Такие модифицированные эпендимные клетки выстилают сосудистую покрывку (*tela chorioidea*) и сосудистое сплетение желудочков мозга (*plexus chorioideus*) и секретируют цереброспинальную жидкость. Многослойная эпендима встречается у плода и в раннем постнатальном периоде, а у взрослого человека сохраняется в третьем желудочке над *n. tuberculi*, в некоторых отделах водопровода мозга и бокового углубления четвертого желудочка. **Танициты** имеют вытянутый отросток с крупными гранулами, идущий в мозг и часто заканчивающийся на кровеносном сосуде. Клетки этого типа почти не имеют ресничек. В нейроонтогенезе отростки таницитов служат проводящими путями для миграции нейробластов.

## Микроглия

Клетки микроглии имеют небольшие размеры, неправильную форму, многочисленные ветвящиеся отростки, ядро с крупными глыбками хроматина, множество лизосом, гранулы лиофусцина и плотные пластинчатые тельца. Функция в интактном мозге неясна. В ответ на повреждения самого различ-

ного характера клетки микроглии быстро размножаются и активируются. Колонистимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), колонистимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и ИЛЗ — митогены для клеток микроглии. Активация микроглиоцитов заключается в их пролиферации, экспрессии Ag MHC II и проявлении фагоцитарной активности и сопровождается различными заболеваниями (болезнь *Альцгеймера*, множественный склероз, аутоиммунный энцефалит и др.).

## ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

### НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

В зависимости от того, формируют ли *шванновские* клетки вокруг осевого цилиндра миелин, выделяют безмиелиновые и миелиновые нервные волокна. Скорость проведения возбуждения существенно зависит от диаметра и миелинизации нервного волокна (табл. 8-2).

Таблица 8-2. Классификация нервных волокон по диаметру и скорости проведения

Тип	Диаметр (мкм)	Скорость проведения (м/с)	Структуры
<b>Соматические и висцеральные эфференты</b>			
A	12-20	70-120	Экстрафузальные мышечные волокна
α-Мотонейроны			
γ-Мотонейроны	2-8	10-50	Интрафузальные мышечные волокна
B	<3	3-15	Преангионарные аксоны к нейронам вегетативных ганглиев
C	0,2-1,2	0,7-2,3	Постангионарные аксоны для ГМК и желез
<b>Кожные афференты</b>			
A <sub>α</sub>	12-20	70-120	Рецепторы суставов
A <sub>β</sub>	6-12	30-70	Тельца <i>Пачини</i> и осязательные рецепторы
A <sub>δ</sub>	2-8	4-30	Осязательные, температурные и болевые рецепторы
C	<2	0,5-2	Болевые, температурные, некоторые механорецепторы
<b>Висцеральные афференты</b>			
A	2-12	4-70	Рецепторы внутренних органов
C	<2	0,2-2	Рецепторы внутренних органов
<b>Мышечные афференты</b>			
I <sub>α</sub>	12-20	70-120	Аннулоspirальные окончания мышечных веретен
I <sub>β</sub>	12-20	70-120	Сухожильные органы <i>Гольджи</i>
II	6-12	30-70	Вторичные окончания мышечных веретен
III	2-6	4-30	Окончания, ответственные за болевое давление
IV	<2	0,5-2	Болевые рецепторы

### Безмиелиновые нервные волокна

Безмиелиновые нервные волокна состоят из осевых цилиндров, окружённых *шванновскими* клетками. При погружении осевого цилиндра в *шванновскую* клетку её клеточная мембрана смыкается и образует мезаксон (рис. 8-7) — слоенные мембраны *шванновской* клетки. Каждая *шванновская* клетка подобным образом окружает несколько осевых цилиндров.

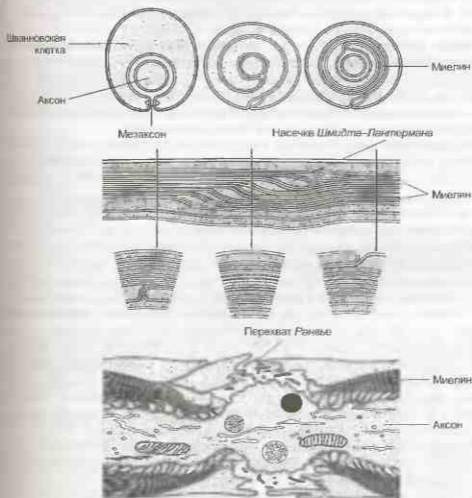


Рис. 8-7. Образование миелинового волокна. В верхней части рисунка показаны ранние стадии образования миелина. По мере удлинения мезаксона происходит спиральное наложение мембраны *шванновской* клетки. При этом её цитоплазма смещается на периферию. Насечка *Шмидта-Лантермана* — узкая полоса, в пределах которой мембраны миелина расходятся, и между ними расположены небольшие островки цитоплазмы *шванновской* клетки. В нижней части рисунка дана схема продольного среза миелинового волокна в области перехвата *Ранье* — границы между соседними *шванновскими* клетками, где они соединяются при помощи переплетающихся коротких отростков. В перехвате аксоны осевого цилиндра не покрыты миелиновой оболочкой [9].



### Миелиновое нервное волокно

Миелиновое нервное волокно состоит из осевого цилиндра, вокруг которого *шванновские* клетки образуют миелин за счёт удлинения и концентрического наслаивания мембран мезаксона. Каждая *шванновская* клетка миелинизирует небольшой сегмент только одного аксона. Миелин прерывается через регулярные промежутки — перехваты *Ранвье*, иногда называемые узлами. Фактически это границы между двумя соседними *шванновскими* клетками. В миeline периферических нервов присутствуют небольшие просветления — насечки *Шмидта-Лантермана*. Снаружи от миелина располагаются тонкий слой цитоплазмы *шванновской* клетки и её ядро.

Осевой цилиндр содержит митохондрии, элементы гладкой эндоплазматической сети, пузырьки, а также элементы цитоскелета — микротрубочки, нейрофиламенты и микрофиламенты. Диаметр аксона, а следовательно и скорость проведения импульсов по этому аксону, определяются количеством в нем нейрофиламентов. В нормальных и патологических условиях количество нейрофиламентов и диаметр аксона тесно коррелируют.

Аксонный транспорт различных компонентов обеспечивает кинезин микротрубочек. Различают быстрый (100–1000 мм/сутки) и медленный аксонный транспорт (1–10 мм/сутки), а также антероградный (транспорт от перикариона) и ретроградный (к перикариону). Основной материал антероградного транспорта — белки, синтезированные в перикарионе (например, белки ионных каналов, ферменты синтеза нейромедиаторов).

**Перехваты *Ранвье*.** На границе между соседними *шванновскими* клетками участок плазматической мембраны аксона (аксолема) не прикрыт миелином. Здесь *шванновские* клетки образуют многочисленные переплетающиеся отростки. Аксолема перехватов *Ранвье* содержит множество потенциалозависимых  $\text{Na}^+$ -каналов, необходимых для поддержания импульсной активности. Эти каналы практически отсутствуют в прикрытых миелином сегментах аксона. Преимущественную локализацию  $\text{Na}^+$ -каналов в перехватах *Ранвье* контролируют связанные с каналами молекулы анкирина G. Скачкообразное проведение нервных импульсов в миелиновых волокнах, когда сигнал *перескакивает* с одного перехвата к другому, как раз и обеспечивают  $\text{Na}^+$ -каналы перехватов *Ранвье*. По этой же причине в миелиновых волокнах (в отличие от не имеющих перехватов безмиелиновых волокон) скорость проведения выше.

**Насечки *Шмидта-Лантермана*** — участки расщепления миелина, образовавшиеся при миелинизации; в них присутствует цитоплазма *шванновских* клеток. Функция насечек неясна.

## НЕРВ

Периферические нервы состоят из миелиновых и безмиелиновых волокон, сгруппированных в пучки, и соединительнотканной оболочки (см. рис. 21 на вклейке).

### Оболочки нерва

К оболочкам нерва относятся эндоневрий, периневрий и эпиневрй.

### Эндоневрий

Эндоневрий — рыхлая соединительная ткань между отдельными нервными волокнами.

### Периневрий

Периневрий содержит наружную часть — плотную соединительную ткань, окружающую каждый пучок нервных волокон, и внутреннюю часть — несколько концентрических слоев плоских периневриальных клеток, снаружи и изнутри покрытых исключительно толстой базальной мембраной, содержащей коллаген типа IV, ламинин, нидоген и фибронектин.

**Периневриальный барьер** необходим для поддержания гомеостаза в эндоневрии, его образует внутренняя часть периневрия — эпителиоподобный пласт периневриальных клеток, соединённых при помощи плотных контактов. Барьер контролирует транспорт молекул через периневрий к нервным волокнам, предотвращает доступ в эндоневрий инфекционных агентов.

### Эпиневрий

Эпиневрий — волокнистая соединительная ткань, объединяющая все пучки в составе нерва.

### Кровоснабжение

Периферический нерв содержит разветвлённую сеть кровеносных сосудов. В эпиневрии и в наружной (соединительнотканной) части периневрия — артериолы и вены, а также лимфатические сосуды. Эндоневрий содержит кровеносные капилляры.

### Иннервация

Периферический нерв имеет специальные нервные волокна — *nervi nervorum* — тонкие чувствительные и симпатические нервные волокна. Их источник: сам нерв или сосудистые нервные сплетения. Терминалы *nervi nervorum* прослежены в эпин-, пери- и эндоневрии.

### Дегенерация и регенерация

При повреждении нерва центральный отрезок (связанный с перикарионами) и периферический отрезок (дистальнее места повреждения) претерпевают разные изменения. Дегенерация нервных волокон (рис. 8-8, 8-9) происходит на небольшом протяжении центрального и на всём протяжении периферического отрезка — *Уоллеровская дегенерация*.

### Уоллеровская дегенерация

Функции перикариона после травмы нерва существенно угнетены (в частности, происходит распыление вещества *Ниссля* [тигролиз], что отражает прекращение синтеза белка, следовательно — аксонного транспорта). *Уоллеровская дегенерация* проявляется в виде разрушения осевых цилиндров, их фрагментации, распада миелина. Фрагменты осевых цилиндров и миелина захватывают макрофаги и частично *шванновские* клетки, формирующие *бюнгеровские* ленты.

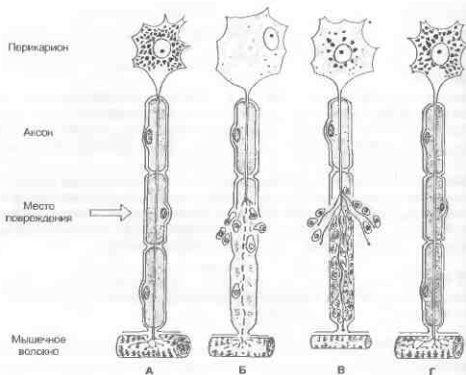


Рис. 8-8. Регенерация нервного волокна. А — волокно до повреждения; Б — в периферическом отрезке аксон дегенерирует, клетки в месте повреждения пролиферируют; В — регенерация аксона в центральном отрезке, прорастание веточек аксона в периферический отрезок; Г — полная регенерация нервного волокна и восстановление связей [64].

**Бюнгеровская лента** — цепочка ивановских клеток, служащая направляющими путями для регенерирующих аксонов (*точнее* — аксонов из центрального отрезка нервного волокна).

**Аксонный транспорт**, обеспечивающий регенерацию аксонов, возобновляется в центральном отрезке повреждённого нерва через три дня и полностью восстанавливается через две недели после травмы. Скорость роста регенерирующих аксонов составляет 0,25 мм в сутки, а после прохождения зоны травмы увеличивается до 3–4 мм в сутки.

**Ампутационная неврома**. Если центральный и периферический отрезки перерезанного нерва разделены промежутком, в котором неизбежно происходит образование соединительнотканного рубца, то регенерирующие аксоны здесь интенсивно и беспорядочно разрастаются, образуя т.н. ампутационную неврому. Ампутационная неврома препятствует дальнейшей регенерации и восстановлению иннервации. Для предупреждения образования ампутационной невромы центральный и периферический отрезки нерва максимально сближают и сшивают отдельные пучки повреждённого нерва.

### Регенерация периферического отрезка

Конус роста аксона перемещается по поверхности ивановской клетки (по Бюнгеровским лентам), отслаивая покрывающую её базальную мембрану



Рис. 8-9. Взаимоотношения между шванновскими клетками и регенерирующими аксонами. А — интактное волокно; Б — после перерезки в периферическом отрезке шванновские клетки, утратившие связь с аксоном, начинают продуцировать фактор роста нервов и его рецепторы, встраивающиеся в клеточную мембрану самих шванновских клеток. В и Г — контакт шванновских клеток с растущим аксоном блокирует в шванновских клетках синтез фактора роста нервов и его рецепторов [73].

Шванновские клетки — источник стимулирующих удлинение аксона факторов и молекул адгезии. Выделяемые шванновской клеткой различные стимуляторы (нейротрофические факторы) поглощаются аксоном и ретроградно транспортируются в перикарион. В перикарионе эти факторы стимулируют синтез белков и поддерживают его на высоком уровне. В регенерирующем нерве шванновские клетки пролиферируют, синтезируют компоненты базальной мембраны, внеклеточного матрикса и формируют миелин. Шванновские клетки стимулируют удлинение аксона и контролируют его направленный рост к мишени. При отсутствии шванновских клеток аксоны не могут расти на значительные расстояния. В эксперименте трансплантация шванновских клеток в ЦНС поддерживает регенерацию аксонов, в обычных условиях не происходящую.

**Коллатеральное ветвление (спраунтинг).** Восстановление утраченных связей может происходить и за счёт образования коллатеральных ветвей из окружающих и неповреждённых нервных волокон. Чаще коллатеральные ветви отходят от участка аксона в области перехвата Ранье (рис. 8-10).

## ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕРВНЫЕ УЗЛЫ

**Спинальный узел (ganglion spinale)** покрыт соединительнотканной капсулой. Внутри узла находятся группы псевдоуниполярных чувствительных нейронов, между которыми проходят пучки миелиновых волокон. Перикарионы



Рис. 8-10. Ветви аксона двигательного нейрона. Коллатерали образуются в области нервной терминали и претерминальной части нервного волокна, но чаще — в перехватах Ранье [9].

таламического пути при помощи нейромедиатора пептидной природы — вещества Р. Спинальные узлы содержат более 20 различных подтипов чувствительных нейронов. Многие нейроны имеют нейронпептиды соматостатин, вещество Р, относящийся к кальцитониновому гену пептид. Некоторые нейроны экспрессируют галанин, VIP, холецистокинин, нейротензин, нейропептид Y

Таблица 8-3. Характеристика нейронов спинномозговых узлов

	Малые	Промежуточные	Крупные
Функция	Болевая (высокопороговые механорецепторы) и температурная чувствительность	Тактильная чувствительность	Проприорецепция

Ответственные за проприорецепцию крупные нейроны передают информацию в ЦНС о длине мышцы и мышечном тоне. Их периферические отростки заканчиваются в мышечных веревках (афференты Ia) или сухожилиях органов Гальджели (афференты Ib). Центральные отростки входят в спинной мозг и образуют синапсы со вставочными нейронами (афференты Ia и Ib) и мелкими нейронами (только афференты Ia).

**Черепной узел.** Чувствительные нейроны в спиральном и вестибулярном ганглиях являются биполярными.

## НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Окончания аксонов периферических нервов подразделяют на чувствительные (афферентные) и двигательные (эфферентные).

### Чувствительные нервные окончания

Внешние раздражители, а также сигналы о состоянии внутренней среды двигательной системы организма регистрируют чувствительные нервные окончания — сенсорные рецепторы. По *Лаврентьеву*, различают свободные и пе-

нейронов имеют округлую форму и окружены клетками-сателлитами. Популяция нейронов ганглия неоднородна (табл. 8-3). Малые нейроны содержат вещество Р, соматостатин и холецистокинин; половина всех нейронов — глутамин. От 35 до 65% малых нейронов содержит одновременно вещество Р и глутамин. Оба эти нейромедиатора секретируются из одних и тех же терминалей в пределах пластинки II серого вещества спинного мозга. 20% псевдоунопольярных нейронов спинномозгового узла передает возбуждение со своих центральных отростков на нейроны спина-

свободные воспринимающие приборы. **Свободные нервные окончания** — терминальные ветвления периферического отростка чувствительного нейрона. Для свободных нервных окончаний, локализованных в соединительной ткани, термин *свободное* условен, т.к. ветвления осевого цилиндра, как правило, окружены вспомогательными клетками (аналогичны *иванновским*). **Несвободные нервные окончания**, помимо терминальных ветвлений периферического отростка чувствительного нейрона, содержат специальные клетки. Практически все окончания этого типа — механорецепторы. **Инкапсулированные механорецепторы (инкапсулированные тельца)** — несвободные окончания, имеющие оформленную соединительнотканную капсулу.

### Свободные нервные окончания

Свободные нервные окончания (рис. 8-11) — наиболее распространённый тип сенсорных рецепторов. Расположены в прослойках соединительной ткани внутренних органов, а также в соединительнотканной основе кожи, где они сосредоточены преимущественно в сосочках. Свободные нервные окончания эпидермиса расположены в базальном и шиповатом его слоях. В областях кожи с высокой тактильной чувствительностью (например, пальцы рук) терминалы достигают зернистого слоя. Некоторые свободные окончания в соединительной ткани имеют билатеральную организацию (рис. 8-11) и напоминают эвглену: в центре расположена нервная терминаль эллиптической формы, а снаружи — вспомогательные клетки. Большинство свободных нервных окончаний — механорецепторы. Некоторые окончания в эпидермисе определённо специализированы для регистрации изменений температуры. Имеются также рецепторы, способные определять изменения pH,  $pO_2$  и  $pCO_2$ .

### Комплекс клетки Меркеля с нервной терминалью

Осязательные клетки *Меркеля* — округлые или удлинённые клетки, локализованные в эпителии (рис. 8-12). Они соединяются с эпителиоцитами при помощи десмосом и формируют контакт с нервными терминалями. Клетки *Меркеля* крупнее эпителиоцитов, ядро вытянутое и дольчатое, цитоплазма светлее, в ней равномерно распределены и в умеренном количестве содержатся митохондрии, лизосомы, мультивезикулярные тельца, вакуоли, микрофиламенты. Эндоплазматическая сеть развита слабо. Встречаются отдельные рибосомы, иногда образующие скопления; гранулы гликогена, меланосомы и центриоли. Между органеллами рассеяно небольшое количество промежуточных филаментов, образующих компактные пучки в пальцевидных выростах. Для клеток *Меркеля* характерны специфические осmioфильные гранулы размером от 80 до 200 нм. Они сосредоточены преимущественно в обращённых к нервной терминали участках цитоплазмы. На противоположной от ядра стороне расположен хорошо выраженный комплекс *Лавданга*, т.е. тесный прямой отношение к формированию специфических гранул. В клетках *Меркеля* обнаружены пептиды и нейронспецифические вещества, что свидетельствует об эндокринной функции клеток *Меркеля* и позволяет рассматривать их как компонент диффузной нейроэндокринной системы.

### Тельца Руффини

Тельца *Руффини* (рис. 8-13) — крупные рецепторы веретеновидной формы длиной до 2 мм и диаметром около 150 мкм — расположены в соединитель-

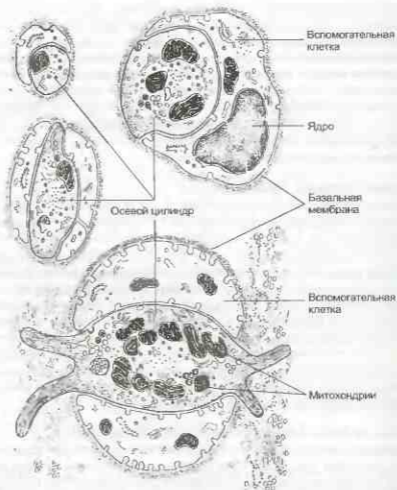


Рис. 8-11. Свободные нервные окончания в соединительной ткани. Осевой цилиндр контактирует с вспомогательными клетками на значительном протяжении или полностью окружён ими. Свободное нервное окончание, изображённое в нижней части рисунка, имеет билатеральную организацию; в центре расположена эллиптической формы нервная терминаль, покрытая вспомогательными клетками [62].

ной ткани кожи и суставов. Сердцевину рецептора (внутренняя колба) образуют ветвящиеся нервные терминалы, окружённые пластинчатыми клетками, аналогами *шванновских*. Нервные терминалы булабовидно расширены и содержат скопления митохондрий и везикул. Терминалы не покрыты пластинчатыми клетками и отделены базальной мембраной от т.н. капсулярного пространства, расположенного между капсулой и внутренней колбой. Это достаточно обширное пространство заполнено жидкостью, содержит фибробласты, макрофаги и неориентированные коллагеновые волокна, вплетённые во внутреннюю колбу. Капсула тельца состоит из 4–5 слоёв уплощённых клеток.

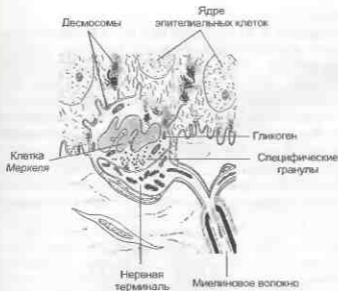


Рис. 8-12. Комплекс клетки Меркеля с нервной терминалью. Клетка Меркеля расположена в базальном слое эпидермиса, образует отростки и связывается с кератиноцитами при помощи десмосом. Расширенная нервная терминаль выступает в контакт с клеткой Меркеля. Специфические гранулы расположены в обращенной к нервной терминали части клетки [62].



Рис. 8-13. Тельце Руффини содержит внутреннюю колбу с густой сетью разветвлённых нервных терминалей и вспомогательными пластинчатыми клетками. Снаружи тельце покрыто соединительнотканной капсулой из нескольких слоёв уплощённых фибробластов. Между внутренней колбой и капсулой находится заполненное жидкостью капсулярное пространство [62].



### Тельца Пачини

Тельца *Пачини* (рис. 8-14, см. также рис. 22 на вклейке) обнаружены в соединительной ткани кожи и различных органов, имеют овальную форму, размер  $0,5 \times 1,0$  мм. Внутренняя колба, наружная капсула и терминальное нервное окончание — основные компоненты тельца. Центральная часть внутренней колбы занята одиночным безмиелиновым волокном, ориентированным параллельно длинной оси тельца. Внутренняя колба состоит из нескольких десятков отросчатых клеток, образующих две разделённые щелями полуокружности. По периферии внутренней колбы расположены тела её клеток, в их цитоплазме содержатся большое количество митохондрий, хорошо развитая эндоплазматическая сеть, комплекс *Гольджи*, множество мелких вакуолей. Наружная капсула — множество уплощённых фибробластов. Между клетками сосредоточено значительное количество коллагеновых волокон.

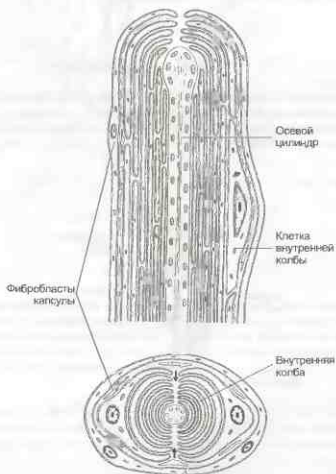


Рис. 8-14. Инкапсулированное тельце *Пачини* состоит из бипатерально организованной внутренней колбы и наружной соединительнотканной капсулы. Клетки внутренней колбы образуют отростки, concentрическими полукольцами окружающие чувствительную нервную терминаль. Стрелками указана щель внутренней колбы, проходящая параллельно короткой оси эллипса нервной терминали [39].

Рис. 8-15. Дополнительное волокно в инкапсулированном рецепторе. Наряду с основным волокном в составе рецептора входит более тонкое дополнительное волокно. Терминаль основного волокна редко ветвится во внутренней колбе, тогда как дополнительное волокно образует вокруг него густую сеть [9].



ное количество коллагеновых волокон. К телцу *Пачини* подходит толстое миелинизированное нервное волокно. Внутри наружной капсулы оно образует несколько пережатков *Ранье*. Подойдя к внутренней колбе рецептора, нервное волокно теряет миелин и переходит в чувствительную нервную терминаль. В 1896 г. в Казанской гистологической лаборатории *Д.А. Тимофеев* обнаружил в телцах *Пачини* дополнительное нервное волокно (рис. 8-15). Функция этого волокна неясна. Адекватная механическая стимуляция телц *Пачини* приводит к появлению рецепторного потенциала в терминальной части нервного окончания. Достигнув критической величины, рецепторный потенциал в первом пережатке *Ранье* вызывает появление потенциалов действия. Наружная капсула рецептора — фильтр, пропускающий только динамическую составляющую механического воздействия. Рассматриваемый тип чувствительных нервных окончаний относится к фазным, или быстроадаптирующимся рецепторам. Тельца *Пачини*, как и все тканевые механорецепторы, — перифероночувствующие рецепторы. Это означает, что первичный трансформационный процесс происходит в нервной терминали рецептора.

### Тельца Майсснера

Тельца *Майсснера* (рис. 8-16) присутствуют в сосочковом слое кожи. Тельце имеет удлиненную форму, снаружи покрыто соединительнотканной капсулой. Сердцевина тельца образована пластинчатыми вспомогательными клетками, чередующимися с расширенными нервными терминалями. В формировании тельца участвует несколько миелиновых волокон.

Другие тельца (например, колбы *Краузе*, генитальные тельца, тельца *Гольджи-Машони*) встречаются реже.

### Рецепторы мышц и суставов

Мышечные веретёна (рис. 8-17) — чувствительные воспринимающие приборы скелетной мышцы. Их количество в различных мышцах значительно варьирует, но они присутствуют практически во всех мышцах, за исключением некоторых глазных. Основные структурные элементы мышечного веретена — интрафузальные мышечные волокна, нервные волокна и капсула. Мышечное веретено содержит от 1 до 10 коротких интрафузальных мышечных волокон. В средней (экваториальной) их части ядра образуют компактное скопление (волокна с ядерной сумкой) или располагаются цепочкой (волокна с ядерной

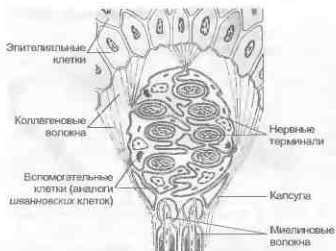


Рис. 8-16. Тельце Майсснера окружено соединительнотканной капсулой с вплетенными в нее коллагеновыми волокнами, окружающей соединительной ткани. Подходящие к телцу нервные волокна теряют миелин и заходят внутрь телца, где формируют многочисленные терминали, окруженные вспомогательными клетками [35].



Рис. 8-17. Мышечное веретено: Интрафузальные мышечные волокна с компактным расположением ядер — волокна с ядерной сумкой, в интрафузальных волокнах с ядерной цепочкой ядра распределены по длине волокна более равномерно. К веретону подходит афферентные и эфферентные нервные волокна. Аннулоspirальные (первичные) сенсорные окончания образованы безмиелоновыми терминалями афферентных I<sub>1</sub>-волокон в спиральной зоне обоих типов интрафузальных мышечных волокон. Ближе к концам интрафузальных волокон (чаще волокон с ядерной цепочкой) расположены терминали тонких афферентных II-волокон — вторичные окончания. Эфферентные А<sub>γ</sub>-волокна образуют нервно-мышечные синапсы с интрафузальными волокнами в концевой их части [62].

щечкой). Терминали Iа-волокон образуют спираль в пределах экваториальной зоны обоих типов интрафузальных мышечных волокон (первичные, или вавилоспиральные окончания). Терминали более тонких II-волокон заканчиваются на интрафузальных волокнах в области, расположенной рядом с экваториальной (вторичные окончания, чаще встречаются в волокнах с ядерной щечкой). Эфферентные Аγ-волокна образуют нервно-мышечные синапсы с интрафузальными волокнами в концевой их части.

**Сухожильные органы Гольджи** (рис. 8-18) расположены в концевой части сухожилия на границе с мышцей, а также в связках капсулы суставов. Рецептор имеет перпендикулярную форму и окружён капсулой, состоящей из нескольких слоёв плоских клеток. Капсула рецептора — продолжение периневрия и содержит капилляры. В образовании сухожильного органа Гольджи участвуют терминали афферентных миелиновых волокон, они ветвятся среди пучков спиралевидных коллагеновых волокон, расположенных в заполненном жидкостью пространстве.

**Чувствительные нервные окончания в капсуле суставов** — важный элемент проприоцептивной системы организма. Тельца Рuffини (рис. 8-13) расположены в периферических участках капсулы. Пластинчатые пачиноподобные тельца — сенсорные рецепторы существенно меньших размеров, чем тельца Пачини, а также свободные нервные окончания — терминали тонких миелиновых волокон и безмиелиновых волокон, среди которых, по-видимому, присутствуют и болевые рецепторы, широко представлены во всех компонентах сустава, но наибольшей плотности достигают в мениске и суставном диске.

### Двигательные нервные окончания

Рассмотрим характеристики двигательных нервных окончаний на примере нервно-мышечных синапсов. Как и в других синапсах, здесь различают пресинаптическую и постсинаптическую области, разделённые синаптической щелью.



Рис. 8-18. Сухожильный орган Гольджи. Рецептор окружён капсулой, через которую в средней части органа проходит миелиновое нервное волокно, образующее терминальное сплетение среди коллагеновых волокон [62].

### Пресинаптическая область

Двигательная нервная терминаль (рис. 8-19, см. также рис. 23 на вклейке, см. также рис. 18-4 в «Справочнике терминов») нервно-мышечного синапса снаружи покрыта *шванновской* клеткой, имеет диаметр 1–1,5 мкм и образует пресинаптическую область нервно-мышечного синапса, которая (в отличие от претерминальной части аксона) не содержит нейрофиламентов и микротрубочек. В пресинаптической области в большом количестве присутствуют синептические пузырьки и митохондрии.

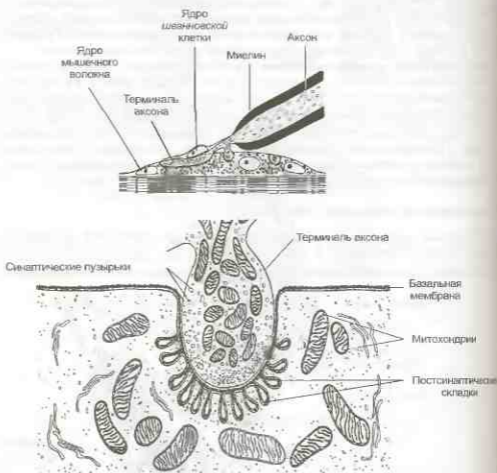


Рис. 8-19. Нервно-мышечный синапс. Пресинаптическая часть образована терминалем аксона мотонейрона и содержит скопление синаптических пузырьков вблизи пресинаптической мембраны, а также митохондрии. Постсинаптические складки увеличивают площадь поверхности постсинаптической мембраны. В синаптической щели находится синаптическая базальная мембрана (продолжение базальной мембраны мышечного волокна), она заходит в постсинаптические складки. В синаптической щели также находятся молекулы ацетилхолинэстеразы. Этот фермент расщепляет ацетилхолин и устраняет эффект деполаризующего сигнала на мышечное волокно [42].

**Пресинаптическая мембрана** — специализированная часть аксолеммы нервной терминали. В пресинаптической мембране выявлены т.н. *активные зоны* — участки утолщения мембраны, имеющие прямое отношение к секреции медиатора. Рядом с активными зонами в пресинаптической мембране находятся складки, количество которых коррелирует с уровнем секреции ацетилхолина. Пресинаптическая мембрана содержит потенциалзависимые  $Ca^{2+}$ -каналы. При деполаризации мембраны каналы открываются, и ионы  $Ca^{2+}$  входят в терминаль, запуская секрецию квантов ацетилхолина.

**Синаптические пузырьки** присутствуют практически в любой области нервной терминали, но в непосредственной близости от пресинаптической мембраны они образуют выраженное скопление. Размеры пузырьков варьируются, их средний диаметр равен 50 нм. В холиннергических синапсах светлые синаптические пузырьки содержат ацетилхолин. Часть пузырьков находится в тесном контакте с пресинаптической мембраной. Ботулинический и столбнячный нейротоксины блокируют секрецию ацетилхолина.

### Постсинаптическая область

Для постсинаптической области характерно наличие крупных митохондрий с хорошо развитыми кристами и большого количества рибосом (существенно больше, чем в других областях саркоплазмы).

**Постсинаптическая мембрана** — специализированная часть плазмолеммы мышечного волокна — образует многочисленные инвагинации, от которых на глубину 0,5–1,0 мкм отходят постсинаптические складки, чем существенно увеличивается площадь мембраны. В постсинаптическую мембрану встроены *n*-холинорецепторы, их концентрация достигает 20–30 тыс. на 1 мкм<sup>2</sup>.

**Миастения тяжёлая псевдопаралитическая (*myasthenia gravis*)** — аутоиммунное заболевание, при котором образуются АТ к *n*-холинорецепторам. Циркулирующие в крови АТ связываются с *n*-холинорецепторами постсинаптической мембраны мышечных волокон и препятствуют взаимодействию холинорецепторов с ацетилхолином и угнетают их функцию, что приводит к нарушению синаптической передачи и развитию мышечной слабости.

**Денервация.** При двигательной денервации происходит значительное увеличение чувствительности мышечных волокон к эффектам ацетилхолина вследствие увеличенного синтеза рецепторов ацетилхолина и их встраивания в плазмолемму по всей поверхности мышечного волокна (внесинаптические рецепторы). В случае реиннервации локализация рецепторов ацетилхолина в синаптической зоне восстанавливается.

**Внесинаптические холинорецепторы.** Холинорецепторы присутствуют также в мембране мышечного волокна вне синапса, но здесь их концентрация на порядок величины меньше, чем в постсинаптической мембране. В развивающемся мышечном волокне холинорецепторы равномерно распределены в мембране волокна. Переключение с эмбрионального на definitivoный тип рецепторов происходит при формировании синапсов. В денервированной мышце исчезают definitiveные холинорецепторы, но чувствительность к ацетилхолину возрастает, что связано с интенсивным синтезом и включением в мембрану мышечных волокон большого количества холинорецепторов эмбрионального типа. При регенерации нервного волокна и восстановлении его контакта с мышечным волокном включается синтез холинорецепторов definitivoного типа, встраивающихся в постсинаптическую мембрану.

### Синаптическая щель

Через синаптическую щель проходит синаптическая базальная мембрана. Она содержит несколько сигнальных белков (агрин, S-ламинин и др.) и играет важную роль в регуляции дифференцировки пре- и постсинаптической структуры. Синаптическая базальная мембрана удерживает в области синапса терминалы аксона, контролирует расположение холинорецепторов в виде скоплений в постсинаптической мембране. Сигнальные молекулы синаптической базальной мембраны служат метками, при помощи которых регенерирующий аксон мотонейрона *находит* синаптическую область на поверхности мышечного волокна.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

### Генез

Нейроны парасимпатического отдела происходят из нервного гребня (рис. 8-20) на уровне 1–7 сомитов (отдел блуждающего нерва) и каудальнее 28 сомита

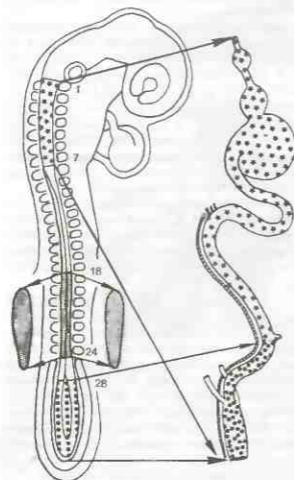


Рис. 8-20. Развитие вегетативной нервной системы наиболее детально изучено у птиц. Клетки нервного гребня на уровне 1–7 сомитов (отдел вагус) и каудальнее 28 сомита (пояснично-крестцовый отдел) — предшественники нейронов парасимпатического отдела. Нервный гребень на уровне 1–7 сомитов служит источником вегетативных нейронов для пищеварительной трубки на всем её протяжении (звёздочки). Клетки нервного гребня каудальнее 28 сомита дифференцируются в вегетативные нейроны, иннервирующие каудальную треть пищеварительной трубки (кружки). Нейроны симпатического отдела развиваются из нервного гребня на уровне 8–28 сомитов. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников происходят из нервного гребня на уровне сомитов 18–24 [9].

двоячно-крестовый отдел). Нейроны симпатического отдела и хромоафинные клетки мозгового вещества надпочечников развиваются из нервного тубера на уровне сомитов 8–28.

### План строения

В общем виде организация вегетативной нервной системы проиллюстрирована на рис. 8-21, а анатомические связи симпатического отдела — на рис. 8-22. Наиболее наглядно строение вегетативной нервной системы можно проследить на примере вегетативной иннервации пищеварительного тракта. В стенке пищеварительной трубки имеются нервные сплетения (подслизистое — *Мейснера*, межмышечное — *Ауэрбаха*), представленные густой сетью нервных волокон, содержащей вегетативные ганглии. В последних сосредоточены периксоны вегетативных нейронов. Количество нейронов в ганглии варьируется

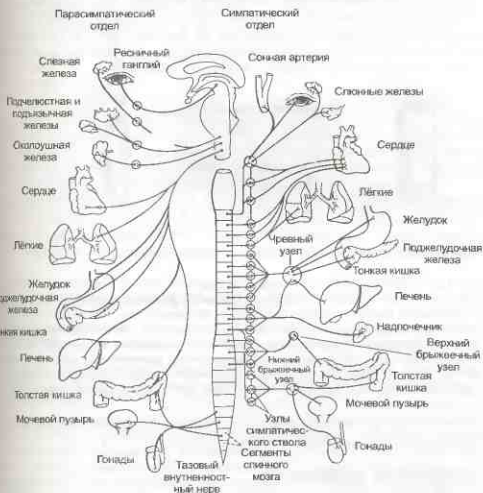


Рис. 8-21. Вегетативная нервная система. Схема организации парасимпатического отдела представлена слева, симпатического отдела — справа [35].



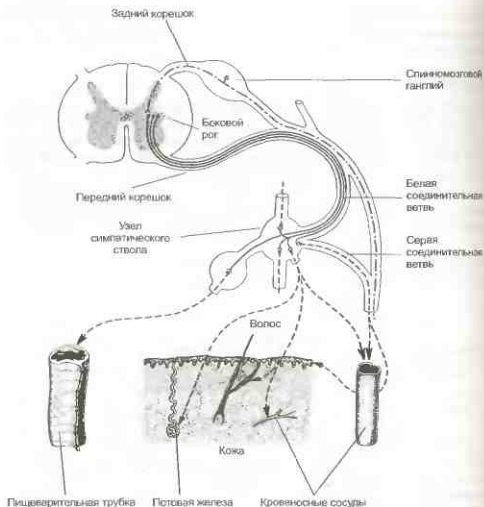


Рис. 8-22. Симпатический отдел вегетативной нервной системы. Перикарионы первого нейрона расположены в боковых столбах спинного мозга. Их аксоны проходят в составе передних корешков и белой соединительной ветви и заканчиваются на перикарионах второго нейрона в паравертебральных ганглиях симпатической цепочки, превертебральных ганглиях ганглиях (терминальных), расположенных вблизи иннервируемых ими органов. Аксоны второго нейрона паравертебральных, превертебральных и терминальных ганглиев заканчиваются во внутренних органах, коже, стенке кровеносных сосудов. Аксоны некоторых нейронов паравертебральных ганглиев проходят через серую соединительную ветвь [78].

от нескольких до сотен. Совокупность нервных элементов пищеварительного тракта составляет энтеральную нервную систему.

### Вегетативные нейроны

Первые данные о гетерогенности нейронов пищеварительного тракта получил *Догель*. Основываясь на форме клеток и характере ветвления их отростков после окраски ткани метиленовым синим, *Догель* выделил три типа нейронов

Клетки *Догеля* типа I: перикарионы имеют уплощённую форму, длинный аксон и большое количество коротких дендритов с расширенным основанием. Клетки *Догеля* типа II имеют перикарион овальной формы с гладкой поверхностью и длинные отростки. Клетки *Догеля* типа III: перикарионы имеют овальную или неправильную форму, один длинный аксон и большое количество ориентально коротких дендритов различной длины. Вегетативные нейроны синтезируют и секретируют различные биологически активные вещества (нейромедиаторы и модуляторы).

**Связи.** Нейроны типа I образуют синапсы с ГМК и нейронами типа II. *Догель* предположил, что нейроны типа I — двигательные, а нейроны типа II — чувствительные. Отростки нейронов типа III не только вступают в контакт с нейронами соседних ганглиев, но и проникают в слизистую и подслизистую оболочки.

**Нейромедиаторы** (ацетилхолин, норадреналин и серотонин) вызывают сокращение/расслабление ГМК, возбуждение/торможение нейронов энтеральной нервной системы, усиление/подавление секреции экзокринных желёз и эпителиальных клеток. Относительно функции  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, вещества P и VIP накапливаются данные как о нейромедиаторах энтеральной нервной системы. В некоторых нейронах ганглиев межмышечного сплетения совместно присутствуют серотонин и вещество P. Известны и другие комбинации.

**Модуляторы.** Действие модуляторов на клетки-мишени облегчает или, наоборот, затрудняет влияние нейромедиатора на эти же клетки. В нейронах энтеральной нервной системы может присутствовать несколько модуляторов. Так, в нейронах типа III, отростки которых уходят в слизистую и подслизистую оболочки, кроме ацетилхолина, присутствуют нейропептид Y, соматостатин, холецистокинин, относящийся к кальцитониновому гену пептид.

**Варикозные расширения.** Аксон постганглионарного вегетативного нейрона образует многочисленные варикозные расширения — содержащие синаптические пузырьки локальные утолщения. Эти утолщения — места секреции нейромедиатора.

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

### РАЗВИТИЕ

Головной отдел нервной трубки образует три расширения, или первичных мозговых пузыря: **передний мозг** (*prosencephalon*), **средний мозг** (*mesencephalon*) и **ромбовидный мозг** (*rhombencephalon*). На 5-й неделе передний мозг разделяется на две части: **конечный мозг** (*telencephalon*), образованный первичными полушариями мозга, и **промежуточный мозг** (*diencephalon*) с глазными пузырями (рис. 8-23, 8-24). Средний мозг и ромбовидный мозг разделены глубоким перешейком (*isthmus rhombencephali*). Ромбовидный мозг разделяется на **задний мозг** (*metencephalon*) и **миелэнцефалон** (*myelencephalon*). Из заднего мозга развиваются **ствол** (*pons cerebri*) и **мозжечок** (*cerebellum*). Остальная часть нервной трубки формирует **спинной мозг**. Полость заднего мозга известна как **четвёртый желудочек**. Полость промежуточного мозга — **третий желудочек**. Полости в полу-

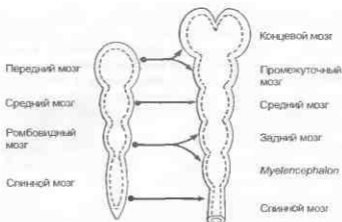


Рис. 8-23. Зачаток головного мозга состоит из трёх первичных мозговых пузырей: переднего, среднего и ромбовидного. Из переднего мозга развиваются конечный и промежуточный мозг. Ромбовидный мозг даёт начало заднему мозгу (мост и мозжечок) и миелиэнцефалону [35].

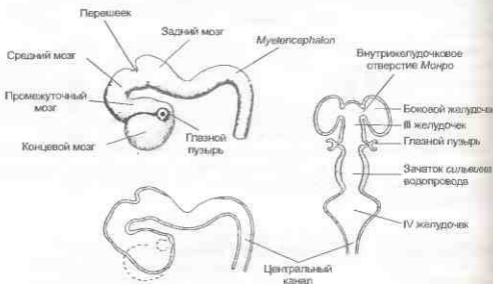


Рис. 8-24. Развитие мозга в начале 6-й недели. Уже произошло разделение первичных мозговых пузырей на отделы головного мозга. В области промежуточного мозга виден глазной пузырь. Справа показаны полости в различных отделах мозга. На уровне конечного мозга боковые желудочки сообщаются с третьим желудочком через внутрижелудочковые отверстия Монро. Зачаток сальвиева водопровода соединяет третий и четвёртый желудочки [78].

сферах мозга — боковые желудочки. Третий и четвёртый желудочки соединены просветом среднего мозга. Просвет сужается и образуется сальвиев водопровод. Боковые желудочки сообщаются с третьим желудочком через внутрижелудочковые отверстия Монро.

Дефекты смыкания нервной трубки (дисрафии) могут варьировать от полного отсутствия мозга (анэнцефалия) до клинически незначительного дефекта ду-

желтел позвонков при расщеплённом позвоночнике без ствнномозговой грыжи (*spina bifida occulta*). Эти дефекты возникают при неполном слиянии закрывающегося нервного желобка. **Нарушения миграции и пролиферации клеток** обычно возникают по неизвестной причине, хотя выявлена связь с приёмом токсических веществ (например, алкоголя, фенитоина) во время беременности, а также с хромосомными и другими генетическими аномалиями.

## СПИННОЙ МОЗГ

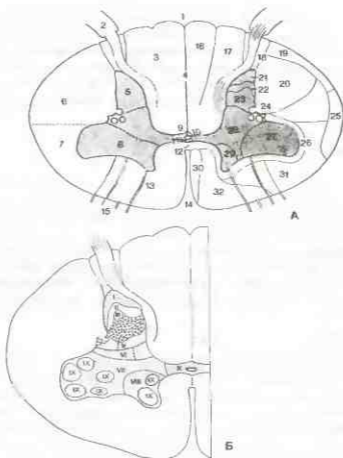
Спинальный мозг состоит из двух симметричных половин (рис. 8-25, см. также рис. 24 на вклейке), соединённых узкой перемычкой, содержащей центральный канал (*canalis centralis*), остаток полости нервной трубки. Спереди обе половины разделены глубокой передней щелью (*fissura mediana anterior*), а сзади — задней перегородкой (*septum posterius*), отходящей от задней срединной борозды (*sulcus medianus posterior*). На поперечном разрезе легко различимы лежащее снаружи белое вещество и расположенная глубже тёмная масса — **серое вещество**. В верхних отделах спинного мозга белого вещества больше, чем в нижних.

### Серое вещество

Серое вещество на поперечном разрезе имеет характерную форму бабочки, состоит из отростков нервных клеток и их перикарионов, образующих скопления — **ядра**, объединённые в **пластинки**. Каждая половина серого вещества формирует на протяжении всего спинного мозга выступы — **серые столбы**: передний столб — *columna anterior*, задний столб — *columna posterior* и боковой столб — *columna lateralis*. Столб на поперечном разрезе получает название рога, соответственно передний (*cornu anterius*), задний (*cornu posterius*) и боковой (*cornu laterale*). Между передним и задним рогами в составе серого вещества различают промежуточную зону (*substantia intermedia*, пластинка VII). Правая и левая половины серого вещества соединены серой спайкой (*comissura grisea*), находящейся в пределах пластинки X. Центральный канал (*canalis centralis*) разделяет серую спайку на переднюю (*comissura grisea anterior*) и заднюю (*comissura grisea posterior*) части. Перикарионы нейронов серого вещества по длине спинного мозга карпированы по десяти пластинкам (рис. 8-25, см. табл. 8-4). Топография ядер соответствует топографии пластинок, хотя они не всегда совпадают.

### Пластинки и ядра

**Пластинка I.** Тонкий слой серого вещества у поверхности заднего столба; содержит мелкие нейроны, нейроны средних размеров, а также крупные веретеновидные нейроны, расположенные параллельно поверхности серого вещества. Здесь, в пределах *N. dorsomarginalis*, найдены безмиелиновые аксоны, короткие дендриты и синаптические контакты. Перикарионы нейронов образуют синаптические контакты с аксонами из пластинки II, а аксоны псевдоуниполярных нейронов оканчиваются на дендритах части нейронов пластинки I. Основная часть аксонов, поступающих из пластинки II, а также принадлежащих псевдоуниполярным нейронам, входит в состав *краевого пучка Лиссауэра*



**Рис. 8-25.** Поперечный срез спинного мозга. **А** — структуры серого и белого вещества. **Б** — топография пластинок в сером веществе (объяснения смотри в тексте). 1 — *Sulcus medianus posterior*, 2 — *Radix dorsalis*, 3 — *Funiculus posterior*, 4 — *Septum medianum posterior*, 5 — *Cornu posterius*, 6 — *Funiculus posterolateralis*, 7 — *Funiculus anterolateralis*, 8 — *Cornu anterius*, 9 — *Commissura grisea posterior*, 10 — *Canalis centralis*, 11 — *Commissura grisea anterior*, 12 — *Commissura alba*, 13 — *Funiculus anterior*, 14 — *Fissura mediana anterior*, 15 — *Radix ventralis*, 16 — *Fasciculus gracilis*, 17 — *Fasciculus cuneatus*, 18 — *Fasciculus dorsolateralis*, 19 — *Tractus spinocerebellaris posterior*, 20 — *Tractus pyramidalis lateralis*, 21 — *Cellulae marginales*, 22 — *Substantia gelatinosa*, 23 — *N. proprius*, 24 — *Processus reticularis*, 25 — *Tractus spinocerebellaris anterior*, 26 — *Fasciculus proprius*, 27 — *Cellulae motoriae laterales*, 28 — *Substantia intermedia*, 29 — *Cellulae motoriae mediales*, 30 — *Tractus pyramidalis anterior*, 31 — *Fasciculus anterolateralis tractus spinotectalis, tractus spinothalamicus, tractus spinocervicalis, tractus spinoolivaris*; 32 — *Fasciculus longitudinalis medialis: tractus vestibulospinalis medialis, tractus vestibulospinalis lateralis, tractus reticulospinalis, tractus tectospinalis, tractus interstitiospinalis* [3].

(*fasciculus dorsolateralis*). Нейроны пластинки I реагируют на болевые и температурные стимулы и отдают волокна спинногаламническому пути противоположной стороны. В пластинке I присутствуют нейроны, содержащие вещество П и энкефалин, и проходят волокна, дающие положительную иммуноцитохимическую реакцию на вещество Р, энкефалин, соматостатин и серотонин.

Таблица 8-4. Ядра спинного мозга

Столб	Ядро	Пластинка	Протяжённость	Связи и функция	
Задний	<i>N. dorsomarginalis</i>	I	На всём протяжении	Получает афференты из задних корешков; отдаёт аксоны в спиноталамический тракт	
	<i>Роландово студенистое вещество</i>	II	На всём протяжении	Получает и передает информацию от афферентов болевой и температурной чувствительности	
	<i>N. proprius</i>	III, IV, V	На всем протяжении	Получает афференты из спинномозговых узлов и нисходящие волокна из мозга; начало спиноталамического тракта	
		VI	C <sub>1</sub> -Th <sub>1</sub> и L <sub>1</sub> -S <sub>2</sub>	Обработывает проприоцептивную информацию от мышц	
	<i>N. dorsalis</i> (Кларка)	VII	C <sub>2</sub> -L <sub>2</sub>	Начало дорсального спинно-мозжечкового тракта	
	Боковой	<i>N. intermediomedialis</i>	VII	Th <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>	Получает афференты из внутренних органов
		<i>N. intermediolateralis</i>	VII	Th <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>	Содержит перикарионы преганглионарных симпатических нейронов
Крестцовое парасимпатическое ядро Онуфровича		VII	S <sub>2</sub> -S <sub>4</sub>	Содержит перикарионы преганглионарных парасимпатических нейронов, участвующих в иннервации органов таза	
Перипондильное (центральное) серое вещество		X	На всём протяжении	Связано с вегетативными нейронами	
Передний		Перипондильное (центральное) серое вещество	VIII	На всём протяжении	Получает нисходящие аксоны из головного мозга
	Ядро медиальных мотонейронов	IX	На всём протяжении	Иннервация мышц тела	
	Ядро латеральных мотонейронов	IX	C <sub>1</sub> -Th <sub>1</sub> и L <sub>1</sub> -S <sub>2</sub>	Иннервация мышц конечностей	
	Диафрагмальное ядро	IX	C <sub>2</sub> -C <sub>5</sub>	Иннервация диафрагмы	
	Ядро добавочного нерва	IX	C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub>	Иннервация <i>m. sternocleidomastoideus</i> и <i>m. trapezius</i>	

Пластинка II располагается вентромедиально от пластинки I, на всех уровнях спинного мозга содержит скопление мелких нейронов — *роландово студенистое вещество* (*substantia gelatinosa Rolandi*). В пластинку II входят аксоны из *краевой пояса Лиссауэра*, заднего канатика и прилегающих частей бокового канатика. К нейронам внутренней зоны пластинки II подходят волокна болевой и температурной чувствительности, а к нейронам наружной зоны — волокна тактильной чувствительности. Аксоны нейронов пластинки II уходят в *краевой пояс Лиссауэра* и собственные пучки. Другая часть аксонов заканчивается в пределах той же пластинки на других уровнях. Нейроны пластинки II влияют на возбудимость крупных нейронов центральных отделов серого вещества (например, пластинки IV), дендриты которых проникают в пластинку II и контактируют с перикарионами её нейронов. Пластинка II, как и пластинка I, содержит в боль-

шом количестве вещество Р, нейромедиатор передачи возбуждения от терминалей центральных отростков псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов к ветвочным нейронам спинного мозга, а также энкефалин.

**Пластинка III.** Ветви дендритов нервных клеток этой пластинки оканчиваются в пластинках II и I; аксоны дихотомически делятся и образуют густое сплетение в пластинках III и IV.

**Пластинка IV.** Нейроны отвечают на тактильные сигналы, возникающие при лёгком прикосновении. Аксоны некоторых нейронов в составе проекционных путей переходят через переднюю белую спайку на противоположную сторону и восходят к таламусу.

**Пластинка V** расположена в основании заднего рога. Латеральная часть пластинки участвует в образовании ретикулярной формации, наиболее выраженной в шейном отделе. Нейроны варьируют по размерам и форме. Дендриты некоторых из них направляются в пластинку II, где вступают в контакт с центральными отростками псевдоуниполярных нейронов.

**Пластинка VI** присутствует только в утолщениях спинного мозга (*Intumescencia cervicalis et lumbalis*). В медиальной части пластинки оканчиваются мышечные афференты, а в латеральной части проходят нисходящие спинальные пути.

**Пластинка VII** (*zona intermedia*) расположена между передними и задними рогами. В утолщениях пластинка заходит в область передних рогов. Нейроны пластинки образуют несколько ядер. Нейроны, не входящие в состав ядер данной пластинки, вместе с нейронами прилежащих областей пластинок V и VI образуют перекрещивающиеся волокна переднего спинномозжечкового пути. Здесь различают несколько ядер (табл. 8-4): *N. dorsalis* (Кларка), *n. intermediolateralis*, *n. intermediomedialis*, крестцовое парасимпатическое ядро *Онуфровица*, центральное шейное ядро.

*Nucleus dorsalis* (Кларка) образовано нейронами, расположенными в медиальной части пластинки на уровне  $C_8-L_2$ . К нейронам ядра подходят коллатерали центральных отростков псевдоуниполярных нейронов. Аксоны нейронов ядра образуют задний спинномозжечковый путь (*Флексига*).

*Nucleus intermediolateralis* расположено на уровне  $Th_1-L_2$  ( $L_3$ ). Веретеновидные нейроны ядра дают начало претанглионарным симпатическим волокнам, выходящим из спинного мозга через передние корешки и проходящим через белые соединительные ветви.

*Nucleus intermediomedialis* расположено в медиальной части пластинки латеральнее центрального канала. Ядро получает висцеральные афференты на всех уровнях спинного мозга.

**Центральное шейное ядро** расположено в виде прерывающегося скопления нейронов в верхних шейных сегментах, латерально от *n. intermediomedialis*. С нейронами ядра вступают в контакт центральные отростки псевдоуниполярных нейронов. Аксоны нейронов ядра, перекрещиваясь, проходят в моточек и нижнее вестibuлярное ядро.

**Пластинка VIII.** В утолщениях спинного мозга пластинка доходит до средней части передних рогов. В остальных частях располагается в основании передних рогов вентральнее пластинки VII.

**Пластинка IX** содержит несколько скоплений крупных двигательных нейронов. Различают медиальную и латеральную группы ядер. Медиальная груп-

па ядер прослежена по всей длине мозга. В ней имеются переднемедиальные и заднемедиальные ядра. Переднемедиальные ядра крупнее и расположены в верхних шейных, верхних грудных и некоторых пояснично-крестцовых сегментах. Заднемедиальные ядра выражены в утолщениях мозга. Нейроны медиальной группы ядер иннервируют мускулатуру туловища. Остальные скелетные мышцы получают эфферентную иннервацию от холинергических мотонейронов латеральной группы ядер. Небольшое количество мелких нейронов передних рогов содержит  $\gamma$ -аминомасляную кислоту.

Пластинка X — область серого вещества, прилежащая к центральному каналу.

### Столбы

Столбы — выступы серого вещества спинного мозга.

**Передний столб** (*columna anterior*), более объёмистый, содержит перикарионы мотонейронов. Соответствует локализации пластинок VIII–IX. Передние рога серого вещества сильно развиты в шейном и поясничном отделах. Пластинка VIII содержит вставочные нейроны, их аксоны образуют синаптические контакты с мотонейронами, а в пластинке IX расположены  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейроны.

**Боковой столб** (*columna lateralis*). В тораколумбальном отделе серое вещество образует боковой выступ, носящий название бокового рога. Боковой столб входит в состав пластинки VII и содержит вставочные преганглионарные симпатические нейроны, образующие *n. intermediolateralis* (см. табл. 8-4).

**Задний столб** (*columna posterior*) включает пластинки I–IV. Верхушка заднего рога окаймлена краевым поясом *Луцкауэра* (*zona marginalis Lissaueri*) — пластинка I (см. рис. 8-25). *Роландово студенистое вещество* (*substantia gelatinosa Rolandi*, пластинка II) отделено от краевого пояса губчатой зоной (*zona spongiosa*). В нижних шейных и верхних грудных отделах спинного мозга между латеральным краем заднего рога и боковым рогом залегает ретикулярная формация (*formatio reticularis*).

### Нейроны

В сером веществе спинного мозга находятся тела двигательных, вставочных и вегетативных нейронов. Различают крупные, или  $\alpha$ -мотонейроны, и мелкие, или  $\gamma$ -мотонейроны.

**$\alpha$ -Мотонейроны** входят в состав медиальных и латеральных ядер. Это наиболее крупные клетки спинного мозга. Их аксоны образуют **нервно-мышечные синапсы** с поперечнополосатыми волокнами скелетной мышцы и участвуют в формировании нейромоторных единиц. Аксоны  $\alpha$ -мотонейронов посылают коллатерали к вставочным нейронам (клетки *Ренишоу*), образующим тормозные синапсы с  $\alpha$ -мотонейронами.

**$\gamma$ -Мотонейроны** иннервируют интрафузальные волокна мышечных веретён.

**Вставочные нейроны** получают информацию от одних нейронов и передают её другим. Аксоны вставочных нейронов участвуют в образовании проводящих путей.

Клетки *Ренишоу* регистрируют сигналы от возвратной ветви аксонов  $\alpha$ -мотонейронов. Аксоны клеток *Ренишоу* образуют тормозные синапсы с перикарионами этих мотонейронов.

**Вегетативные нейроны** (см. табл. 8-4) расположены в висцеральных ядрах грудного и поясничного отделов (*n. intermediomedialis*, *n. intermediolateralis*), а также





Рис. 8-26. Путь проведения болевых импульсов (стрелки). Вещество Р передвигает возбуждение с центрального отростка чувствительного нейрона на нейрон спиноталамического тракта. Через опийные рецепторы энкефалин из вставочного нейрона тормозит секрецию вещества Р из чувствительного нейрона и проведение болевых сигналов [35]

в крестцовом отделе (ядро *Онуфровича*) промежуточной зоны (*substantia intermedia*) серого вещества. Нейроны *n. intermediomedialis* образуют синаптические контакты с афферентными волокнами общей висцеральной чувствительности (общие висцеральные афференты), а их аксоны вступают в контакты с нейронами *n. intermediolateralis*. Клетки *n. intermediolateralis* — преганглионарные симпатические нейроны. Их аксоны выходят из спинного мозга в составе передних корешков на уровне  $Th_1-1_3$ . Ядро *Онуфровича* содержит преганглионарные парасимпатические нейроны. Их аксоны проходят в передние корешки крестцового отдела.

**Передача болевых импульсов (рис. 8-26).** Вещество Р участвует в передаче болевых стимулов в качестве возбуждающего нейромедиатора в синапсах между центральными отростками чувствительных нейронов спинномозгового узла и перикарионами нейронов спиноталамического пути. Блокирование секреции вещества Р и снятие болевых ощущений реализуются через рецепторы опиоидных пептидов, встроившихся в мембрану терминали центрального отростка чувствительного нейрона (пример феномена пресинаптического торможения). Источник опиоидного пептида энкефалина — вставочный нейрон.

## Белое вещество

Белое вещество состоит из нервных волокон и клеток нейроглии. Роза серого вещества разделяют белое вещество на три канатика. Задние канатики расположены между задней перегородкой и задними корешками. Боковые канатики лежат между передними и задними корешками. Передние канатики ограничены передней щелью и передними корешками. Кпереди от серой спайки имеется участок белого вещества, соединяющий передние канатики, — белая спайка. Проводящие пути образованы цепью нейронов, соединенных последовательно своими отростками; обеспечивают проведение возбуждения от нейрона к нейрону (от ядра к ядру).

## Восходящие пути

Восходящие пути образованы центральными отростками чувствительных нейронов спинномозговых узлов и аксонами вставочных нейронов.

**Центральные отростки чувствительных нейронов спинномозговых узлов**

**Тонкий пучок** (*Голля, fasciculus gracilis*) проходит в составе заднего канатика и заканчивается в тонком ядре продолговатого мозга; проводящий путь проприоцептивной и тактильной чувствительности.

**Клиновидный пучок** (*Бурдаха, fasciculus cuneatus*) проходит в заднем канатике и заканчивается в клиновидном ядре продолговатого мозга; проводящий путь проприоцептивной и тактильной чувствительности.

**Аксоны вставочных нейронов**

**Спиналоталамический путь вентральный** (*tractus spinothalamicus ventralis*) — проекционный афферентный путь, проходящий в переднем канатике. Периферические отростки первых нейронов, расположенных в спинномозговых узлах, проводят тактильные и прессирующие ощущения от механорецепторов кожи. Центральные отростки этих нейронов вступают через задние корешки в задние канатики, поднимаются на 2–15 сегментов и образуют синапсы с нейронами задних рогов. Аксоны этих нейронов переходят на противоположную сторону в составе передней спайки и проходят далее в передней периферической зоне переднебоковых канатиков. Отсюда волокна пути восходят к заднелатеральному вентральному ядру таламуса вместе с латеральным спиналоталамическим путём.

**Спиналоталамический путь латеральный** (*tractus spinothalamicus lateralis*) — проекционный афферентный путь, проходящий в боковом канатике. Периферическими рецепторами являются свободные нервные окончания кожи. Центральные отростки псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов входят в спинной мозг через латеральные отделы задних корешков и, поднявшись в спинном мозге на 1–2 сегмента, образуют синапсы с нейронами *роландова студенистого вещества*. Аксоны этих нейронов фактически образуют латеральный спиналоталамический путь. Они идут через переднюю спайку на противоположную сторону и поднимаются в латеральных отделах боковых канатиков. Спиналоталамические пути проходят через ствол мозга и заканчиваются в вентролатеральных ядрах таламуса. Главный путь проведения болевой и температурной чувствительности.

**Спинно-мозжечковый путь передний** (*tractus spinocerebellaris anterior*) — проекционный афферентный проприоцептивный путь мозжечка, проходящий в латеральном канатике; вступает, перекрещиваясь, в верхнюю ножку мозжечка противоположной стороны и заканчивается в коре червя мозжечка.

**Спинно-мозжечковый путь задний** (пучок *Флексига, tractus spinocerebellaris posterior*) — проекционный афферентный проприоцептивный путь мозжечка, проходящий в боковом канатике спинного мозга и нижней ножке мозжечка; заканчивается в коре червя мозжечка той же стороны. По спинно-мозжечковым путям в мозжечок поступает информация о всех афферентных сигналах глубокой чувствительности и о всех изменениях мышечного тонуса, что необходимо для координации произвольных движений.

**Спинооливный путь** (*tractus spino-olivaris*) — пучок восходящих волокон переднего канатика, заканчивающийся в добавочных ядрах оливы.

**Спинокрышечный** (спинотектальный) **путь** (*tractus spinotectalis*) — проекционный восходящий путь общей чувствительности, проходит в переднем канатике, стволе головного мозга и заканчивается в нижнем и верхнем холмиках крыши среднего мозга противоположной стороны.

**Спинoretкулярный путь** (*tractus spinoreticularis*) — пучок восходящих волокон бокового канатика, оканчивающийся в ретикулярной формации продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Путь поступления афферентной информации соматических и висцеральных рефлексов.

### Нисходящие пути

Нисходящие пути заканчиваются исключительно на мотонейронах.

#### Супраспинальные

**Корково-спинномозговой путь передний** (пирамидный путь передний, *tractus corticospinalis ventralis*) образован аксонами нейронов, расположенных в двигательной зоне коры [предцентральной извилины (*gyrus precentralis*)]. Волокна пути проходят через внутреннюю капсулу и в переднем канатике, заканчиваются в передних рогах, по сегментно перекрещиваясь.

**Корково-спинномозговой путь латеральный** (пирамидный путь латеральный, *tractus corticospinalis lateralis*) начинается в коре предцентральной извилины, проходит через внутреннюю капсулу и после перекреста в продолговатом мозге проходит в боковом канатике, заканчиваясь в передних рогах.

**Тектоспинальный путь** (покрышечно-спинномозговой, *tractus tectospinalis*) начинается в верхних холмиках крыши среднего мозга, проходит через столб мозга и передний канатик спинного мозга, заканчивается в передних рогах.

**Красноядерно-спинномозговой путь** (пучок *фон Монакова*, *tractus rubrospinalis*) — нисходящий проекционный путь экстрапирамидной системы, начинается от красного ядра, проходит в мозговом стволе и боковом канатике и заканчивается в передних рогах.

**Ретикулоспинальный путь** (*tractus reticulospinalis*) — эфферентный путь экстрапирамидной системы; начинается в ретикулярной формации продолговатого мозга, заканчивается в передних рогах спинного мозга. Контролирует тонус скелетной мускулатуры и висцеральные двигательные функции (например автоматизм дыхания).

**Преддверно-спинномозговой путь** (пучок *Гельда*, пучок *Левенталя*, *tractus vestibulospinalis*). Латеральный преддверно-спинномозговой путь начинается с латерального вестибулярного ядра (*Deitersca*), проходит в переднем канатике и достигает в передних рогах  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейронов. Аксоны нейронов медиального вестибулярного ядра (*Швальбе*) присоединяются к медиальному продольному пучку (*fasciculus longitudinalis medialis*) и спускаются вниз в виде медиального преддверно-спинномозгового пути до грудного отдела спинного мозга.

**Оливоспинальный путь** (пучок трёхгранный *Гельвега*, *tractus olivospinalis*). Нервные волокна пучка начинаются от оливного ядра, проходят в переднем канатике шейного отдела спинного мозга и заканчиваются в передних рогах.

#### Спинальные

**В задних канатиках.** Клетки ядер в задних столбах дают начало нисходящим путям в ipsилатеральных задних канатиках и заканчиваются в пластинках IV, V и, возможно, I. Эти нисходящие пути могут оказывать влияние на восходящие потоки афферентной информации. **Пучок в форме запятой** (*fasciculus interfascicularis Шульце*). Нисходящие ветви центральных отростков псевдуниполярных нейронов спинномозговых узлов частично достигают нейронов N. dorsalis, частично — нейронов средней части пластинки VI. Эти нисхо-

ные волокна в шейных и верхних грудных сегментах образуют пучок в форме запятой, а в поясничном отделе — *fasciculus septomarginalis*. **Септомаргинальный пучок** (*fasciculus septomarginalis*) образован нисходящими волокнами, как и пучок в форме запятой, но в поясничном отделе.

В передних канатиках. **Бороздчато-краевой пучок** (*fasciculus sulcomarginalis*). Волокна мезиллового предверно-спинномозгового пути, проходящие вблизи передней срединной борозды шейного отдела спинного мозга, образуют бороздчато-краевой пучок, спускающийся вниз и оканчивающийся в передней части грудного отдела спинного мозга. Волокна пучка влияют на тонус мышц шеи в соответствии с различными положениями головы.

### Смешанные восходящие и нисходящие пути

**Краевой пояс** *Lissauer* (*fasciculus dorsolateralis*) — место вхождения в спинной мозг центральных отростков псевдоуниполярных чувствительных нейронов спинномозговых узлов. Отростки делятся на короткую нисходящую и длинную восходящую ветви. Краевой пояс содержит также аксоны вставочных нейронов спинного мозга.

**Собственные пучки** (*fasciculi proprii*) образованы перекрещивающимися и неперекрещивающимися короткими ветвями аксонов вставочных нейронов серого вещества спинного мозга и центральных отростков чувствительных нейронов спинномозговых узлов. Они связывают группы нейронов одного и того же сегмента и различных сегментов.

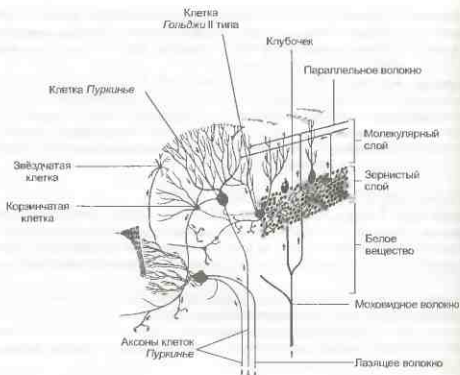
## ГОЛОВНОЙ МОЗГ

### Мозжечок

Мозжечок координирует движения и равновесие, расположен над продолговатым мозгом и мостом и связан со стволом мозга тремя парами ножек, по которым проходят афферентные и эфферентные проводящие пути. В глубине белого вещества мозжечка лежат скопления нейронов — ядра мозжечка. Извилины мозжечка, образующие на разрезе фигуру разветвленного дерева (*arbor vitae*), разделены глубокими бороздами. Каждая извилина содержит узкую пластинку белого вещества, полностью покрытую серым веществом (кора мозжечка, рис. 8-27), в котором различают три слоя: наружный — молекулярный, средний — ганглионарный и внутренний — зернистый.

### Ганглионарный слой

Ганглионарный слой коры мозжечка образуют тела *клеток Пуркинье* (см. рис. 25 на вклейке). Перикарионы *клеток Пуркинье* имеют грушевидную форму и образуют практически сплошной пласт и расположены примерно на одном уровне от поверхности коры. От тела в молекулярный слой отходят 2-3 сильно ветвящихся дендрита. Разветвления дендритов образуют узкую пластину, расположенную в перпендикулярной направлению извилины плоскости. Через зернистый слой в белое вещество от тела клетки *Пуркинье* отходит аксон. Аксоны *клеток Пуркинье* — единственные эфферентные волокна, выходящие из коры мозжечка. Они заканчиваются на нейронах ядер мозжечка, небольшая их часть



**Рис. 8-27.** Организация коры мозжечка. Кора образована тремя слоями: наружный — молекулярный, средний — ганглионарный и внутренний — зернистый. Из подлежащего белого вещества в кору проходят афферентные *лазядии* и *моховидные* волокна, а выходят аксоны грушевидных клеток *Пуркинье*. Стрелками указано направление распространения возбуждения [5].

направляется в вестибулярное ядро. Вблизи тела клетки от аксона отходят коллатерали, направляющиеся обратно в ганглионарный слой и глубокие части молекулярного слоя; здесь они разветвляются, веточки идут вдоль извилин, вступая в контакт с телами и дендритами других клеток *Пуркинье*. На клетках *Пуркинье* так или иначе заканчиваются все афферентные пути мозжечка (рис. 8-27).

### Молекулярный слой

Молекулярный слой содержит *корзинчатые* и *звёздчатые* клетки.

*Корзинчатые* клетки — мультиполярные нейроны неправильной формы и небольших размеров. Они образуют многочисленные длинные и сравнительно мало разветвлённые дендриты. Их аксон направлен параллельно поверхности мозжечка в той же плоскости, в которой расположены ветвления дендритов клеток *Пуркинье*. На всём протяжении аксон образует ветви, заканчивающиеся в виде *корзинок* на телах клеток *Пуркинье*.

*Звёздчатые* клетки расположены ближе к поверхности коры. Их аксоны образуют синаптические контакты с дендритами клеток *Пуркинье*.

### Зернистый слой

Зернистый слой содержит клетки-*зёрна* и клетки *Гольджи* типа II.

**Клетки-зёрна.** Тело их весьма невелико и практически полностью занято ядром. 3–4 очень коротких дендрита образуют концевые разветвления, напоминающие *птичьи лапки*. Аксоны клеток-зёрен поднимаются в молекулярный слой, где образуют Т-образные разветвления, идущие параллельно поверхности мозжечка в плоскости, совпадающей с направлением извилины. Это **параллельные волокна**, образующие синапсы с дендритами: клеток *Пуркинье*, *коричневых* клеток, *звёздчатых* клеток, клеток *Гольджи* типа II.

**Клетки Гольджи** типа II. Наряду с зернистыми клетками, составляющими основную массу нейронов зернистого слоя, здесь расположены также клетки *Гольджи* типа II. Их крупные перикарионы нередко лежат непосредственно под ганглионарным слоем, а большая часть дендритов разветвляется в молекулярном слое. Аксоны клеток *Гольджи* типа II, входя в состав клубочков мозжечка (*glomeruli cerebellosi*), заканчиваются синаптическими контактами на розетках *моховидных* волокон. На клетках *Гольджи* типа II заканчивается часть коллатералей аксонов грушевидных клеток *Пуркинье*.

### Афференты мозжечка

В ядро мозжечка входят многочисленные волокна из различных отделов мозга (рис. 8-28, табл. 8-5). В зернистом слое находятся *моховидные* волокна. *Лазящие* волокна заканчиваются в молекулярном слое на дендритах клеток *Пуркинье*.

**Моховидные волокна**, проникнув в зернистый слой, ветвятся и формируют концевые розетки, вступающие в контакт с дендритами клеток-зёрен в составе клубочков мозжечка (рис. 8-28). *Моховидные* волокна образуют также синапсы с дендритами клеток *Гольджи* типа II. Следовательно, моховидные волокна вступают в контакт как с аксонами клеток *Гольджи* типа II, так и с их дендритами.

*Лазящие* волокна подходят к телам клеток *Пуркинье* и здесь распадаются на несколько тонких веточек, оплетающих дендриты. На одну клетку *Пуркинье* приходится одно *лазящее* волокно.

### Клубочки мозжечка

Клубочки мозжечка (рис. 8-28) — скопление терминальных ветвлений отростков различных нейронов мозжечка и *моховидных* волокон. Клубочек окружён капсулой из глиальных клеток. Вокруг клубочка расположены скопления

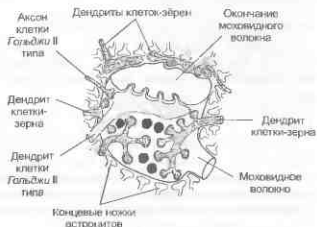


Рис. 8-28. Клубочек мозжечка. Окончания моховидного волокна занимают основной объём клубочка. Они образуют синаптические контакты с терминалами дендритов клеток-зёрен (*птичьими лапками*) и дендритами клеток *Гольджи* типа II. Розетки моховидных волокон и аксоны клеток *Гольджи* типа II формируют аксо-аксональные синапсы [35].

Таблица 8-5. Связи нейронов в коре мозжечка

Тип нейронов	Слой	Афферентные связи	Контакты аксонов
<i>Звёздчатые</i> клетки	Молекулярный	Параллельные волокна от <i>зернистых</i> клеток	Дендриты клеток <i>Пуркинье</i> в поверхностных частях молекулярного слоя
<i>Корзинчатые</i> клетки			Перикарионы клеток <i>Пуркинье</i> (через <i>корзинчатые</i> коллатерали)
Клетки <i>Пуркинье</i>	Ганглиозный	<i>Лазящие</i> волокна	Глубокие ядра (большинство аксонов)
		Разветвления аксонов <i>зернистых</i> клеток	Вестибулярные ядра продолговатого мозга
		Волокна <i>корзинчатых</i> клеток	Клетки <i>Пуркинье</i> и клетки <i>Гольджи II</i> (возвратные коллатерали клеток <i>Пуркинье</i> )
		Аксоны <i>звёздчатых</i> клеток	
		Норадренергические волокна от голубого ядра	
Клетки <i>Гольджи II</i>	Зернистый	<i>Моховидные</i> и <i>лазящие</i> волокна с дендритами в зернистом слое	Клубочек мозжечка (синапсы на розетках <i>моховидных</i> волокон)
Клетки- <i>зёрна</i>		Параллельные волокна с дендритами в молекулярном слое	
		Окончания <i>моховидных</i> волокон в клубочках мозжечка	Дендриты клеток <i>Пуркинье</i> , <i>корзинчатых</i> и <i>звёздчатых</i> клеток. Дендриты клеток <i>Гольджи II</i> в молекулярном слое

клеток-*зёрен*. Клубочки содержат: розетки — окончания *моховидных* волокон, *птичьи лапки* — терминали дендритов клеток-*зёрен*, аксоны клеток *Гольджи* типа II (формируют аксо-аксональные синапсы), часть разветвлений дендритов клеток *Гольджи* типа II.

### Возбуждающие и тормозные синапсы

*Моховидные* и *лазящие* волокна в коре мозжечка образуют возбуждающие синапсы. Параллельные волокна клеток-*зёрен* заканчиваются возбуждающими синапсами. Остальные типы связей в коре мозжечка формируют тормозные синапсы.

### Глия

Мозжечок содержит различные типы глиальных клеток. Олигодендроциты присутствуют во всех слоях и особенно в большом количестве в белом веществе и зернистом слое коры. В последнем имеются также волокнистые и проtoplазматические астроциты. В ганглионарном слое выделяют бергмановскую глию. Волокна этих клеток направляются к поверхности коры и поддерживают ветвления дендритов клеток *Пуркинье*.

### Кора большого мозга

Кора большого мозга (неокортекс) содержит 6 слоёв нервных клеток (рис. 8-29, 8-30).



Рис. 8-29 Цитоархитектоника и миелоархитектоника коры большого мозга. Используя различные методы окрашивания, можно получить картину строения коры с хорошо различимыми остристками нейронов (левая часть рисунка), только перикарионами (средняя часть рисунка) или миелиновыми волокнами (правая часть рисунка). В последнем случае на уровне внутреннего зернистого и внутреннего пирамидного слоев видны компактные скопления миелиновых волокон в виде соответственно наружной и внутренней полосок Бабарже [50].

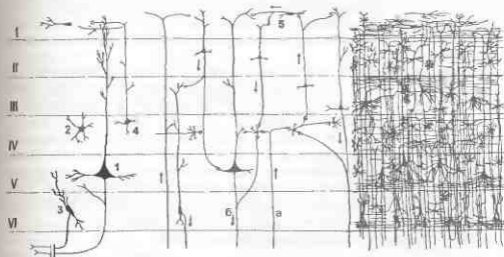


Рис. 8-30. Основные типы нейронов коры большого мозга. I-VI — слои коры; 1 — пирамидный нейрон; 2 — звездчатый нейрон; 3 — веретеновидный нейрон; 4 — клетки Мартинотти; 5 — горизонтальные нейроны Рамон-и-Кахала; а — афферентные волокна; б — эфферентные волокна [9].



## Слой коры

Снаружи внутрь слой коры располагаются в следующем порядке: молекулярный, наружный зернистый, наружный пирамидный, внутренний зернистый, внутренний пирамидный (ганглионарный) и полиморфный (мультиформный).

**I. Молекулярный.** Содержит редкие перикарионы, здесь проходят аксоны и дендриты.

**II. Наружный зернистый.** В наружном зернистом слое присутствуют небольшие *пирамидные* и *звёздчатые* нейроны.

**III. Наружный пирамидный.** Представлен многочисленными *пирамидными* нейронами средней величины; размеры их перикариона возрастают в глубоких частях слоя.

**IV. Внутренний зернистый.** Содержит мелкие *звёздчатые* клетки.

**V. Внутренний пирамидный (ганглионарный).** Состоит из крупных *пирамидных* нейронов и небольшого количества *звёздчатых* клеток.

**VI. Полиморфный.** Образован множеством нейронов различной величины и формы, а также некоторым количеством *пирамидных* и *зернистых* нейронов.

## Нейроны

**Пирамидные нейроны.** Размеры перикариона — 10–100 мкм, имеют длинный апикальный дендрит, выходящий из вершины пирамиды, и другие дендриты, отходящие от боковых поверхностей перикариона. От основания пирамиды отходит аксон, уходящий в белое вещество. Возвратные коллатеральные ветви аксона заканчиваются на других пирамидных нейронах или вставочных корковых нейронах. Разновидность пирамидных нейронов — клетки *Бецца* и *Мейнерта*. Клетки *Бецца* расположены в слое V двигательной коры, это самые крупные нейроны коры. Размеры их перикариона более 100 мкм, они дают начало крупным миелинизированным аксонам пирамидного тракта. Клетки *Мейнерта* — крупные нейроны, расположенные в слое V зрительной коры затылочной доли. Они посылают аксоны в ствол мозга и участвуют в рефлексе движения глаза.

**Звёздчатые нейроны.** Их перикарионы имеют округлую, полигональную или треугольную форму, 4–8 мкм в диаметре. Аксон и дендриты отходят на коротком расстоянии от перикариона и участвуют в образовании внутрикоровых связей.

**Веретеновидные нейроны** чаще встречаются в слое VI. От противоположных концов перикариона отходят дендриты. Аксон уходит глубоко в белое вещество.

Клетки *Маршанотти* присутствуют во всех слоях, кроме первого. Имеют перикарион полигональной формы и короткие дендриты. Аксон направляется вертикально к поверхности коры, отдавая коллатерали во всех слоях.

**Горизонтальные нейроны Рамон-и-Кахала** находятся в слое I. От их веретеновидного перикариона отходит длинный аксон, который вместе с дендритом образует горизонтальные связи в пределах слоя I.

## Региональные различия

Основная часть коры, обычно называемая ассоциативной, не имеет выраженных региональных различий в структуре. Некоторые её области характеризуются специфическими структурными особенностями. Они наиболее выражены в двигательном и чувствительном отделах коры. Так, прецентральный

видина наиболее толстая и содержит самые крупные нейроны, клетки *Бейца*, в V слое. Здесь почти отсутствует внутренний зернистый слой. Чувствительные области коры (соматосенсорная, зрительная и слуховая) имеют развитый внутренний зернистый слой (слой IV) и чётко выраженную наружную полосу *Байерже*, которую образуют афферентные волокна, приходящие из таламуса.

### Модули

Кора больших полушарий состоит из модулей. Модуль имеет в поперечнике около 0,1 мм и пронизывает всю толщу коры. В зрительной коре типичный модуль включает более 100 тыс. синаптически связанных клеток, образующих локальные нейронные сети. Модули контактируют друг с другом коллатеральными дендритами и аксонами.

### Цилиндры

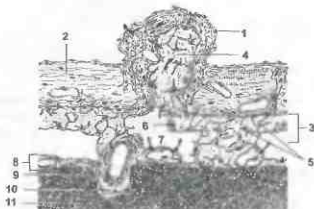
Существует представление о вертикальных (радиальных) связях от одной до трёх сотен нейронов коры, в совокупности образующих некую функциональную единицу, называемую цилиндром. Подобная структура может достигать в диаметре нескольких сотен мкм. Цилиндры наиболее наглядно прослеживаются в сенсорных полях коры, где они получают информацию от определённых групп афферентных нейронов. Границы между цилиндрами в двигательной коре размыты.

### Оболочки мозга

Головной и спинной мозг защищены оболочками (рис. 8-31). Мягкая мозговая оболочка (*pia mater*) непосредственно прилегает к мозгу. Снаружи проходит твёрдая мозговая оболочка (*dura mater*). Между ними расположена средняя, паутинная оболочка (*t. arachnoidea*). Все оболочки образованы волокнистой соединительной тканью. Мягкую и паутинную оболочки можно рассматривать как одно целое под общим названием *pia arachnoidea*, или *leptomeninges*.

Мягкая мозговая оболочка содержит переплетающиеся пучки коллагеновых волокон и сеть эластических волокон, множество равномерно распределённых кровеносных сосудов. Снаружи оболочка покрыта слоем плоских клеток. Оболочка повторяет ход борозд и извилин мозга.

Рис. 8-31. Мозговые оболочки. 1—эпителиальная клетка, 2—твёрдая мозговая оболочка; 3—паутинная оболочка; 4—соединительная ткань; 5—клетки паутинной оболочки; 6—макрофаг; 7—субарахноидальное пространство; 8—мягкая мозговая оболочка; 9—кровеносный сосуд; 10—периваскулярная соединительная ткань; 11—мозг [64].



**Паутинная оболочка** — сеть тонких соединительнотканых перегородок (трабекул), состоящих преимущественно из коллагеновых волокон и небольшого количества эластических волокон. Паутинная оболочка изнутри и снаружи выстлана непрерывным слоем тонких уплощённых клеток. Пространство между трабекулами заполнено цереброспинальной жидкостью и называется субараноидальным. Паутинная оболочка в области борозд мозга не прилегает вплотную к мягкой мозговой оболочке. Здесь присутствуют цистерны, содержащие большое количество цереброспинальной жидкости.

**Твёрдая мозговая оболочка** состоит из плотной волокнистой соединительной ткани, в которой преобладают коллагеновые волокна. Пространство между твёрдой и паутинной оболочками называется сублуральным. Оно содержит небольшое количество жидкости, отличной от цереброспинальной. Снаружи твёрдая мозговая оболочка покрыта рыхлой соединительной тканью с большим количеством вен. Твёрдая мозговая оболочка образует складки, которые вместе с надкостницей формируют синусы, выстланные эндотелием и содержащие венозную кровь.

## ОРГАНЫ ЧУВСТВ

Организм воспринимает раздражения и получает информацию из внешней и внутренней среды при помощи специализированных сенсорных структур. Это тканевые рецепторы и органы чувств. Тканевые рецепторы ответственны за восприятие тактильных (прикосновение, давление, вибрация, растяжение), температурных, болевых и некоторых других сигналов. Органы чувств — сенсорные структуры для восприятия зрительных, слуховых, обонятельных и вкусовых раздражений. Соответственно это органы зрения, слуха, обоняния и вкуса.

## ЗРЕНИЕ

Орган зрения состоит из глазного яблока, соединённого через зрительный нерв с мозгом, и включает вспомогательный аппарат в виде век, слёзной железы и поперечнополосатых глазодвигательных мышц.

### Развитие

Зачаток глаза появляется у 22-дневного эмбриона в виде пары неглубоких инвагинаций (глазных бороздок) в переднем мозге (рис. 8-32). После закрытия нейропортов инвагинации увеличиваются и формируют выросты — глазные пузыри. Особое значение имеют выселяющиеся из нервного гребня клетки, участвующие в образовании склеры и цилиарной мышцы, а также дифференцирующиеся в эндотелиальные клетки и фибробласты роговицы.

**Глазные пузыри** связаны с эмбриональным мозгом при помощи глазных стельков. Глазные пузыри вступают в контакт с эктодермой будущей лицевой части головы и индуцируют в ней развитие хрусталика. Инвагинация стенки глазного пузыря приводит к формированию двухслойного глазного бокала.

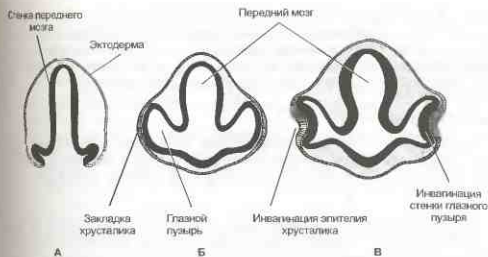


Рис. 8-32. Развитие глаза. А — 22-дневный эмбрион; Б — 4-недельный эмбрион; В — эмбрион на пятой неделе развития [78].

**Глазной бокал.** Наружный слой глазного бокала образует пигментный слой сетчатки (рис. 8—33). Внутренний слой формирует сетчатку. Аксоны дифференцирующихся ганглиозных клеток прорастают в глазной стебелёк и входят в состав зрительного нерва.

**Сосудистая оболочка** формируется из окружающей глазной бокал мезенхимы. **Эпителий роговицы** развивается из эктодермы.

**Хрусталик.** Хрусталиковая глакода отделяется от эктодермы и образует хрусталиковый пузырёк, над которым смыкается эктодерма. При развитии хрусталикового пузырька изменяется толщина его стенок, в связи с чем появляются тонкий передний эпителий и комплекс плотно упакованных удлиненных эпителиальных клеток веретенообразной формы (хрусталиковых волокон) на задней поверхности. **Хрусталиковые волокна**, удлиняясь, заполняют полость пу-

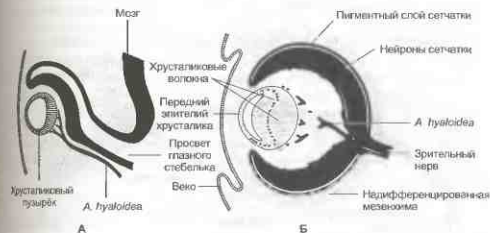


Рис. 8-33. Развитие глаза. А — 6-недельный зародыш; Б — 7-недельный зародыш [9].

зырька. В эпителиальных клетках хрусталика синтезируются специфические для хрусталика белки — **кристаллины**. На начальных стадиях дифференцировки клетки хрусталика синтезируют небольшое количество  $\alpha$ - и  $\beta$ -кристаллинов. По мере дифференцировки хрусталиковые волокна, кроме  $\alpha$ - и  $\beta$ -кристаллинов, начинают синтезировать  $\gamma$ -кристаллины; ядра и органеллы утрачиваются.

## Глазное яблоко

Стенка глазного яблока образована тремя оболочками: наружной фиброной (в задней части непрозрачная склера, переходящая в прозрачную роговицу в передней), средней сосудистой и внутренней сетчатой (рис. 8-34).

### Роговица

Роговица — прозрачная оболочка передней стенки глаза, состоит из пяти слоёв (см. рис. 26 на вклейке). **Лимб** — граница между прозрачной роговицей и непрозрачной склерой. Поверхность роговицы покрыта плёнкой секрета слёзных и слизистых желёз, в состав которого входит лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины. Поверхность роговицы покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. **Передняя пограничная мембрана** (*боуменова оболочка*) — не содержащий клеток гомогенный толщиной 10–16 мкм слой основного вещества и неупорядоченно ориентированных тонких коллагеновых и ретикулиновых волокон; поддерживает форму роговицы. **Собственное вещество** представлено правильно расположенными коллагеновыми пластинками и уплощёнными фибробластами, погруженными в матрикс из сложных сахаров, включая кератан- и хондроитинсульфаты. **Задняя пограничная мембрана** (*десцеметова оболочка*) — прозрачный слой роговицы, расположен между собственным веществом и эндотелием задней поверхности роговицы, состоит из коллагеновых волокон (коллаген типа VIII) и аморфного вещества. Эндотелий роговицы ограничивает спереди переднюю камеру глаза.



Рис. 8-34. Передний отдел глаза.

## Склера

Склера — наружная непрозрачная оболочка глазного яблока. Склера построена из плотных тяжёлых коллагеновых волокон, между которыми находятся уплощённой формы фибробласты. В месте соединения склеры с роговицей расположены небольшие сообщающиеся полости, в совокупности образующие *везикулярный канал* (венозная пауза склеры), обеспечивающий отток жидкости из передней камеры глаза.

При **повышении внутриглазного давления** склера взрослого человека достаточно устойчива к растяжению. Однако при этом наблюдаются отдельные области истончения, особенно в области лимба. У детей склера слабо резистентна к растяжению, поэтому при увеличении внутриглазного давления у детей размеры глазного яблока аномально увеличиваются (бычий глаз, буфтальм). Самое тонкое место склеры — область решетчатой пластинки (*lamina cribrosa*). Через отверстия решетчатой пластинки проходят пучки волокон зрительного нерва. Это область наименьшего сопротивления в случае хронического увеличения внутриглазного давления. Прогрессирующее постепенное растяжение склеры наблюдается при патологической миопии (более 8 диоптрий).

## Сосудистая оболочка

Сосудистая оболочка осуществляет питание сетчатки. Эта оболочка состоит из нескольких пластинок (слоёв): надсосудистой, сосудистой, хориокапиллярной и базальной. **Надсосудистая пластинка** расположена на границе со склерой, состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани с многочисленными пигментными клетками. **Сосудистая пластинка** содержит сплетение артерий и вен; в рыхлой соединительной ткани располагаются пигментные клетки и ГМК. **Хориокапиллярная пластинка** образована сплетением капилляров sinusoidalного типа. На границе с сетчаткой располагается **базальная пластинка** (базальная мембрана и эластические волокна). В передней части глаза сосудистая оболочка образует радужку и цилиарное тело.

## Радужная оболочка

**Радужная оболочка** — продолжение сосудистой оболочки глаза, расположена между роговицей и хрусталиком, разделяет переднюю и заднюю камеры глаза и состоит из эндотелия, наружного пограничного, сосудистого, внутреннего пограничного и заднего пигментного слоёв. **Эндотелий** (передний эпителий) — продолжение эндотелия роговицы. **Наружный и внутренний пограничные** слои имеют сходное строение и содержат фибробласты и меланоциты, погружённые в осевое вещество. **Сосудистый** слой — рыхлая соединительная ткань, содержащая многочисленные сосуды и меланоциты. **Задний пигментный** слой переходит в двухслойный эпителий сетчатки, покрывающий цилиарное тело. В состав радужки входят **суживающая и расширяющая зрачок** мышцы. При раздражении парасимпатических (холинэргических) нервных волокон зрачок сужается, симпатическая стимуляция приводит к расширению зрачка.

## Цилиарное тело

В области угла глаза сосудистая оболочка утолщается, образуя цилиарное тело, имеющее на срезе вид треугольника, обращённого основанием в перед-

ною камеру. Основную массу цилиарного тела занимает цилиарная мышца, играющая важную роль в аккомодации глаза. В её составе ГМК проходит в трёх взаимно перпендикулярных направлениях. От цилиарного тела отходят по направлению к хрусталику цилиарные отростки. Они содержат массу капилляров, покрыты двумя слоями эпителия — пигментным и цилиарным секреторным, продуцирующим водянистую влагу. К цилиарным отросткам прикрепляется *циннова* связка. При сокращении цилиарной мышцы *циннова* связка расслабляется, и выпуклость хрусталика увеличивается.

### Хрусталик

Хрусталик имеет вид двояковыпуклого тела. Его передняя поверхность покрыта однослойным кубическим эпителием, который по направлению к экватору становится выше. Эпителиальные клетки хрусталика связаны шелевыми контактами. Прозрачные хрусталиковые волокна составляют основную часть хрусталика и содержат кристаллины. Капсула хрусталика — толстая базальная мембрана со значительным содержанием ретикулиновых волокон. Прозрачность хрусталика и/или его капсулы нарушается при катаракте, наиболее частой причине ухудшения зрения и слепоты.

### Передняя камера

Передняя камера (*camera anterior*) спереди ограничена роговицей, сзади — радужкой, а в пределах зрачка — центральной частью передней поверхности хрусталика. Глубина передней камеры наибольшая в центральной части, где достигает 3–3,5 мм. Угол между задней поверхностью периферической части роговицы и передней поверхностью корня радужки — угол передней камеры, он расположен в области перехода роговицы в склеру и радужки в цилиарное тело.

### Задняя камера

Задняя камера (*camera posterior*) — пространство за радужкой, ограниченное хрусталиком, цилиарным и стекловидным телом.

### Водянистая влага

Водянистая влага — жидкость, содержащая большую часть растворимых белков плазмы, деполимеризованную гиалуроновую кислоту, не содержит фибриногена; гипертонична по отношению к крови. Большая её часть поступает из капилляров и эпителия цилиарных отростков в заднюю камеру и переходит между радужкой и хрусталиком в переднюю камеру.

### Трабекула

Трабекула образована элементами роговицы, радужки и цилиарного тела, формирует внутреннюю стенку *шлеммова* канала и имеет важное значение для оттока водянистой влаги из передней камеры глаза.

**Внутриглазное давление** зависит от равновесия между количеством образующейся и удаляемой водянистой влаги; скорость её образования и всасывания составляет примерно 2 мм<sup>3</sup>/мин. Главный путь оттока водянистой влаги — трабекулярная сеть → *шлеммов* канал → венозные сосуды глаза.

**Гематоканевые барьеры** регулируют обмен между кровью и тканями глаза. Обмен между кровью и водянистой влагой осуществляется в радужке и ци-

варном теле. Клетки цилиарного эпителия связаны плотными контактами, ограничивающими транспорт макромолекул. Капилляры радужки не имеют фенестр.

### Стекловидное тело

Стекловидное тело — прозрачная среда глаза, заполняет полость между хрусталиком и сетчатой оболочкой; стекловидное тело — гель, содержащий воду, коллагены II, IX и XI типов, белок витреин и гиалуроновую кислоту. Через стекловидное тело от сетчатки к хрусталику проходит канал — остаток эмбриональной сосудистой системы глаза (см. рис. 8-33). Стекловидная мембрана (*membrana vitrea*) — скопление коллагеновых волокон по периферии стекловидного тела, как бы формирующее его капсулу.

### Сетчатая оболочка

Сетчатая оболочка (сетчатка) — внутренняя оболочка глаза, имеет зрительный отдел, по зубчатому краю переходящий в слепой отдел, покрывающий заднюю часть цилиарного тела и радужку. У заднего края оптической оси глаза сетчатка имеет округлое **жёлтое пятно** диаметром около 2 мм. **Центральная ямка** — углубление в средней части жёлтого пятна, место наилучшего восприятия. **Зрительный нерв** выходит из сетчатки медиальнее жёлтого пятна. Здесь образуется **диск зрительного нерва** (*слепое пятно*). В центре диска имеется углубление, в котором видны питающие сетчатку сосуды, выходящие из зрительного нерва.

### Слой сетчатки

**Пигментный.** Клетки полигональной формы, прилежащие к сосудистой оболочке (см. рис. 27 на вклейке). Одна клетка пигментного эпителия взаимодействует с наружными сегментами десятков фоторецепторных клеток — палочек и колбочек (рис. 8-35). Клетки пигментного эпителия запасают витамин А, участвуют в его превращениях и передают его производные фоторецепторным клеткам для образования зрительного пигмента.

**Наружный ядерный** слой включает ядросодержащие части фоторецепторных клеток. **Колбочки** концентрируются в области жёлтого пятна. Глазное яблоко организовано таким образом, что на колбочки падает центральная часть светового пятна от визуализируемого объекта. По периферии от жёлтого пятна расположены палочки.

**Наружный сетчатый.** Здесь осуществляются контакты внутренних сегментов палочек и колбочек с дендритами биполярных клеток.

**Внутренний ядерный.** Содержит **биполярные клетки**, связывающие палочки и колбочки с ганглиозными клетками, а также **горизонтальные** и **амакриновые клетки**. Перикарионы амакриновых клеток расположены во внутренней части внутреннего ядерного слоя.

**Внутренний сетчатый.** В нём биполярные клетки контактируют с ганглиозными клетками, **амакриновые клетки** выступают в качестве вставочных нейронов. Популярна концепция о том, что ограниченное число биполярных клеток передаёт информацию 16 типам ганглиозных клеток при участии не менее 26 типов амакриновых клеток.



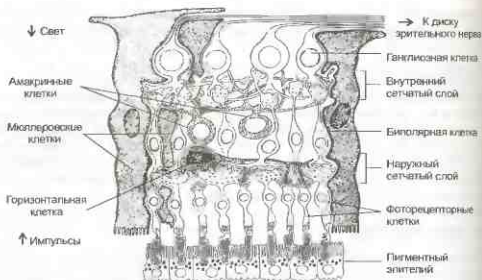


Рис. 8-35. Сетчатка. Стрелками слева обозначены направления светового потока и возбуждения. Пигментный эпителий окружает наружные сегменты фоторецепторных клеток, образующих синаптические контакты с биполярными нейронами. Информация от биполярных клеток передается ганглиозным клеткам и по их аксонам, образующим зрительный нерв, уходит в мозг. Промежутки между нейронами заполняют крупные *мюллеровские* клетки. Их наружные отростки заканчиваются на границе между наружными и внутренними сегментами фоторецепторных клеток.

Ганглиозный слой содержит ганглиозные нейроны. Общая схема передачи информации в сетчатке такова: рецепторная клетка → биполярная клетка → ганглиозная клетка и одновременно амакриновая клетка → ганглиозная клетка.

### Фоторецепторные клетки

Фоторецепторные клетки — палочки (рис. 8-36) и колбочки. Различают центральное и периферическое зрение, что связано с характером распределения в сетчатке палочек и колбочек. В области центральной ямки расположены преимущественно колбочки. Каждая колбочка центральной ямки образует синапс только с одним биполярным нейроном. Периферические отростки фоторецепторных клеток состоят из наружного и внутреннего сегментов, соединённых ресничкой. Центральное зрение, а также острота зрения реализуются колбочками. Периферическое зрение, а также ночное зрение и восприятие подвижных объектов — функции палочек.

**Наружный сегмент** имеет множество уплощённых замкнутых дисков, содержащих зрительные пигменты: родопсин — в палочках; красный, зелёный и синий пигменты — в колбочках.

**Внутренний сегмент** заполнен митохондриями и содержит базальное тело, от которого в наружный сегмент отходит 9 пар микротрубочек.

**Цветовосприятие** — функция колбочек. Существует три типа колбочек, из двух из которых содержится только один из трёх разных (красный, зелёный, синий) зрительных пигментов. **Зрительный пигмент** состоит из апопротина

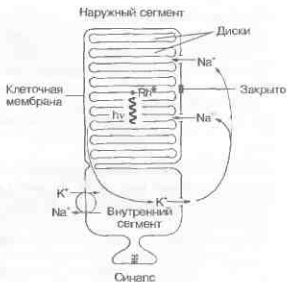


Рис. 8-36. Схема палочки. В наружном сегменте расположена стопка дисков, содержащих зрительный пигмент родопсин. Мембрана дисков и клеточная мембрана разобщены. Свет ( $h\nu$ ) активирует родопсин  $Rh^*$  в дисках, что закрывает  $Na^+$  каналы в клеточной мембране и снижает вход  $Na^+$  в клетку [9].

(вапин), ковалентно связанного с хромофором (11-*цис*-ретиналь или 11-*цис*-тетрапиретиналь).

**Спектральная чувствительность** красного, зелёного и синего зрительных пигментов различна — соответственно 560, 535 и 440 нм — и определяется первичной структурой апопroteина.

**Трихромазия** — возможность различать любые цвета, определяется присутствием в сетчатке всех трёх зрительных пигментов (для красного, зелёного и синего — первичные цвета). Эти основы теории цветного зрения предложил *Томас Янг* (1802).

**Дихромазия** — дефекты цветового восприятия (преимущественно у мужчин; например, в Европе разные дефекты у мужчин составляют 8% общей популяции) по одному из первичных цветов — подразделяют на протанопию, дейтанопию и тританопию (от гр. первый, второй и третий [имеются в виду порядковые номера первичных цветов: соответственно красный, зелёный, синий]).

## Нейроны

**Нейроны сетчатки** синтезируют ацетилхолин, дофамин, *L*-глутаминовую кислоту (например, между фоторецепторными нейронами и биполярными клетками), глицин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту. Некоторые нейроны содержат серотонин, его аналоги (индоламинны) и нейропептиды.

**Горизонтальные клетки.** Перикарионы расположены в наружной части внутреннего ядерного слоя, а отростки входят в область синапсов между фоторецепторными и биполярными клетками. Горизонтальные клетки получают информацию от колбочек и передают её также колбочкам. Соседние горизонтальные клетки связаны между собой щелевыми контактами.

**Амакриновые клетки.** Их перикарионы находятся во внутренней части внутреннего ядерного слоя в области синапсов между биполярными и ганглиозными клетками.

**Биполярные клетки** реагируют на контрастность изображения. Некоторые биполяры сильнее реагируют на цветной, нежели на чёрно-белый контраст. Одни получают информацию преимущественно от палочек, другие — от колбочек.

**Ганглиозные клетки** — крупные мультиполярные нейроны многих разновидностей. Их аксоны образуют зрительный нерв. Ганглиозные клетки реагируют на множество свойств зрительного объекта (например, на светлые и тёмные объекты, однородность освещения, цвет объекта, его ориентацию).

## Глия

Кроме нейронов, сетчатка содержит крупные клетки радиальной глии — *миллеровские* клетки (рис. 8-35). Их ядра расположены на уровне центральной части внутреннего ядерного слоя. Наружные отростки заканчиваются микроворсинками, образуя наружный пограничный слой. Внутренние отростки имеют расширение (ножку) во внутреннем пограничном слое на границе со стекловидным телом. Глиальные клетки играют важную роль в регуляции ионного гомеостаза сетчатки. В частности, они снижают концентрацию  $K^+$  во внеклеточном пространстве, где концентрация этих ионов при световом раздражении резко увеличивается. Плазматическая мембрана *миллеровских* клеток в области ножки характеризуется высокой проницаемостью для ионов  $K^+$ , выходящих из клетки. *Миллеровская* клетка захватывает  $K^+$  из наружных слоев сетчатки и направляет поток этих ионов через свою ножку в жидкость стекловидного тела.

## Механизм фотовосприятия

В состав дисков фоторецепторных клеток входят зрительные пигменты в т.ч. родопсин палочек.

**Родопсин** состоит из белковой части (опсин) и хромофора — 11-*цис*-ретиняля, под действием фотонов переходящего в *транс*-ретиналь. Мутации генов, кодирующих синтез опсинов, приводят к развитию пигментного ретинита в ночной (*куриной*) слепоты. Описано около 40 мутаций генов опсинов.

**Каскад фотоактивации.** При попадании квантов света на наружные сегменты в фоторецепторных клетках последовательно происходят следующие события (рис. 8-37): активация родопсина в результате фотоизомеризации → каталитическая активация G-белка ( $G_{11}$ , трансдуцин) родопсином → активация фосфолипазы при связывании с  $G_{11}\alpha$  → гидролиз цГМФ цГМФ-фосфолипазой → переход цГМФ-зависимых  $Na^+$ -каналов из открытого состояния в закрытое → гиперполяризация плазмолеммы фоторецепторной клетки → передача сигнала на биполярные клетки. Увеличение активности цГМФ-фосфолипазы снижает концентрацию цГМФ, что сопровождается закрытием ионных каналов и гиперполяризацией плазмолеммы фоторецепторной клетки. Это служит сигналом для изменения характера секреции медиатора в контакте между внутренним сегментом рецепторной клетки и дендритом биполярной клетки. В темноте ионные каналы в клеточной мембране рецепторных клеток поддерживаются в открытом состоянии за счёт связывания белков ионных каналов с цГМФ. Потоки внутрь клетки  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  через открытые каналы обеспечивают *темновой ток*.

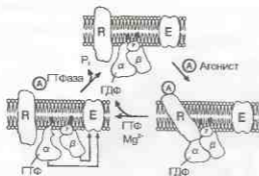


Рис. 8-37. Трансмембранный белок родопсин и его связь с G-белком (трансдуктин) в плазмолемме фоторецепторных клеток. Возбуждённый фотонами родопсин активирует G-белок. При этом гуанозиндифосфат, связанный с  $\alpha$ -СЕ G-белка, заменяется на гуанозинтрифосфат. Отщёпленные  $\alpha$ -СЕ и  $\beta$ -СЕ действуют на фосфодиэстеразу и заставляют её превратить цГМФ в гуанозинмонофосфат. Это закрывает  $\text{Na}^+$ -каналы, и ионы  $\text{Na}^+$  не могут попасть в клетку, что приводит к её гиперполяризации. R — родопсин;  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  — СЕ G-белка; А — агонист (в данном случае кванты света); Е — фермент-эффектор фосфодиэстеразы [9].

## Слёзная железа

Слёзная железа относится к вспомогательному аппарату глаза. Железа образована группой сложных трубчато-альвеолярных желёзок; секреторные отделы окружены миоэпителиальными клетками. Секрет железы, слёзная жидкость, по 6–12 протокам поступает в свод конъюнктивы и омывает роговицу и конъюнктиву. Из слёзного мешка по носослёзному каналу слёзная жидкость падает в нижний носовой ход.

## ОБОНЯНИЕ

Периферический отдел обонятельного анализатора представлен обонятельным полем (обонятельная выстилка, *area olfactoria*), которое занимает среднюю часть верхней носовой раковины и соответствующий ей участок слизистой оболочки перегородки носа. Обонятельный эпителий содержит рецепторные клетки (рис. 8-38). Их центральные отростки (аксоны) передают информацию в обонятельную луковицу. Обонятельные рецепторные клетки окружены опорными клетками. В подэпителиальной соединительной ткани расположены концевые отделы боуменовых желёз, кровеносные сосуды и пучки безмиелиновых нервных волокон обонятельного нерва. Слизь, секретлируемая боуменовыми железами, покрывает поверхность обонятельной выстилки. В процессе хемовосприятия участвуют обонятельные реснички, погружённые в слизь. Обонятельный нерв — совокупность тонких обонятельных нитей (*fila olfactoria*), проходящих через отверстия решётчатой кости в мозг к обонятельным луковицам. Кроме безмиелиновых волокон, в соединительном слое обонятельной выстилки проходят отдельные миелиновые волокна тройничного нерва.

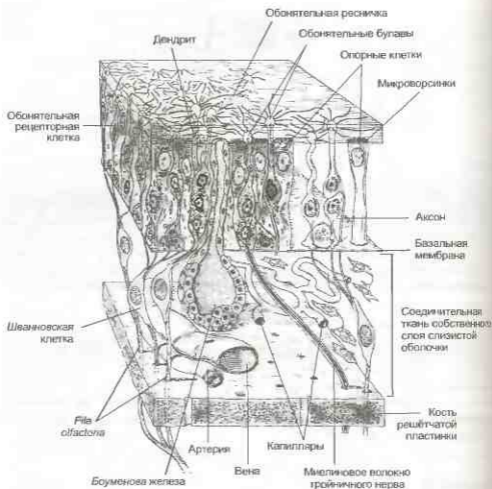


Рис. 8-38. Орган обоняния. В эпителии обонятельной выстилки расположены обонятельные рецепторные нейроны. Их наружные отростки заканчиваются обонятельными булавками, от которых в разные стороны параллельно поверхности эпителия отходят обонятельные волоски. Аксоны рецепторных нейронов в составе обонятельных нитей (*fila olfactoria*) обонятельного нерва проходят через *lamina cribrosa* решётчатой кости и образуют связи с нейронами обонятельной луковицы (*bulbus olfactorius*). Многочисленные опорные клетки окружают рецепторные клетки [9].

## Рецепторная клетка

### Морфология

Тело обонятельной клетки содержит многочисленные митохондрии, востерны эндоплазматической сети с рибосомами, элементы комплекса Гольджи, лизосомы. Обонятельные клетки, кроме центрального, имеют короткий периферический отросток (дендрит), заканчивающийся на поверхности обонятельного эпителия сферическим утолщением — обонятельной булавкой диаметром

1–2 мкм. В ней присутствуют митохондрии, мелкие вакуоли и базальные тельца для отходящих от вершины булавки нескольких обонятельных волосков длиной до 10 мкм, имеющих строение типичных ресничек.

### Функция

Рецепторные клетки обонятельной выстилки регистрируют 25–35 первичных запахов. Их комбинации образуют много миллионов воспринимаемых запахов. Обонятельные рецепторные нейроны в ответ на адекватную стимуляцию деполаризуются. В плазмолемму обонятельных ресничек встроены цАМФ-зависимые поротные ионные каналы, открывающиеся при взаимодействии с цАМФ.

**Система цАМФ.** цАМФ-зависимые воротные ионные каналы активируются в результате последовательности событий: взаимодействие пахучего вещества с белком-рецептором в плазмолемме обонятельных ресничек → активация G-белка → повышение активности аденилатциклазы → увеличение уровня цАМФ.

**Система инозитолтрифосфата** также имеет отношение к механизму хемосенситивности в органе обоняния. При действии некоторых пахучих веществ быстро возрастает уровень инозитолтрифосфата, который взаимодействует с  $Ca^{2+}$ -каналом в плазмолемме обонятельных рецепторных нейронов. Таким образом, системы вторых посредников цАМФ и инозитолтрифосфата взаимодействуют между собой, обеспечивая лучшее различение запахов.

**Механизм адаптации.** Через цАМФ-зависимые воротные ионные каналы внутрь клетки проходят не только одновалентные катионы, но и  $Ca^{2+}$ , который связывается с кальмодулином. Образовавшийся комплекс  $Ca^{2+}$ -кальмодулин взаимодействует с каналом, что препятствует его активации цАМФ, в результате чего рецепторная клетка становится нечувствительной (адаптируется) к действию пахучего вещества.

### Регенерация

Продолжительность жизни обонятельных клеток — 30–35 дней. Обонятельные рецепторные клетки составляют исключение среди нейронов: они постоянно обновляются за счёт клеток-предшественниц, т.е. относятся к обновляющейся клеточной популяции. Это обстоятельство позволило использовать в эксперименте нейроны обонятельной выстилки для их трансплантации в мозг в расчёте на интеграцию регенерирующих нейронов обонятельной выстилки в структуры нейронных ансамблей. Предшественники обонятельных рецепторных клеток — базальные клетки эпителия обонятельной выстилки.

### Опорные клетки

Среди опорных клеток различают высокие цилиндрические клетки и клетки меньших размеров, не достигающие поверхности рецепторного слоя. Цилиндрические клетки на апикальной поверхности содержат микроворсинки длиной 3–5 мкм. Кроме хорошо развитых органелл общего значения, опорные клетки в апикальной части содержат множество секреторных гранул.

## ВКУС

Периферическая часть вкусового анализатора — вкусовые почки. Они обнаружены в эпителии рта, языка, переднего отдела глотки, пищевода и горла. Их основная локализация — хемочувствительные сосочки языка: грибовидные, желобоватые и листовидные. У детей и реже у взрослых вкусовые почки встречаются в эпителии губ, надгортанника и даже голосовых связок.

### Вкусовая почка

Вкусовая почка (рис. 8-39) имеет эллипсоидную форму, высоту 27–115 мкм и ширину 16–70 мкм. В их апикальном отделе находится заполненный аморфным веществом **вкусовой канал**, открывающийся на поверхность эпителия вкусовой порой. Почка образована 30–80 удлинёнными клетками, тесно прилегающими одна к другой. Большинство этих клеток вступает в контакт с нервными волокнами, проникающими в почку из подэпителиального нервного сплетения, содержащего миелиновые и безмиелиновые нервные волокна. Все клеточные типы вкусовой почки образуют афферентные синапсы с нервными терминалями.

**Генез.** Развитие вкусовых почек языка протекает параллельно с прорастанием нервных волокон в эпителий. Дифференцировка почек начинается одновременно с появлением скоплений безмиелиновых нервных волокон непосредственно под областью расположения будущей почки.



Рис. 8-39. Вкусовая почка состоит из удлинённых светлых клеток различных типов. В апикальную поверхность открывается во вкусовую пору на поверхности эпителиального пласта. Клетки вкусовой почки образуют синапсы с периферическими отростками чувствительных нейронов [74].

## Структура

Клетки вкусовых почек морфологически неоднородны. Выделяют четыре типа клеток.

**Клетки типа I** в апикальной части имеют до 40 микроворсинок, выступающих в полость вкусового канала. Верхушечная часть клеток содержит большое количество электроноплотных гранул. Цитоскелет представлен хорошо выраженными пучками микрофиламентов и микротрубочек. Часть этих структур образует компактный пучок, суженный конец которого связан с парой центриолой. Комплекс *Гальджи*, имеющий отношение к образованию электроноплотных гранул, расположен над ядром. В базальной части клетки присутствуют небольшие плотные митохондрии. В этой же области сосредоточена хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть.

**Клетки типа II** имеют более светлую цитоплазму. В ней наряду с варьирующими по размерам вакуолями содержатся расширенные цистерны гладкой эндоплазматической сети. В апикальной части клетки расположены редкие и мелкие микроворсинки. Встречаются мультивезикулярные тельца, лизосомы и электроноплотный материал.

**Клетки типа III** содержат в апикальной части невысокие микроворсинки, митохондрии и незначительное количество пузырьков диаметром до 120 нм. Гранулярная эндоплазматическая сеть развита слабо. Многочисленные уплотненные цистерны и пузырьки образуют хорошо выраженную гладкую эндоплазматическую сеть. Характерная особенность клеток — наличие в цитоплазме гранулярных пузырьков диаметром 80–150 нм, а также светлых пузырьков диаметром 30–60 нм. Эти пузырьки, в первую очередь светлые, имеют отношение к афферентным синапсам. Гранулярные пузырьки располагаются и в других частях клетки, но всегда присутствуют в области синапсов.

**Клетки типа IV** расположены в базальной части вкусовой почки и не достигают вкусового канала. Они содержат крупное ядро и пучки микрофиламентов. Функция этих клеток остаётся неясной. Не исключено, что клетки типа IV служат предшественниками для всех типов клеток вкусовой почки.

**Хеморецепторные клетки.** Хотя контакты с афферентными волокнами образуют все типы клеток, функцию хемовосприятия связывают преимущественно с клетками типа III. В пресинаптической области вкусовых клеток гранулярные пузырьки содержат серотонин, медиатор афферентного синапса. Сладкие раздражители активируют во вкусовых рецепторных клетках аденилатциклазу, что приводит к увеличению уровня цАМФ. Горечи действуют через G-белок, вызываемый гаспадулином, что через увеличение активности фосфолипазы приводит к снижению уровня цАМФ.

## Регенерация

Во вкусовом рецепторе происходит постоянное обновление клеток. Из периферической области вкусовой почки клетки перемещаются в центральную её часть со скоростью 0,06 мкм/час. Средняя продолжительность жизни клеток вкусового рецепторного органа составляет  $250 \pm 50$  часов. После повреждения нервов, иннервирующих вкусовые почки, последние детенерируют, а при регенерации нервов происходит их восстановление. Результаты этих исследований дают основание полагать, что вкусовые почки находятся под нейротрофическим контролем.



## СЛУХ И РАВНОВЕСИЕ

### Развитие

У 22-дневного эмбриона (рис. 8-40, 8-41) на уровне ромбовидного мозга появляются парные утолщения эктодермы — слуховые плакаты. Путём инвагинации и последующего отделения от эктодермы формируется слуховой пузырь. С медиальной стороны к слуховому пузырьку прилежит зачаток слухового ганглия, из которого вскоре дифференцируются ганглий преддверия и ганглий улитки. По мере развития в слуховом пузырьке появляются две части эллиптический мешочек — утрикулус (*utricleus*) с полукруглыми каналами и сферический мешочек — саккулус (*sacculus*) с зачатком канала улитки.

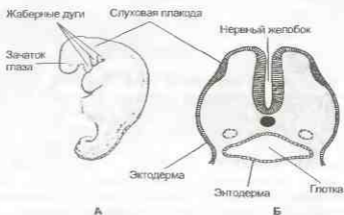


Рис. 8-40. Развитие органа слуха и равновесия. А — 28-дневный эмбрион. Б — поперечный срез 22-дневного эмбриона на уровне ромбовидного мозга [78].

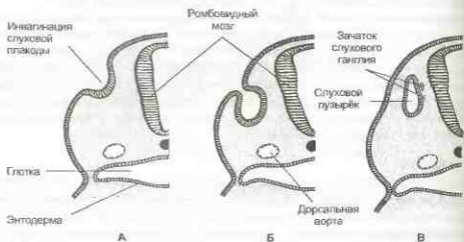


Рис. 8-41. Образование слухового пузырька. А — 24-дневный эмбрион, Б — 27-дневный эмбрион, В — 32-дневный эмбрион [78].

## Орган слуха

**Наружное ухо** включает ушную раковину (*auricula*), наружный слуховой проход (*meatus acusticus externus*) и барабанную перепонку (*membrana tympani*), передающую звуковые колебания на слуховые косточки среднего уха. Ушная раковина образована эластическим хрящом, покрытым тонкой кожей. Наружный слуховой проход выстлан кожей, содержащей волосяные фолликулы, типичные сальные железы и церуминозные железы — видоизмененные сальные железы, вырабатывающие ушную серу. Наружная поверхность барабанной перепонки покрыта кожей. Изнутри, со стороны барабанной полости (среднее ухо), барабанная перепонка выстлана однослойным кубическим эпителием, который отделен от наружного слоя тонкой соединительнотканной пластинкой.

**Среднее ухо** содержит слуховые косточки — молоточек, наковальня и стремечко, которые передают колебания с барабанной перепонки на мембрану овального окна. Барабанная полость выстлана многослойным эпителием, который переходит в однослойный цилиндрический мерцательный у отверстия слуховой трубы. Между эпителием и костью располагается прослойка плотной водонепроницаемой соединительной ткани. Кость медиальной стенки барабанной полости имеет два окна, овальное и круглое, которые отделяют барабанную полость от костного лабиринта внутреннего уха.

**Внутреннее ухо** образовано костным лабиринтом височной кости, который содержит повторяющий его рельеф перепончатый лабиринт. Костный лабиринт — система полукружных каналов (*canales semicirculares*) и сообщающаяся с ними полость — преддверие (*vestibulum*). Перепончатый лабиринт — система тонкостенных соединительнотканых трубок и мешочков, расположенная внутри костного лабиринта. В костных ампулах перепончатые каналы расширяются. В преддверии перепончатый лабиринт образует два сообщающихся между собой мешочка: **звездчатое** (эллиптический мешочек), в который открываются перепончатые полукружные каналы, и **сакуллозое** (сферический мешочек). Перепончатые полукружные каналы и мешочки преддверия заполнены эндолимфой и сообщаются с улиткой, а также с расположенным в полости черепа эндолимфатическим мешком, где эндолимфа ресорбируется. Эпителиальная выстилка эндолимфатического мешка содержит цилиндрические клетки с плотной цитоплазмой и ядрами неправильной формы, а также цилиндрические клетки со светлой цитоплазмой, высокими микроворсинками, многочисленными линиовитозными пузырьками и везикулами. В просвете мешка присутствуют макрофаги и нейтрофилы.

## Улитка

Улитка — спирально закрученный костный канал, развившийся как вырост преддверия. Улитка образует 2,5 завитка длиной около 35 мм. Базиллярная (основная) и вестибулярная мембраны, расположенные внутри канала улитки, делят его полость на три части: **барабанная лестница** (*scala tympani*), **вестибулярная лестница** (*scala vestibuli*) и **перепончатый канал улитки** (*scala media*, средняя лестница, улитковый ход) (рис. 8-42). Эндолимфа заполняет перепончатый канал улитки (*scala media*), а перилимфа — вестибулярную и барабанную лестницы. Барабанная лестница и вестибулярная лестница сообщаются у вершины улитки с помощью отверстия (геликотрема). В перепончатом канале

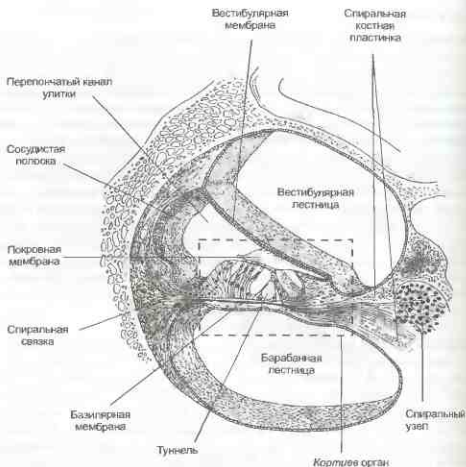


Рис. 8-42. Перепончатый канал и спиральный (Кортиев) орган. Канал улитки разделён на барабанную и вестибулярную лестницы и перепончатый канал, в котором расположен Кортиев орган. Перепончатый канал отделён от барабанной лестницы базилярной мембраной. В её составе проходят периферические отростки нейронов спирального ганглия, образующие синаптические контакты с наружными и внутренними волосковыми клетками (К).

улитки на базилярной мембране расположен рецепторный аппарат улитки — Кортиев (спиральный) орган.

**Эндолимфа** — вязкая жидкость, заполняет перепончатый канал улитки и соединяется через специальный канал (*ductus reuniens*) с эндолимфой вестибулярного аппарата. Концентрация  $K^+$  в эндолимфе в 100 раз больше, чем в ликворе и перилимфе; концентрация  $Na^+$  в эндолимфе в 10 раз меньше, чем в перилимфе.

**Перилимфа** по химическому составу близка к плазме крови и спинномозговой жидкости и занимает промежуточное положение между ними по содержанию белка.

### Кортиев орган

Кортиев орган (рис. 8-43, см. также рис. 28 на вклейке) содержит несколько рядов волосковых клеток, связанных с текториальной (покровной) мембраной. Различают внутренние и наружные волосковые и поддерживающие кле-

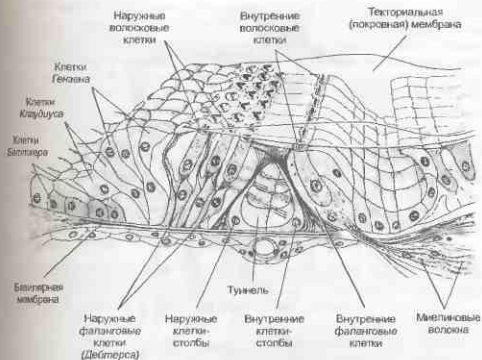


Рис. 8-43. Кортиев орган. Механочувствительные волосковые клетки образуют несколько рядов: один ряд внутренних и 3–5 рядов наружных. Внутренние и наружные волосковые клетки разделены туннелем. Его образуют крупные наружные и внутренние клетки-столбы. Со стороны наружных волосковых клеток соприкасается текториальная (покровная) мембрана [99].

ки. Волосковые клетки — рецепторные и образуют синаптические контакты с периферическими отростками чувствительных нейронов спирального ганглия.

**Внутренние волосковые клетки** образуют один ряд, имеют расширенное основание, 30–60 неподвижных микроворсинок — стереоцилий, проходящих через кристолу в апикальной части. Стереоцилии расположены полукругом (или в виде буквы V), открытым к стороне наружных структур *кортиева* органа. Внутренние волосковые клетки — первичные сенсорные клетки, которые возбуждаются в ответ на звуковой раздражитель и передают возбуждение афферентным волокнам слухового нерва. Смещение покровной мембраны вызывает деформацию стереоцилий, в мембране которых открываются механочувствительные ионные каналы и возникает деполяризация. В свою очередь, деполяризация способствует открытию потенциалочувствительных  $Ca^{2+}$ - и  $K^{+}$ -каналов, встроенных в базолатеральную мембрану волосковой клетки. Возникающее повышение в цитозоле концентрации  $Ca^{2+}$  инициирует секрецию нейромедиатора (наиболее вероятен глутамат) из синаптических пузырьков с последующим его воздействием на постсинаптическую мембрану в составе афферентных терминалей слухового нерва.

**Наружные волосковые клетки** (рис. 8-44) расположены в 3–5 рядов, имеют цилиндрическую форму и стереоцилии. Миозин распределяется вдоль стереоцилии волосковой клетки. Причиной несинодромной глухоты (не сочетается

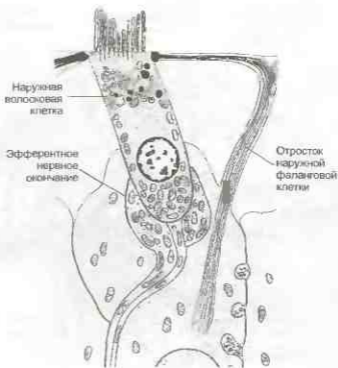


Рис. 8-44 Связь наружной волосковой и наружной фаланговой клеток. Разновидность многочисленных поддерживающих клеток *кортиева* органа — наружные фаланговые клетки *Дейтерса*. Такая клетка полностью окружает основание наружной волосковой клетки вместе с эфферентным нервным окончанием, имеющим форму чаши. Дополнительно наружная фаланговая клетка образует тонкий длинный отросток, конец которого прикреплен к боковой поверхности апикальной части наружной волосковой клетки. Аликальные части наружных волосковых клеток и клеток *Дейтерса* связаны плотными контактами [42].

с другими патологическими проявлениями) с аутосомным рецессивным наследованием являются мутации генов миозина VI и VIIA.

**Поддерживающие клетки.** Среди поддерживающих клеток различают внутренние фаланговые клетки, внутренние клетки-столбы, наружные фаланговые клетки *Дейтерса*, наружные клетки-столбы, клетки *Гензена*, клетки *Клаудюса*, клетки *Беннхера*. Фаланговые клетки вступают в контакт с волосковыми, располагаясь на базальной мембране. Отростки наружных фаланговых клеток проходят параллельно наружным волосковым клеткам, не соприкасаясь с ними на значительном протяжении, и на уровне апикальной части волосковых клеток вступают с ними в контакт. Поддерживающие клетки связаны щелевыми контактами, образованными мембранным белком щелевого контакта коннексином-26. Щелевые контакты участвуют в восстановлении уровня  $K^+$  в эндолимфе в ходе следовых реакций после возбуждения волосковых клеток. Мутации гена коннексина-26 выявлены у больных врожденной нейросенсорной глухотой.

**Путь передачи слухового раздражения.** Цепочка передачи звукового давления выглядит следующим образом: барабанная перепонка → молоточек → наковальня → стремя → мембрана овального окна → перилимфа базиллярная и тектори-

линая мембрана → мембрана круглого окна (рис. 8-45). При смещении стрелки частицы перилимфы перемещаются по вестибулярной лестнице и затем через геликотрему по барабанной лестнице к круглому окну. Жидкость, сдвинутая смещением мембраны овального окна, создает избыточное давление в вестибулярном канале. Под действием этого давления базальный участок основной мембраны смещается в сторону барабанной лестницы. Колебательная реакция в виде волны распространяется от базальной части основной мембраны к геликотреме. Смещение текториальной мембраны относительно волосковых клеток при действии звука вызывает их возбуждение. Смещение мембраны относительно сенсорного эпителия отклоняет стереоцилии волосковых клеток, что открывает механочувствительные каналы в клеточной мембране и приводит к деполаризации клеток. Возникающая электрическая реакция, названная *микроволновым* эффектом, по своей форме повторяет форму звукового сигнала.

### Орган равновесия

В каждом ампулярном расширении полукружного канала находятся **крысты**, или **гребешки** (*crista ampullaris*) (рис. 8-45, 8-46, см. также рис. 29 на вклейке). Чувствительные области в мешочках называются пятнами.

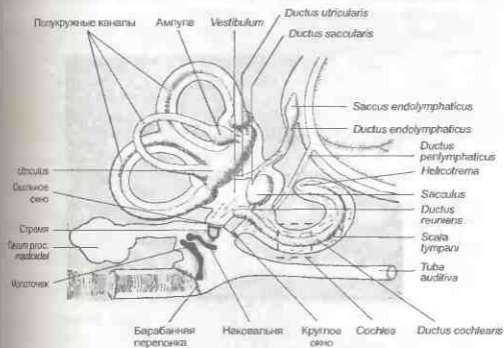


Рис. 8-45 Преддверно-улитковый орган (*organum vestibulocochleare*). Звуковое давление через барабанную перепонку по цепочке косточек среднего уха (молоточек, наковальня, стремечко) передается на мембрану овального окна и далее к перилимфе сообщающихся полукружных каналов. Колебания перилимфы передаются текториальной мембране. Её смещение вызывает раздражение волосковых клеток [88].

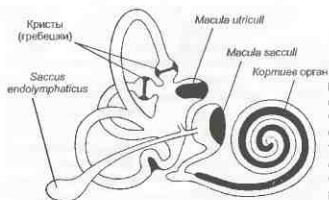


Рис. 8-46. Нейросенсорные области внутреннего уха выделены чёрным. В нейросенсорных областях расположены механо-чувствительные волосковые клетки. Это кортиев орган (organ слуха), кристы и пятна, или макулы (organ равновесия) [42].

### Эпителий пятен и крист

В состав эпителия пятен и крист входят чувствительные **волосковые** и **поддерживающие** клетки (рис. 8-47). В эпителии пятен киноцилии распределены особым образом. Здесь волосковые клетки образуют группы из нескольких соединений. Внутри каждой группы киноцилии ориентированы одинаково, однако ориентация самих групп различна. Эпителий пятен покрыт студенистой отолитовой мембраной. **Отолиты** — кристаллы карбоната кальция. Эпителий крист окружён желатинообразным прозрачным куполом.

**Волосковые** клетки (рис. 8-48) присутствуют в каждой ампуле полукруглых каналов и в пятнах мешочков преддверия. Различают два типа волосковых клеток. Клетки типа I обычно расположены в центре гребешков, тогда как клетки типа II — по периферии. Клетки обоих типов в апикальной части содержат 40–110 неподвижных волосков (стереоцилии) и одну ресничку (кинoцилия), расположенную на периферии пучка стереоцилий. Самые длинные стереоцилии находятся вблизи киноцилии, а длина остальных уменьшается по

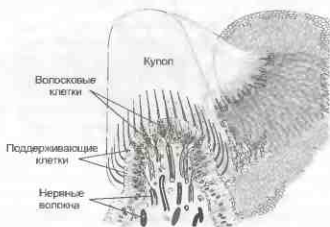


Рис. 8-47. Гребешок (*crista ampullaris*). Нейросенсорный эпителий образован волосковыми и поддерживающими клетками. В центре гребешка расположены волосковые клетки типа I, а по периферии — типа II. Волосковые клетки образуют синапсы с нервными окончаниями. В куполе гребешка отолиты отсутствуют [39].

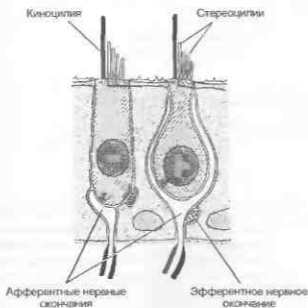


Рис. 8-48. Волосковые клетки. Справа — клетка типа I, слева — клетка типа II [62].

юре удаления от киноцилии. Волосковые клетки чувствительны к направлению действия стимула (**дирекционная чувствительность**). При направлении раздражающего воздействия от стереоцилий к киноцилии волосковая клетка возбуждается. При противоположном направлении стимула происходит угнетение ответа. **Клетки типа I** имеют форму амфоры с закруглённым дном и размещены в бокалообразной полости afferентного нервного окончания. Эfferентные волокна образуют синаптические окончания на afferентных волокнах, связанных с клетками I типа. **Клетки типа II** имеют вид цилиндров с округлым основанием. Характерная особенность этих клеток заключается в их денервации: нервные окончания здесь могут быть как afferентными (больше), так и эfferентными.

При сверхпороговом звуковом раздражении (акустическая травма) и применении некоторых ототоксических препаратов (антибиотики стрептомицин, гентамицин) волосковые клетки погибают. Возможность их регенерации из клеток-предшественниц невросенсорного эпителия имеет важное практическое значение, считается установленным для птиц и интенсивно изучается на млекопитающих.

### Вестибулярный нерв

Вестибулярный нерв образован отростками биполярных нейронов в составе вестибулярного ганглия. Периферические отростки этих нейронов подходят к волосковым клеткам каждого полукружного канала, утрикулюса и саккулюса, а центральные направляются в вестибулярные ядра продолговатого мозга.



Термин «гормон» применяют для обозначения секретируемого клетками во внутреннюю среду организма биологически активного вещества, связывающегося с рецепторами клеток-мишеней и изменяющего режим функционирования последних. Другими словами, гормоны выступают в роли регуляторов активности мишеней. В зависимости от расстояния от продуцента гормона до клетки-мишени различают эндокринный, паракринный и аутокринный варианты регуляции (рис. 9-1).

**Эндокринная, или дистантная регуляция.** Секретная гормона происходит во внутреннюю среду, клетки-мишени могут отстоять от эндокринной клетки сколь угодно далеко. Наиболее яркий пример: секреторные клетки эндокринных желёз, гормоны из которых поступают в систему общего кровотока.

**Паракринная регуляция.** Продуцент биологически активного вещества и клетка-мишень расположены рядом, молекулы гормона достигают мишени путём диффузии в межклеточном веществе. Например, в париетальных клетках желёз желудка секрецию  $H^+$  стимулируют гастрин и гистамин, а подавляют соматостатин и простагландины, секретируемые расположенными рядом клетками.

**Аутокринная регуляция.** При аутокринной регуляции сама клетка—продуцент гормона имеет рецепторы к этому же гормону (другими словами, клетка—продуцент гормона в то же время является собственной мишенью). В качестве примера приведём эндотелины, вырабатываемые клетками эндотелия и воздействующие на эти же эндотелиальные клетки; Т-лимфоциты, секретирующие интерлейкины, имеющие мишенями разные клетки, в том числе и Т-лимфоциты.

### **Гормоны, цитокины, хемокины**

Хотя термин «гормон» продолжают применять в расширительном смысле (фактически по отношению ко всем



Рис 9-1. Варианты воздействия лигандов на клетки-мишени [9].

биологически активным веществам, секретируемым одними клетками и регулирующим режим функционирования мишеней). в последнее время наметилась отчетливая тенденция все биологически активные вещества информационного характера подразделять на гормоны, цитокины и хемокины. Согласно этой тенденции, клетки эндокринной системы секретируют гормоны, клетки иммунной системы (и некоторые другие) — цитокины; наконец, хемокины (вещества, оказывающие хемотаксическое действие на мишени) секретируют различные клетки при иммунных реакциях и при воспалении.

## Классификация

Органы эндокринной системы подразделяют на несколько групп.

**Гипоталамо-гипофизарная система:** нейросекреторные нейроны и аденогипофиз.

**Мозговые придатки:** гипофиз и эпифиз.

**Бранхиогенная группа** (имеющая происхождение из эпителия глоточных карманов): щитовидная железа, паращитовидные железы, вилочковая железа.

**Надпочечниково-адреналовая система:** кора надпочечников, мозговое вещество надпочечников и паранганглии.

**Островки Лангерханса** поджелудочной железы.

## ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Эпителиального генеза **передняя доля гипофиза** (синтез тропных гормонов, экспрессия гена проопиомеланокортина), **перикарионы нейросекреторных нейронов гипоталамуса** (синтез рилизинг-гормонов, антидиуретического гормона — АДГ, окситоцина, нейрофизинов, орексинов), **гипоталамо-гипофизарный тракт** (транспорт гормонов по аксонам нейросекреторных нейронов), **аксозавальные синапсы** (секреция АДГ и окситоцина в капилляры задней доли гипофиза, секреция рилизинг-гормонов в капилляры срединного возвышения), **портальная система кровотока** между срединным возвышением и передней долей гипофиза в совокупности формируют гипоталамо-гипофизарную систему (рис. 9-2, 9-5).

Гипофиз *анатомически* имеет ножку и тело, *гистологически* подразделяется на адено- и нейрогипофиз.

### Развитие гипофиза

Гипофиз образуется из двух зачатков (рис. 9-3) — эктодермального (карман *Ratke*) и нейрогенного (*processus infundibularis*).

**Карман *Ratke*.** На 4–5-й неделе эктодермальный эпителий крыши ротовой бухты образует карман *Ratke* — вырост, направляющийся к мозгу. Из этого гипофизарного кармана развивается аденогипофиз (передняя, промежуточная и входящая в состав ножки гипофиза туберальная доли).

***Processus infundibularis.*** Навстречу карману *Ratke* растёт выпячивание промежуточного мозга, дающее начало нейрогипофизу (задняя доля гипофиза, нейрогипофизарная часть ножки гипофиза и отчасти срединное возвышение).

### АДЕНОГИПОФИЗ

Аденогипофиз (рис. 9-2) состоит из передней и промежуточной долей и туберальной части ножки гипофиза.

#### Передняя доля

Передняя доля — эпителиальная эндокринная железа (см. рис. 30 на вклейке), её клетки синтезируют и секретируют различные гормоны (тропные и про-

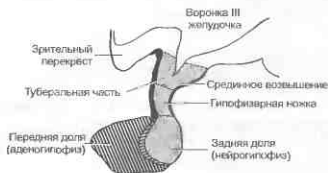


Рис. 9-2. Анатомия гипофиза [42].

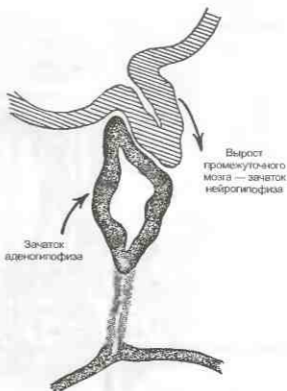


Рис 9-3. Развитие гипофиза [71].

дукты экспрессии гена проопиомеланокортина). Синтез и секреция тропных гормонов находятся под контролем гипоталамических релизинг-гормонов, поступающих в капилляры передней доли гипофиза (*вторичная* капиллярная сеть, см. рис. 9-4). Разные эндокринные клетки передней доли синтезируют различные пептидные гормоны.

### Тропные гормоны

В передней доле синтезируются СТГ (соматотрофный гормон, соматотро-[ф]ин, гормон роста), ТТГ (тиреотропный гормон, тиротрофин), АКТГ (адренокортикотропный гормон), гонадотропины (лютеинизирующий гормон — ЛГ [лютропин] и фолликулостимулирующий гормон — ФСГ [фоллитропин]), пролактин.

Экспрессия гена проопиомеланокортина может привести к синтезу и секреции ряда пептидов (АКТГ,  $\beta$ - и  $\gamma$ -липотропины,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -меланотропины,  $\beta$ -энкефалин, АКТГ-подобный пептид), из которых гормональная функция установлена для АКТГ и меланотропинов; функции остальных пептидов изучены недостаточно.

### Цитология

Эндокринные клетки (см. рис. 30 на вклейке) передней доли, синтезирующие пептидные гормоны, содержат элементы гранулярной эндоплазматической сети, комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии и секреторные гранулы различного

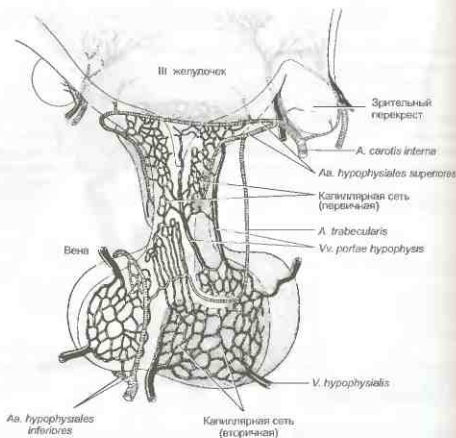


Рис. 9-4. Система кровоснабжения гипофиза [39].

диаметра. Клетки расположены анастомозирующими тяжами и островками между кровеносными капиллярами с фенестрированным эндотелием. В последние выделяются гормоны, из капилляров к клеткам поступают либерины и соматостатин.

### Морфологическая классификация

Точная идентификация аденоцитов, синтезирующих конкретные гормоны, проводится иммуноцитохимически. Морфологическая классификация аденоцитов основана на связывании стандартных красителей (хромофильные и хромофобные [плохо окрашивающиеся] клетки).

**Хромофильные** клетки подразделяют по окрашиванию секреторных гранул на базофильные и оксифильные (ацидофильные) аденоциты.

**Ацидофилы** синтезируют, накапливают в гранулах и секретируют соматотрофин и пролактин.

**Соматотрофы** имеют гранулы диаметром до 400 нм.

**Лактотрофы** содержат мелкие (около 200 нм) гранулы. При беременности лактации величина гранул может достигать 600 нм.

**Соматомамматрофы.** Продукт экспрессии имеет эффекты как соматотрофина, так и пролактина.

**Базофилы**

**Кортикотрофы** экспрессируют ген проопиомеланокортина (преимущественно АКТГ), содержат гранулы диаметром около 200 нм.

**Тиротрофы** синтезируют ТТГ, содержат мелкие (около 150 нм) гранулы.

**Гонадотрофы** синтезируют ФСГ и лютропин, размеры гранул варьируют от 200 до 400 нм. ФСГ и ЛГ синтезируются в разных подтипах гонадотрофов.

**Хромобластные** клетки — гетерогенная популяция, включающая дегранулирующие клетки (оксифилы и базофилы разных типов) и камбиальный резерв. Регенерация аденоцитов, как производных эктодермального эпителия, происходит из клеток камбиального резерва.

**Туберальная часть**

Туберальная часть состоит из тяжелой эпителиальных клеток, между ними расположены гипофизарные воротные вены (*vv. portae hypophysialis*, см. рис. 9-4), соединяющие первичную капиллярную сеть (срединное возвышение) и вторичную капиллярную сеть (передняя доля гипофиза). Эндокринная функция эпителиальных клеток туберальной части отсутствует, редко встречаются базофильные аденоциты.

**Средняя доля**

Средняя (промежуточная) доля гипофиза у человека выражена слабо, иногда встречаются клетки с экспрессией гена проопиомеланокортина.

**НЕЙРОГИПОФИЗ**

Нейрогипофиз включает заднюю долю гипофиза и нейрогипофизарную часть ножки гипофиза. Нейрогипофиз (см. рис. 31 на вклейке) состоит из клеток нейроглии — питуицитов, кровеносных сосудов, аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта и их окончаний на кровеносных капиллярах (аксовазальные синапсы). Питуициты содержат многочисленные промежуточные филаменты, пигментные гранулы и липидные включения.

**Аксовазальные синапсы** образованы терминальными расширениями аксонов нейросекреторных нейронов гипоталамуса, контактирующими со стенкой кровеносных капилляров срединного возвышения и задней доли гипофиза. Аксоны имеют локальные утолщения (тельца *Херринга*), заполненные пузырьками и гранулами с гормонами.

**Задняя доля**

Гормоны в задней доле не синтезируются, но через стенку кровеносных капилляров в кровь секретируются АДГ, окситоцин и их нейрофизины, поступающие по аксонам гипоталамо-гипофизарного тракта.

**Кровоснабжение гипофиза**

Приносящие гипофизарные артерии в медиобазальном гипоталамусе (срединное возвышение) образуют первичную капиллярную сеть (рис. 9-4). Терминалы

аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса заканчиваются на этих капиллярах. Кровь из первичной капиллярной сети собирается в порталы вены, идущие по гипофизарной ножке (туберальная часть) в переднюю долю. Здесь порталы вены переходят в капилляры вторичной сети. Обогащённая гормонами передняя доля крови из вторичной капиллярной сети поступает в общую циркуляцию через выносящие вены.

### Нейрогипофизарная часть ножки

Нейрогипофизарная часть ножки гипофиза содержит проходящие в заднюю долю аксоны гипоталамо-гипофизарного тракта.

## ГИПОТАЛАМУС

### Нейросекреторные нейроны гипоталамуса

Нейросекреторные нейроны гипоталамуса — типичные нервные клетки. Синтезируемые в перикарионах этих нейронов рилизинг-гормоны, а также АДГ, окситоцин и их нейрофизины по аксонам этих нейронов в составе мембранных пузырьков транспортируются к аксовазальным синапсам. Такие гормон-продуцирующие нервные клетки входят в состав многих ядер гипоталамуса, в т.ч. надзрительного (*n. supraopticus*) и околожелудочкового (*n. paraventricularis*). Частично аксоны таких нейронов заканчиваются в эпидимной выстилке третьего желудочка, а также формируют синапсы с другими нейронами мозга.

**Регуляция.** Синтетическая и секреторная активность нейросекреторных нейронов находится под контролем вышележащих отделов мозга, замыкающих многочисленные сигналы извне и из внутренней среды организма; гормонов (например, циклический синтез гонадолиберина находится под контролем гормона яичника). Наконец, для нейросекреторных нейронов характерен суточный ритм синтеза и секреции гормонов.

### Гипоталамо-гипофизарный тракт

Гипоталамо-гипофизарный тракт (рис. 9-5) образован аксонами нейросекреторных нейронов гипоталамуса. Синтезируемые в нейросекреторных нейронах гормоны при помощи аксонного транспорта достигают аксовазальных синапсов нейрогипофиза.

### Гипоталамические гормоны

#### Гипоталамические рилизинг-гормоны

В нейросекреторных нейронах гипоталамуса синтезируются гонадолиберин (либерин), кортиколиберин, меланостатин, пролактиностатин, соматолиберин, соматостатин, тиролиберин.

**Влияние на аденогипофиз.** Гипоталамические гормоны и дофамин оказывают эффекты на синтез и секрецию гормонов аденоцитами гипофиза (табл. 9-1).

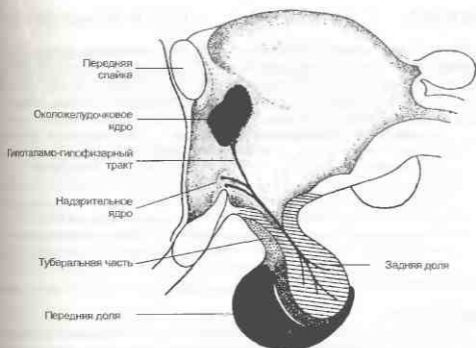


Рис 9-5. Гипоталамо-гипофизарный тракт [71]

Таблица 9-1. Эффекты гипоталамических нейрогормонов на секрецию гормонов аденогипофиза [82]

Гипоталамический нейрогормон	Гипофизарный гормон	Эффект
ТТГ-релизинг-гормон	ТТГ, пролактин	↑
Гонадолиберин	Гонадотрофины, пролактин?	↑
Дсфамин	Гонадотрофины, ТТГ, пролактин	↓
Кортиколиберин	АКТГ	↑
Соматолиберин	СТГ	↑
Соматостатин	СТГ, ТТГ, АКТГ	↓

### Гормоны задней доли

Гормоны задней доли — антидиуретический (АДГ), окситоцин, а также нейрофилины — синтезируются в нейросекреторных нейронах гипоталамуса. Содержащиеся гормоны мембранные пузырьки транспортируются по аксонам этих нейронов в составе гипоталамо-гипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза, через аксочазальные контакты гормоны секретируются в крови.

### Орексины

В латеральном гипоталамусе расположены нейроны, синтезирующие орексины, физиологическое значение которых состоит в регуляции сна и бодрствования.



## ЭПИФИЗ

Шишковидная железа — небольшой (5–8 мм) конической формы вырост промежуточного мозга, соединённый ножкой со стенкой третьего желудка. **Капсула** образована соединительной тканью мягкой мозговой оболочки. От капсулы отходят перегородки, содержащие кровеносные сосуды и сплетения симпатических нервных волокон. Эти перегородки не полностью разделяют тело железы на дольки. **Паренхима** органа состоит из пинеалоцитов и интерстициальных (глиальных) клеток. В интерстиции присутствуют отложения соли кальция, известные как *мозговой песок* (*corpora arenacea*). **Иннервация:** орган снабжён многочисленными постганглионарными нервными волокнами от верхнего шейного симпатического узла. **Функция** органа у человека изучена слабо, хотя железа у ряда позвоночных выполняет различные функции (например, некоторых амфибий и рептилий эпифиз содержит фоторецепторные элементы [т.н. *теменной глаз*]), иногда бездоказательно переносимые на человека. Эпифиз у человека, скорее всего, — звено реализации биологических ритмов, в т.ч. околосуточных.

### Пинеалоциты

Пинеалоциты содержат крупное ядро, хорошо развитую гладкую эндоплазматическую сеть, элементы гранулярной эндоплазматической сети, свободные рибосомы, комплекс *Гольджи*, множество секреторных гранул, микротрубочки и микрофиламенты.

**Контакты пинеалоцитов.** Многочисленные длинные отростки пинеалоцитов заканчиваются расширениями на капиллярах и среди клеток эпендими. В концевых отделах части отростков присутствуют непонятного назначения структуры — плотные трубчатые элементы, окружённые т.н. синаптическими сферами.

**Гормон мелатонин** синтезируется и секретируется в цереброспинальную жидкость и в кровь преимущественно в ночные часы.

**Серотонин** (5-гидрокситриптамин) синтезируется преимущественно в дневные часы.

### Интерстициальные клетки

Интерстициальные клетки напоминают астроциты, имеют многочисленные ветвящиеся отростки, округлое плотное ядро, элементы гранулярной эндоплазматической сети и структуры цитоскелета: микротрубочки, промежуточные филаменты и множество микрофиламентов.

### Околосуточный ритм

Циркадианный ритм — один из биологических ритмов (суточная, полусуточная, сезонная и годовая ритмика), скоординированный с суточной скоростью вращения Земли; несколько не соответствует 24 часам. Многие процессы, в т.ч. гипоталамическая нейросекреция, подчиняются околосуточному ритму.

## ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа секретирует регуляторы основного обмена — йодсодержащие гормоны — **трийодтиронин** ( $T_3$ ) и **тироксин** ( $T_4$ ), а также **кальцитонин**, один из эндокринных регуляторов обмена  $Ca^{2+}$ . Йодсодержащие гормоны вырабатывают эпителиальные клетки стенки фолликулов, кальцитонин — **светлые** клетки. Две пары паращитовидных желёз (верхние и нижние), секретирующие **антагонист** кальцитонина — паратиреокальцитонин, почти всегда анатомически тесно связаны с щитовидной железой.

### РАЗВИТИЕ

Эндокринные клетки щитовидной железы имеют двойное происхождение: стенка глотки и нервный гребень.

#### Энтодерма глоточных карманов

Эпителий бранхиогенной группы желёз (щитовидная, вилочковая, околощитовидные) развивается из энтодермы глоточных карманов. Зачаток щитовидной железы в виде выпячивания крыши глотки между первой и второй парами глоточных карманов (у корня языка) возникает на 3–4-й неделе внутриутробного развития. Эпителиальный зачаток железы растёт вентральнее хрящей гортани и в 7-й неделе достигает места окончательной локализации, формируя две доли и переднюю перегородку. Зачаток железы сначала связан с глоткой при помощи полого тяжа (*ductus thyroglossus*), открывающегося на поверхности корня языка (позднее — *foramen coecum*). Нормально этот тяж дегенерирует (при неполной дегенерации эпителиального тяжа по его протяжению могут возникать шейные кисты). Часть тяжа может образовать функционально активные островки эндокринной ткани, расположенные вне железы. Пирамидальная доля железы — наиболее близкой к телу железы остаток тяжа.

#### Нервный гребень

Синтезирующие кальцитонин светлые клетки (С-клетки) щитовидной железы развиваются из нервного гребня.

#### Пренатальная железа

Транскрипционный фактор TTF1 активирует гены тироглобулина, тиропероксидазы, рецепторов TSH и N-ацетилглюкозамина. В конце третьего месяца развития плода начинается синтез йодсодержащих гормонов, появляющихся в амниотической жидкости. Содержание  $T_3 + T_4$  амниотической жидкости меньше  $T_3 + T_4$  крови матери, а содержание реверсивного  $rT_3$  амниотической жидкости много выше  $rT_3$  крови матери. Это обстоятельство означает, что преобладающий йодсодержащий гормон плода —  $rT_3$ . Измерение  $rT_3$  в амниотической жидкости используют для диагностики *возможной* недостаточности функции щитовидной железы (гипотиреозидизм плода).

## МОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа складывается из двух основных частей — паренхимы и стромы (см. рис. 32 на вклейке).

### Паренхима

Паренхима щитовидной железы (эндокринная функция) — совокупность секретирующих тиреоидные гормоны клеток и С-клеток, синтезирующих кальцитонин. И те, и другие входят в состав фолликулов и скоплений межфолликулярных клеток.

### Фолликулы

Фолликулы (см. рис. 32 на вклейке) — различной величины и формы (преимущественно округлые) образования, содержащие *коллоид*. Стенка фолликула образована эпителиальными фолликулярными клетками (синтез  $T_4$  и  $T_3$ ), прикрепленными к базальной мембране. Между базальной мембраной и фолликулярными клетками встречаются более крупные *светлые* клетки (синтез кальцитонина).

### Фолликулярные клетки

Тирциты образуют стенку фолликула и формируют его содержимое, синтезируя и секретируя в коллоид тироглобулин. Тиропероксидаза и рецептор *N*-ацетилглюкозамина (другие специфические для фолликулярных клеток белки) также синтезируются в фолликулярных клетках.

**Функции.** Основная функция фолликулярных клеток — синтез и секреция  $T_4$  и  $T_3$  — складывается из многих процессов: поглощение йода → окисление йода → образование тироглобулина → секреция тироглобулина в полость фолликула → йодирование тироглобулина → эндцитоз и расщепление тироглобулина → секреция  $T_3$  и  $T_4$  (рис. 9-6). Функцию фолликулярных клеток стимулирует тиротропин. Эндокринную функцию щитовидной железы характеризует *тиреоидный статус*.

**Эутиреозидия** — отсутствие отклонений

Заболевание щитовидной железы можно предположить при появлении симптомов недостаточности эндокринной функции (**гипотиреоз**), избыточных эффектов тиреоидных гормонов (**гипертиреоз**) либо при очаговом или диффузном увеличении щитовидной железы (**зоб**).

**Форма клеток** (от низкокубической до цилиндрической) эпителиальной стенки фолликула зависит от интенсивности их функционирования: высота клеток пропорциональна напряженности осуществляемых в них процессов.

**Полярная дифференцировка** эпителиальных клеток выражена хорошо.

**Базальная часть клеток** содержит ядро, гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум. В плазмолемму вмонтированы рецепторы ТТГ. Возможна складчатость плазмолеммы (отражает интенсивность обмена между клетками и кровеносными капиллярами — захват йода, поступление метаболитов, секреция гормонов).

**Латеральная часть** клеток содержит межклеточные контакты, предупреждающие просачивание коллоида.

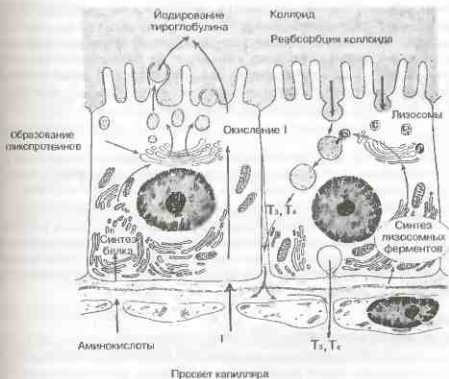


Рис 9-6. Участие фолликулярных клеток в секреции йодсодержащих гормонов [39].

Апикальная часть содержит выраженный комплекс *Гольджи* (формирование секреторных пузырьков, присоединение углеводов к тироглобулину), разные типы пузырьков (секреторные [содержат тироглобулин], окаймлённые [незрелый тироглобулин из полости фолликула поступает в клетку для йодирования], эндолитонные [содержат зрелый тироглобулин для его последующей деградации в фоллизосомах]), микроворсинки (увеличение поверхности обмена между клетками и полостью фолликула). Апикальная плазмолемма содержит рецепторы  $\gamma$ -аминоглутаминовой кислоты (связывание незрелого тироглобулина для его интернализации путём опосредованного этими рецепторами эндоцитоза). В связи с мембранными структурами апикальной части клеток находится тиропероксидаза.

Митохондрии, лизосомы, фаголизосомы рассеяны по всей цитоплазме.

**Коллоид.** Термин «коллоид» точно определяет физико-химическую природу содержимого фолликулов. Главный компонент — тироглобулин различной степени зрелости.

Незрелый тироглобулин (не йодированный и частично йодированный) секретируется тироцитами в полость фолликула.

Созревание тироглобулина происходит примерно в течение двух суток в апикальной части фолликулярных клеток путём его йодирования при помощи тиропероксидазы. Термин «рециклизация тироглобулина» обозначает циклы интернализации незрелого тироглобулина из коллоида в апикальную часть тироцитов, йодирование тироглобулина и его секрецию в коллоид.

*Интернализация* тироглобулина происходит путём опосредованного рецепторами *N*-ацетилглюкозамина эндоцитоза.

*Зрелый* тироглобулин (полностью йодированный) — прогормон йодсодержащих гормонов, форма их хранения в коллоиде. По мере необходимости *зрелый* тироглобулин фагоцитируется тироцитами, поступает в лизосомы и распадается в фаголизосомах. Аминокислоты используются для новых синтезов, а  $T_4$  и  $T_3$  из базальной части клеток поступают в кровь.

### **С-клетки**

С-клетки в составе фолликулов называют также парафолликулярными клетками. В них происходит экспрессия кальцитонинового гена *CALCT*, кодирующего кальцитонин, катакальцин и относящийся к кальцитониновому геному пептид  $\alpha$ . С-клетки крупнее тироцитов, в составе фолликулов расположены, как правило, одиночно. Морфология этих клеток характерна для клеток, синтезирующих белок на экспорт (присутствуют шероховатая эндоплазматическая сеть, комплекс *Гольджи*, секреторные гранулы, митохондрии). На гистологических препаратах цитоплазма С-клеток выглядит светлее цитоплазмы тироцитов, откуда их название — *светлые* клетки.

### **Хюртля клетки**

Иногда (например, при болезни *Хашимото*) в составе стенки фолликулов или между фолликулами находят крупные клетки с зернистой оксифильной цитоплазмой, содержащие много митохондрий — *онкоциты*, или клетки *Хюртля* (*Хюртля*, также *Асканази-Хюртля*).

### **Межфолликулярные клетки**

К паренхиме щитовидной железы, помимо образующих фолликулы клеток, относятся также островки клеток, расположенные между фолликулами. Островки образованы способными синтезировать йодсодержащие гормоны клетками (малодифференцированные тироциты, формирующие новые фолликулы), а также С-клетками.

### **Строма**

Строма состоит из вспомогательных структур (капсула, интерстиций, нервы и сосудистые элементы). **Капсула** сформирована из плотной волокнистой соединительной ткани. От капсулы отходят тяжи (стандартное наименование — *септы*, или *трабекулы*) плотной волокнистой соединительной ткани, содержащие кровеносные и лимфатические сосуды, нервы.

### **Интерстиций**

Пространство органа заполняет поддерживающий элементы паренхимы каркас из рыхлой волокнистой соединительной ткани с кровеносными и лимфатическими сосудами, отдельными нервными волокнами и их окончаниями.

### **Кровоток**

Кровоток железы интенсивен и сопоставим с кровоснабжением мозга, перфузией крови через почки и печень. Кровеносные капилляры фенестрированного типа контактируют с эндокринными клетками паренхимы.

## Иннервация

**Соматическая чувствительная.** В железе найдены чувствительные нервные окончания, образованные ветвлениями периферических отростков чувствительных нейронов.

**Двигательная вегетативная (симпатическая и парасимпатическая).** Преобладают сопровождающие кровеносные сосуды и иннервирующие их ГМК варикозные ветвления постганглионарных симпатических нейронов. Эффекты вегетативной иннервации на эндокринную функцию незначительны.

## ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Четыре небольшие паращитовидные железы расположены на задней поверхности и под капсулой щитовидной железы. Функция железы — синтез и секреция  $\text{Ca}^{2+}$ -регулирующего пептидного гормона паратиреокарина (ПТГ). ПТГ вместе с кальцитонином и катакальцином, а также витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов.

### Генез паращитовидных желёз

Эпителий нижних двух паращитовидных желёз развивается из энтодермы третьей пары глоточных карманов, верхних двух — из четвёртой пары.

### Морфология

Каждая из четырёх желёз имеет собственную тонкую капсулу, от которой отходят перегородки (септы), содержащие кровеносные сосуды. Паренхима, образованная тяжами и островками эпителиальных клеток (см. рис. 33 на вклейке), содержит два типа клеток — главные и оксифильные.

### Главные клетки

Главные клетки имеют базофильную цитоплазму (развита гранулярная эндоплазматическая сеть), комплекс *Гольджи*, мелкие митохондрии и секреторные гранулы диаметром 200–400 нм, содержащие ПТГ.

### Оксифильные клетки

Оксифильные клетки равномерно распределены в паренхиме железы или образуют небольшие скопления, содержат крупные митохондрии, слабо выраженный комплекс *Гольджи* и умеренно развитую гранулярную эндоплазматическую сеть. Функция оксифильных клеток неизвестна, их число с возрастом увеличивается.

### Жировые клетки

Жировые клетки всегда присутствуют в железе, с возрастом их количество увеличивается.

### Тиреоидэктомиа

В силу того, что паращитовидные железы топографически связаны с щитовидной железой, при хирургической резекции последней *существует опасность уда-*

ления паразитовидных желёз. При этом развиваются симптомы выпадения функции паразитовидной железы: гипокальциемия, тетания, судороги, возможна смерть.

## Функции

ПТГ поддерживает гомеостаз кальция (рис. 9-7) и фосфатов.

ПТГ увеличивает содержание кальция в сыворотке, усиливая его вымывание из костей и канальцевую реабсорбцию в почках.

ПТГ стимулирует образование кальцитриола в почках, кальцитриол же усиливает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике.

ПТГ уменьшает реабсорбцию фосфатов в канальцах почки и усиливает их вымывание из костей.

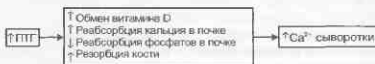


Рис. 9-7. Эффекты ПТГ для поддержания гомеостаза кальция.

## Обмен кальция

Гомеостаз кальция и фосфора поддерживается адекватным поступлением в организм кальция, фосфора и витамина D, нормальной минерализацией скелета, основным резервуара фосфатов и кальция.

## Кальций сыворотки

Кальций находится в сыворотке в трёх формах. Около 40% связано с белком, около 5–15% находится в комплексе с такими анионами, как цитрат и фосфат, а оставшаяся часть находится в несвязанной форме в виде ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Кальций сыворотки в ионизированной форме имеет наиболее важное клиническое значение. Уровень сывороточного кальция в норме у мужчин достигает 10,5 мг% и 10,2 мг% у женщин.

**Гипокальциемия** — концентрация кальция сыворотки менее 8,5 мг%. Дефицит ПТГ — главный фактор гипокальциемии.

**Гиперкальциемия** — результат нарушений, вызывающих повышенное всасывание кальция в ЖКТ или повышенную резорбцию кальция из костей. Гиперсекреция ПТГ — основная причина гиперкальциемии.

**Регуляторы.** Сывороточную концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатов регулируют ПТГ, антагонистичный ему по эффектам кальцитонин, гормональные формы витамина D, отчасти эстрогены.

ПТГ увеличивает содержание кальция в сыворотке, усиливая его вымывание из костей и канальцевую реабсорбцию в почках. ПТГ также стимулирует образование кальцитриола.

Кальцитриол усиливает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике. Образование кальцитриола стимулируют ПТГ и гипофосфатемия, подавляет — гиперфосфатемия.

Кальцитонин подавляет резорбцию костей и усиливает экскрецию кальция в почках; его эффекты на сывороточный кальций противоположны эффекту ПТГ.

## Обмен фосфатов

Фактически все функции организма осуществляются за счёт макроэргических фосфатных связей АТФ. Кроме того, фосфат — важный анион и буфер внутриклеточной жидкости. Важно и его значение в почечной экскреции иона водорода.

**Гомеостаз фосфата** — равновесие между поступлением и выведением фосфата (*внешний баланс*), а также поддержание нормального распределения фосфата в организме (*внутренний баланс*).

**Внешний баланс фосфата.** Поступление фосфата в норме — 1200 мг/день. Нормальный уровень экскреции фосфата — 1200 мг/день (800 мг с мочой и 400 мг с калом). ЖКТ — пассивный компонент внешнего баланса фосфата, в то время как экскреция фосфата в почках тщательно контролируется. В норме 90% фильтрующегося фосфата реабсорбируется в проксимальных каналах, очень малая часть реабсорбируется дистальнее. Основной регулятор реабсорбции фосфата в почках — ПТГ.

Высокий уровень ПТГ ингибирует реабсорбцию фосфата.

Низкий уровень ПТГ стимулирует реабсорбцию фосфата.

**Внутренний баланс фосфата.** Уровни внутриклеточного фосфата — 200–300 мг%, внеклеточного — 3–4 мг%. Повышение содержания инсулина, дисбаланс ионов водорода и внутриклеточные метаболические нарушения изменяют распределение фосфата в организме.

**Избыток ПТГ.** Любое состояние, сочетающееся с повышенным уровнем ПТГ, может вызвать потерю фосфата почками.

**Гипопаратиреоз.** Так как уровень ПТГ определяет реабсорбцию фосфата в почках, любое состояние, сочетающееся с недостаточностью паратиреоидных желез или с недостаточным ответом на ПТГ, может характеризоваться гиперфосфатемией.

## НАДПОЧЕЧНИК

Надпочечники (рис. 9-8, см. также рис. 34 на вклейке) — парные эндокринные органы, расположенные ретроперитонеально у верхних полюсов почки на уровне Т<sub>12</sub> и L<sub>1</sub>; масса надпочечника — примерно 4 г. Фактически это две железы: **кора** (на долю коры приходится около 80% массы железы) и **мозговая часть**. Кора надпочечников синтезирует кортикостероиды (минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены), хромаффинная ткань мозговой части — катехоламины.

## РАЗВИТИЕ

На 6-й неделе внутриутробного развития крупные мезодермальные клетки мезонефического эпителия образуют скопление на краниальном конце мезонеф-



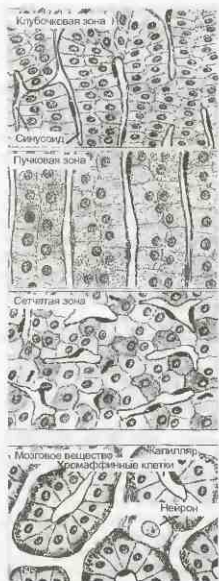


Рис. 9-8. Надпочечник. Непосредственно под капсулой в составе корковой части находится клубочковая зона. Она состоит из узких и более мелких по сравнению с другими зонами пучков. Крупные медуллярные клетки образуют параллельные пучки клубочковой зоны. Правильный ход тяжей нарушается в сетчатой зоне корковой части надпочечника. Мозговая часть представлена переплетающимися тяжами крупных хромаффинных клеток. К тяжам прилегают синусоидные кровеносные капилляры с широким просветом [39].

роса. Вскоре формируется сосудистый полюс — место проникновения в центральную часть железы мигрирующих из нервного гребня будущих хромаффинных клеток мозгового вещества. На 8-й неделе мезодермальные клетки начинают интенсивно размножаться, и формируется две зоны коры наружная — дефинитивная и эмбриональная (фетальная), расположенная на границе с мозговым веществом.

### Фетальная кора

Клетки фетальной зоны коры надпочечника у плода крупные, с ацидофильной цитоплазмой и большим бледным ядром. На 10-20-й неделе фетальная кора быстро растет, к 30-й неделе объем этой зоны увеличится вдвое. В плодном периоде на долю фетальной зоны приходится большая часть коры надпочечника. Немного до рождения начинается дегенерация этой зоны, и к концу первого года жизни фетальная кора полностью исчезает.

**Функция.** Фетальная кора синтезирует преимущественно глюкокортикоид кортизол и дегидроэпандростерон, преобразуемый в печени плода в 16 $\alpha$ -производные, из которых в плаценте образуются эстрогены материнского организма (эстриол, эстрадиол и эстрон).

### Дефинитивная кора

Клетки дефинитивной зоны мелкие, имеют базофильную цитоплазму и плотное ядро. К 30-й неделе объем дефинитивной зоны значительно увеличивается. В течение первого года жизни в дефинитивной коре различимы клубочковая, пучковая и сетчатая зоны; полностью дифференцировка корковой части надпочечника завершается к третьему году жизни. В дальнейшем кора продолжает

увеличиваться в объёме (особенно интенсивно при половом созревании), достигая окончательных размеров к 20 годам.

### Мозговая часть

К 30-й неделе объём мозгового вещества увеличивается в 4 раза. В дальнейшем число хромоаффинных клеток возрастает вплоть до завершения полового развития.

**Функция.** В плодном периоде хромоаффинные клетки весьма чувствительны к внешним изменениям гомеостаза (например, к изменениям  $pO_2$ ), отвечая на их выбросом катехоловых аминов (адреналина и норадреналина).

## КОРА НАДПОЧЕЧНИКА

Железа (рис. 9-8, см. также рис. 34 на вклейке) окружена капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, от которой в толщу органа местамиходят соединительнотканые перегородки. **Строма** железы состоит из поддерживающей эндокринные клетки рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей огромное количество кровеносных капилляров с фенестрированным эндотелием. **Паренхима** — совокупность эпителиальных тяжей, имеющих разную ориентацию на разном расстоянии от капсулы надпочечника. Это обстоятельство, а также характер гормонального стероидогенеза позволяет выделить в коре клубочковую, пучковую и сетчатую зоны.

### Пучковая зона

Пучковая зона занимает около 75% толщины коры. Тяжи эндокринных клеток и находящиеся между ними кровеносные капилляры расположены параллельно друг другу (в виде пучков). Здесь синтезируются **глюкокортикоиды** (преимущественно кортизол и кортизон), а также андрогены. Синтез глюкокортикоидов регулирует тропный гормон аденогипофиза — **АКТГ**. Клетки выглядят как вакуолизованные (рис. 9-9, А), поэтому их называют **спонгиоциты**; содержат крупные митохондрии с кристами в виде трубочек и пузырьков, развитую гладкую эндоплазматическую сеть, элементы гранулярной эндоплазматической сети, лизосомы, многочисленные липидные включения и пигментные гранулы, содержащие липофузин.

**Вакуолизация** клеток на гистологических препаратах отражает присутствие в цитоплазме спонгиоцитов значительного числа липидных капель (содержат преимущественно эфиры холестерина), вымываемых при подготовке препарата.

### Клубочковая зона

Пучки эндокринных клеток *подворачиваются* под капсулу и на срезе имеют вид клубочков (15% толщины коры). Здесь синтезируются **минералокортикоиды** (главным образом, альдостерон). Стимулятор синтеза альдостерона — **ангиотензин II** и в незначительной степени — **АКТГ**. Клетки (рис. 9-9, Б) имеют плотное округлое ядро с одним или двумя ядрышками, развитую гладкую эндоплазматическую сеть, некрупные митохондрии с пластинчатыми кристами,

рибосомы, хорошо развитый комплекс *Гольджи* и небольшое количество мелких липидных включений.

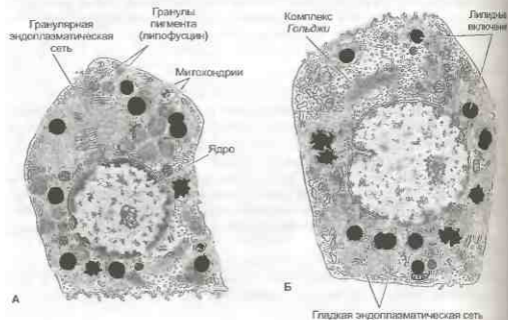
### Сетчатая зона

В наиболее глубоких частях коры (10% толщины коры) тяжи эндокринных клеток переплетаются, образуя подобие сети. В сетчатой зоне синтезируются глюкокортикоиды и стероидные гормоны типа андрогенов (дегидроэпиандростерон и андростендион). Тропный гормон — АКТГ. Гонадотропные гормоны гипофиза не влияют на секрецию гормонов в сетчатой зоне. В отличие от спонгиозных клетки этой зоны содержат меньше липидных включений, но имеют крупные липофусциновые гранулы. Ядра некоторых клеток пикнотизированы.

**Липофусциновые гранулы** содержат лизосомальную кислую фосфатазу и рассматриваются как деградирующие лизосомы.

### Стероидогенез

Стероидогенез гормонов коры надпочечника, а также стероидных гормонов половой сферы — сложный процесс (из железы выделено не менее 50 стероидов), по-разному происходящий в отдельных зонах коры. Стероидные гормоны,



**Рис. 9-9.** Эндокринные клетки коры надпочечника. **А** — клетка пучковой зоны, вырабатывающая глюкокортикоиды и андрогены. Клетку называют спонгиозитом, т.к. она имеет пенистый вид из-за множества липидных капель в цитоплазме; содержит округлые митохондрии с кристами в виде трубочек и пузырьков, развитую гладкую эндоплазматическую сеть. **Б** — клетка клубочковой зоны, вырабатывающая альдостерон. Присутствуют развитая гладкая эндоплазматическая сеть, некрупные митохондрии с пластинчатыми кристами и небольшое количество мелких липидных включений [46].

их промежуточные продукты, а также фармакологические аналоги гормонов синтезируются на базе холестерина. Процессы стероидогенеза обеспечивают ферменты, локализованные в митохондриях и гладкой эндоплазматической сети. Все стероидные гормоны построены на основе 17-углеродной структуры — циклопентанперидрофенантрена.

## МОЗГОВАЯ ЧАСТЬ НАДПОЧЕЧНИКА

Эндокринную функцию мозговой части надпочечника выполняют происходящие из нервного гребня **хромаффинные клетки**. При активации симпатической нервной системы надпочечники выбрасывают в кровь **катехоловые амины** (адреналин и норадреналин). Катехоламины имеют широкий спектр эффектов (воздействие на гликогенолиз, липолиз, глюконеогенез, существенное влияние на сердечно-сосудистую систему). Вазоконстрикция, параметры сокращения сердечной мышцы и другие эффекты катехоловых аминов реализуются через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы на поверхности клеток-мишеней (ГМК, секреторные клетки, кардиомиоциты). Серьёзные клинические проблемы возникают при опухолях эндокринных клеток и их предшественников (нейробластома, феохромоцитомы).

**Строма.** В нежном поддерживающем каркасе, состоящем из рыхлой волокнистой соединительной ткани, расположены многочисленные сосудистые полости — **многие синусы** — вариант капилляров типа синусоидов. Их отличительная особенность — значительный диаметр просвета, достигающий десятков и сотен мкм.

## Хромаффинные клетки

Хромаффинные клетки (рис. 9–10) содержат гранулы с электроноплотным содержимым, которое с бихроматом калия даёт хромаффинную реакцию.

## Локализация

Хромаффинные клетки — основной клеточный элемент мозговой части надпочечников и параганглиев, расположенных по ходу крупных артериальных стволов



Рис. 9-10. Хромаффинная клетка. Характерны многочисленные электроноплотные гранулы с катехоламинами. Значительный объём клетки занимает крупное ядро. Клетка содержит митохондрии, выраженный комплекс Гольджи, элементы гранулярной эндоплазматической сети [46].

(например, каротидное тело). Мелкие скопления и одиночные хромоаффинные клетки находят также в сердце, почках, симпатических ганглиях.

### Цитология

Хромоаффинные клетки содержат многочисленные митохондрии, выраженный комплекс *Гольджи*, элементы гранулярной эндоплазматической сети, многочисленные электроплотные гранулы, содержащие преимущественно норадреналин и/или адреналин (по этому признаку хромоаффинные клетки подразделяют на две субпопуляции), а также АТФ, энкефалины и хромогранины.

Катехоловые амины синтезируются из тирозина по цепочке: тирозин (превращение тирозина катализирует тирозин гидроксилаза) → ДОФА (ДОФА-декарбоксилаза) → дофамин (дофамин-β-гидроксилаза) → норадреналин (фенилэтноламин-*N*-метилтрансфераза) → адреналин.

Адреналин-содержащие гранулы гомогенны.

Норадреналин-содержащие гранулы характеризуются повышенной плотностью содержимого в центральной части и наличием светлого ободка по периферии под мембраной гранулы.

Гранулы, дополнительно содержащие дофамин, появляются при культивировании хромоаффинных клеток *in vitro*.

Секреция гормонов из хромоаффинных клеток происходит в результате стимулирующего влияния со стороны преганглионарных симпатических волокон и глюкокортикоидов.

### РЕГЕНЕРАЦИЯ

Клетки коры и мозговой части железы способны поддерживать свою численность как путём их пролиферации, так и за счёт камбиального резерва.

### Кора

Непосредственно под капсулой органа находятся эпителиальные камбиальные клетки, постоянно дифференцирующиеся в эндокринные клетки коры. АКГ стимулирует пролиферацию камбиального резерва. При хроническом избытке АКГ развивается гиперплазия коры надпочечников с избыточной секрецией её стероидных гормонов.

### Мозговая часть

Часть мигрировавших сюда клеток нервного гребня сохраняется в виде камбиального резерва. Эти малодифференцированные клетки — источник развития опухолей (феохромоцитом), продуцирующих избыточное количество катехоловых аминов.

### КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ И ИННЕРВАЦИЯ

Кровоснабжение железы осуществляется из трёх источников: верхняя надпочечниковая артерия (ветвь нижней диафрагмальной артерии), средняя надпочеч-

никовая артерия (отходит от аорты), нижняя надпочечниковая артерия (ветвь печечной артерии). **Венозный дренаж коры** происходит через синусоиды мозговой части. Это обстоятельство объясняет сочетанное вовлечение органа в развитие стрессовых ситуаций (адаптационный синдром, по *Селье*), т.к. глюкокортикоиды коры стимулируют секрецию адреналина из хромоаффинных клеток.

**Иннервация.** Мозговая часть органа содержит множество преганглионарных нервных волокон симпатического отдела нервной системы, хромоаффинные клетки рассценивают как постанглионарное звено двигательной вегетативной иннервации.

Сердце и кровеносные сосуды образуют замкнутую разветвлённую сеть — сердечно-сосудистую систему.

### СОСУДЫ

Кровеносные сосуды присутствуют почти во всех тканях. Их нет лишь в эпителиях, ногтях, хрящах, эмаль зубов, в некоторых участках клапанов сердца и в ряде других областей, которые питаются за счёт диффузии необходимых веществ из крови. В зависимости от строения стенки кровеносного сосуда и его калибра в сосудистой системе различают артерии, артериолы, капилляры, вены и вены. Стенка артерий и вен состоит из трёх оболочек: внутренней (*t. intima*), средней (*t. media*) и наружной (*t. adventitia*).

### АРТЕРИИ

Артерии — кровеносные сосуды, транспортирующие кровь от сердца. Стенка артерий амортизирует ударную волну крови (систолический выброс) и переправляет далее выбрасываемую с каждым ударом сердца кровь. Артерии, расположенные вблизи сердца (магистральные сосуды), испытывают наибольший перепад давления. Поэтому они обладают выраженной эластичностью. Периферические артерии имеют развитую мышечную стенку, способны изменять величину просвета, а следовательно, скорость кровотока и распределение крови в сосудистом русле.

### План строения

Внутренняя оболочка. Поверхность *t. intima* выстлана пластом находящихся на базальной мембране плоских

эндотелиальных клеток. Под эндотелием расположен слой рыхлой соединительной ткани (подэндотелиальный слой, или слой *Ланганса*).

**Внутренняя эластическая мембрана** (*membrana elastica interna*) отделяет внутреннюю оболочку сосуда от средней.

**Средняя оболочка.** В состав *t. media*, помимо соединительнотканного матрикса с небольшим количеством фибробластов, входят ГМК и эластические структуры (эластические мембраны и эластические волокна). Соотношение этих элементов — главный критерий классификации артерий: в артериях мышечного типа преобладают ГМК, а в артериях эластического типа — эластические элементы.

**Наружная оболочка** образована волокнистой соединительной тканью с сетью кровеносных сосудов (*vasa vasorum*) и сопровождающими их нервными волокнами (*nervi vasorum*, преимущественно терминальные ветвления постганглионарных аксонов симпатического отдела нервной системы).

## Артерии эластического типа

К артериям эластического типа (см. рис. 36 на вклейке) относят аорту, лёгочный ствол, общую сонную и подвздошные артерии. В состав их стенки в большом количестве входят эластические мембраны и эластические волокна. Толщина стенки артерий эластического типа составляет примерно 15% диаметра их просвета.

### Внутренняя оболочка

Внутренняя оболочка представлена эндотелием и подэндотелиальным слоем.

**Эндотелий.** Просвет аорты выстлан крупными эндотелиальными клетками polygonальной или округлой формы, связанными плотными и щелевыми контактами. В цитоплазме присутствуют электроноплотные гранулы, многочисленные светлые пиноцитозные пузырьки, митохондрии. В области ядра клетка выпячивается в просвет сосуда. Эндотелий отделён от подлежащей соединительной ткани хорошо выраженной базальной мембраной.

**Подэндотелиальный слой** содержит эластические, коллагеновые и ретикулиновые волокна (коллагены типа I и III), фибробласты, продольно ориентированные ГМК, микрофибриллы (коллаген типа VI). Микрофибриллы находятся в непосредственной близости от клеток и коллагеновых фибрилл, «заякоривая» их в межклеточном матриксе.

### Средняя оболочка

Средняя оболочка имеет толщину около 500 мкм и содержит окончатые эластические мембраны, ГМК, коллагеновые и эластические волокна. Окончатые эластические мембраны имеют толщину 2–3 мкм, их около 50–75. С возрастом количество и толщина окончатых эластических мембран увеличиваются. Между эластическими мембранами располагаются спирально ориентированные ГМК. ГМК артерий эластического типа специализированы для синтеза эластина, коллагена и компонентов аморфного межклеточного вещества с высоким содержанием сульфатированных гликозаминогликанов. В средней оболочке аорты и лёгочного ствола присутствуют кардиомиоциты.



### Наружная оболочка

Наружная оболочка содержит пучки коллагеновых и эластических волокон, ориентированных продольно или идущих по спирали. Адвентиция содержит мелкие кровеносные и лимфатические сосуды, а также миелиновые и безмиелиновые нервные волокна. *Vasa vasorum* кровоснабжают наружную оболочку и наружную треть средней оболочки. Ткани внутренней оболочки и внутренней двух третей средней оболочки питаются за счёт диффузии веществ из крови, находящейся в просвете сосуда.

### Артерии мышечного типа

Их суммарный диаметр (толщина стенки + диаметр просвета) достигает 1 см. Диаметр просвета варьирует от 0,3 до 10 мм. Артерии мышечного типа относятся к распределительным (см. рис. 35 на вклейке).

**Внутренняя эластическая мембрана** не во всех артериях мышечного типа развита одинаково хорошо. Сравнительно слабо она выражена в артериях мозга и его оболочек, в ветвях лёгочной артерии, а в пупочной артерии полностью отсутствует.

**Средняя оболочка** содержит 10–40 плотно упакованных слоёв ГМК. ГМК ориентированы спирально, что обеспечивает регуляцию просвета сосуда в зависимости от тонуса ГМК. Вазоконстрикция (сужение просвета) происходит при сокращении ГМК средней оболочки. Вазодилатация (расширение просвета) происходит при расслаблении ГМК. Снаружи средняя оболочка ограничена наружной эластической мембраной, выраженной слабее, чем внутренняя. Наружная эластическая мембрана хорошо развита лишь в крупных артериях; в артериях меньшего калибра она отсутствует.

**Наружная оболочка** в артериях мышечного типа развита хорошо. Внутренний её слой — плотная волокнистая соединительная ткань, а наружный — рыхлая соединительная ткань. Обычно в наружной оболочке присутствуют многочисленные нервные волокна и окончания, сосуды сосудов, жировые клетки. В наружной оболочке коронарных и селезёночных артерий присутствуют ориентированные продольно (по отношению к длиннику сосуда) ГМК.

**Коронарные артерии** относят к артериям мышечного типа. В большинстве участков этих сосудов эндотелий максимально приближен к внутренней эластической мембране. В участках ветвления внутренняя оболочка утолщена (особенно в раннем детском возрасте). Здесь ГМК, мигрирующие через фенестры внутренней эластической мембраны из средней оболочки, вырабатывают эластин.

### Артериолы

Артерии мышечного типа переходят в артериолы — короткие сосуды, имеющие важное значение для регуляции артериального давления (АД). Стенка артериолы состоит из эндотелия, внутренней эластической мембраны, нескольких слоёв циркулярно ориентированных ГМК и наружной оболочки. Снаружи артериолы прилегают периваскулярные соединительнотканнные клетки, безмиелиновые нервные волокна, пучки коллагеновых волокон. В артериолах наименьшего диаметра внутренняя эластическая мембрана отсутствует, исключение со-

позволяют приносящие артериолы в почке; несмотря на свой малый диаметр (10–5 мкм), они имеют прерывистую эластическую мембрану. Отростки эндотелиальных клеток проходят через отверстия во внутренней эластической мембране и образуют с ГМК щелевые контакты.

Терминальная артериола содержит продольно ориентированные эндотелиальные клетки и непрерывный слой циркулярно ориентированных ГМК. Снаружи от ГМК расположены фибробласты.

Метартериола отходит от терминальной и во многих участках, разбросанных диаметрально вдоль первой половины сосуда, содержит циркулярно ориентированные ГМК.

## КАПИЛЛЯРЫ

Разветвлённая капиллярная сеть соединяет артериальное и венозное русла. Капилляры участвуют в обмене веществ между кровью и тканями. Общая обменная поверхность (поверхность капилляров и венул) составляет не менее 1000 м<sup>2</sup>, а в пересчёте на 100 г ткани — 1,5 м<sup>2</sup>. В регуляции капиллярного кровотока принимают непосредственное участие артериолы и венулы. Плотность капилляров в различных органах существенно варьирует. Так, на 1 мм<sup>3</sup> миокарда, головного мозга, печени, почек приходится 2500–3000 капилляров; в скелетной мышце — 300–1000 капилляров; в соединительной, жировой и костной тканях их значительно меньше.

### Типы капилляров

Стенка капилляра образована эндотелием, его базальной мембраной и периплазмой. Различают три основных типа капилляров (рис. 10-1): с непрерывным эндотелием, фенестрированным эндотелием и прерывистым эндотелием.

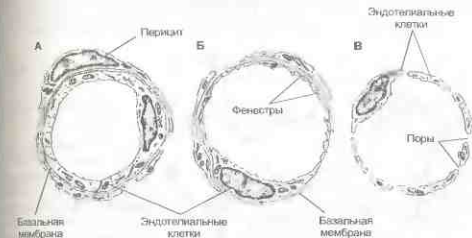


Рис. 10-1. Типы капилляров: А — капилляр с непрерывным эндотелием, Б — с фенестрированным эндотелием, В — капилляр синусоидного типа [64].

### Капилляры с непрерывным эндотелием

Капилляры с непрерывным эндотелием — наиболее распространённый тип. Диаметр их просвета менее 10 мкм. Эндотелиальные клетки связаны при помощи плотных контактов, содержат множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями. Капилляры этого типа характерны для мышц.

### Капилляры с фенестрированным эндотелием

Капилляры с фенестрированным эндотелием присутствуют в капиллярных клубочках почки, эндокринных железах, ворсинках кишки, в эндокринной части поджелудочной железы. Фенестра — истончённый участок эндотелиальной клетки диаметром 50–80 нм. Предполагают, что фенестры облегчают транспорт веществ через эндотелий. Наиболее чётко фенестры видны на электронограмме капилляров почечных телец.

### Капилляр с прерывистым эндотелием

Капилляр с прерывистым эндотелием называют также капилляром синусоидного типа, или синусоидом. Подобный тип капилляров присутствует в кровяных органах, состоит из эндотелиальных клеток с щелями между ними и прерывистой базальной мембраны.

### Барьеры

Частный случай капилляров с непрерывным эндотелием — капилляры, формирующие гематоэнцефалический и гематотимический барьеры. Для эндотелия капилляров барьерного типа характерно умеренное количество пиноцитозных пузырьков и плотные контакты.

### Гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер (рис. 10-2) надёжно изолирует мозг от временных изменений состава крови. Непрерывный эндотелий капилляров — основа гематоэнцефалического барьера: эндотелиальные клетки связаны при

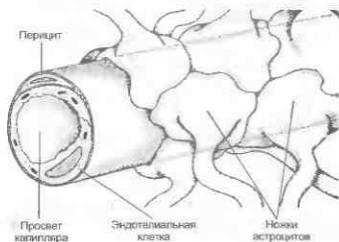


Рис. 10-2. Гематоэнцефалический барьер образован эндотелиальными клетками капилляров мозга. Базальная мембрана, окружающая эндотелий, и перicyты, а также астроциты, ножки которых полностью охватывают капилляр снаружи, не являются компонентами барьера [8].

помощи непрерывных цепочек плотных контактов. Снаружи эндотелиальная трубка покрыта базальной мембраной. Капилляры почти полностью окружены отростками астроцитов. Гематоэнцефалический барьер функционирует как избирательный фильтр. Наибольшей проницаемостью обладают вещества, растворимые в липидах (например, никотин, этиловый спирт, героин). Глюкоза транспортируется из крови в мозг при помощи соответствующих транспортеров. Особое значение для мозга имеет система транспорта тормозного нейромедиатора — аминокислоты глицина. Его концентрация в непосредственной близости от нейронов должна быть значительно ниже, чем в крови. Эти различия в концентрации глицина обеспечивают транспортные системы эндотелия.

### Микроциркуляторное русло

Совокупность артериол, капилляров и венул составляет структурно-функциональную единицу сердечно-сосудистой системы — микроциркуляторное (терминальное) русло (рис. 10-3). Терминальное русло организовано следующим образом: под прямым углом от терминальной артериолы отходит метартериола, пересекающая всё капиллярное русло и открывающаяся в венулу. От артериол берут начало анастомозирующие истинные капилляры, образующие сеть; венульная часть капилляров открывается в посткапиллярные венулы. В месте отхождения капилляра от артериол имеется прекапиллярный сфинктер — скопление циркулярно ориентированных ГМК. Сфинктеры контролируют локальный объём крови, проходящей через истинные капилляры; объём же крови, проходящей через терминальное сосудистое русло в целом, определяется тонусом ГМК артериол. В микроциркуляторном русле присутствуют артериовенозные анастомозы, связывающие артериолы непосредственно с венулами или мелкие артерии с мелкими венами. Стенка сосудов анастомоза содержит много ГМК. Артериовенозные анастомозы в большом количестве присутствуют в некоторых участках кожи, где они играют важную роль в терморегуляции (мочка уха, пальцы).

### Вены

Кровь из капилляров терминальной сети последовательно поступает в посткапиллярные, собирательные, мышечные венулы и попадает в вены.

### Венулы

#### Посткапиллярная венула

Посткапиллярная венула (диаметр от 8 до 30 мкм) служит обычным местом явства лейкоцитов из циркуляции. По мере увеличения диаметра посткапиллярной венулы увеличивается количество перититов. ГМК отсутствуют. Гистамин (через гистаминовые рецепторы) вызывает резкое увеличение проницаемости эндотелия посткапиллярных венул, что приводит к отёку окружающих тканей.

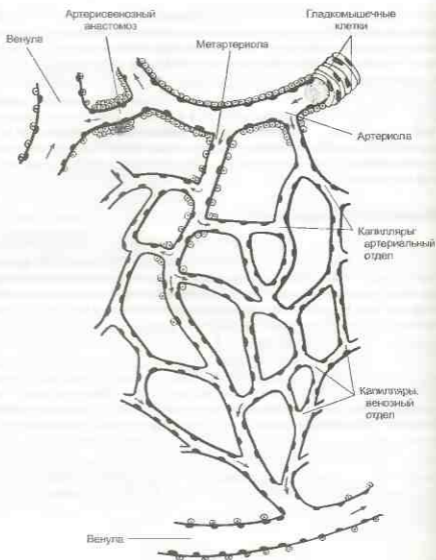


Рис. 10-3: Микроциркуляторное русло: Артериола → метартериола → капиллярная сеть с двумя отделами — артериальный и венозный → венула. Артерисвенозные анастомозы соединяют артериолы с венулами [9].

### Собирающая венула

Собирающая венула (диаметр 30–50 мкм) имеет наружную оболочку из фибробластов и коллагеновых волокон.

### Мышечная венула

Мышечная венула (диаметр 50–100 мкм) содержит 1–2 слоя ГМК, причём отличие от артериол ГМК не полностью охватывают сосуд. В эндотелиальных клетках присутствует большое количество актиновых микрофиламентов, играющих важную роль для изменения формы клеток. Наружная оболочка содер-

содержит пучки коллагеновых волокон, ориентированных в различных направлениях, фибробласты. Мышечная венула переходит в мышечную вену, содержащую несколько слоёв ГМК.

## Вены

Вены — сосуды, по которым кровь оттекает от органов и тканей к сердцу. Около 70% объёма циркулирующей крови находится в венах. В стенке вен, как и в стенке артерий, различают те же три оболочки: внутреннюю (интиму), среднюю и наружную (адвентициальную). Вены, как правило, имеют больший диаметр, чем одноимённые артерии. Их просвет в отличие от артерий не зияет. Стенка вены тоньше; средняя оболочка менее выражена, а наружная оболочка, напротив, более толстая, чем у одноимённых артерий (см. рис. 35 на вклейке). Некоторые вены имеют клапаны.

### Внутренняя оболочка

Внутренняя оболочка состоит из эндотелия, снаружи от которого расположен периэндотелиальный слой (рыхлая соединительная ткань и ГМК). Внутренняя эластическая мембрана выражена слабо и часто отсутствует.

### Средняя оболочка

Средняя оболочка вен мышечного типа содержит циркулярно ориентированные ГМК. Между ними располагаются преимущественно коллагеновые и в меньшем количестве эластические волокна. Количество ГМК в средней оболочке вен существенно меньше, чем в средней оболочке сопровождающей артерии. В этом отношении отдельно стоят вены нижних конечностей. Здесь (преимущественно в подкожных венах) средняя оболочка содержит значительное количество ГМК, во внутренней части средней оболочки они ориентированы продольно, а в наружной — циркулярно.

### Полиморфность вен

Структура стенки различных вен характеризуется многообразием. Не во всех венах имеются все три оболочки. Средняя оболочка хорошо развита в венах конечностей, особенно нижних, и отсутствует во всех безмышечных венах — мозгового мозга, мозговых оболочек, сетчатки глаза, трабекул селезёнки, костей, мелких венах внутренних органов. Верхняя полая вена, плечеголовые и яремные вены содержат безмышечные участки (нет средней оболочки). Средняя и наружная оболочки отсутствуют в синусах твёрдой мозговой оболочки, а также в лёгких венах. Средняя оболочка значительно развита в подкожных венах нижних конечностей. Во внутренней её части ГМК ориентированы продольно, а в толстой наружной части — циркулярно. В крупных венах выражен подэндотелиальный слой, в средней оболочке сравнительно мало ГМК, наружная оболочка значительно превосходит толщину остальных и в своей внутренней части содержит многочисленные продольно ориентированные пучки ГМК.

### Клапаны

Клапаны вен пропускают кровь только к сердцу; представляют собой складки интимы. Соединительная ткань образует структурную основу створок клапанов,

вблизи их фиксированного края располагаются ГМК. Клапаны отсутствуют венах брюшной полости и грудной клетки.

## СОСУДИСТЫЕ АФФЕРЕНТЫ

Изменения  $pO_2$ ,  $pCO_2$  крови, концентрация  $H^+$ , молочной кислоты, пирувата и ряда других метаболитов оказывают как локальные эффекты на стенку сосудов, так и регистрируются встроенными в стенку сосудов хеморецепторами, а также барорецепторами, реагирующими на давление в просвете сосудов. Эти сигналы достигают центров регуляции кровообращения и дыхания. Ответы ЦНС реализует двигательная вегетативная иннервация ГМК стенки сосудов и миокарда. Кроме того, существует мощная система гуморальных регуляторов ГМК стенки сосудов (вазоконстрикторы и вазодилататоры) и проницаемости эндотелия. Барорецепторы особенно многочисленны в дуге аорты и в стенке крупных вен, лежащих близко к сердцу. Эти нервные окончания образованы терминальными волокон, проходящих в составе блуждающего нерва. В рефлекторной регуляции кровообращения участвуют каротидный синус и каротидное тельце (рис. 10-4), а также подобные им образования дуги аорты, лёгочного ствола, правой подвздошной артерии.

### Каротидный синус

Каротидный синус расположен вблизи бифуркации общей сонной артерии, это расширение просвета внутренней сонной артерии тотчас у места её отпадения от общей сонной артерии. В области расширения средняя оболочка сосуда истончена, а наружная, напротив, утолщена. Здесь, в наружной оболочке, присутствуют многочисленные барорецепторы. Если учесть, что средняя оболочка сосуда в пределах каротидного синуса относительно тонка, то легко представить, что нервные окончания в наружной оболочке высокочувствительны к любым изменениям АД. Отсюда информация поступает в центры, регулирующие де-



Рис. 10-4. Локализация каротидного синуса и каротидного тельца. Каротидный синус расположен в утолщении стенки внутренней сонной артерии вблизи бифуркации общей сонной артерии. Здесь, и тотчас в области бифуркации, находится каротидное тельце [7].

тельность сердечно-сосудистой системы. Нервные окончания барорецепторов каротидного синуса — терминали волокон, проходящих в составе синусного нерва (*Гаррида*) — ветви языкоглоточного нерва.

### Каротидное тельце

Каротидное тельце (рис. 10-5) реагирует на изменения химического состава крови. Тельце расположено в стенке внутренней сонной артерии и состоит из мелких скоплений, погружённых в густую сеть широких капилляров синусоидального типа. Каждый клубочек каротидного тельца (глобус) содержит 2—3 гломусных клетки, или клетки типа I, а на периферии клубочка расположены 1—3 клетки типа II. Аfferентные волокна для каротидного тельца содержат вещество P и относящиеся к кальцитониновому гену пептиды.

#### Клетки типа I

Клетки типа I образуют синаптические контакты с терминалями afferентных волокон. Для клеток типа I характерно обилие митохондрий, светлых и астроцитоподобных синаптических пузырьков. Клетки типа I синтезируют ацетилхолин, содержат фермент синтеза этого нейромедиатора (холинацетилтрансфераза), а также эффективно работающую систему захвата холина. Физиологическая роль ацетилхолина остаётся неясной. Клетки типа I имеют n- и m-холинорецепторы. Активация любого из этих типов холинорецепторов вызывает или облегчает освобождение из клеток типа I другого нейромедиатора — дофамина. При снижении  $pO_2$  секреция дофамина из клеток типа I возрастает. Клетки типа I могут формировать между собой контакты, похожие на синапсы.

#### Эfferентная иннервация

Из гломусных клетках заканчиваются волокна, проходящие в составе синусного нерва (*Херинга*), и постганглионарные волокна из верхнего шейного симпатического ганглия. Терминали этих волокон содержат светлые (ацетилхолин) или гранулярные (катехоламины) синаптические пузырьки.

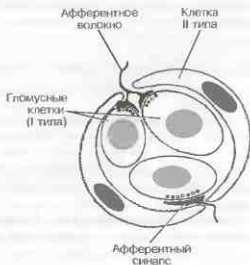


Рис. 10-5 Клубочек каротидного тельца состоит из 2—3 клеток типа I (глобусные клетки), окружённых клетками типа II. Клетки типа I образуют синапсы (нейромедиатор — дофамин) с терминалями afferентных нервных волокон.



### Функция

Каротидное тельце регистрирует изменения  $p\text{CO}_2$  и  $p\text{O}_2$ , а также сдвиги pH крови. Возбуждение передается через синапсы на афферентные нервные волокна, по которым импульсы поступают в центры, регулирующие деятельность сердца и сосудов. Афферентные волокна от каротидного тельца проходят в составе блуждающего и синусного нервов (*Херинга*).

## ГЛАВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ТИПЫ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

### Гладкомышечная клетка

Просвет кровеносных сосудов уменьшается при сокращении ГМК средней оболочки или увеличивается при их расслаблении, что изменяет кровоснабжение органов и величину АД.

ГМК сосудов имеют отростки, образующие с соседними ГМК многочисленные щелевые контакты. Такие клетки электрически сопряжены, через щелевые контакты возбуждение (ионный ток) передается от клетки к клетке. Это обстоятельство важно, т.к. в контакте с двигательными терминалями находятся только ГМК, расположенные в наружных слоях *t. media*. ГМК стенки сосудов (в особенности артериол) имеют рецепторы к разным гуморальным факторам.

### Вазоконстрикторы и вазодилататоры

Эффект вазоконстрикции реализуется при взаимодействии агонистов с  $\alpha$ -адренорецепторами, рецепторами серотонина, ангиотензина II, вазопрессина, тромбоксана. Стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов приводит к сокращению ГМК сосудов. Норалренилин — по преимуществу агонист  $\alpha$ -адренорецепторов. Адренилин — агонист  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Если сосуд имеет ГМК с преобладанием  $\alpha$ -адренорецепторов, то адренилин вызывает сужение просвета таких сосудов.

**Вазодилататоры.** Если в ГМК преобладают  $\beta$ -адренорецепторы, то адренилин вызывает расширение просвета сосуда. Агонисты, вызывающие в большинстве случаев расслабление ГМК: атриопептин, брадикинин, VIP, гистамин, относящиеся к кальцитониновому гену пептиды, простагландины, оксид азота NO.

### Двигательная вегетативная иннервация

Вегетативная нервная система регулирует величину просвета сосудов (см. рис. 3 на вклейке).

**Адренергическая иннервация** расценивается как преимущественно сосудосуживающая. Сосудосуживающие симпатические волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, скелетных мышц, почек и черной области. Плотность иннервации одноименных вен значительно меньше. Сосудосуживающий эффект реализуется при помощи норалренилина — агониста  $\alpha$ -адренорецепторов.

**Холинергическая иннервация.** Парасимпатические холинергические волокна иннервируют сосуды наружных половых органов. При половом возбуждении вследствие активации парасимпатической холинергической иннервации про-

видит выраженное расширение сосудов половых органов и увеличение в них кровотока. Холинергический сосудорасширяющий эффект прослежен также в сужении мелких артерий мягкой мозговой оболочки.

### Пролиферация

Численность популяции ГМК сосудистой стенки контролируют факторы роста и цитокины. Так, цитокины макрофагов и В-лимфоцитов (трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ИЛ1,  $\gamma$ -ИФН) сдерживают пролиферацию ГМК. Эта пролиферация имеет важное значение при атеросклерозе, когда пролиферация ГМК усиливается под действием факторов роста, вырабатываемых в сосудистой стенке тромбоцитарный фактор роста [PDGF], щелочной фактор роста фибробластов [bFGF], инсулиноподобный фактор роста I [IGF-I] и фактор некроза опухоли  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ].

### Фенотипы ГМК

Различают два варианта ГМК сосудистой стенки: сократительный и синтетический.

**Сократительный фенотип.** ГМК имеют многочисленные миофиламенты и отвечают воздействию вазоконстрикторов и вазодилаторов. Гранулярная эндоплазматическая сеть в них выражена умеренно. Подобные ГМК не способны к миграции и не вступают в митозы, т.е. нечувствительны к эффектам факторов роста.

**Синтетический фенотип.** ГМК имеют хорошо развитые гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс *Гольджи*; клетки синтезируют компоненты межклеточного вещества (коллаген, эластин, протеогликан), цитокины и факторы роста. ГМК в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки перепрограммируются с сократительного на синтетический фенотип. При атеросклерозе ГМК вырабатывают факторы роста (например, тромбоцитарный фактор роста [PDGF], щелочной фактор роста фибробластов [bFGF]), усиливающие пролиферацию соседних ГМК.

**Регуляция фенотипа ГМК.** Эндотелий вырабатывает и секретирует гепариноподобные вещества, поддерживающие сократительный фенотип ГМК. Факторы паракринной регуляции, продуцируемые эндотелиальными клетками, контролируют тонус сосудов. Среди них — производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и тромбоксаны), эндотелин-1, оксид азота NO и др. Одни из них вызывают вазодилатацию (например, простагландин, оксид азота NO), другие — вазоконстрикцию (например, эндотелин-1, ангиотензин II). Недостаточность NO вызывает повышение АД, образование атеросклеротических бляшек, избыток NO может привести к коллапсу.

### Эндотелиальная клетка

Стенка кровеносного сосуда очень тонко реагирует на изменения гемодинамики и химического состава крови. Свообразным чувствительным элементом, управляющим эти изменения, является эндотелиальная клетка, которая с одной стороны омывается кровью, а другой обращена к структурам сосудистой стенки.

**Восстановление кровотока при тромбозе.** Воздействие лигандов (АДФ и серотонин, тромбин) на эндотелиальную клетку стимулирует секрецию NO. Его мише-

ни — расположенные поблизости ГМК. В результате расслабления ГМК просвет сосуда в области тромба увеличивается, и кровоток может восстановиться. К аналогичному эффекту приводит активация других рецепторов эндотелиальной клетки: гистамина, м-холинорецепторов,  $\alpha_2$ -адренорецепторов.

**Свёртывание крови.** Эндотелиальная клетка — важный компонент процесса гемостаза. На поверхности эндотелиальных клеток может происходить активация протромбина факторами свёртывания. С другой стороны, эндотелиальная клетка проявляет антикоагуляционные свойства. Прямое участие эндотелия в свёртывании крови состоит в секреции эндотелиальными клетками некоторых плазменных факторов свёртывания (например, фактора *фон Виллебранда*). В нормальных условиях эндотелий слабо взаимодействует с форменными элементами крови, как и с факторами свёртывания крови. Эндотелиальная клетка вырабатывает простациклин  $PGI_2$ , тормозящий адгезию тромбоцитов.

**Факторы роста и цитокины.** Эндотелиальные клетки синтезируют и секретируют факторы роста и цитокины, влияющие на поведение других клеток сосудистой стенки. Этот аспект имеет важное значение в механизме развития атеросклероза, когда в ответ на патологическое воздействие со стороны тромбоцитов, макрофагов и ГМК эндотелиальные клетки вырабатывают тромбоцитарный фактор роста (PDGF), щелочной фактор роста фибробластов (bFGF), инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), ИЛ-1, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ). С другой стороны, эндотелиальные клетки являются мишенями факторов роста и цитокинов. Например, митозы эндотелиальных клеток индуцируются щелочным фактором роста фибробластов (bFGF), а пролиферацию только эндотелиальных клеток стимулирует фактор роста эндотелиальных клеток, вырабатываемый тромбоцитами. Цитокины из макрофагов и В-лимфоцитов — трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), ИЛ-1 и  $\gamma$ -ИФН — угнетают пролиферацию эндотелиальных клеток.

**Процессинг гормонов.** Эндотелий участвует в модификации циркулирующих в крови гормонов и других биологически активных веществ. Так, в эндотелии сосудов лёгких происходит конверсия ангиотензина I в ангиотензин II.

**Инактивация биологически активных веществ.** Эндотелиальные клетки метаболизируют норадреналин, серотонин, брадикинин, простагландины.

**Расщепление липопротеинов.** В эндотелиальных клетках происходит расщепление липопротеинов с образованием триглицеридов и холестерина.

**Хоминг лимфоцитов.** Венулы в паракортикальной зоне лимфатических узлов, миндалин, пейеровой бляшки подвздошной кишки, содержащих скопления лимфоцитов, имеют высокий эндотелий, экспрессирующий на своей поверхности т.н. сосудистый адрессин, узнаваемый молекулой CD44 циркулирующих в крови лимфоцитов. В этих областях лимфоциты прикрепляются к эндотелию и выходят из кровотока (хоминг).

**Барьерная функция.** Эндотелий контролирует проницаемость сосудистой стенки. Наиболее наглядно эта функция проявляется в гематоэнцефалическом и гематотимическом барьерах.

## АНГИОГЕНЕЗ

Ангиогенез — процесс образования и роста кровеносных сосудов. Он происходит как в нормальных условиях (например, в области фолликула яичника после овуляции), так и в патологических (при заживлении ран, росте опухоли, в ходе иммунных реакций; наблюдается при неоваскулярной глаукоме, ревматоидном артрите и т.д.). Для выживания клеток необходимы кислород и питательные вещества. Минимальное расстояние для эффективной диффузии газа от кровеносного сосуда (источник кислорода) до клетки составляет 100–200 мкм. В случае превышения этой величины образуются новые кровеносные сосуды. Ангиогенез вызывают низкое  $pO_2$ , снижение pH или гипогликемия, механическое повреждение в ткани вследствие пролиферации клеток, инфильтрация ткани иммунокомпетентными или поддерживающими воспалением клетками, мутации (например, активация онкогенов или делеция генов супрессоров опухоли, контролирующая образование ангиогенных факторов).

**Ангиогенные факторы** стимулируют образование кровеносных сосудов. Это факторы роста, продуцируемые опухолями, компоненты внеклеточного матрикса, ангиогенные факторы, вырабатываемые самими эндотелиальными клетками. Ангиогенез стимулируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиогенин, факторы роста фибробластов (aFGF — кислый и bFGF — щелочной), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ). Все ангиогенные факторы можно подразделить на две группы: первая — прямо действующие на эндотелиальные клетки и стимулирующие их митозы и подвижность, и вторая — факторы непрямого влияния, воздействующие на макрофаги, которые, в свою очередь, выделяют факторы роста и цитокины. К факторам второй группы относят, в частности, ангиогенин. В ответ на действие ангиогенного фактора эндотелиальные клетки начинают размножаться и менять свой фенотип. Пролиферативная активность клеток может увеличиваться в 100 раз. Эндотелиальные клетки через собственную базальную мембрану проникают в прилежащую соединительную ткань, участвуя в формировании почки капилляра. По окончании действия ангиогенного фактора фенотип эндотелиальных клеток возвращается в исходное «покойное» состояние. На более поздних стадиях ангиогенеза в ремоделировании сосуда участвует ангиопоэтин-1, с действием которого также связывают стабилизирующее влияние на сосуд.

**Торможение ангиогенеза** имеет важное значение, его можно рассматривать как потенциально эффективный метод борьбы с развитием опухолей на ранних стадиях, а также других заболеваний, связанных с ростом кровеносных сосудов (например, неоваскулярная глаукома, ревматоидный артрит). Ингибиторы ангиогенеза — факторы, тормозящие пролиферацию главных клеточных типов сосудистой стенки: ангиостатин, эндостатин, ингибиторы матриксной металлопротеиназы,  $\alpha$ -ИФН,  $\beta$ -ИФН,  $\gamma$ -ИФН, ИЛ4, ИЛ12, ИЛ18, пролактин, плазменный фактор свертывания крови IV. Естественный источник факторов, тормозящих ангиогенез, — ткани, не содержащие кровеносных сосудов (эпителий, хрящ).

**Опухоли.** Злокачественные опухоли требуют для роста интенсивного кровоснабжения и достигают заметных размеров после развития в них системы кровоснабжения. В опухолях происходит активный ангиогенез, связанный с синтезом сверхчисленной опухолевыми клетками ангиогенных факторов.

## СЕРДЦЕ

### РАЗВИТИЕ

Сердце закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития (рис. 10-4, 10-7). В мезенхиме между энтодермой и висцеральным листком спланхнотома образуются две эндокардиальные трубки, выстланные эндотелием. Эти трубки — зачаток эндокарда. Трубки растут и окружаются висцеральным листком спланхнотома. Эти участки спланхнотома утолщаются и дают начало миоэндокардиальным пластинкам. По мере смыкания кишечной трубки обе закладки сердца сближаются и срастаются. Теперь общая закладка сердца (сердечная трубка) имеет вид двухслойной трубки. Из эндокардиальной её части развивается эндокард, а из миоэндокардиальной пластинки — миокард и эпикард. Мигрирующие из нервного гребня клетки участвуют в формировании выносящих сосудов и клапанов сердца (дефекты нервного гребня — причина 10% врождённых пороков сердца, например, транспозиции аорты и лёгочного ствола).

### S-образная сердечная трубка

В течение 24–26-х суток первичная сердечная трубка быстро удлиняется и приобретает S-образную форму. Это оказывается возможным благодаря локальным изменениям формы клеток сердечной трубки. На этом этапе отчётливо выделяются следующие отделы сердца: венозный синус — камера на каудальном конце сердца, в неё впадают крупные вены. Краниальнее венозного синуса располагается расширенная часть сердечной трубки, образующая область предсердия. Из средней изогнутой части сердечной трубки развивается желудочек сердца. Желудочковая петля изгибается в каудальном направлении, что перемещает будущий желудочек, находившийся краниальнее предсердия, в дефинитивное положение. Область сужения желудочка и его перехода в артериальный ствол — конус. Между предсердием и желудочком просматривается отверстие — атриоventрикулярный (АВ) канал.

### Разделение на правое и левое сердце

Сразу же после образования предсердия и желудочка появляются признаки разделения сердца на правую и левую половины, которое протекает в течение 5-й и 6-й недель. На этом этапе формируются межжелудочковая перегородка, межпредсердная перегородка и эндокардиальные подушки. Межжелудочковая перегородка растёт из стенки первичного желудочка в направлении от вершины к предсердию. Одновременно с формированием межжелудочковой перегородки в суженной части сердечной трубки между предсердием и желудочком образуются две большие массы рыхло организованной ткани — эндокардиальные подушки. Эндокардиальные подушки, состоящие из плотной соединительной ткани, участвуют в образовании правого и левого АВ-каналов. В конце 4-й недели на краниальной стенке предсердия появляется срединная перегородка в форме полукруглой складки — первичная межпредсердная перегородка (*septum primum*). Одна дуга складки проходит по вентральной стенке предсердия, а другая — по

врсальной. Дули сливаются вблизи АВ-канала, но между ними остаётся первичное межпредсердное отверстие (*ostium primum*). Одновременно с этими изменениями венозный синус перемещается вправо и открывается в предсердие справа в межпредсердной перегородке. В этом месте формируются венозные клапаны.

### Полное разделение сердца

Полное разделение сердца происходит после развития лёгких и их сосудистой сети. Когда первичная перегородка сливается с эндокардиальными подушками АВ-клапана, первичное межпредсердное отверстие закрывается. Массовая гибель клеток в краниальной части первичной перегородки приводит к образованию множества мелких отверстий, образующих вторичное межпредсердное отверстие (*ostium secundum*); оно контролирует равномерное поступление крови в обе половины сердца. Выявление в правом предсердии между венозными клапанами и первичной межпредсердной перегородкой формирует вторичную межпредсердную перегородку (*septum secundum*). Вогнутый её край направлен вверх к месту впадения синуса, а в дальнейшем — нижней полой вены. Формируется вторичное отверстие «овальное окно», *foramen ovale*). Остатки первичной межпредсердной перегородки, закрывающие овальное отверстие в правой межпредсердной перегородке, формируют клапан, распределяющий кровь между предсердиями.

### Направление потока крови

Поскольку выходное отверстие нижней полой вены лежит вблизи овального отверстия, то кровь из нижней полой вены попадает через него в левое

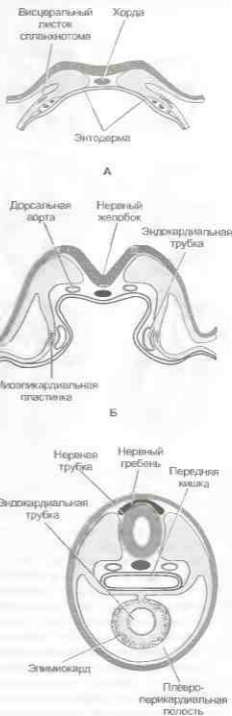
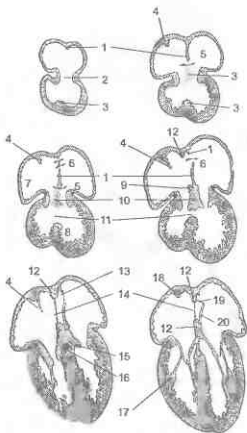


Рис 10-6. Закладка сердца. А — 17-суточный эмбрион; Б — 18-суточный эмбрион; В — эмбрион на стадии 4 соматов (21-е сутки).

В

предсердие. При сокращении левого предсердия кровь прижимает створку первичной перегородки к овальному отверстию. В результате кровь не поступает в правое предсердие в левое, а перемещается из левого предсердия в левый желу-

дочек. Первичная перегородка функционирует как односторонний клапан в овальном отверстии вторичной перегородки. Кровь поступает из нижней полой вены через овальное отверстие в левое предсердие. Кровь из нижней полой вены смешивается с кровью, поступающей в правое предсердие из верхней полой вены.



**Рис. 10-7.** Развитие сердца. 1 — первичная межпредсердная перегородка; 2 — атриоventрикулярный (АВ) канал; 3 — межжелудочковая перегородка; 4 — *septum spurium*; 5 — первичное отверстие; 6 — вторичное отверстие; 7 — правое предсердие; 8 — левый желудочек; 9 — вторичная перегородка; 10 — подушка АВ-канала; 11 — межжелудочковое отверстие; 12 — вторичная перегородка; 13 — вторичное отверстие в первичной перегородке; 14 — овальное отверстие; 15 — АВ-клапан; 16 — предсердно-желудочковый пучок; 17 — сосочковая мышца; 18 — пограничный гребень; 19 — функциональное овальное отверстие; 20 — первичная перегородка, превратившаяся в клапан овального отверстия [21].

### Кровоснабжение плода

Обогащенная кислородом кровь из плаценты с относительно низкой концентрацией  $\text{CO}_2$  по пупочной вене поступает в печень, а из печени — в нижнюю полую вену (рис. 10-8). Часть крови из пупочной вены через венозный проток, минуя печень, сразу попадает в систему нижней полой вены. В нижней полой вене кровь перемешивается. Кровь с высоким содержанием  $\text{CO}_2$  поступает в правое предсердие из верхней полой вены, которая собирает кровь из верхней части тела. Через овальное отверстие часть крови поступает из правого предсердия в левое. При сокращении предсердий клапан закрывает овальное отверстие, и кровь из левого предсердия поступает в левый желудочек и далее в аорту, т.е. в большой круг кровообращения. Из правого желудочка кровь направляется в легочный ствол, который артериальным (*боталловым*) протоком связан с аортой. Следовательно, через артериальный проток сообщаются малый и большой круги кровообращения. В ранних этапах внутриутробной жизни потребность в крови в несформированных легких еще не велика, кровь из правого желудочка поступает в бассейн легочной артерии. Поэтому уровень развития правого желудочка будет определяться уровнем развития легкого. По мере развития

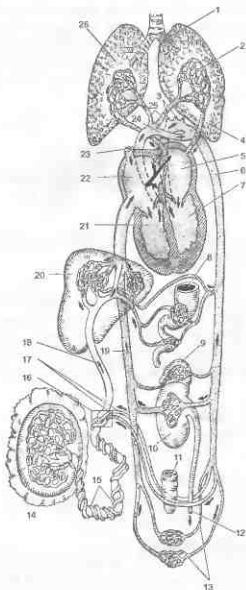


Рис 10-8. Схема кровоснабжения плода при рождении. Большая стрелка в сердце указывает ток крови из правого предсердия в левое во время диастолы. При сокращении предсердия свальное отверстие закрывается, и кровь из левого предсердия поступает в левый желудочек. 1 — бронх; 2 — лёгочные капилляры (плода не функционируют); 3 — артерии, приносящие кровь к верхней части тела; 4 — лёгочная вена; 5 — левое предсердие (смешанная кровь); 6 — дорсальная ворта; 7 — левый желудочек, откуда кровь поступает в большой круг; 8 — ЖКТ; 9 — надпочечник; 10 — почка; 11 — прямая кишка; 12 — мочеточник; 13 — артерия, приносящая кровь к нижним конечностям; 14 — плацента; 15 — пуповина; 16 — пупочное кольцо; 17 — пупочные артерии; 18 — пупочная вена; 19 — нижняя полая вена; 20 — почка; 21 — правый желудочек, из которого кровь поступает в малый и большой круги кровообращения; 22 — правое предсердие (смешанная кровь); 23 — верхняя полая вена; 24 — артериальный (боталлов) проток; 25 — лёгочная артерия; 26 — лёгкое [21].



лёгких и увеличения их объёма всё больше крови направляется к ним и поменьше проходит через артериальный проток. Артериальный проток закрывается вскоре после рождения, когда лёгкие забирают всю кровь из правого сердца. После рождения перестают функционировать и редуцируются, превращаясь в соединительнотканые тяжи, и другие сосуды (пуповины и венозный проток). Овальное отверстие закрывается также после рождения.

## СТРОЕНИЕ

Стенка сердца состоит из трёх оболочек: эндокард, миокард и эпикард.

### Эндокард

Эндокард — аналог *t. intima* сосудов — выстилает полости сердца. В желудочках он тоньше, чем в предсердиях.

### Эндотелий

Внутренняя часть эндокарда представлена плоскими полигональными эндотелиальными клетками, расположенными на базальной мембране. Клетки содержат небольшое количество митохондрий, умеренно выраженный комплекс *Golgi*, пиноцитозные пузырьки, многочисленные филаменты диаметром 10 нм. Эндотелиальные клетки эндокарда имеют рецепторы ангиотензина и  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

### Подэндотелиальный слой

Подэндотелиальный (внутренний соединительнотканый) слой представлен рыхлой соединительной тканью.

### Мышечно-эластический слой

Мышечно-эластический слой, расположенный снаружи от эндотелия, содержит ГМК, коллагеновые и эластические волокна.

### Наружный соединительнотканый слой

Наружная часть эндокарда состоит из волокнистой соединительной ткани. Здесь можно встретить островки жировой ткани, мелкие кровеносные сосуды, нервные волокна.

### Миокард

В состав мышечной оболочки сердца входят рабочие кардиомиоциты, миоциты проводящей системы, поддерживающая рыхлая волокнистая соединительная ткань, коронарные сосуды. Эндокринная функция кардиомиоцитов — синтез и секреция натрийуретических факторов, включая ангиотензин.

### Проводящая система

Атипичные кардиомиоциты (рис. 10-9) образуют синусно-предсердный узел, предсердно-желудочковый узел (АВ-узел), предсердно-желудочковый ствол (АВ-

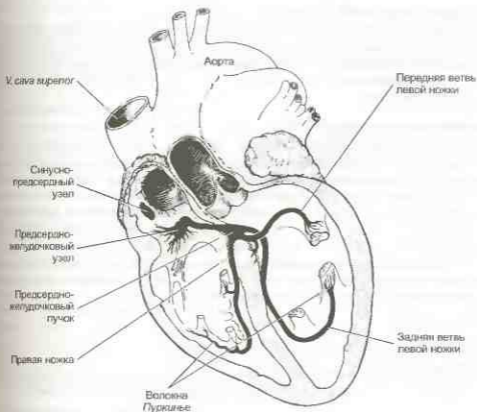


Рис 10-9. Проводящая система сердца. Импульсы генерируются в синусно-предсердном узле и передаются по стенке предсердия в АВ-узел, а затем по пучку Гиса, его правой и левой ножкам до волокон Пуркинье в стенке желудочков [39].

ствел). Клетки АВ-ствола (пучок Гиса) и ножек пучка Гиса переходят в волокна Пуркинье. Существуют и дополнительные пути. Клетки проводящей системы при помощи десмосом и щелевых контактов формируют волокна. Назначение спичечных кардиомиоцитов — автоматическая генерация импульсов и их проведение к рабочим кардиомиоцитам. Аритмии — нарушения формирования импульса возбуждения или его проведения, проявляются нарушением ритма сердечных сокращений.

**Синусно-предсердный узел** — номотопный водитель ритма, определяет автоматически сердца (главный водитель ритма), генерирует 60–90 импульсов в минуту.

**Предсердно-желудочковый узел.** При патологии синусно-предсердного узла его функция переходит к АВ-узлу (частота генерации импульсов — 40–50 в минуту).

**Предсердно-желудочковый пучок Гиса** состоит из ствола, правой и левой ножек. Левая ножка распадается на переднюю и заднюю ветви. Скорость проведения по пучку Гиса — 1–1,5 м/с (в рабочих кардиомиоцитах возбуждение распространяется со скоростью 0,5–1 м/с), частота генерации импульсов — 30–40 в минуту.

**Волокна Пуркинье.** Скорость проведения импульса по волокнам Пуркинье — 2–4 м/с, частота генерации импульсов — 20–30 в минуту.

### **Натрийуретические пептиды**

Натрийуретические пептиды — мощные гипотензивные факторы. Атриопептин и натрийуретический фактор мозга синтезируют кардиомиоциты правого предсердия, кардиомиоциты желудочков сердца у плода и в послеродовом периоде, кардиомиоциты желудочков сердца при его гипертрофии, а также некоторые нейроны ЦНС.

### **Коронарные сосуды**

Обе коронарные артерии отходят от основания аорты. Задняя стенка левого желудочка, некоторые отделы перегородки и значительная часть правого желудочка кровоснабжаются правой коронарной артерией. Остальные отделы сердца получают кровь из левой коронарной артерии. Ишемическая болезнь сердца развивается в результате локального сужения просвета крупной или среднего калибра коронарной артерии вследствие пролиферации ГМК внутренней оболочки (интима) и отложения в ней липидов. В зоне первичного повреждения эндотелия развивается атеросклеротическая бляшка. ГМК интимы пролиферируют вследствие повреждения эндотелия. В центре бляшки скапливаются окружённые ГМК клеточный детрит, кристаллы и эфиры холестерина, кальций.

### **Эпикард**

Висцеральный листок перикарда образован тонким слоем соединительной ткани срастающейся с миокардом. Свободная поверхность покрыта мезотелием.

### **Перикард**

Основу перикарда составляет соединительная ткань с многочисленными эластическими волокнами. Поверхность перикарда выстлана мезотелием.

## **РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ**

Регуляция функций сердца осуществляется вегетативной двигательной иннервацией, гуморальными факторами и автоматией сердца.

### **Иннервация**

Работу сердца контролируют сердечные центры продолговатого мозга и моста через парасимпатические и симпатические волокна, которые влияют на частоту сокращений (хронотропное действие), силу сокращений (инотропное действие) и скорость предсердно-желудочкового проведения (дромотропное действие). Холинергические и адренергические (преимущественно безмиелиновые) волокна образуют в стенке сердца несколько нервных сплетений, содержащих внутрисердечные ганглии. Скопления ганглиев в основном сосредоточены в стенке правого предсердия и в области устьев полых вен. В целом стимуляция симпатических нервов увеличивает частоту спонтанной деполяризации мембран водителей ре-

на, облегчает проведение импульса в волокнах *Пуркинье* и увеличивает частоту и силу сокращения рабочих кардиомиоцитов. Стимуляция парасимпатических нервов, наоборот, уменьшает частоту генерации импульсов пейсмекерами, снижает скорость проведения импульса в волокнах *Пуркинье* и уменьшает силу и частоту сокращения миокарда.

### Парасимпатическая иннервация

Преганглионарные парасимпатические волокна для сердца проходят в составе блуждающего нерва с обеих сторон. Волокна правого блуждающего нерва иннервируют правое предсердие и образуют густое сплетение в области синусно-предсердного узла. Волокна левого блуждающего нерва подходят преимущественно к предсердно-желудочковому узлу. Поэтому правый блуждающий нерв влияет главным образом на частоту сокращений, а левый — на предсердно-желудочковое проведение. Желудочки имеют менее выраженную парасимпатическую иннервацию. Внутрисердечные нейроны почти все холинергические (парасимпатические). На них, а также на МИФ-клетках заканчиваются терминалы холинергических аксонов блуждающего нерва. Отростки нейронов внутрисердечных ганглиев также вступают в контакт с МИФ-клетками. Под действием парасимпатических волокон сила сокращений предсердий уменьшается (отрицательный инотропный эффект), снижается частота сокращений сердца (отрицательный хронотропный эффект) и увеличивается предсердно-желудочковая задержка проведения — отрицательный дромотропный эффект (вплоть до полной преходящей предсердно-желудочковой блокады).

### Симпатическая иннервация

Преганглионарные симпатические волокна для сердца идут от боковых рогов верхних грудных сегментов спинного мозга. Постганглионарные адренергические волокна образованы аксонами нейронов ганглиев симпатической нервной цепочки (звездчатый и отчасти верхний шейный симпатические узлы). Они подходят к органу в составе нескольких сердечных нервов и равномерно распределяются по всем отделам сердца. Терминальные ветви пронизывают миокард, сопровождают коронарные сосуды и подходят к элементам проводящей системы. Миокард предсердий имеет более высокую плотность адренергических волокон. Каждый пятый кардиомиоцит желудочков снабжается адренергической терминалью, заканчивающейся на расстоянии 50 мкм от плазматической мембраны кардиомиоцита. Под действием симпатических волокон сила сокращений предсердий и желудочков увеличивается (положительный инотропный эффект), возрастает частота сокращений сердца (положительный хронотропный эффект), укорачивается интервал между сокращениями предсердий и желудочков (положительный дромотропный эффект).

### Афферентная иннервация

Чувствительные нейроны ганглиев блуждающих нервов и спинномозговых узлов ( $C_2$ — $T_6$ ) образуют свободные и инкапсулированные нервные окончания в стенке сердца. Афферентные волокна проходят в составе блуждающих и симпатических нервов.

### Гуморальная регуляция

Кардиомиоциты имеют  $\alpha_1$ -адренорецепторы,  $\beta$ -адренорецепторы, м-холинорецепторы. Активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов способствует поддержанию силы сокращения. Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов вызывают увеличение частоты и силы сокращения, м-холинорецепторов — уменьшение частоты и силы сокращения.

**Коронарные сосуды.** Симпатические влияния почти всегда приводят к увеличению коронарного кровотока.  $\alpha_1$ -Адренорецепторы и  $\beta$ -адренорецепторы неравномерно распределены по коронарному руслу.  $\alpha_1$ -Адренорецепторы присутствуют в ГМК сосудов крупного калибра, их стимуляция вызывает сужение артерий и вен сердца.  $\beta$ -Адренорецепторы чаще встречаются в мелких коронарных артериях. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов расширяет артериолы.

Иммунная система при помощи лимфоцитов и фагоцитов защищает организм от патогенов (бактерий и вирусов). Лимфоциты распознают Аг на поверхности патогенов. Фагоциты захватывают патогены и расщепляют их.

Иммунный ответ состоит из двух фаз. В первую фазу Аг активирует лимфоциты, которые его распознают. Во вторую, эффекторную, фазу эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение Аг. В ходе иммунного ответа проявляется специализация лимфоцитов.

## ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

### Антиген

Антиген (Аг) — вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации. Аг можно определить как молекулу, распознаваемую иммунокомпетентными клетками как чужеродную (не свою). Молекула Аг взаимодействует с АТ или рецептором Т-лимфоцитов. Если В-лимфоциты узнают свободную молекулу Аг, то Т-лимфоциты — фрагмент Аг на поверхности других клеток.

Экзогенные Аг подвергаются эндоцитозу и расщеплению в антигенпредставляющих клетках. Далее фрагмент Аг, содержащий антигенную детерминанту (эпитоп) в комплексе с молекулой МНС класса II, транспортируется к плазматической мембране антигенпредставляющей клетки, встраивается в неё и предъявляется CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам.

Эндогенные Аг — продукты собственных клеток организма. Чаще всего это вирусные белки, синтезируемые вирус-инфицированными клетками хозяина, и аномальные белки опухолевых клеток. Их антигенные детерминанты предъявляются CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам в комплексе с молекулой МНС класса I.

## Антитело

Антитело (АТ) — гликопротеин, относящийся к классу Ig. АТ специфически взаимодействует с комплементарным Аг. АТ существуют в миллионах разновидностей, и каждая молекула имеет уникальный участок связывания антигенной детерминанты. АТ синтезируются плазматическими клетками в ходе гуморального иммунного ответа. Ig образуют один из основных классов белков крови, составляя 20% массы белка плазмы. Гены, кодирующие синтез известных классов Ig, расположены в хромосомах 2, 14 и 22.

## Иммуноглобулины

Молекула Ig (рис. 11-1) состоит из двух лёгких цепей (L-цепи) и двух тяжёлых (H-цепи). В цепях различают переменную область (V-область) в N-концевой части и постоянную, или константную область (С-область). V-область у разных АТ варьирует. V-области L- и H-цепей образуют антигенсвязывающий центр, или Fab-фрагмент. Константная область молекулы Ig имеет Fc-фрагмент.

**Fab-фрагмент** образован переменными областями L- и H-цепей. С антигенсвязывающим центром взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) иммуногена.

**Fc-фрагмент** определяет специфичность связывания молекулы Ig с клетками-эффекторами (например, макрофагами, NK-клетками, цитотоксическими T-лимфоцитами, нейтрофилами, тучными клетками), несущими на своей поверхности рецепторы Fc-фрагмента (рис. 11-2 и 11-4). В результате этого взаимодействия активируется фагоцитоз и цитолиз, развивается дегрануляция тучных клеток.

## Классы Ig

В зависимости от структуры H-цепей выделено пять разных классов (подтипов) АТ — IgA, IgD, IgE, IgG и IgM.

**IgG** — преобладающий класс АТ, производится в больших количествах при вторичном иммунном ответе и защищает ткани от бактерий, вирусов и токси-

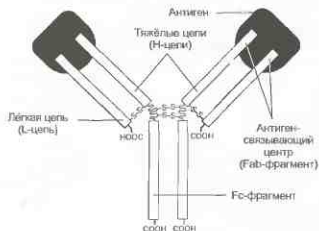


Рис. 11-1. Структура иммуноглобулина. Молекула состоит из двух идентичных тяжёлых (H) и двух идентичных лёгких (L) цепей. N-концевые области L- и H-цепей образуют два антигенсвязывающих центра. Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором в мембране различных типов клеток (макрофаг, нейтрофил, тучная клетка).

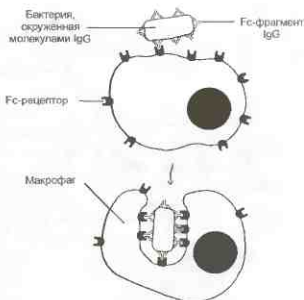


Рис. 11-2. Участие IgG в фагоцитозе. Бактерия, покрытая молекулами IgG, эффективно фагоцитируется макрофагом или нейтрофилом. Fc-фрагменты IgG связываются с Fc-рецепторами на поверхности макрофага, после чего те же молекулы IgG своими Fc-фрагментами взаимодействуют с рецепторами Fc-фрагментов, расположенными в плазматической мембране макрофага, и активируют фагоцитоз.

IgG усиливают фагоцитоз посредством опсонизации. Из всех Ig только IgG способен проходить через плацентарный барьер.

**Фагоцитоз (рис. 11-2).** IgG связываются с рецепторами Fc-фрагмента в мембране фагоцитирующих клеток, в результате чего фагоциты эффективнее поглощают и лизируют микроорганизмы.

**Плацентарный барьер.** Плазмолемма клеток трофобласта содержит рецепторы, связывающие Fc-фрагменты молекул материнских IgG. При этом связывание с рецепторами АТ сначала поглощается путём опосредованного рецепторами эндоцитоза. Далее Ig транспортируются в клетке в составе окислительных пузырьков и выводятся из клеток трофобласта, проходят через базальную мембрану трофобласта в соединительную ткань плода и попадают в капилляры плода. Переход Ig через плаценту обеспечивает передачу пассивного иммунитета от матери к плоду.

**IgM** — пентамер. пять субъединиц соединены между собой дисульфидными связями. Единственная J-цепь, связанная дисульфидными мостиками с тяжёлыми цепями, инициирует сборку пентамера. IgM — первый класс АТ, продуцируемых развивающимися В-клетками при первичном попадании Аг в организм. Большая молекула IgM легко активирует комплемент и служит как опсонин при фагоцитозе. Многие АТ против грамотрицательных бактерий относятся к IgM.

**IgA** — основной класс АТ в секретах (слюна, слёзы, молоко). Выделяется на поверхность слизистых оболочек, где и взаимодействует с Аг (рис. 11-3). Следовательно, IgA участвует в защитной функции организма, укрепляя барьер в слизистой оболочке пищеварительного тракта, дыхательных, половых и мочевыводительных путей. Молекула IgA в составе секрета — димер, содержащий одну J-цепь и дополнительную полипептидную цепь, называемую секреторным компонентом, синтезируемым эпителиальной клеткой. Этот компонент связывает IgA и транспортирует его через клетку, на поверхность которой и выделяется димер.



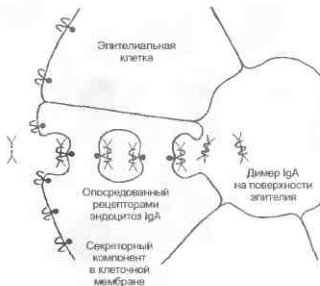


Рис. 11-3 Транспорт и секреция IgA. Молекулы IgA переносятся через эпителиальную клетку во внешнюю среду. Fc-фрагмент IgA взаимодействует со своим рецептором в мембране базальной части клетки. Образовавшийся комплекс проникает в клетку путём опосредованного рецепторами эндцитоза. IgA отделяется от рецептора и секретуется через апикальную часть эпителиальной клетки [83].

IgE специфически взаимодействует с тучными клетками и базофилами (рис. 11-4). IgE связываются с рецепторами Fc-фрагментов IgE, встроенных в клеточную мембрану базофила или тучной клетки, формируя комплекс «IgE-базофил (или тучная клетка)». При повторном попадании Аг (аллерген) связывается с IgE комплекса, что служит сигналом для экзцитоза содержимого гранул клеток (дегрануляция). IgE также защищают организм от паразитов. Синтез IgE увеличивается при паразитарных инвазиях, IgE-моноклональной миеломе.

IgD присутствует в сыворотке в крайне низких концентрациях, появляется на поверхности развивающихся В-лимфоцитов.

### Главный комплекс гистосовместимости

Синтез главных Аг гистосовместимости (молекул МНС) контролирует комплекс генов МНС. Гены МНС расположены в коротком плече хромосомы 6 и характеризуются выраженным полиморфизмом и имеют большое количество аллелей. Спектр молекул МНС уникален для каждого организма и определяет его биологическую индивидуальность.

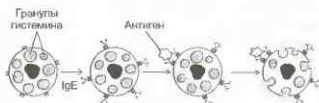


Рис. 11-4 Дегрануляция тучных клеток. На поверхности тучных клеток молекулы IgE связаны Fc-рецепторами. Аг взаимодействует с Fab-фрагментами IgE. Активированная этим сигналом тучная клетка подвергается дегрануляции [83].

## Классификация

HLA-молекулы, кодируемые генами MHC, подразделяют на два класса: молекулы MHC класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C) и молекулы MHC класса II (HLA-D, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR).

## Экспрессия

Молекулы MHC классов I и II — гликопротеины плазматической мембраны — экспрессированы на всех антигенпредставляющих клетках и являются членами иммунного ответа при отторжении трансплантата. Ag класса I представлен на поверхности практически всех клеток. Ag класса II экспрессированы преимущественно на мембране иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, моноциты, T- и B-лимфоциты. Неиммунокомпетентные соматические клетки в нормальных условиях не экспрессируют молекулу Ag класса II.

**Аномальная экспрессия MHC II.** Неиммунокомпетентные соматические клетки могут аномально экспрессировать белки MHC II. Цитокины, например фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ),  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИФН), способны индуцировать экспрессию молекулы MHC II в некоторых клеточных типах, что позволяет этим клеткам представлять Ag. Белок MHC II, экспрессируемый на поверхности клеток, запускает каскад патологических реакций при аутоиммунных заболеваниях и отсроченном воспалении. Например, экспрессия MHC II в эпителии желчных протоков наблюдается при первичном желчном циррозе, в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса — при сахарном диабете, в эпителии слизистой оболочки кишечника — при аутоиммунной затяжной диарее у детей, в *иванновских* клетках — при аллергическом неврите.

## Структура

Каждый Ag классов I и II содержит нековалентно связанные полипептидные цепи  $\alpha$  и  $\beta$ . Цепи на 90% состоят из белка и на 10% из углеводов.

## Функция

Молекулы MHC классов I и II контролируют иммунный ответ. Молекулы MHC класса II участвуют в представлении Ag T-клеткам и во взаимодействии T- и B-лимфоцитов. Молекулы MHC классов I и II распознаются поверхностными дифференцировочными Ag CD и участвуют в реакциях клеточной цитотоксичности, осуществляемой цитотоксическими T-лимфоцитами (T<sub>C</sub>).

CD8. Молекулы MHC класса I взаимодействуют с молекулой CD8, экспрессируемой на мембране предшественника T<sub>C</sub>.

CD4. Молекулы MHC класса II взаимодействуют с молекулой CD4, экспрессируемой на мембране T-хелпера (T<sub>H</sub>), что вызывает выделение лимфокинов, стимулирующих пролиферацию и созревание предшественников T<sub>C</sub>.

## Иммунокомпетентные клетки

К ним относят T- и B-лимфоциты, NK-клетки, антигенпредставляющие клетки. T-лимфоциты развиваются в тимусе из клеток-предшественниц. B-лимфоциты дифференцируются в печени плода и костном мозге взрослого организма. NK-клетки образуются из предшественников лимфоидных клеток в

костном мозге. Лимфоциты, как и другие лейкоциты, на своей поверхности экспрессируют большое количество различных молекул, по которым при помощи моноклональных АТ идентифицируют их принадлежность к конкретной клеточной популяции. Чаще всего с этой целью выявляют дифференцировочные антигены (CD), являющиеся специфическими клеточными маркерами. Среди них различают линейные клеточные маркеры, маркеры созревания и активационные маркеры. Линейные клеточные маркеры — продукты генов, которые экспрессируются только в определенных клеточных типах. Примером линейного клеточного маркера служит молекула CD3, которая присутствует только в Т-лимфоцитах. Маркер созревания, молекула CD1, экспрессируется в тимоцитах и исчезает в дальнейшем при их дифференцировке в периферические Т-лимфоциты. Рецептор ИЛ2 — молекула CD25 — пример активационного маркера, «выставляемого» на поверхности стимулированной Аг клеток. Идентификация клеточных маркеров при помощи АТ используется в проточной цитометрии для сортировки и подсчета количества клеток в исследуемых популяциях.

### Т-клетки

Т-лимфоциты узнают Аг, предварительно процессированный и представленный на поверхности антигенпредставляющих клеток (рис. 11-5). Т-лимфоциты (тимус-зависимые) ответственны за **клеточный иммунный ответ**, а так *помогают* реагировать на Аг В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. Т-клетки состоят из функциональных подтипов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>.

**Т-хелперы (T<sub>H</sub>)** — CD4<sup>+</sup> Т-клетки. При активации синтезируют и секретуют цитокины (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, γ-ИФН). В ходе иммунного ответа узнают молекулы МНС класса II.

**Цитотоксические Т-лимфоциты (T<sub>C</sub>)** — CD8<sup>+</sup> Т-клетки, уничтожают инфицированные вирусом, опухолевые и чужеродные клетки при помощи перфорина. Взаимодействуют с молекулой МНС класса I в плазматической мембране клетки-мишени.

**Т-супрессоры (T<sub>S</sub>)** — представители CD8<sup>+</sup> Т-клеток — регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность T<sub>H</sub> клеток; предотвращают развитие аутоиммунных реакций; защищают организм от нежелательных последствий иммунной реакции, от чрезмерного воспаления и аутоагрессии.

### В-лимфоциты

В-лимфоциты ответственны за **гуморальный иммунный ответ**. В мембране В-лимфоцита присутствует рецептор Аг — мономер IgM. Из красного костного мозга В-лимфоциты мигрируют в **тимус-независимые зоны** лимфоидных органов. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов не превышает десяти дней, если они не активируются Аг. Зрелые В-лимфоциты (плазматические клетки) вырабатывают Аг — Ig всех известных классов. CD19, CD20 и CD22 — основные маркеры, используемые для идентификации В-клеток.

### НК-клетки

НК-клетки составляют до 15% всех лимфоцитов крови, не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т- и В-лимфоцитов (МНС-нерестрикто-

ные киллеры), не имеют рецептора Т-лимфоцитов. NK-клетки убивают ауто-, алло- и ксеногенные опухолевые клетки, инфицированные некоторыми вирусами и бактериями (например, *Salmonella typhi*) клетки. В типичных NK-клетках экспрессируются дифференцировочные Ag CD2, CD7, CD56 и CD16 (рецептор Fc-фрагмента IgG). В плазматической мембране активированных NK-клеток находится гликопротеин CD69. NK-клетки распознают и убивают определённые опухолевые клетки и вирус-инфицированные клетки. Механизм распознавания неясен. Существует представление о трёх семействах поверхностных молекул, защищающих клетки организма от цитотоксического действия NK-клеток. Примером служит продукт гена HLA-C. Распознавание рецептором NK-клетки этой молекулы тормозит цитотоксическую активность NK-клеток и тем самым образом защищает клетку, экспрессирующую HLA-C. Модификация продукта гена HLA-C вирусами или связанными с опухолью молекулами приводит к уничтожению этой клетки NK-клеткой. NK-клетки, располагая рецептором IgG (CD16), способны также взаимодействовать с клетками, окружёнными молекулами IgG, и убивать их (феномен AT-зависимой цитотоксичности). Активированные NK-клетки выделяют  $\gamma$ -ИФН, ИЛ1, GM-CSF. При активации (например, под влиянием ИЛ2) NK-клетки приобретают способность к пролиферации. Функция NK-клеток нарушена при синдроме *Шедька-Хигаси*. Дефект NK-клеток — причина хронических инфекций.

**Цитоллиз.** В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов способность NK-клеток к цитоллизу не связана с необходимостью распознавания молекул МНС на поверхности мишени. NK-клетки уничтожают клетку-мишень не путём фагоцитоза, а (после установления с ней прямого контакта) при помощи перфорина.

**Гуморальная регуляция.** Активность NK-клеток регулируется цитокинами.  $\gamma$ -ИФН и ИЛ2 усиливают цитолитическую активность NK-клеток.

**Участие в антителозависимом клеточно-опосредованном цитоллизе.** NK-клетки, наряду с макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами, участвуют в AT-зависимом клеточно-опосредованном цитоллизе. Для этого NK-клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор Fc-фрагмента IgG (CD16). Реакция зависит от присутствия AT (Ig), узнающих клетку-мишень и связывающихся с ней. Fc-фрагмент связанных с клеткой-мишенью AT взаимодействует с рецептором Fc-фрагмента, встроенным в плазматическую мембрану NK-клетки. Природа агента, убивающего клетку-мишень в этом случае, неизвестна.

### Антигенпредставляющие клетки

Антигенпредставляющие клетки присутствуют преимущественно в коже, лимфатических узлах, селезёнке и тимусе. Это макрофаги, дендритные клетки. В-лимфоциты, фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезёнки, клетки *Лангерханса*, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, процессируют и представляют Ag (эпитоп) на своей поверхности другим иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают ИЛ1 и другие цитокины, секретируют простагландин  $E_2$  ( $PGE_2$ ), угнетающий иммунный ответ.  $\gamma$ -ИФН усиливает фагоцитарную и цитолитическую активность макрофагов.

**Дендритные клетки** происходят из костного мозга и образуют популяцию долгоживущих клеток, которые запускают и модулируют иммунный ответ. В костном мозге их предшественники образуют субпопуляцию CD34<sup>+</sup>-клеток, которые способны дифференцироваться в клетки *Лангерханса* для эпителия и дендритные клетки для внутренней среды. Незрелые и неделящиеся предшественники дендритных клеток заселяют многие ткани и органы. Дифференцировку дендритных клеток поддерживают GM-CSF и ИЛ3. Дендритные клетки имеют звездчатую форму и в состоянии покоя несут на поверхности относительно небольшое количество молекул МНС. В отличие от клеток *Лангерханса* интерстициальные дендритные клетки способны стимулировать синтез ИФВ-лимфоцитами. Все дендритные клетки могут вначале поступать в тимус-зависимую зону периферических лимфоидных органов, где созревают в так называемые *интердигитирующие* клетки.

### Взаимодействие клеток при иммунном ответе

Иммунный ответ возможен в результате активации клонов лимфоцитов и состоит из двух фаз. В первой фазе Аг активирует те лимфоциты, которые его распознают. Во второй (эффektorной) фазе эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение Аг.

#### Гуморальный иммунный ответ

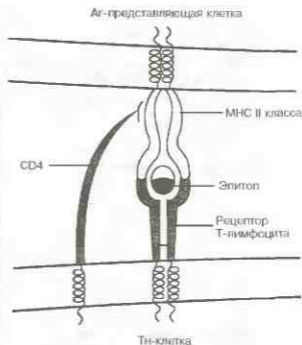
В гуморальном иммунном ответе участвуют макрофаги (антигенпредставляющие клетки), Т-хелперы и В-лимфоциты.

Макрофаг поглощает вторгшийся в организм Аг и подвергает его процессу — расщеплению на фрагменты. Фрагменты Аг выставляются на поверхности клетки вместе с молекулой МНС. Комплекс «Аг—молекула МНС класса II» предъявляется Т-хелперу (рис. 11-5).

Т-хелпер распознаёт комплекс «Аг—молекула МНС класса II» на поверхности антигенпредставляющей клетки (рис. 11-6). Для активации Т-хелпера специфическое узнавание Т-хелпером фрагмента Аг на поверхности антигенпредставляющей клетки оказывается недостаточным. Активацию Т-хелпера обеспечивает взаимодействие молекулы В7 на поверхности антигенпредставляющей клетки с молекулой CD28 на поверхности Т-хелпера. Узнавание Т-хелпером нужных молекул на поверхности антигенпредставляющей клетки стимулирует секрецию ИЛ1 (рис. 11-6). Активированный ИЛ1 Т-хелпер синтезирует ИЛ2 и регуляторы ИЛ2, через которые агонист стимулирует пролиферацию Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В случае Т-хелпера речь идёт об аутокринной стимуляции, когда клетка реагирует на тот агент, который сама же синтезирует и секретирует. Таким образом, после взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой Т-хелпер приобретает способность отвечать на действие ИЛ2 всплеском пролиферации. Биологический смысл этого процесса состоит в накоплении такого количества Т-хелперов, которое обеспечит образование в лимфоидных органах необходимого количества плазматических клеток, способных вырабатывать АТ против данного Аг.

**В-лимфоцит.** Активация В-лимфоцита (рис. 11-6) предполагает прямое взаимодействие Аг с Ig на поверхности В-клетки. В этом случае сам В-лимфоцит

рис 11-5 Распознавание антигена эмитером Т-лимфоцита. При помощи рецептора Т-лимфоцита Т-клетка распознает Аг, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае  $T_H$ -клетки в процессе участвует её молекула — CD4, которая свободным концом связывается с молекулой МНС. Распознаваемый Т-клеткой Аг имеет два участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия, но с участием молекулы CD8, характерен для процесса распознавания Аг Т-клеткой  $T_C$  (рис. 11-5).

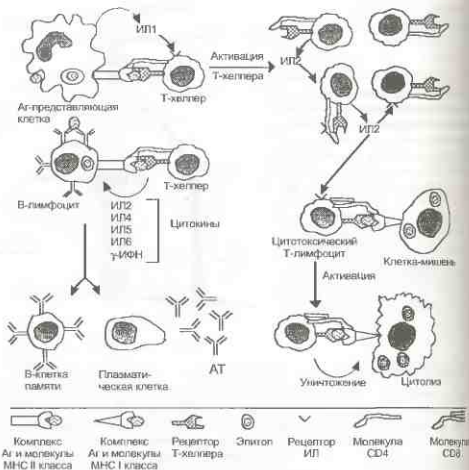


процессу Аг и представляет его фрагмент в связи с молекулой МНС II на своей поверхности. Этот комплекс распознаёт Т-хелпер, отобранный при помощи того же Аг, который участвовал в отборе данного В-лимфоцита. В активации В-клетки участвуют две пары молекул: с одной стороны специфическое взаимодействие Аг с рецептором (IgM) на поверхности В-лимфоцита, а с другой стороны молекула CD40 на поверхности В-клетки взаимодействует с молекулой CD40L на поверхности Т-хелпера, активирующего В-клетку. Узнавание рецептором Т-хелпера комплекса «Аг—молекула МНС класса II» на поверхности В-лимфоцита приводит к секреции из Т-хелпера ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5 и ИФН, под действием которых В-клетка активируется и пролиферирует, образуя клон. Активированный В-лимфоцит дифференцируется в плазматическую клетку; увеличивается количество рибосом, гранулярная эндоплазматическая сеть и комплексе Гольджи становятся более выраженными.

Плазматическая клетка (см. рис. 6-25) синтезирует Ig. ИЛ6, выделяемый активированными Т-хелперами, стимулирует секрецию Ig. Часть зрелых В-лимфоцитов после Аг-зависимой дифференцировки циркулирует в организме как клетки памяти.

### Клеточный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ характеризуется пролиферацией коммитированных иммунокомпетентных клеток, реагирующих с Аг в комплексе с молекулой МНС класса I на поверхности чужеродных клеток или эндогенными Аг в комплексе с молекулой МНС класса I на поверхности собственных вирусинфицированных и опухолевых клеток. В клеточном иммунном ответе участвует цитотоксический Т-лимфоцит.



**Рис. 11-6.** Взаимодействие клеток при иммунном ответе. Рецептор Т-хелпера распознаёт антигенную детерминанту (эпитоп) вместе с молекулой МНС класса II, выставленную на поверхности антигенпредставляющей клетки. В молекулярном взаимодействии участвует дифференцировочный Ag Т-хелпера CD4. В результате подобного взаимодействия антигенпредставляющая клетка секретирует ИЛ1, стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию ИЛ2, а также синтез и встраивание в плазматическую мембрану того же Т-хелпера рецепторов ИЛ2. ИЛ2 стимулирует пролиферацию Т-хелперов и активирует цитотоксические Т-лимфоциты. Отбор В-лимфоцитов производится при взаимодействии Ag с Fab-фрагментами IgM на поверхности этих клеток. Эпитоп этого Ag в комплексе с молекулой МНС класса II узнаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие АТ против данного Ag. Рецептор цитотоксического Т-лимфоцита связывается с антигенной детерминантой в комплексе с молекулой МНС класса I на поверхности вирус-инфицированной или опухолевой клетки. В молекулярном взаимодействии участвует дифференцировочный Ag цитотоксического Т-лимфоцита CD8. После связывания молекул взаимодействующих клеток цитотоксический Т-лимфоцит уничтожает клетку-мишень [45].

Реакция клеточно-опосредованного цитолиза. Эффекторными клетками при помощи своих рецепторов узнают клетку-мишень и уничтожают её. За клеточно-опосредованный цитолиз отвечают не только Т-лимфоциты, но и другие субпопуляции лимфоидных клеток и в некоторых случаях миелоидные клетки. В процессе узнавания участвуют различные молекулы, выставленные на поверхности взаимодействующих клеточных партнеров:

- специфические Аг, например, вирусные пептиды на поверхности инфицированных клеток, в комплексе с молекулой МНС распознаются рецепторами цитотоксических Т-клеток, преимущественно CD8<sup>+</sup>- и некоторыми субпопуляциями CD4<sup>+</sup>-клеток;
- антигенные детерминанты опухолевых клеток распознаются НК-клетками без участия молекулы МНС класса I;
- связанные с Аг АТ на поверхности клеток-мишеней, распознаются рецепторами Fc-фрагментов НК-клеток (феномен АТ-зависимой цитотоксичности).

**Цитотоксический Т-лимфоцит (T<sub>C</sub>).** Предъявленный на поверхности клетки-мишени Аг в комплексе с молекулой МНС класса I связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита (рис. 11-6). В этом процессе участвует молекула CD8 клеточной мембраны T<sub>C</sub>. Секретируемый Т-хелперами ИЛ2 стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов.

**Уничтожение клетки-мишени.** Цитотоксический Т-лимфоцит распознаёт клетку-мишень и прикрепляется к ней. В цитоплазме активированного цитотоксического Т-лимфоцита присутствуют мелкие тёмные органеллы, напоминающие запасочные гранулы секреторных клеток. Гранулы концентрируются в той части Т-киллера, которая расположена ближе к месту контакта с клеткой-мишенью. Параллельно происходит переориентация цитоскелета и смещение в эту область комплекса *Гольджи*, в котором и формируются гранулы. В них содержится цитолитический белок **перфорин**. Выделяемые Т-киллером молекулы перфорина полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии Ca<sup>2+</sup>. Сформированные в плазматической мембране клетки-мишени перфоринные поры пропускают воду и соли, но не молекулы белка. Если полимеризация перфорина произойдет во внеклеточном пространстве или в крови, где в избытке имеется кальций, то полимер не сможет проникнуть в мембрану и убить клетку. Специфическое действие Т-киллера проявляется только как результат тесного контакта между ним и клеткой-мишенью, который достигается за счёт взаимодействия Аг на поверхности жертвы с рецепторами Т-киллера. Сам Т-киллер защищён от цитотоксического действия перфорина. Механизм самозащиты неизвестен.

## ОРГАНЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Различают центральные (первичные) и периферические (вторичные) органы иммунной защиты. Центральные лимфоидные органы (костный мозг, тимус) — главное место лимфопоэза. Здесь лимфоциты дифференцируются из клеток-предшественниц, размножаются и созревают. Т-клетки созревают в тимусе, а В-лимфоциты — в печени плода и костном мозге взрослого организма. В ходе дифференровки в центральных органах лимфоциты начинают экспрессиро-



вать рецепторы, которые в дальнейшем могут связываться с Аг. В центральных органах отбираются и выживают те лимфоциты, которые толерантны (невосприимчивы) к собственным Аг. К периферическим (вторичным) лимфоидным органам относят селезёнку, лимфатические узлы, лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой (лимфатические фолликулы, миндалины). В периферических лимфоидных органах лимфоциты взаимодействуют между собой, со вспомогательными клетками и с Аг. Здесь макрофаги, антигенпредставляющие клетки и зрелые Т- и В-лимфоциты участвуют в иммунном ответе, образуются эффекторные клетки и клетки памяти. Иммунные реакции с участием циркулирующих в крови Аг протекают в селезёнке. Клетки лимфатических узлов реагируют с Аг, циркулирующим в лимфе. Лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой, реагирует на Аг, проникающий в нее из внешней среды.

## ТИМУС

В тимусе (вилочковой, зубной железе) происходит Аг-независимая дифференцировка Т-лимфоцитов. Лимфоциты тимуса называют тимоидами. Тимус — двудольчатый орган, расположенный в грудной полости над сердцем и магистральными кровеносными сосудами. Каждая доля состоит из долек, которые разграничены соединительнотканнными трабекулами (см. рис. 38 на вклейке). Тимус подвергается возрастной инволюции. Атрофия начинается в пубертатном периоде и продолжается в течение всей жизни. Вначале инволюция проследивается в корковом слое дольки, который может полностью исчезать. Атрофия коркового слоя зависит от чувствительности корковых тимоицитов к стероидным гормонам. Все процессы, приводящие к резкому увеличению уровня стероидов в организме (беременность, стресс), ускоряют атрофию тимуса. Образование Т-клеток в тимусе продолжается во взрослом организме, но с меньшей интенсивностью.

## Дифференцировка тимоцитов

Клетка-предшественница Т-лимфоцитов поступает в тимус из костного мозга в плодном периоде. Она может экспрессировать на своей поверхности дифференцировочный Аг CD7. Далее она синтезирует цитоплазматическую форму молекулы CD3, а позже выставляет на поверхности CD1 и CD2.

Протимоциты имеют фенотип CD7<sup>+</sup>CD1<sup>+</sup>CD2<sup>+</sup>cCD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>. Молекула CD1 исчезает, когда клетка становится зрелой, а цитоплазматическая форма CD3 (сCD3) переходит в мембранную.

Тимоциты. По мере сборки α- и β-цепей рецептора Т-лимфоцита протимоциты начинают экспрессировать маркёры CD4 и CD8, давая начало большому числу тимоцитов с фенотипом CD1<sup>+</sup>CD2<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>. Эти клетки способны дифференцироваться в двух направлениях: в клетки CD1<sup>+</sup>CD2<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> и в клетки CD1<sup>+</sup>CD2<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> при наличии у обоих подтипов мембранного маркёра CD3 и αβ-рецептора Т-лимфоцита. Этим клеткам разрешено покидать тимус, они появляются в периферической крови и лимфоидных органах. В нормальных условиях выселившиеся из тимуса Т-лимфоциты экспрессируют либо CD4, либо CD8, а клетки фенотипа CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> отсутствуют.

## Генез

Тимус относят к железам бранхиогенной группы. В конце 1-го месяца внутриутробного развития из материала 3-го и 4-го глоточных карманов появляется парная закладка. Она растёт в каудально-вентральном направлении, сохраняя контакт с глоткой. В дальнейшем зачаток железы отделяется от стенки полости и смещается каудально и медиально с последующим слиянием по срединной линии. Большинство эпителиальных клеток тимуса происходит из эпителиальных (энтодермальных) стволовых клеток. Однако многие данные свидетельствуют о двойном происхождении эпителиальных клеток тимуса (из энтодермы и эктодермы). На 7–8-й неделе в зачатке тимуса появляются лимфоидные клетки, мигрирующие из костного мозга.

## Строение

Капсула и отходящие от неё септы построены из плотной волокнистой соединительной ткани. Объём органа заполнен эпителиальным каркасом, в котором располагаются тимоциты. Эпителиальные (эпителиоретикулярные) клетки в дольке тимуса образуют сеть и участвуют в дифференцировке тимоцитов. В дольке зрелого тимуса различают корковый и мозговой слои. Интердигитирующие дендритные клетки и макрофаги присутствуют в дольке, их особенно много на границе коркового и мозгового слоя.

### Корковый слой

Субкапсулярный корковый слой содержит делящиеся клетки — лимфобласты клеток-предшественницы Т-лимфоцитов, ранние протимоциты). Они взаимодействуют с эпителиальными клетками (рис. 11-7). Большинство Т-лимфоцитов погибает в корковом слое. Функционально важна внутренняя часть коркового слоя. В корковом слое присутствует гематотимический барьер.

Внутренняя часть содержит потомки лимфобластов, в большинстве своём делящиеся малые тимоциты и эпителиальные клетки. Многие малые лимфоциты во внутреннем корковом слое взаимодействуют с эпителиальными клетками. По мере созревания протимоциты утрачивают дифференцировочный Ag CD1, но приобретают CD3, CD4 и CD8. Дальнейшая их дифференцировка протекает в мозговой части дольки тимуса.

Эпителиальные клетки имеют крупное округлое ядро. Характерная особенность — наличие длинных отростков, содержащих пучки тонофиламентов. Отростки соединяются между собой при помощи десмосом. В цитоплазме присутствуют гранулы, содержащие тимозины и тимопоэтин. Эпителиальные клетки экспрессируют чрезвычайно большое количество молекул МНС класса II.

Гематотимический барьер делает корковую часть недоступной для Ag из внутренней среды организма и защищает от их действия созревающие здесь Т-лимфоциты. Барьер образуют эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки со своей базальной мембраной.

### Мозговой слой

Тимоциты из коркового слоя поступают в мозговой слой и дифференцируются CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоциты. Зрелые Т-клетки выходят из мозгового слоя по венам

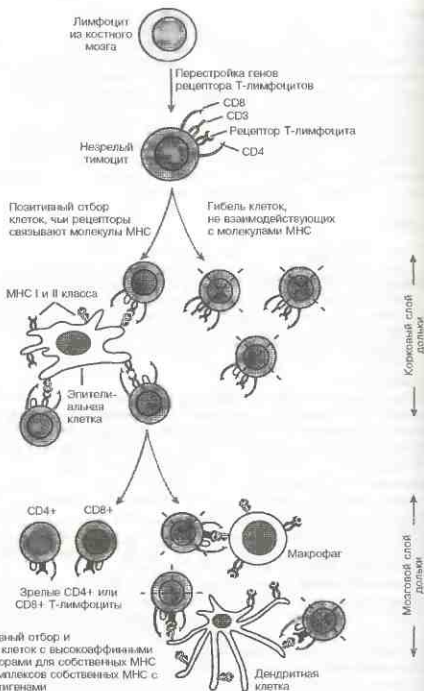


Рис. 11-7. Отбор тимоцитов. Выживающие в ходе отбора тимоциты превращаются в зрелые Т-клетки. В процесс отбора вовлечены клетки тимуса — эпителиальные, дендритные и макрофаги. Отобранные в тимусе зрелые Т-лимфоциты не реагируют на собственные молекулы МНС и толерантны к собственным Аг. Важной сигнальной молекулой, участвующей в процессах созревания и дифференцировки клеток, является рецептор Т-лимфоцитов [67].

выносящим лимфатическим сосудам. Только 3–5% клеток, продуцируемых в тимусе, покидает этот орган. Остальные клетки погибают. В мозговом слое присутствуют макрофаги, уничтожающие погибшие или обречённые на гибель тимоциты. Дегенерирующие эпителиальные клетки мозгового слоя, богатые высокомолекулярным цитokerатином, образуют слоистые эпителиальные **тельца Бассона**. Зрелые тимоциты мозгового слоя экспрессируют молекулу CD44, которая связывается с гиалуроновой кислотой и другими компонентами соединительнотканного матрикса, отсутствует в тимоцитах коркового слоя, оседлых клеток и характерна для мигрирующих клеток.

### Функция

В вилочковой железе элиминируются лимфоциты, способные узнавать Ag чуждого организма. В тимусе вырабатываются также гуморальные факторы иммунной системы.

**Селекция лимфоцитов.** Молекулы рецепторов в клеточной мембране тимоцита взаимодействуют с комплексом «МНС—аутоантиген» в мембране эпителиальной клетки. Клоны тех тимоцитов, рецепторы которых узнают комплекс «МНС—аутоантиген», уничтожаются. Таким образом, нормально функционирующая иммунная система удаляет в вилочковой железе лимфоциты, запрограммированные активироваться Ag собственного организма.

**Гуморальная функция.** В тимусе синтезируются пептидные гормоны тимозина и тимопозтин. Тимозины способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов и появлению специфических рецепторов в их клеточной мембране, стимулируют выработку многих лимфокинов, в т.ч. ИЛ2, стимулируют продукцию Ig. Тимопозтин — стимулятор дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов, влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов, но не на их иммунологический *репертуар*.

### ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Сеть лимфатических узлов фильтрует Ag из интерстициальной жидкости и лимфы. Лимфатические узлы появляются в конце 2-го—начале 3-го месяцев внутриутробного развития, расположены преимущественно в области разветвления лимфатических сосудов и всегда присутствуют в таких анатомических областях как шея, подмышечная впадина, паховая область, средостение, брюшная полость. Лимфатический узел (рис. 11-8, см. также рис. 39 на вклейке) имеет округлую или почковидную форму размером 2–10 мм, снаружи покрыт соединительнотканной капсулой, от которой отходят трабекулы. Лимфа поступает в узел через несколько приносящих лимфатических сосудов. Через ворота (*hilus*) узла проходят кровеносные и выносящий лимфатический сосуды. В лимфатическом узле различают корковую и мозговую части, а также синусы. На границе между корковой и мозговой частями расположена *тимусозависимая* паракортикальная зона. В лимфатическом узле Т-лимфоциты взаимодействуют с В-лимфоцитами и фолликулярными строматными клетками. Из паренхимы лимфатического узла лимфоциты поступают в выносящий лим-



Рис 11-8. Лимфатический узел разделен на корковую и мозговую части. В корковой части расположены лимфатические фолликулы, от которых в мозговую часть отходят мозговые тяжи. Тимусзависимая паракортикальная зона заштрихована [60].

фатический сосуд. В лимфатическом узле происходит созревание В- и Т-клеток, в результате которого В-лимфоциты приобретают способность продуцировать АТ, Т-хелперы — поддерживать цитокинами взаимодействие иммунокомпетентных клеток, а цитотоксические Т-лимфоциты — уничтожать инфицированные клетки.

### Корковая часть

Корковая часть — В-клеточная зона. По периферии лимфатического узла в корковой его части, расположены многочисленные лимфатические фолликулы и корковые синусонды.

### Лимфатические фолликулы

В их ретикулярной строме располагаются В-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги. В центральной части активированного фолликула присутствует светлая зона — центр размножения (зародышевый центр), — окруженная мантией из лимфоцитов. Присутствующие здесь В-клетки в большом количестве содержат IgM и IgD. Активированные фолликулы с зародышевыми центрами имеют два типа дендритных клеток: фолликулярные отростчатые клетки, которые представляют нативный Ag В-лимфоцитам, и CD11c<sup>+</sup>-клетки, процессирующие Ag и представляющие его фрагмент Т-хелперам. Обычно в центре размножения В-клетки представляют Ag Т-лимфоцитам, но здесь дендритные клетки являются более мощными антигенпредставляющими клетками, чем В-лимфоциты; кроме того, дендритные клетки могут поддерживать взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в центре размножения.

В зародышевом центре В-лимфоциты постоянно вступают в апоптоз. Если В-лимфоцит встречается со своим Ag и в пределах светлой зоны зародышевого центра взаимодействует с активированным Т-лимфоцитом (молекула CD40 В-лимфоцита с молекулой CD40L Т-лимфоцита), пришедшим сюда

тимусзависимых зон вторичных лимфоидных органов, то апоптоз этого В-лимфоцита временно откладывается, и клетка начинает активно пролиферировать со скоростью, удваивающей здесь количество В-лимфоцитов каждые 6 часов. Проллиферирующие В-клетки смешают неактивированные В-лимфоциты на периферию и в совокупности образуют темную зону. Часть пролиферирующих В-клеток дифференцируется в плазматические клетки.

### Мозговая часть

Центральная часть узла содержит мозговые тяжи и синусоиды. Мозговые тяжи образованы скоплением Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, многочисленных макрофагов. Большинство клеток в тяжах — мигранты из корковой части.

### Тимусзависимая зона

Тимусзависимая зона — паракортикальная зона лимфатического узла (рис 11-9). В тимусзависимой зоне большинство клеток готово к реакции с Аг. Т-лимфоциты располагаются преимущественно в этой зоне, откуда они мигрируют в мозговые синусы и поступают в выносящий лимфатический сосуд. Эта зона содержит многочисленные антигенпредставляющие (дендритные) клетки, экспрессирующие на своей поверхности большое количество молекул МНС класса II. В этой же зоне присутствуют посткапиллярные вены с кубическими (высокими) эндотелиальными клетками, где происходит вход лимфоцитов — именно здесь из циркуляции в лимфатический узел поступают В- и Т-лимфоциты. Через стенку этих венул в лимфатический узел и Тс поступает до 10 000 лимфоцитов. Вены с кубическим эндотелием — характерная морфологическая особенность всех вторичных лимфоидных органов, кроме селезенки.



Рис 11-9. Распределение Т- и В-лимфоцитов в лимфатическом узле. Тимусзависимая зона — светлая. Тимуснезависимая зона заштрихована. Т-лимфоциты поступают в паранодулу узла из посткапиллярных венул и вступают в контакт с фолликулярными строччатыми клетками и В-лимфоцитами [60].

В паракортикальной зоне активируются цитотоксические Т-лимфоциты. Они распознают Аг на поверхности инфицированных вирусом макрофагов или дендритных клеток и служат мишенями воздействия цитокинов из активированных  $T_H$ -клеток. Будучи активированными, цитотоксические Т-лимфоциты пролиферируют и рециркулируют, часть из них вновь поступает во вторичные лимфоидные органы с последующей возможной активацией, а другая часть выходит из крови в ткань для уничтожения инфицированных вирусом клеток.

## Синусы

Под капсулой расположен **краевой синус**, куда поступает лимфа из приносящих лимфатических сосудов. Краевой синус через **промежуточные синусы** переходит в **синусы мозгового вещества**, а из них лимфа по выносящему лимфатическому сосуду в области ворот выходит из органа.

## СЕЛЕЗЁНКА

Селезёнка (см. рис. 40 на вклейке) закладывается на 5-й неделе внутриутробного развития, снаружи покрыта соединительнотканной капсулой, содержащей ГМК и большое количество эластина. От капсулы отходят trabeculae. В паренхиме органа различают белую и красную пульпу. В отличие от всех других вторичных лимфоидных органов селезёнка не содержит венул с высоким эндотелием и не имеет приносящих лимфатических сосудов, поэтому А попадает в орган только через кровь. Следовательно, селезёнка является фильтром для патогенов, циркулирующих в крови.

### Красная пульпа

Красная пульпа представлена синусами и тяжами клеток, содержащими макрофаги, эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, лимфоциты и многочисленные плазматические клетки. В ретикулярной строме красной пульпы преобладают эритроциты и присутствуют многочисленные макрофаги, уничтожающие отжившие эритроциты.

### Белая пульпа

Белая пульпа — совокупность лимфоидной ткани селезёнки, представленная скоплениями Т-лимфоцитов вокруг артерий, выходящих из trabeculae, и артериол (тимусзависимая зона). Лимфатические фолликулы — тимуснезависимая зона. После взаимодействия в тимусзависимой зоне с антигенпредставляющими клетками Т-лимфоциты перемещаются в лимфатические фолликулы, где активируют В-лимфоциты.

## Лимфатический фолликул

### Центр размножения

В центральной части фолликулов (центр размножения, или реактивный центр) присутствуют макрофаги, фолликулярные строматические клетки и В-лимфоциты. Скопления В-лимфоцитов расположены и по периферии фолликула.



Рис 11-10. Тимусзависимая и тимуснезависимая зоны селезенки. Скопление Т-лимфоцитов (зеленые клетки) вокруг артерий, вышедших из трабекул, образует тимусзависимую зону. Лимфатический фолликул и окружающая его лимфоидная ткань белой пульпы — тимуснезависимая зона. Здесь присутствуют В-лимфоциты (темные клетки), макрофаги и фолликулярные отростчатые клетки [60].

### Краевая зона

Краевая зона (рис. 11-10) — граница между фолликулом и красной пульпой. Здесь присутствуют многочисленные активно фагоцитирующие макрофаги, антигенпредставляющие клетки, медленно рециркулирующие В-лимфоциты и NK-клетки. Во внутренней части краевой зоны расположены синусы, куда поступает кровь из артериальных сосудов фолликула. В краевой зоне кровь вступает в контакт с паренхимой органа. Здесь из кровеносного русла в пульпу выходят Т- и В-лимфоциты, распределяющиеся по специфическим для каждого клеточного типа зонам селезенки.

### Кровообращение

Артерии, входящие в ворота органа (рис. 11-10–11-12), разветвляются на более мелкие трабекулярные артерии. Они покидают трабекулы и входят в пульпу (пульпарные артерии).

### Центральные артерии

От пульпарных артерий в фолликулы отходят артериолы (традиционно называемые *центральными* артериями), разветвляющиеся на капилляры в составе фолликулов белой пульпы. Тимусзависимая зона — муфты из Т-лимфоцитов, окружающие эти ветви пульпарных артерий.

### Кисточковые артериолы

*Центральные* артерии выходят из фолликула в красную пульпу и делятся на расходящиеся ветви — *кисточковые* артериолы, входящие в состав эллипсоидов. Эллипсоиды содержат скопления макрофагов, окружающих сосуды. В пределах эллипсоидов артериолы переходят в капилляры. По теории незамкнутой



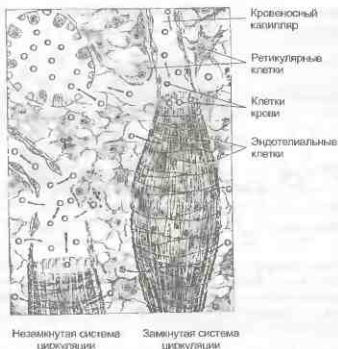


Рис. 11-11. Синусоиды в красной пульпе селезенки. По теории незамкнутой циркуляции (слева) кровь из капилляров поступает в красную пульпу, а затем — в синусоиды. По теории замкнутой циркуляции (справа) капилляры открываются прямо в синусоиды [39]



Рис. 11-12. Кровоток в селезенке. Трабекулярные артерии → пульпарные артерии → артериолы и капилляры фолликула → синусы краевой зоны → выход Т- и В-лимфоцитов из сосудистого русла. Артериолы фолликула → нитевидные артериолы красной пульпы → капилляры-синусоиды [39].

проталкивает кровь из капилляров поступает в ретикулярную ткань красной пульпы, а затем — в синусоиды. По теории замкнутой циркуляции капилляры открываются прямо в синусоиды.

### Синусоиды

Ретикулярная строма красной пульпы пронизана синусоидами диаметром в 40 мкм. Эндотелиальные клетки синусоидов расположены продольно и выстилают просвет сосудов. Между эндотелиальными клетками имеются щели, через которые проходят форменные элементы крови.

### Венозный отток

Кровь из синусоидов поступает в пульпарные вены, далее в трабекулярные вены к воротам органа.

### Функции

#### Удаление бактерий из кровотока

Продукция Ig, в том числе опсонизирующих АТ, необходимых для быстрого и эффективного удаления бактерий из кровотока. Печень участвует в удалении из кровотока хорошо опсонизированных бактерий, а селезенка — плохо опсонизированных. После спленэктомии наблюдают снижение уровня растворимых АТ.

Селезенка — место образования гуморальных факторов, влияющих на систему мононуклеарных фагоцитов.

**Тафтсин** — тетрапептид, стимулирующий активность фагоцитов. У лиц без селезенки циркулирующего в крови тафтсина мало, отсюда и снижение резистентности к инфекциям.

**Спленин** — функциональный аналог тимопоэтина.

Фагоцитоз повреждённых и старых эритроцитов и тромбоцитов. Закончившие жизненный цикл эритроциты и тромбоциты распознаются и фагоцитируются макрофагами. Этот процесс протекает в красной пульпе.

Селезенка — депо эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов.

### ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ

Слизистая оболочка ЖКТ, воздухоносных и мочевыделительных путей содержит значительное количество ретикулиновых волокон, одного из элементов поддерживающего каркаса органов кроветворения. Здесь, как правило, залегают лимфоциты, зачастую формирующие лимфатические фолликулы. Типичным примером лимфоидной ткани в слизистой оболочке являются пейеровы бляшки. В них присутствуют веноулы с высоким эндотелием, через просвет которых в бляшку поступают лимфоциты. Бляшка имеет выносящие, но (в отличие от лимфатического узла) не имеет приносящих лимфатических сосудов. Аг из просвета кишки «подаётся» в бляшку при помощи М-клеток, одной из разновидностей антигенпредставляющих клеток.

Пищеварительный тракт — мышечная трубка, выстланная слизистой оболочкой; в стенке трубки и вне её присутствуют железы, выводные протоки которых открываются в просвет трубки; желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) имеет собственный нервный аппарат (энтеральная нервная система) и собственную систему эндокринных клеток; просвет трубки — внешняя среда.

### ИСТОЧНИКИ И РАЗВИТИЕ

#### ТКАНЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ

**Энтодерма.** На ранних стадиях (4-недельный эмбрион) зачаток пищеварительного тракта имеет вид энтодермальной трубки (первичная кишка), замкнутой на обоих концах. В средней части первичная кишка сообщается при помощи желточного стебелька с желточным мешком. В переднем конце формируется жаберный аппарат.

**Эктодерма.** Направленные к слепым концам первичной кишки впячивания эктодермы образуют ротовую и анальную бухты.

**Ротовая бухта** (стомодеум, рис. 12-1) отделена от переднего конца первичной кишки ротовой (стомодеальной) пластинкой.

**Анальная бухта** (проктодеум) отделена от задней кишки клоакальной мембраной.

**Мезенхима.** В состав стенки пищеварительной трубки входят производные мезенхимы — прослойки соединительной ткани, ГМК, кровеносные сосуды.

**Мезодерма** образует мезотелий серозных покровов, поперечнополосатые мышечные волокна.

**Нейроэктодерма.** Производные нейроэктодермы (в особенности нервного гребня) — существенная часть ЖКТ (энтеральная нервная система, часть эндокринных клеток).



Рис 12-1. Стомодейм и ротовая пластинка: 24-дневный зародыш — А. Стомодейму отделён от передней части ротовой пластинкой; Б — более поздний зародыш. Ротовая пластинка разрывается [78].

## РАЗВИТИЕ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА

### Лицо и ротовая полость

В развитии лица и ротовой полости участвуют эктодерма, мезенхима, нейроектодерма (нервный гребень и эктодермальные плакоды).

Эктодерма даёт начало многослойному плоскому эпителию кожи, железам и кровяному эпителию слизистой оболочки ротовой полости.

**Мезенхима.** Производные мезенхимы головы развиваются из нескольких зачатков.

**Мезенхима сомитов и латеральной пластинки** головного отдела зародыша формирует произвольные мышцы черепно-лицевой области, собственно кожу и соединительную ткань дорсальной области головы.

**Мезенхима нервного гребня** образует структуры лица и глотки: хрящи, кости, сухожилия, собственно кожу, дентин, соединительнотканную строму желёз.

**Эктодермальные плакоды.** Часть чувствительных нейронов ганглия тройничного нерва (*ganglion trigeminale*) и ганглия колена (*ganglion geniculi*) промежуточного нерва происходит из эктодермальных плакод. Из этого же источника развиваются все нейроны VIII (спиральный ганглий, *ganglion spirale cochleae*), X (узловатый ганглий, *ganglion nodosum*), IX (каменистый ганглий, *ganglion petrosum*) ганглиев черепных нервов.

### Лицо

Лицо развивается из семи зачатков: два рано сливающихся нижнечелюстных отростка, два верхнечелюстных отростка, два латеральных носовых отростка и медиальный носовой отросток. Верхнечелюстные и нижнечелюстные отростки происходят из первой жаберной дуги.

**4-я неделя.** В лицевой области формируется лобный выступ, расположенный по срединной линии и покрывающий передний мозг (рис. 12-1). Лобный выступ даёт начало медиальному и латеральным носовым отросткам. Формирующиеся обонятельные ямки отделяют медиальный носовой отросток от латеральных (рис. 12-2). По направлению к срединной линии растут верхнечелюстные отростки, вместе с нижнечелюстным отростком образующие улы рта. Таким образом, вход в ротовую полость ограничен медиальным носовым отростком, парными верхнечелюстными отростками и нижнечелюстным отростком.

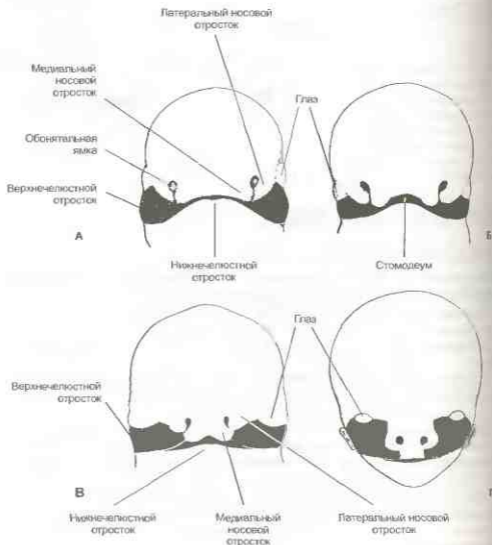


Рис. 12-2. Развитие лица: А — 5-я неделя; Б — 6-я неделя; В — 7-я неделя; Г — 10-я неделя [78].

5—10-я неделя. К 5-й неделе верхнечелюстные отростки отделены от латеральных носовых отростков носослезной бороздой, из которой позже развивается носослезный канал. На 6-й неделе в ходе формирования верхней челюсти растущие к срединной линии верхнечелюстные отростки сближают носовые отростки, которые одновременно увеличиваются и постепенно закрывают нижнюю часть лобного выступа. На 7-й неделе верхнечелюстные и медиальные носовые отростки срастаются, образуя губной (подносовой) желобок (*philtrum*). Из материала срастающихся верхнечелюстных отростков формируется межмаксиллярный сегмент, из которого развиваются первичное нёбо и премаксиллярная часть зубной дуги (рис. 12-3). Костные структуры лица формируются в конце 2-го—начале 3-го месяца развития.



к 12-3 Развитие верхней челюсти. Медиальные концы верхнечелюстных отростков срастаются и образуют межмаксиллярный сегмент, участвующий в образовании губного (прокового) желобка и дающий начало средней части верхнечелюстной кости с 4 разветвлениями к первичному нёбу треугольной формы. На внутренней поверхности верхнечелюстных отростков формируются нёбные отростки. Они растут в медиальном направлении, срастаются по срединной линии и образуют вторичное нёбо [78].

нёбо

Развивающееся вторичное нёбо (рис. 12-4) разделяет первичную ротовую полость на носовую и вторичную (окончательную) ротовую полость. На внутренней поверхности верхнечелюстных отростков образуются нёбные отростки. На 12-4 неделе их края направлены наклонно вниз и лежат вдоль дна ротовой полости по бокам от языка. По мере развития нижней челюсти и увеличения объема ротовой полости язык опускается вниз, а края нёбных отростков поднимаются вверх до срединной линии. После сращения нёбных отростков и образования вторичного нёба носовые камеры сообщаются с носоглоткой посредством боковых хоан.

### Дефекты развития

При недоразвитии медиального и латерального носовых отростков наблюдается расщелина верхней губы. Косая лицевая щель проходит от верхней губы к глазу по линии соединения верхнечелюстного и латерального носового отростков. При нарушении соединения верхнечелюстного и нижнечелюстного отростков развивается аномально широкий рот — макростомия. Помимо косметических дефектов, эти пороки челюстно-лицевой области вызывают у ребёнка в первые дни жизни серьёзные нарушения дыхания и питания. При недоразвитии нёбных отростков наблюдается расщелина твёрдого и мягкого нёба. Иногда расщелина присутствует только в мягком нёбе.

### Жаберный аппарат и его производные

В начальном отделе передней кишки образуется жаберный аппарат, участвующий в формировании лица, органов ротовой полости и шейной области (рис. 12-5). Жаберный аппарат состоит из пяти пар глоточных карманов и такого же количества жаберных дуг и щелей.

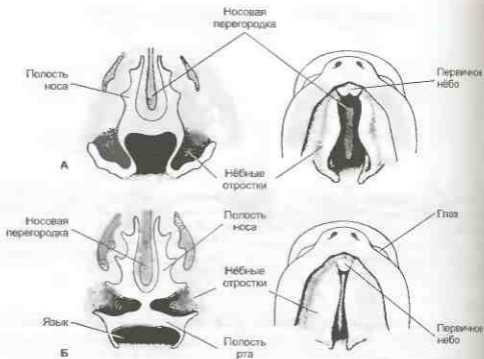


Рис. 12-4. Развитие нёба и полости рта. **А** — зародыш 6,5 недель, нёбные отростки расположены по бокам от языка; **Б** — 7,5 недель; зачаток языка опускается, что позволяет нёбным отросткам сблизиться и в дальнейшем (10 недель) после сращения по срединной линии сформировать вторичное нёбо [78].

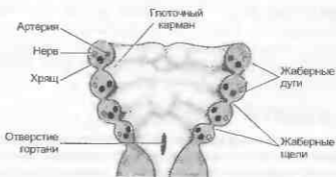


Рис. 12-5. Жаберный аппарат состоит из жаберных дуг, снаружи разделённых жаберными щелями, а изнутри — глоточными карманами [78].

## Глоточные карманы

Из структур жаберного аппарата первыми появляются глоточные карманы (рис. 12-6) — выпячивания энтодермы в области боковых стенок глоточного отдела первичной кишки.

## Жаберные щели

Навстречу глоточным карманам энтодермы растут выпячивания эктодермы шейной области, получившие название жаберных щелей.

## Жаберные дуги

Материал между соседними глоточными карманами и щелями называют жаберными дугами. Их четыре, пятая жаберная дуга — рудиментарное образование. Жаберные дуги на переднебоковой поверхности шеи образуют валикообразные возвышения. В мезенхимную основу каждой жаберной дуги проникают кровеносные сосуды (аортальные дуги) и нервы. Вскоре в каждой из них развиваются мышцы и хрящевой скелет. Самая крупная — первая жаберная дуга (нижнечелюстная). Вторая жаберная дуга называется гноидной. Меньшие по размеру 3-я, 4-я и 5-я дуги не доходят до срединной линии и срастаются с расположенными выше. От нижнего края 2-й жаберной дуги растёт жаберная складка (*operculum*), покрывающая снаружи нижние жаберные дуги. Эта складка срастается с кожным покровом шеи, образуя переднюю стенку глубокой

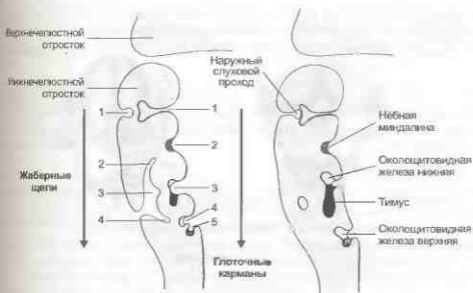


Рис. 12-6. Производные глоточных карманов. Материал первой пары глоточных карманов образует полость среднего уха и слуховую (евстахию) трубу; вторая пара глоточных карманов формирует зачаток небной миндалины; из третьей пары глоточных карманов развиваются нижние паращитовидные железы и тимус; верхние паращитовидные железы и, частично, небольшая часть тимуса происходят из четвертой пары глоточных карманов [78]



ямки (*sinus cervicalis*), на дне которой располагаются нижние жаберные дуги. Этот синус сначала сообщается с внешней средой, а потом отверстие над ним зарастает. При незаращении шейного синуса на шее ребенка остаётся фистулезный ход, сообщающийся с глоткой, если происходит прорыв второй жаберной щели. Производные глоточных карманов, жаберных дуг и щелей представлены на рисунке 12-6.

### Развитие преддверия рта

На 7-й неделе развития вблизи наружной части челюсти параллельно с образованием эпителиальной зубной пластинки возникает ещё одно разрастание эпителия, называемое лабио-гингивальной пластинкой (*lamina labio-gingivalis*). Оно образует борозду, отделяющую зачатки верхней и нижней челюсти от губы.

### Развитие языка

Язык развивается (рис. 12-7) из нескольких зачатков, имеющих вид бугорков и расположенных на дне первичной ротовой полости в области вентральных отделов жаберных дуг. На 8-9-й неделе начинается развитие сосочков на верхней поверхности передней части тела языка, тогда как лимфоидная ткань развивается в задней части слизистой оболочки языка. Мышцы языка происходят из миотомов верхних (передних) сомитов.

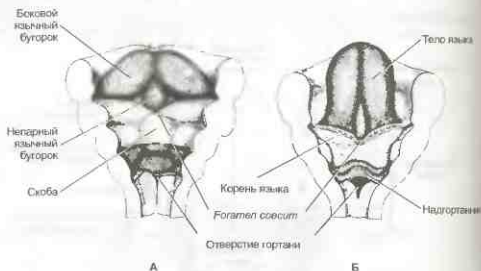


Рис. 12-7. Развитие языка: А — 6-недельный и Б — 12-недельный зародыш человека. В закладке языка участвует материал всех четырёх жаберных дуг. Два крупных боковых язычных бугорка и непарный язычный бугорок (*tuberculum impar*) происходят из первой жаберной дуги. Корень языка развивается из скобы, которая происходит из 2-й, 3-й и 4-й жаберных дуг. Из материала между непарным язычным бугорком и скобой закладывается цитоллидная железа. Выводной проток (язычно-цитомедный проток) её зачатка открывается на поверхности зачатка языка слепым отверстием [78].

**Тело языка**

На 4-й неделе появляется непарный язычный бугорок (*tuberculum impar*), расположенный по срединной линии между 1-й и 2-й жаберными дугами. Из этого бугорка развивается небольшая часть спинки языка, лежащая впереди от слепого отверстия (*foramen caecum*). Кроме того, на внутренней стороне первой жаберной дуги образуется два парных утолщения, называемых боковыми язычными бугорками. Из этих трёх выступов формируются значительная часть тела языка и его сосочки.

**Корень языка**

Корень языка возникает из утолщения слизистой оболочки, лежащего позади слепого отверстия, на уровне 2-й, 3-й и 4-й жаберных дуг. Это скоба (*copula*). Непарный бугорок довольно быстро уплощается. Все зачатки языка срастаются, образуя единый орган.

**Граница между телом и корнем языка**

В дальнейшем границей между корнем и телом языка служит линия расположения желобоватых сосочков. На вершине этого угла располагается слепое отверстие, устье язычно-щитовидного протока. Из остатков этого протока в толще языка могут развиваться эпителиальные кисты.

**Развитие зубов**

Заставка молочных зубов начинается в конце 2-го месяца внутриутробного развития (рис. 12-8). В формировании зубного зачатка участвуют следующие структуры: зубная пластинка, эмалевый орган, зубной сосочек и зубной мешочек.

**Зубная пластинка**

Зубная пластинка появляется на 7-й неделе развития как утолщение эпителия верхней и нижней челюстей. На 8-й неделе зубная пластинка врастает в подлежащую мезенхиму.

**Эмалевый орган**

Эмалевый орган — локальное скопление клеток зубной пластинки, соответствующее положению зуба; определяет форму коронки будущего зуба. Клетки органа образуют **наружный и внутренний эмалевый эпителий**. Между ними локализована рыхлая масса клеток — **эмалевая пульпа**. Клетки внутреннего эмалевого эпителия дифференцируются в цилиндрические клетки, образующие эмаль, — **эмалобласты** (энамелобласты). Эмалевый орган соединён с зубной пластинкой, а затем (3-5-й месяц) полностью отделяется от неё.

**Амелобластома** — доброкачественная, но локально инвазивная опухоль ротовой полости, происходящая из остатков эпителия эмалевого органа.

**Зубной сосочек**

Зубной сосочек — скопление мезенхимных клеток, происходящих из нервного гребня и расположенных внутри бокаловидного эмалевого органа. Клетки

образуют плотную массу, которая принимает форму коронки зуба. Периферические клетки дифференцируются в одонтобласты.

### Зубной мешочек

Зубной мешочек — мезенхима, окружающая зачаток зуба. Клетки, вступающие в контакт с дентином корня, дифференцируются в цементобласты и откладывают цемент. Наружные клетки зубного мешочка формируют соединительную ткань периодонта.

### Развитие молочного зуба

У двухмесячного плода зачаток зуба (рис. 12-8) представлен только что сформированной зубной пластинкой в виде эпителиального выроста в подлежащую мезенхиму. Конец зубной пластинки расширен. Из него в дальнейшем развивается эмалевый орган. У трёхмесячного плода сформированный эмалевый орган связан с зубной пластинкой при помощи тонкого эпителиального тяжа — шейки эмалевого органа (рис. 12-9). В эмалевом органе видны внутренние эмалевые клетки цилиндрической формы (амелобласты). По краю эмалевого органа внутренние эмалевые клетки переходят в наружные, лежащие на поверхности эмалевого органа и имеющие уплощённую форму. Клетки центральной части эмалевого органа (пульпы) приобретают звёздчатую форму. Часть клеток пульпы прилегающая непосредственно к слою амелобластов, образует промежуточный слой эмалевого органа, состоящий из 2—3 рядов кубических клеток. Зубной мешочек окружает эмалевый орган и далее сливается у основания зубного зачатка с мезенхимой зубного сосочка. Зубной сосочек увеличивается в размерах ещё глубже врастает в эмалевый орган. В него проникают кровеносные сосуды

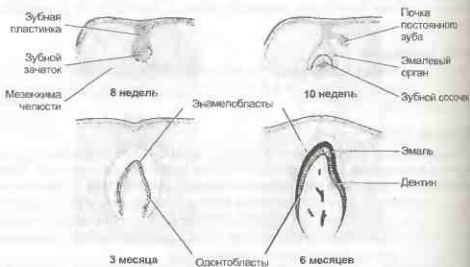


Рис. 12-8. Развитие зуба. На 8-й неделе сформирована зубная пластинка. Она участвует в образовании зачатков молочного и постоянного зубов. На 10-й неделе зачаток молочного зуба содержит эмалевый орган и зубной сосочек. К этому сроку сформировался вырост зубной пластинки в виде почки постоянного зуба. Развивающиеся амелобласты образуют эмаль, а одонтобласты из периферической мезенхимы зубного сосочка — дентин [78].

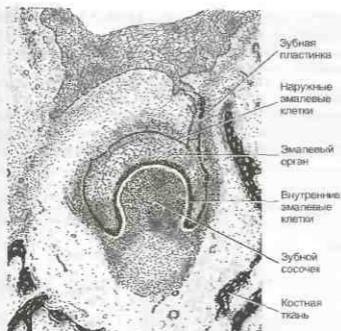


Рис. 12-9. Зубной зачаток. Зачаток зуба связан с эпителием ротовой полости зубной пластинкой. Эмалевый орган образуют наружный и внутренний эмалевые эпителии, разделенные рыхлой массой клеток — эмалевой пульпой. Клетки внутреннего эмалевого эпителия дифференцируются в энамелобласты, образующие эмаль. Зубной сосочек расположен внутри бокаловидной формы эмалевого органа в виде скопления мезенхимных клеток. Периферические клетки зубного сосочка дифференцируются в одонтобласты и образуют дентин [61].

На поверхности зубного сосочка из мезенхимных клеток дифференцируются одонтобласты — клетки с темной базофильной цитоплазмой, расположенные в несколько рядов. Этот слой отделен от амелобластов при помощи тонкой базальной мембраны. В окружности зубного зачатка формируются перекладины костной ткани зубных альвеол. На 6-м месяце развития ядра амелобластов перемещаются в сторону, противоположную первоначальному их положению. Теперь ядро располагается в бывшей апикальной части клетки, граничащей с пульпой эмалевого органа. В зубном сосочке определяется периферический слой правильно расположенных одонтобластов грушевидной формы, длинный отросток которых обращен к эмалевому органу. Эти клетки образуют узкую полоску неминерализованного прелентина, снаружи от которого располагается некоторое количество желтого минерализованного дентина. На стороне, обращенной к слою дентина, образуется тонкая полоска органического матрикса эмалевых призм. Образование дентина и эмали распространяется от вершины коронки к корню, который полностью формируется после того, как прорежется коронка.

### Закладка постоянных зубов

Постоянные зубы закладываются в конце 4-го месяца внутриутробного развития. Из общей зубной пластинки позади каждого зачатка молочного зуба фор-

мируется зачаток постоянного зуба (рис. 12-10). Сначала молочный и постоянный зубы находятся в общей альвеоле. Позже их разделит костная перегородка. К 6-7 годам остеокласты разрушают эту перегородку и корень выпадающего молочного зуба.

### Смена зубов

Первый набор зубов (молочные зубы) состоит из 10 в верхней и 10 в нижней челюстях. Прорезывание молочных зубов у ребенка начинается на 6-7-м месяце жизни. Первыми по обе стороны от срединной линии в верхней и нижней челюстях

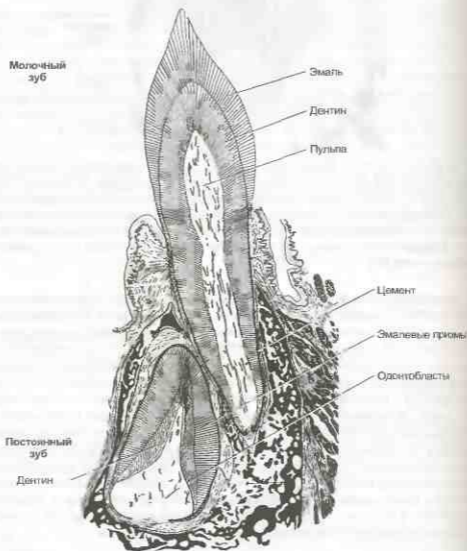


Рис. 12-10. Развитие постоянного зуба. Корень молочного зуба и зачаток постоянного зуба находятся в одной костной альвеоле. При смене зубов на месте молочного прорезывается постоянный зуб [61]

прорезываются центральные (медиальные) и латеральные резцы. В дальнейшем латеральные резцов появляются клыки, за которыми прорезываются по два моляра. Полный набор молочных зубов формируется приблизительно в двухлетнем возрасте. Молочные зубы служат в течение последующих четырёх лет. Смена молочных зубов происходит в интервале от 6 до 12 лет. Постоянные передние зубы (резцы, клыки, малые коренные) сменяют соответствующие молочные зубы и называются замещающими постоянными зубами. Премоляры (постоянные малые коренные зубы) приходят на смену молочным молярам (большим коренным зубам). Зачаток второго большого коренного зуба формируется на первом году жизни, а третьего моляра (зуб мудрости) — к 5-му году. Прорезывание постоянных зубов начинается в возрасте 6–7 лет. Первым прорезывается большой коренной зуб (первый моляр), затем центральные и боковые резцы. В 9–14 лет прорезываются премоляры, клыки и второй моляр. Зубы мудрости прорезываются позже всех — в 18–25 лет.

## ПЛАН СТРОЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Стенка пищеварительной трубки состоит из слизистой, подслизистой, мышечной и наружной (серозная или адвентициальная) оболочек (рис. 12-11).

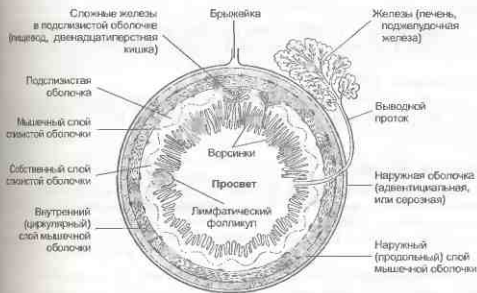


Рис. 12-11. Стенка пищеварительной трубки состоит из 4 оболочек: слизистой, подслизистой, мышечной и серозной (или адвентициальной). Слизистая оболочка содержит лимфатические фолликулы и может включать простые экзокринные железы (например, в желудке). Подслизистая оболочка некоторых отделов пищеварительного тракта (пищевод, двенадцатиперстная кишка) имеет сложные железы. Выводные протоки всех экзокринных желёз пищеварительного тракта открываются на поверхности слизистой оболочки. Через стенку пищеварительной трубки проходят и открываются на поверхности слизистой оболочки выводные протоки больших желёз пищеварительной системы — печени и поджелудочной железы [42].

## Слизистая оболочка

В пищеварительной трубке присутствуют слизистые оболочки двух типов: кожного и кишечного (табл. 12-1). Это подразделение основано на характере эпителия слизистой оболочки: слизистая *кожного* типа имеет многослойный плоский эпителий, слизистая *кишечного* типа — однослойный. Слизистая оболочка кишечного типа — часть системы иммунной защиты организма и может быть отнесена к органам лимфоидной системы.

Таблица 12-1. Типы слизистых оболочек

	Кожный	Кишечный
Эпителий	Многослойный плоский	Однослойный цилиндрический
Собственный слой	Коллагеновые и эластические волокна	Коллагеновые, эластические и много ретикулиновых волокон
Мышечный слой	Слабое развитие или полное отсутствие	Хорошо развит
Локализация	Органы ротовой полости, пищевод, каудальная часть прямой кишки	Желудок, тонкая и толстая кишка

### Эпителий

Слизистая оболочка кожного типа содержит многослойный плоский эпителий, слизистая оболочка кишечного типа — однослойный цилиндрический.

### Собственный слой

Собственный слой состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Здесь встречаются ГМК, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты и тучные клетки.

### Мышечный слой

Мышечный слой построен из ГМК. В слизистой оболочке кожного типа мышечный слой присутствует только в пищеводе. Мышечный слой обеспечивает изменения рельефа слизистой оболочки. В нём различают два подслоя. В одном из них все ГМК ориентированы циркулярно, а в другом подслое — продольно.

### Подслизистая оболочка

Подслизистая оболочка находится между слизистой и мышечной оболочками, представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью и содержит сплетение кровеносных сосудов и подслизистое (*майссеровское*) нервное сплетение. Оба сплетения необходимы для обеспечения жизнеспособности и выполнения функций слизистой оболочки. Подслизистая оболочка реализует локальные смещения слизистой оболочки относительно мышечной, отсутствует в дёснах, твёрдом нёбе и на дорсальной (верхней) поверхности языка.

## Мышечная оболочка

На всём протяжении пищеварительного тракта, начиная от границы между ротовой и средней третью пищевода, мышечная оболочка построена из ГМК, которые образуют два слоя: циркулярный и продольный. Сокращение ГМК продольного слоя укорачивает длину кишечной трубки. ГМК циркулярного слоя вызывают сфинктероподобные сокращения. Между этими слоями расположено *серозовское* нервное сплетение. ГМК участвуют как в физиологической, так и в репаративной регенерации, способны к синтезу коллагенов, эластина и других компонентов межклеточного вещества.

## Иннервация

Иннервирующие ГМК двигательные нервные окончания образованы либо аксонами двигательных нейронов собственного нервного аппарата пищеварительного тракта (для железистых клеток и ГМК мышечного слоя слизистой оболочки — нейроны в составе подслизистого нервного сплетения, для ГМК мышечной оболочки — нейроны межмышечного нервного сплетения), либо аксонами нервных клеток вегетативной нервной системы, расположенных за пределами стенки пищеварительного тракта. Аксоны двигательных нейронов близки ГМК формируют по своему протяжению множество четковидных расширений (варикозов), содержащих синаптические пузырьки. Когда возбуждение достигает варикозов, то содержимое части синаптических пузырьков освобождается в межклеточное пространство и взаимодействует с ГМК. Однако многие ГМК находятся далеко (миллиметры) от варикозов, т.е. имеется значительное количество неиннервированных ГМК. Такие клетки активируются через щелевые контакты.

## Интерстициальные клетки *Кахала*

Между слоями мышечной оболочки расположена развитая сеть пейсмеккерных клеток (интерстициальные клетки *Кахала*). Эти клетки генерируют повторяющиеся высокoамплитудные волны деполяризации, распространяющиеся на оба слоя мышечной оболочки. Координированные сокращения ГМК, инициированные пейсмеккерными клетками, развиваются в продолжительные регулярные волновые сокращения (сегментации).

## Наружная оболочка

Если рассматриваемая часть пищеварительного тракта обращена в брюшную полость, то наружная оболочка — серозная. *T. serosa* везде устроена одинаково: со стороны брюшной полости (плевральной полости, полости сердечной сумки) — пласт однослойного плоского эпителия (мезотелия); под его базальной мембраной расположена пластинка рыхлой волокнистой соединительной ткани. Мезотелий обладает хорошими транспортными свойствами (например, при всасывания из полости избытка жидкости). Серозная оболочка обеспечивает беспрепятственное скольжение находящихся в полости органов относительно друг друга.



## НЕРВНЫЙ АППАРАТ

Энтеральная нервная система — совокупность собственных нервных клеток (*интрамуральные* нейроны) пищеварительного тракта, а также отростков вегетативных нейронов, расположенных за пределами пищеварительной трубки (*экстрамуральные* нейроны). Регуляция двигательной и секреторной активности ЖКТ — главная функция энтеральной нервной системы.

### ДВИГАТЕЛЬНАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЖЕЛЁЗ И МЫШЦ

Поперечнополосатые мышцы получают двигательную соматическую иннервацию. ГМК, миоэпителиальные клетки, секреторные клетки экзокринных желёз — двигательную вегетативную.

### Сплетения

Собственный нервный аппарат пищеварительного тракта представлен подслизистым и межмышечным нервными сплетениями.

#### Межмышечное нервное сплетение

Межмышечное нервное сплетение расположено в мышечной оболочке пищеварительного тракта, состоит из содержащей ганглии сети нервных волокон. В ганглиях сосредоточены перикарионы нейронов. Количество нейронов в ганглиях варьирует от единиц до сотен. Межмышечное нервное сплетение необходимо в первую очередь для управления моторикой пищеварительной трубки.

Плотность распределения нейронов различна в разных отделах пищеварительного канала. Она наиболее высока в области малой кривизны желудка. Толстая кишка имеет более высокую плотность нейронов, чем тонкая.

#### Подслизистое нервное сплетение

Подслизистое нервное сплетение расположено в подслизистой оболочке пищеварительного тракта. Это сплетение управляет сокращениями ГМК мышечного слоя слизистой оболочки, а также секреторной желёз слизистой и подслизистой оболочек.

### Парасимпатическая иннервация

По *Лангли*, парасимпатический двигательный путь состоит из двух нейронов.

**Тело первого нейрона** расположено в двигательном ядре блуждающего нерва, аксоны этих нейронов в составе блуждающего нерва входят в пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, жёлчный пузырь и образуют синапсы со вторым нейроном двигательного пути.

**Второй нейрон** — двигательная нервная клетка межмышечного и подслизистого нервных сплетений — клетка *Догеля* 1-го типа. Аксоны клеток *Догеля* 1-го типа образуют двигательные нервные окончания на ГМК и железистых клетках.

## Нейромедиаторы

Оба нейрона двигательного пути холинергические, т.е. нейромедиатор, выделяющийся в синапсах на клетках *Догеля* 1-го типа и из варикозностей терминального отдела аксона клеток *Догеля* 1-го типа, — ацетилхолин. Рецепторы ацетилхолина как на клетках *Догеля* 1-го типа, так и на ГМК и железистых клетках — мускариновые (м-холинорецепторы).

## Кaudальный отдел пищеварительного тракта

Двухнейронная парасимпатическая цепочка для органов пищеварительного тракта, находящихся в тазовой области, организована сходным образом. Тела первого нейрона цепочки находятся в парасимпатическом ядре крестцового отдела спинного мозга.

## Симпатическая иннервация

Нейронная цепочка содержит два либо три нейрона. Первый нейрон (холинергический) расположен в вегетативном ядре спинного мозга (боковые рога), аксон этого нейрона образует холинергические (нейромедиатор ацетилхолин, рецепторы мускаринового типа) синапсы со вторым нейроном цепочки. Второй нейрон расположен в ганглиях симпатического ствола и имеет адренергическую природу (нейромедиатор норадреналин). Аксоны второго нейрона входят в органы пищеварительного тракта и иннервируют железистые клетки и ГМК (двухнейронная цепочка) либо образуют синапсы с интрамуральными нейронами (трёхнейронная цепочка).

## Двухнейронная цепочка

Иннервированы ГМК сосудистой стенки, железистые клетки и ГМК мышечной оболочки и мышечного слоя слизистой оболочки.

## Трёхнейронная цепочка

Формируются синапсы с двигательными нервными клетками в составе межмышечного и подслизистого нервных сплетений, т.е. с клетками *Догеля* 1-го типа; аксоны клеток *Догеля* 1-го типа образуют варикозные терминалы, иннервирующие железистые клетки и ГМК.

## Местные рефлекторные дуги

В стенке пищеварительной трубки присутствует простейшая рефлекторная дуга, состоящая из двух нейронов: чувствительного (клетки *Догеля* 2-го типа), терминальные разветвления отростков которого регистрируют ситуацию в разных отделах пищеварительного тракта; и двигательного (клетки *Догеля* 1-го типа), выходящие разветвления аксонов которых образуют синапсы с мышечными и железистыми клетками и регулируют активность этих клеток.

## ЭНТЕРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Эндокринная система ЖКТ включает эндокринные (энтероэндокринные) клетки слизистой оболочки и желёз пищеварительной трубки. Сюда же относят некоторые нейроны энтеральной нервной системы, секретирующие гормоны (в ряде случаев те же, что и энтероэндокринные клетки). По этой причине эндокринную систему ЖКТ часто называют нейроэндокринной системой.

### ОСТРОВКИ ЛАНГЕРХАНСА

Эндокринная часть поджелудочной железы — совокупность островков *Лангерханса* (около 1 млн). Каждый островок имеет диаметр до 0,2 мм и содержит несколько сотен и даже тысяч эндокринных клеток, окружённых тонкой сетью ретикулиновых волокон и многочисленными кровеносными капиллярами с fenestrated эндотелием. Островковые клетки синтезируют и секретируют пептидные гормоны, отсюда — хорошее развитие гранулярной эндоплазматической сети и комплекса *Гольджи*, наличие секреторных гранул. Различают несколько типов эндокринных клеток, синтезирующих и секретирующих инсулин ( $\beta$ -клетки), глюкагон ( $\alpha$ -клетки), соматостатин ( $\delta$ -клетки), панкреатический полипептид (PP-клетки) и у детей младшего возраста — гастрин (G-клетки). Идентификацию типов клеток осуществляют при помощи специальных методов окраски, точная идентификация — иммуноцитохимическая (см. рис. 48 на вклейке).

### Глюкагон

$\alpha$ -Клетка (см. рис. 48 на вклейке) составляют около 15% островковых клеток, расположены преимущественно по периферии островка, имеют неправильной формы ядро, в цитоплазме содержат гранулы глюкагона. Глюкагон расценивают как антагонист инсулина, этот гормон стимулирует гликогенолиз и липолиз, что ведёт к быстрой мобилизации источников энергии (глюкоза и жирные кислоты). Основные мишени глюкагона — гепатоциты и адипоциты. Рецептор глюкагона расположен в плазмолемме клеток-мишеней, связывает только глюкагон и посредством G-белков *активирует* аденилатциклазу. Секрецию глюкагона позволяет глюкоза.

### Мутации

Мутация гена глюкагона приводит к выраженной гипогликемии.

Мутация гена рецептора глюкагона приводит к развитию одной из форм инсулинезависимого сахарного диабета.

### Инсулин

$\beta$ -Клетки (см. рис. 48 на вклейке) составляют до 70% эндокринных клеток островка, расположены преимущественно в его центральных частях, содержат крупное округлое ядро и гранулы инсулина. Главные мишени инсулина — печень, скелетные мышцы, адипоциты. Рецептор инсулина — рецепторная тирозинкиназа. Инсулин — главный регулятор гомеостаза глюкозы (стимулирует мен-

белковый транспорт глюкозы). Гормон регулирует обмен углеводов (стимуляция гликолиза и подавление глюконеогенеза), липидов (стимуляция липогенеза), белков (стимуляция синтеза), стимулирует пролиферацию клеток.

### Регуляторы секреции

**Стимуляция секреции:** повышение содержания  $K^+$  во внутренней среде организма, повышение содержания глюкозы в крови; ацетилхолин и гастрин-рилизинг-гормон, выделяющиеся из блуждающего нерва.

**Торможение секреции.** Соматостатин, адреналин и норадреналин (через  $\alpha$ -адренорецепторы) подавляют секрецию инсулина. Через  $\beta$ -адренорецепторы адреналин и норадреналин стимулируют секрецию инсулина, но в островках *Langerhans* преобладают  $\alpha$ -адренорецепторы; суммарный эффект — угнетение секреции инсулина.

### Мутации

Известно более десятка мутаций гена инсулина, приводящих к трансляции дефектных инсулинов, не менее 30 мутаций гена рецептора инсулина. Гипергликемия (повышенное содержание глюкозы в крови) и другие метаболические нарушения при сахарном диабете возникают при неадекватном действии инсулина на клетки-мишени вследствие уменьшения секреции инсулина или резистентности мишеней к его действию.

### Соматостатин

$\delta$ -Клетки секретируют соматостатин.

### Панкреатический полипептид

PP-клетки секретируют панкреатический полипептид — один из регуляторов пищевого режима. Гормон *угнетает* секрецию экзокринной части поджелудочной железы. Секрецию панкреатического полипептида стимулируют: богатая белком пища, гипогликемия, голодание, физическая нагрузка. Недостаточность секреции панкреатического полипептида наблюдается у детей с синдромом *Прадер-Вилли*.

### Гастрин

G-клетки секретируют гастрин в ранних возрастных группах в островках *Langerhans* и постоянно — в слизистой оболочке желудка (преимущественно в антральном отделе). Гастрин стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке. Рецептор гастрина/холецистокинина обнаружен в ЦНС и слизистой оболочке желудка. Стимулятор секреции гастрина — освобождающий гормон (GRP). Большое количество гастрина вырабатывают опухоли островковых клеток поджелудочной железы (синдром *Золлингера-Эллисона*).

### Регенерация

Регенерация островковых эндокринных клеток не показана. В этом отношении эпителиальные островковые клетки представляют исключение из общего правила: эпителиальные клетки способны к регенерации.

## ЭНТЕРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ

Энтероэндокринные клетки находятся в слизистой оболочке кишечного типа среди эпителиальных клеток крипт в кишечнике, в железах желудка и двенадцатиперстной кишки. Клетки слюнных и *бруннеровых* желёз двенадцатиперстной кишки секретируют эпидермальный фактор роста (EGF), урогастрон. При поступлении пищи в просвет ЖКТ различные эндокринные клетки под действием растяжения стенки, под влиянием самой пищи или изменения pH в просвете пищеварительного канала начинают выделять гормоны в ткани и кровь. Активность энтероэндокринных клеток находится под контролем вегетативной нервной системы.

**Парасимпатический отдел.** Стимуляция блуждающего нерва способствует возбуждению веществ, усиливающих пищеварение (НСI, гастрин, холецистокинин, VIP).

**Симпатический отдел.** Повышение активности чревных нервов оказывает противоположный эффект.

## НЕЙРОНЫ

Интрамуральные нейроны пищеварительного тракта выделяют нейропептид Y, относящийся к кальцитониновому гену пептид, вещество P, гастрин, гастрин-рилизинг гормон, нейротензин, метионин-энкефалин, секретин и другие пептиды.

## ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

**Адреналин и норадреналин** *подавляют* перистальтику кишечника и моторику желудка, *сужают* просвет кровеносных сосудов.

**Ацетилхолин** *стимулирует* все виды секреции в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, а также моторику желудка и перистальтику кишечника.

**Брадикардин** *стимулирует* моторику желудка. Вазодилататор.

**VIP** *стимулирует* моторику и секрецию в желудке, перистальтику и секрецию в кишечнике. Мощный вазодилататор. Выделяется в ответ на стимуляцию блуждающего нерва.

**Вещество P** вызывает незначительную деполяризацию нейронов в ганглии межмышечного сплетения, *сокращение* ГМК.

**Гастрин** *стимулирует* секрецию слизи, бикарбоната, ферментов, соляной кислоты в желудке, *подавляет* эвакуацию из желудка, *стимулирует* перистальтику кишечника и секрецию инсулина, *стимулирует* пролиферацию клеток в слизистой оболочке.

**Гастрин-рилизинг гормон** *стимулирует* секрецию гастрина и гормонов поджелудочной железы.

**Гистамин** *стимулирует* секрецию в железах желудка и перистальтику.

Глюкагон *стимулирует* секрецию слизи и бикарбоната, *подавляет* перистальтику кишечника.

Желудочный ингибирующий пептид *подавляет* желудочную секрецию и моторику желудка.

Мотилин *стимулирует* моторику желудка.

Нейропептид Y *подавляет* моторику желудка и перистальтику кишечника, усиливает вазоконстрикторный эффект норадреналина во многих сосудах, включая кишечник.

Панкреатический полипептид *угнетает* секрецию сока поджелудочной железы.

Пептид, связанный с кальцитонинным геном, *подавляет* секрецию в желудке, ингибитор.

Простагландин E *стимулирует* секрецию слизи и бикарбоната в желудке.

Секретин *подавляет* перистальтику кишечника, *активирует* эвакуацию из желудка, *стимулирует* секрецию сока поджелудочной железы.

Серотонин *стимулирует* перистальтику.

Соматостатин *подавляет* все процессы в пищеварительном тракте.

Холецистокинин *стимулирует* перистальтику кишечника, но *подавляет* моторику желудка; *стимулирует* поступление желчи в кишечник и секрецию в поджелудочной железе, *усиливает* высвобождение инсулина. Холецистокинин имеет значение для процесса медленной эвакуации содержимого желудка, расслабления клапана Одди.

Эпидермальный фактор роста (EGF) *стимулирует* регенерацию клеток эпителия слизистой оболочки желудка и кишечника.

## ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Секреция слизи и бикарбоната в желудке. *Стимулируют:* гастрин, гастрин-рилизинг гормон, глюкагон, простагландин E, эпидермальный фактор роста (EGF). *Подавляет* соматостатин.

Секреция пепсина и соляной кислоты в желудке. *Стимулируют* ацетилхолин, гистамин, гастрин. *Подавляют* соматостатин и желудочный ингибирующий пептид.

Моторика желудка. *Стимулируют* ацетилхолин, мотилин, VIP. *Подавляют* соматостатин, холецистокинин, адреналин, норадреналин, желудочный ингибирующий пептид.

Перистальтика кишечника. *Стимулируют* ацетилхолин, гистамин, гастрин (повышает эвакуацию из желудка), холецистокинин, серотонин, брадикинин, VIP. *Подавляют* соматостатин, секретин, адреналин, норадреналин.

Секреция сока поджелудочной железы. *Стимулируют* ацетилхолин, холецистокинин, секретин. *Подавляют* панкреатический полипептид, соматостатин.

Секреция инсулина. *Стимулируют* ацетилхолин, гастрин-рилизинг гормон, холецистокинин, VIP, увеличение концентрации глюкозы. *Подавляют* соматостатин, адреналин, норадреналин.

Желчеотделение. *Стимулируют* гастрин, холецистокинин.

## РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ

Для ротовой полости характерна слизистая оболочка *кожного* типа. Под ней располагается подслизистая оболочка, отсутствующая на дорсальной поверхности языка, в области дёсен и твёрдого нёба. О мышечной оболочке приходится говорить условно, это поперечнополосатые мышцы языка, мышцы щёк и т.д. Слизистая оболочка содержит эпителий и собственный слой. Мышечного слоя слизистой оболочки, как правило, нет. Эпителий слизистой оболочки — многослойный плоский неороговевающий (исключение — разной степени abortивное ороговение на вершинах нитевидных сосочков языка). Для эпителия характерны постоянное обновление и исключительная выраженность репаративной регенерации. Собственный слой, как и в коже, содержит много выпячиваний, вдающихся в эпителий в виде сосочков. Складки слизистой оболочки в местах локализации лимфоидной ткани образуют миндалины. Подслизистая оболочка содержит множество мелких слюнных желёз.

## ГУБА

В губе кожный покров лица переходит в слизистую оболочку ротовой полости. Центральную часть губы занимает поперечнополосатая кольцевая мышца рта. Кожная часть (*pars cutanea*) имеет строение кожи с малым ороговением. В ней присутствуют корни волос, сальные и потовые железы. Переходная часть губы — продолжение кожной части. В переходной части губы две зоны: наружная гладкая (*pars glabra*) и внутренняя ворсинчатая (*pars villosa*). В наружной части эпителий ещё сохраняет роговой слой, но становится тоньше и прозрачнее. В собственно коже отсутствуют корни волос и потовые железы, но ещё имеются сальные железы, открывающиеся протоками на поверхность эпителия. Во внутренней (ворсинчатой) зоне эпителий становится толще, роговой слой полностью исчезает. В эпителий вдаются высокие соединительнотканые сосочки с большим количеством капилляров — выросты собственного слоя слизистой оболочки (*t. mucosa propria*). У новорождённых эта часть губы покрыта эпителиальными выростами — ворсинками. Эти ворсинки очень быстро сглаживаются. На задней (внутренней) поверхности губы переходная часть граничит с *pars mucosa* (слизистая часть). Здесь расположена слизистая оболочка кожного типа. Она состоит из многослойного плоского неороговевающего эпителия и находящегося под ним собственного слоя слизистой оболочки. Под слизистой оболочкой располагается подслизистая оболочка (*t. submucosa*), где присутствуют крупные секреторные отделы сложных альвеолярно-трубчатых желёз (губные железы — *glandulae labiales*).

## ЩЕКА

Основу щеки образует поперечнополосатая скелетная мышечная ткань. Снаружи щека покрыта тонкой кожей с хорошо развитой подкожной жировой клетчаткой, изнутри выстлана слизистой оболочкой. Слизистая оболочка состо-

гладкого многослойного плоского неороговевающего эпителия и собственного слоя, лежащего на подслизистой основе (подслизистая оболочка), мышечный слой отсутствует. Подслизистая основа содержит жировую ткань, многочисленные эластические волокна и концевые отделы мелких слюнных желез. В слизистой оболочке различают три зоны: верхнюю (*zona maxillaris*), промежуточную (*zona media*) и нижнюю (*zona mandibularis*). Промежуточная зона занимает область по линии смыкания зубов от угла рта до ветви нижней челюсти. В этой зоне собственный слой образует высокие сосочки, здесь отсутствуют слюнные железы.

## Язык

Основу языка составляют пучки поперечнополосатых мышечных волокон. Мышечное тело языка покрыто слизистой оболочкой, состоящей из многослойного плоского (местами ороговевающего) эпителия и подстилающего его собственного слоя слизистой оболочки, состоящего из рыхлой волокнистой неформированной соединительной ткани. По дорсальной поверхности языка расположены сосочки языка: нитевидные, грибовидные, желобоватые, листовидные. В эпителии всех сосочков, кроме нитевидных, расположены вкусовые почки.

## Сосочки

### Нитевидные сосочки

Наиболее мелкие среди сосочков — нитевидные (рис. 12-12), они образованы утолщением собственного слоя слизистой оболочки. С поверхности сосочков покрыты эпителием, причём на вершине сосочка поверхностные слои эпителия превращаются в ороговение.



Рис. 12-12 Нитевидные сосочки выступают на поверхности эпителия слизистой оболочки языка в виде тонких остроконечных возвышений, состоящих из ороговевающих кератиноцитов. В основе сосочка лежит соединительнотканый вырост собственного слоя слизистой оболочки [20].



### Листовидные сосочки

Листовидные сосочки (рис. 12-13) хорошо развиты у детей (у взрослых эти сосочки атрофированы); образуют две группы (4-8 сосочков в каждой группе) по левому и правому краям языка. Листовидный сосочек образован выпячиванием собственного слоя слизистой оболочки с 5-12 вторичными выпячивающими, разделёнными узкими углублениями эпителия. Собственный слой слизистой оболочки покрыт многослойным плоским эпителием. В толще эпителия залегает вкусовая почка (см. рис. 8-39). Углубления между листовидными сосочками хорошо промываются секретом желёз, расположенных глубоко в соединительной ткани собственного слоя на границе с мышцей языка.



Рис. 12-13. Листовидные сосочки языка.

### Грибовидные сосочки

Количество грибовидных сосочков (рис. 12-14) достигает сотни, рисунок расположения сосочков индивидуален. Сосочки шире у вершины и сужены, покрыты многослойным плоским эпителием без признаков ороговения. На уплощённой вершине сосочка и реже на боковой поверхности встречаются единичные вкусовые почки. Соединительная ткань образует многочисленные выросты, вдающиеся в эпителий.



Рис. 12-14. Грибовидный сосочек.

### Желобоватые сосочки

Желобоватые сосочки (рис. 12-15) в количестве 6-12 расположены в задней части языка, впереди от пограничной борозды между телом и корнем языка. Сосочки возвышаются над поверхностью языка и окружены глубоким желобком. Многослойный плоский эпителий покрывает соединительнотканную основу сосочка. Соединительная ткань имеет множество коротких выростов в верхней части сосочка — вторичные соединительнотканые сосочки. В эпителии на верхней поверхности сосочка и окружающего его валика присутствуют многочисленные вкусовые почки. На дне желобка открываются выводные протоки трубчатых белковых и слизистых желёз. В соединительнотканной основе сосочка проходят мелкие кровеносные сосуды и нервные волокна.



Рис 12-15. Желобоватый сосочек

### ЛИМФОИДНЫЙ АППАРАТ

Лимфоэпителиальное глоточное кольцо *Пирогова* — часть лимфоидного аппарата пищеварительного тракта на границе ротовой полости и глотки. Кольцо *Вирхова* состоит из небных, язычной, глоточной и трубных миндалин. Миндалины — скопления лимфоидной ткани в складках слизистой оболочки.

#### Небные миндалины

От поверхности миндалины (см. рис. 41 на вклейке) в тело органа отходят глубокие и ветвящиеся впячивания слизистой оболочки, или крипты, выстланные многослойным плоским эпителием. В собственном слое слизистой оболочки заложено скопление лимфоидной ткани в виде лимфатических фолликулов. Эпителий (особенно на дне крипт) инфильтрирован лимфоцитами. Подслизистая основа залегает под скоплением лимфоидной ткани, вокруг миндалины формируется соединительнотканная капсула.

#### Язычная миндалина

Лимфатические фолликулы образуют скопления в собственной пластинке слизистой оболочки, покрывающей корень языка. В области дна крипт открываются

протоки подлежащих мелких слюнных слизистых желёз, секрет которых дрейфует просвет крипт и таким образом препятствует инфицированию язычной миндалины.

### Глоточная миндалина

Глоточная миндалина — выпячивание лимфоидной ткани по средней линии на задней стенке носоглотки. Миндалины расположены в собственной пластинке слизистой оболочки под однослойным многорядным мерцательным эпителием. При гипертрофии глоточной миндалины (*аденоидах*) затрудняется носовое дыхание.

### Трубные миндалины

Трубные миндалины расположены у глоточных отверстий *евстахиевых* труб, покрыты однослойным многорядным мерцательным эпителием.

## ДЕСНА

Слизистая оболочка десны сращена с надкостницей верхней и нижней челюсти. Десну покрывает многослойный плоский эпителий, иногда ороговевающий. Собственный слой образует соединительнотканые сосочки, глубоко вдающиеся в эпителий. В собственном слое присутствуют многочисленные кровеносные сосуды и нервные окончания, коллагеновые волокна прочно связывают десну с надкостницей. В области прикрепления десны к зубу сосочки собственного слоя сглаживаются.

## НЁБО

Выделяют твёрдое (*palatum durum*) и мягкое (*palatum molle*) нёбо.

### Твёрдое нёбо

Твёрдое нёбо формирует крышу ротовой полости. Слизистая оболочка, состоящая из многослойного плоского неороговевающего эпителия и собственной пластинки, плотно сращена с надкостницей нёбных костей. По средней линии твёрдого нёба проходит так называемый шов, обусловленный костным гребешком, по сторонам от которого расходятся поперечные складки с соединительнотканной основой. Подслизистая основа отсутствует в области шва и перехода твёрдого нёба в десну. В передней трети твёрдого нёба в подслизистой основе содержится жировая ткань, в средней части — концевые отделы мелких слизистых слюнных желёз. Твёрдое нёбо способствует противостоянию механическим движениям при пережёвывании пищи. Кзади твёрдое нёбо переходит в мягкое.

### Мягкое нёбо

Свободный край мягкого нёба называют язычком. Основу мягкого нёба образуют слои эластических волокон и поперечнополосатая скелетная мышечная ткань. Слизистая оболочка, покрывающая мягкое нёбо со стороны носоглотки (носоглоточная поверхность), состоит из многорядного реснитчатого эпителия и собственного слоя с отдельными слизистыми железами. От мышечной ткани слюнная оболочка отделена слоем эластических волокон. Со стороны ротовой полости

(ротоглоточная поверхность) слизистая оболочка представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием и собственным слоем, образующим высокие сосочки. Плотный слой эластических волокон разграничивает собственный слой от подслизистой основы, содержащей многочисленные мелкие железы. У новорождённых граница между ротоглоточной и носоглоточной поверхностями проходит по линии перегиба слизистой оболочки на дужках мягкого нёба и на язычке. У взрослых эта граница смещена на носоглоточную поверхность, так что язычок покрыт слизистой оболочкой, характерной для ротовой полости. При глотании мягкое нёбо перекрывает вход в носоглотку и предотвращает попадание пищи в нос.

## ГЛОТКА

Глотка — трубка, в которой перекрещиваются дыхательные и пищеварительные пути. В глотке различают три отдела: носовой (носоглотка), ротовой (ротоглотка) и гортанный. Стенка трубки образована слизистой, подслизистой, мышечной и адвентициальной оболочками.

### Слизистая оболочка

Слизистая оболочка носоглотки покрыта однослойным многоядным мерцательным эпителием, слизистая ротоглотки и гортанного отдела — многослойным плоским неороговевающим эпителием. В носовом отделе в собственной пластинке присутствует лимфоидная ткань, формирующая глоточную и трубные миндалины. В собственной пластинке ротового и гортанного отделов содержится хорошо выраженный слой эластических волокон.

### Подслизистая основа

В носоглотке залегают концевые отделы смешанных, в ротоглотке и гортанном отделе — слизистых желёз.

### Мышечная оболочка

Мышечная оболочка состоит из внутреннего продольного и наружного циркулярного слоёв поперечнополосатой скелетной мышечной ткани.

### Адвентициальная оболочка

Адвентициальная оболочка — рыхлая волокнистая соединительная ткань, окружающая глотку снаружи.

## ЗУБЫ

В зубе различают коронку и корень (или корни). Корни зубов фиксированы в альвеолах (зубные лунки). Узкая область между коронкой и корнем — шейка зуба. Полость зуба содержит пульпу. Через канал в корне зуба в пульпу входят кровеносные сосуды и нервы. Дентин покрыт в области коронки эмалью, а в области корня другим типом минерализованной ткани — цементом (рис. 12-16). Между це-

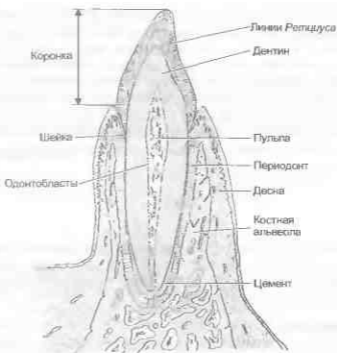


Рис. 12-16. Зуб. Сагиттальный разрез. Основной объем зуба занимает дентин — одну из разновидностей костной ткани. Корень зуба фиксирован в зубной альвеоле кости, окружен периодонтом, который при помощи цемента прикреплен к дентину корня. Коронка покрыта эмалью. Расположенный под ней дентин продолжается в корень зуба. В центральной части зуба, в пульпарной полости, находится мякоть зуба — пульпа. Пульпарная полость на вершине корня открывается одним или несколькими зубными отверстиями. В дентине имеются тонкие каналы, направляющиеся от пульпарной полости к поверхности зуба. В этих канальцах в живом зубе находятся отростки одонтобластов. Их тела расположены в пульпе на границе с дентином [9].

ментом и альвеолярными перегородками расположена периодонтальная связка (периодонт), образованная пучками коллагеновых волокон, соединяющих цемент корня зуба и костную ткань альвеолярных перегородок. В области шейки периодонтальная связка граничит со слизистой оболочкой десны. Периодонт — более широкое понятие. Под ним подразумевают периодонт, а также находящиеся в связи с ним структуры прилегающие участки слизистой оболочки десны, участки кости зубных лунок. Части зуба и периодонта по их физическим свойствам подразделяют на твердые (минерализованные) и мягкие (неминерализованные). Твердые компоненты: эмаль, дентин, цемент, альвеолярная кость. Мягкие части: пульпа зуба, слизистая оболочка прилежащей десны, надкостница альвеолярных отростков и периодонт.

## ЭМАЛЬ

Толщина эмали достигает 2,5 мм по режущему краю или в области жевательных бугорков коренных зубов и уменьшается по мере приближения к шейке.

Второнке под эмалью расположен характерно исчерченный дентин, сплошной частью продолжающийся в корень зуба. В образовании эмали (синтез и секреция компонентов её органического матрикса) участвуют клетки, отсутствующие в эмали и прорезавшемся зубе — энамелобласты (амелобласты), так что регенерация эмали при кариесе невозможна.

### Свойства

Эмаль имеет высокий показатель преломления — 1,62, плотность эмали —  $2,3-3,0 \text{ г/см}^3$ . Эмаль — самая твёрдая ткань организма. Однако, эмаль хрупкая. Проницаемость ограничена, хотя в эмали имеются поры, через которые могут проникать водные и спиртовые растворы низкомолекулярных веществ. Сравнительно небольшого размера молекулы воды, ионы, витамины, моносахариды, аминокислоты могут медленно диффундировать в вещество эмали. Фториды (питьевой воды, зубной пасты) включаются в кристаллы эмалевых призм, увеличивая сопротивление эмали к кариесу. Проницаемость эмали увеличивается под влиянием кислот, спирта, при дефиците кальция, фосфора, фтора.

### Состав

Эмаль образуют органические вещества, неорганические вещества, вода. Их относительное содержание в весовых процентах: 1:96:3. По объёму: органических веществ — 2%, воды — 9%, неорганических веществ — до 90%. Фосфат кальция, входящий в состав кристаллов гидроксиапатита, составляет 3/4 всех неорганических веществ. Кроме фосфата, в небольшом количестве присутствуют карбонат и фторид ионии — 4%. Из органических соединений имеется небольшое количество белка (ж. фракции: растворимая в воде и нерастворимая в воде и слабых кислотах). Кроме того, в эмали обнаружено небольшое количество углеводов и липидов.

### Призмы

Структурная единица эмали — призма диаметром около 5 мкм. Ориентация эмалевых призм — почти перпендикулярная по отношению к границе между эмалью и дентином. Соседние призмы формируют параллельные пучки. На **параллельных** по отношению к поверхности эмали срезах призмы имеют форму пазла для ключа: удлинённая часть призмы одного ряда ложится в другом ряду между двумя телами соседних призм. Благодаря такой форме, в эмали почти нет пространств между призмами. Имеются призмы и иной (в сечении) формы: чланные, неправильных очертаний и т.д. Перпендикулярный по отношению к поверхности эмали и эмалево-дентинной границе ход призм имеет S-образные изгибы. Можно сказать, что призмы винтообразно изогнуты.

**Беспризмевая эмаль.** На границе с дентином, а также с поверхности эмали призмы отсутствуют (беспризмевая эмаль). Окружающей призмы материал также имеет иные характеристики и носит имя «оболочка призмы» (т.н. склеивающее, или спайное вещество), толщина такой оболочки около 0,5 мкм, местами оболочка отсутствует.

### Кристаллы

Эмаль — исключительно твёрдая ткань, что объясняется не просто высоким содержанием в ней солей кальция, но и тем, что фосфат кальция находится в эмали в виде кристаллов гидроксиапатита. Соотношение Са/P в кристаллах в

норме варьирует от 1,3 до 2,0. При увеличении этого коэффициента устойчивость эмали повышается. Кроме гидроксиапатита, присутствуют и другие кристаллы. Соотношение разных типов кристаллов: гидроксиапатит — 75%, карбонатапатит — 12%, хлорапатит — 4,4%, фторапатит — 0,7%.

### Микропоры и поры

Между кристаллами присутствуют микроскопические пространства (микропоры), совокупность которых и является той средой, в которой возможна диффузия веществ. Помимо микропор, в эмали имеются пространства между призмами — поры. Микропоры и поры — материальный субстрат проницаемости эмали.

### Линии

В эмали присутствует три типа линий, отражающих неравномерный во времени характер образования эмали: поперечная исчерченность эмалевых призм, линии *Ретциуса* и т.н. линия новорожденности.

### Поперечная исчерченность призм

Поперечная исчерченность эмалевых призм имеет период около 5 мкм и соответствует суточной периодичности роста призм.

### Линии *Ретциуса*

За счёт различий в оптической плотности из-за меньшей минерализации на границе между элементарными единицами эмали формируются линии *Ретциуса*. Они имеют вид арок, расположенных параллельно на расстоянии от 20 до 80 мкм. Линии *Ретциуса* могут прерываться, их особенно много в области шейки. Эти линии не достигают поверхности эмали в области жевательных бугорков и в режущему краю зуба. Элементарные единицы эмали — прямоугольные пространства, отграниченные друг от друга вертикальными линиями — границами между призмами и горизонтальными линиями (поперечная исчерченность призм). В связи с неодинаковой скоростью образования эмали в начале и в конце эмалеогенеза имеет значение и величина элементарных единиц, различающаяся между поверхностными и глубокими слоями эмали. Там, где линии *Ретциуса* достигают поверхности эмали, присутствуют борозды — перихимы, параллельными рядами идущие по поверхности эмали зуба.

### Линия новорожденности

Линия новорожденности разграничивает эмаль, образованную до и после рождения; видна как косая полоса, хорошо просматриваемая на фоне призм и проходящая под острым углом к поверхности зуба. Эта линия состоит преимущественно из беспризменной эмали. Линия новорожденности образуется в результате изменений в режиме формирования эмали при рождении. Эти линии имеются эмали всех временных зубов и, как правило, в эмали первого премоляра.

### Поверхность эмали

Поверхностные участки эмали плотнее подлежащих её частей, здесь выше концентрация фтора; имеются борозды, ямки и возвышения, беспризменные

частицы, поры, микроотверстия. На поверхности эмали могут появиться разные выделения, в т.ч. колонии микроорганизмов в сочетании с аморфной органикой (зубные бляшки). При отложении в область бляшки неорганических веществ образуется зубной камень.

*Полосы Хантера—Шрегера* в эмали хорошо видны в поляризованном свете в виде чередующихся полос различной оптической плотности, направляющихся от границы между дентином практически перпендикулярно к поверхности эмали. Полосы отражают факт отклонения призм от перпендикулярного расположения по отношению к поверхности эмали или к эмалево-дентинной границе. В одних участках эмалевые призмы оказываются рассечёнными продольно (светлые полосы), в других — поперечно (тёмные полосы).

## ДЕНТИН

Дентин — разновидность минерализованной ткани, составляет основную массу зуба. Дентин в области коронки покрыт эмалью, в области корня — цементом. Дентин окружает полость зуба в области коронки, а в области корня — корневой канал.

### Свойства

Дентин плотнее костной ткани и цемента, но много мягче эмали. Плотность дентина —  $2,1 \text{ г/см}^3$ . Проницаемость дентина значительно больше, чем проницаемость эмали, что связано не столько с проницаемостью самого вещества дентина, сколько с наличием в минерализованном веществе дентина канальцев.

### Состав

Органические вещества — 18%, неорганические вещества — 70%, вода — 12%. По объёму: органические вещества — 30%, неорганические вещества — 45%, вода — 25%. Из органических веществ главный компонент — коллаген, значительно меньше хондроитинсульфата и липидов. Дентин сильно минерализован, основной неорганический компонент — кристаллы гидроксиапатита. Помимо фосфата кальция, в дентине присутствует карбонат кальция.

### Канальцы

Дентин пронизан канальцами. Направление канальцев — от границы между пульпой и дентином к дентинно-эмалевому и дентинно-цементному соединениям. Дентинные канальцы расположены параллельно друг другу, но имеют извилистый ход (S-образный на вертикальных шлифах зуба). Диаметр канальцев — от 4 мкм ближе к пульпарному краю дентина до 1 мкм по периферии дентина. Ближе к пульпе на долю канальцев приходится до 80% объёма дентина, ближе к дентинно-эмалевому соединению — около 4%. В корне зуба ближе к дентинно-цементной границе канальцы не только ветвятся, но и формируют петли (область зернистого слоя *Томса*).

### Неоднородность минерализации

На проходящем параллельно эмалево-дентинному соединению срезе видны неоднородности минерализации дентина. Просвет канальцев охвачен двойной



концентрической манжеткой с плотной периферией — околоканальцевый дентин, зубные, или *ноймановские* влагалища. Дентин *ноймановских* влагалищ минерализован сильнее, чем межканальцевый дентин. Самые наружные и самые внутренние части околоканальцевого дентина минерализованы слабее серединой части манжетки. В околоканальцевом дентине нет фибрилл коллагена, а кристаллы гидроксиапатита организованы различно в околоканальцевом и межканальцевом дентине. Ближе к предентину околоканальцевый дентин практически отсутствует. Околоканальцевый дентин образуется постоянно, поэтому у взрослых околоканальцевого дентина существенно больше, чем у детей; соответственно процентное содержание дентина у детей выше.

### Характер дентина в разных частях зуба

В разных частях зуба дентин неоднороден.

**Первичный дентин** сформирован в ходе массового дентиногенеза. В плащевом (поверхностном) и околопульпарном дентине ориентация коллагеновых волокон различна. Плащевой дентин минерализован меньше околопульпарного дентина.

**Плащевой дентин** расположен на границе с эмалью.

**Околопульпарный дентин** — основная масса дентина.

**Зернистый и гиалиновый слои дентина.** В корне зуба между основной массой дентина и бесклеточным цементом расположены зернистый (слой *Томса*) и гиалиновый слои дентина. В гиалиновом слое ориентация волокон войлочкообразная. Зернистый слой состоит из чередующихся участков гипо- или совсем неминерализованного дентина (интерглобулярные пространства) и полностью минерализованного дентина в виде шаровидных образований (дентинные шары, или калькосфериты).

**Вторичный дентин**, или дентин раздражения откладывается между основной массой дентина (первичным дентином) и предентином. Дентин раздражения постоянно образуется в течение всей жизни при стирании жевательных поверхностей или разрушении дентина.

**Регулярный дентин** (организованный дентин) расположен в области корня зуба.

**Нерегулярный дентин** раздражения (неорганизованный дентин) расположен в верхушечной части полости зуба.

**Предентин**, или неминерализованный дентин расположен между слоем одонтобластов и дентина. Предентин — новообразованный и неминерализованный дентин. Между предентином и околопульпарным дентином располагается тонкая пластинка минерализующегося предентина — промежуточный дентин — фронт обызвествления.

### Линии

В дентине имеется несколько типов структурных линий. Линии, как правило, перпендикулярны по отношению к дентинным каналам. Различают следующие основные типы линий: связанные с изгибами дентинных каналов линии *Шрегера* и *Оуэна*; связанные с неравномерной минерализацией, нарушенной ритмичностью — линии *Эбнера* и линии минерализации. Кроме того, имеется линия новорожденности.

**Линии Оуэна**

Оуэна линии видны в поляризованном свете и формируются при наложении дуг на дуга вторичных изгибов дентинных канальцев. Конгурные линии Оуэна довольно редки в первичном дентине, они чаще расположены на границе между первичным и вторичным дентином.

**Линии Эбнера**

Эбнера линии расположены перпендикулярно канальцам на расстоянии около 5 мкм друг от друга.

**Линии минерализации**

Линии минерализации формируются за счёт неравномерной скорости обызвествления при дентиногенезе. Так как фронт минерализации не обязательно строго параллелен предентину, ход линий может быть извилистым.

**Линии новорождённости**

Линии новорождённости, как и в эмали, отражают факт изменения режима дентиногенеза при рождении. Эти линии выражены в молочных зубах и в первом постоянном моляре.

**ЦЕМЕНТ**

Цемент покрывает дентин корня тонким слоем, утолщающимся к вершине корня. Цемент, расположенный ближе к шейке зуба, не содержит клеток и называется *бесклеточным*. Верушку корня одевает цемент, содержащий клетки, — *клеточный* (клеточный цемент). Бесклеточный цемент состоит из коллагеновых волокон и аморфного вещества. Клеточный цемент напоминает грубоволокнистую костную ткань, но не содержит кровеносных сосудов.

**ПУЛЬПА**

Пульпа — мягкая часть зуба, представлена рыхлой соединительной тканью и состоит из периферического, промежуточного и центрального слоёв. Периферический слой содержит одонтобласты — аналоги остеобластов кости — высокие цилиндрические клетки с отростком, идущим от апикального полюса клетки к границе между дентином и эмалью. Одонтобласты секретируют коллаген, гликозаминогликаны (хондроитинсульфат) и липиды, входящие в состав органического матрикса дентина. По мере минерализации предентина (необызвествлённый матрикс) отростки одонтобластов оказываются замурованными в дентинных канальцах. В промежуточном слое расположены предшественники одонтобластов и формирующиеся коллагеновые волокна. Центральный слой пульпы — рыхлая волокнистая соединительная ткань с множеством анастомозирующих капилляров и нервных волокон, терминалы которых разветвляются в промежуточном и периферическом слоях. У пожилых людей в пульпе часто обнаруживаются неправильной формы

обызвествлённые образования — дентикли. Истинные дентикли состоят из дентина, окружённого снаружи одонтобластами. Ложные дентикли — концентрические отложения обызвествлённого материала вокруг некротизированных клеток.

## ИННЕРВАЦИЯ

Различают иннервацию собственно зуба и иннервацию периодонта.

### Зуб

Пульпа зуба иннервирована чувствительными волокнами тройничного нерва, входящими в пульпу вместе с кровеносными сосудами через канал в корне зуба. В пульпе зуба нервные волокна заканчиваются на кровеносных сосудах и формируют сплетение вблизи внутренней поверхности дентина. Тонкие безмиелиновые волокна проникают на некоторое расстояние в дентинные каналы. Нервные волокна в дентинных каналах могут формировать варикозные расширения. В чувствительных нервных окончаниях присутствуют митохондрии, различных размеров везикулы, микротрубочки и нейрофиламенты. В периферической части пульпы ветви безмиелиновых волокон проходят между телами одонтобластов. Здесь волокна окружены *шванновскими* клетками.

### Периодонт

Нервные волокна проходят через альвеолярную кость и разветвляются на дорсальной и вентральной поверхностях корня среди коллагеновых волокон периодонтальной связки. Здесь присутствуют быстро и медленно адаптирующиеся механорецепторы, обладающие направленной чувствительностью. Механорецепторы периодонтальной связки реагируют на механическую нагрузку, испытываемую зубом при жевании.

## ПИЩЕВОД

Пищевод — канал, соединяющий глотку с желудком. Длина пищевода у взрослого человека приблизительно 25 см. Функцией пищевода является проведение пищи и жидкости в желудок в заключительной фазе глотания. Продвижению пищи способствует перистальтика мышечной оболочки пищевода. В пищеводе имеются три сужения. Первое обусловлено давлением нижнего констриктора глотки и перстневидного хряща гортани, второе — давлением дуги аорты, прижимающей пищевод к левому бронху, третье сужение соответствует пищеводному отверстию диафрагмы. Артериальную кровь пищевод получает из нижней щитовидной артерии, пищеводных ветвей грудной части аорты, нижней диафрагмальной и левой желудочной артерий. Венозная кровь оттекает из верхней трети пищевода непосредственно в верхнюю полую вену, из средней трети в непарную вену (*v. аzygos*), из нижней трети в воротную через вены желудка. Основным распределителем венозной крови — подслизистое сплетение. Лимфоток направлен к желудочным лимфатическим узлам, к латеральным шейным

трахеобронхиальным и задним средостенным лимфатическим узлам. Эти анатомические особенности существенны при распространении рака желудка.

### Развитие

Трубка пищевода формируется из общего зачатка пищевода, глотки и дыхательных путей. Первоначально пищевод выстлан однослойным призматическим эпителием, сменяющимся в дальнейшем многослойным плоским. К наиболее частым врождённым порокам относятся агрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, врождённый стеноз пищевода.

### Строение пищевода

В стенке пищевода различают следующие оболочки: слизистая, подслизистая, мышечная и наружная. В пищеводе слизистая оболочка (*t. mucosa*) кожно-эпителиальная. Эпителий многослойный плоский неороговевающий, лежит на тонкофибриллярной соединительной ткани — собственном слое слизистой оболочки (*lamina mucosa propria*), состоящем из тонких пучков коллагеновых волокон; содержит также ретикулиновые волокна, соединительнотканые клетки. Собственный слой слизистой оболочки вдаётся в эпителий в виде сосочков. В собственном слое могут присутствовать лимфоидные скопления, имеющие разный характер или вид т.н. солитарных (одиночных) лимфатических фолликулов. В собственном слое слизистой оболочки пищевода находятся секреторные отделы простых трубчатых разветвлённых желёз, сходных с кардинальными железами желудка. Они расположены двумя группами: верхняя — на уровне перстневидного хряща и пятого кольца трахеи, а нижняя группа — при переходе пищевода в желудок. Снаружи от собственного слоя хорошо заметен третий продольно слой ГМК — мышечный слой слизистой оболочки (*lamina muscularis mucosae*). Подслизистая оболочка (*t. submucosa*) развита хорошо и представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью. В толще *t. submucosa* расположены секреторные отделы сложных разветвлённых слизистых желёз, их выводные протоки открываются на поверхность эпителия. Мышечная оболочка (*t. muscularis externa*) состоит из двух слоёв: внутреннего кольцевого и наружного продольного. В верхней трети пищевода мышечная оболочка представлена поперечнополосатой мышечной тканью, которая постепенно замещается гладкомышечной. Наружная оболочка (*t. adventitia*) образована соединительной тканью, с помощью которой пищевод соединяется с другими органами средостения. В нижней части пищевода, лежащей сразу под диафрагмой, *t. adventitia* замещается серозной оболочкой.

### Переход пищевода в желудок

Переход слизистой оболочки пищевода в желудок совершается сразу на уровне диафрагмы. В месте перехода многослойный плоский эпителий пищевода сменяется на однослойный цилиндрический железистый эпителий желудка. Мышечная оболочка в месте впадения пищевода в желудок формирует *тажний* сфинктер пищевода (рис. 12-17).

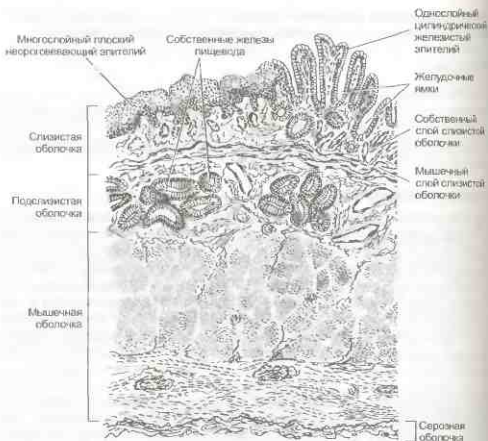


Рис. 12-17. Переход пищевода в желудок. Слизистая оболочка кардиальной части желудка имеет неглубокие желудочные ямки и кардиальные железы в собственном слое. Многослойный плоский эпителий пищевода переходит в однослойный цилиндрический железистый эпителий желудка.

## ЖЕЛУДОК

Желудок (*ventriculus, gaster*) — мешкообразный орган пищеварительной системы, служащий для накопления, начального переваривания и частичного всасывания пищи. Располагается между пищеводом и двенадцатиперстной кишкой, со всех сторон покрыт брюшиной. Кровоснабжение желудка осуществляется из бассейна чревной артерии (*a. coeliaca*): левой и правой желудочными артериями (*a. gastrica sinistra et dextra*) по малой кривизне, а также левой и правой желудочно-сальниковыми артериями (*a. gastroepiploica sinistra et dextra*) по большой кривизне. Дно желудка получает кровоснабжение из коротких желудочных ветвей селезеночной артерии. Венозный отток осуществляется либо непосредственно в воротную вену, либо через селезеночную и верхнюю брыжеечную вены. Желудок богат лимфатическими сосудами, по которым лимфа оттекает в желудочные и другие регионарные лимфатические узлы. Парасимпатическая иннервация же-

осуществляется за счёт блуждающего нерва (*n. vagus*), симпатическая — за счёт чревного сплетения (*pl. coeliacus*).

## РАЗВИТИЕ

К трём неделям внутриутробного развития формируется первичная кишка, позднее первичная кишка подразделяется на переднюю, среднюю и заднюю. Пороки ЖКТ возникают на этом этапе развития или из-за дефектов при вращении кишечной трубки, или из-за сосудистых аномалий. Желудок закладывается в виде расширения печеночного отдела передней кишки. Его развитие заканчивается к 5-й неделе внутриутробного периода. Функциональное развитие желудка начинается со второго триместра беременности. Кислотопродуцирующая функция желудка развивается после 32-й недели внутриутробного периода и в течение первых 24 часов жизни быстро нарастает. Пороки развития желудка (например, пилоростеноз) встречаются редко.

## СТРОЕНИЕ

Стенку желудка образуют слизистая, подслизистая, мышечная и серозная оболочки (рис. 12–18). Слизистая и подслизистая оболочки формируют продольные складки, исчезающие в растянутом органе. Углубления в слизистой оболочке — желудочные ямки. Желудочные ямки и вся поверхность слизистой оболочки желудка выстлана однослойным однорядным цилиндрическим железистым эпителием. Эпителий лежит на волокнистой соединительной ткани (*lamina mucosa propria*) с большим количеством ретикулиновых волокон, массой лимфатических сетей и лимфатических фолликулов. В ней расположены простые трубчатые железы. Выводные протоки этих желёз открываются на дне желудочных ямок. В *lamina propria* находится хорошо развитая в стенке желудка *lamina muscularis mucosae*. Подслизистая оболочка (*t. submucosa*) образована рыхлой соединительной тканью, содержит много эластических волокон и кровеносных сосудов; железы в ней отсутствуют. Мышечная оболочка (*t. muscularis*) состоит из трёх нервно разграниченных слоёв гладких мышц: наружного продольного, среднего циркулярного и внутреннего, имеющего косое направление. Серозная оболочка (*t. serosa*) состоит из соединительнотканной основы, покрытой мезотелием.

## Эпителий

Слизистую оболочку покрывает однослойный железистый эпителий, вырабатывающий муцины (слизь) и бикарбонат. Поверхностный эпителий слизистой оболочки желудка выполняет защитную функцию, в т.ч. путём формирования слизисто-бикарбонатного барьера. Продолжительность жизни клеток железисто-эпителия — 3 суток.

## Регенерация

Регенерация эпителия происходит за счёт стволовых клеток, расположенных на дне желудочных ямок; время обновления клеток — около 3 суток. Стимуля-

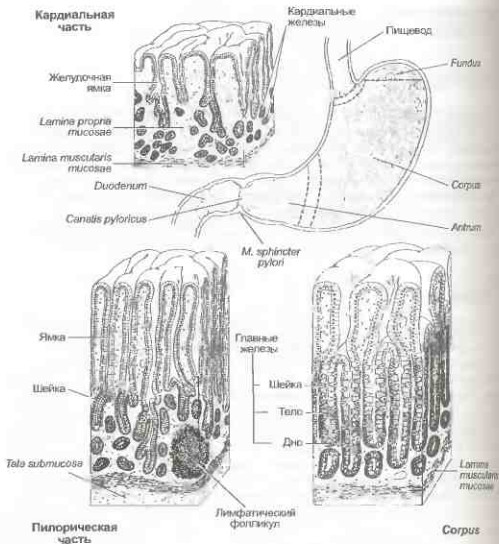


Рис. 12-18. Слизистая оболочка различных отделов желудка содержит многочисленные углубления — желудочные ямки, наиболее глубокие в пилорической части. В собственном слое присутствуют кардиальные, фундальные и пилорические железы. Их выводные протоки открываются на дне желудочных ямок. В секреторном отделе желез различают шейку, тело и дно. Кардиальные железы вырабатывают преимущественно слизь; фундальные железы вырабатывают пепсиноген, соляную кислоту и некоторое количество слизи; пилорические железы имеют более разветвлённые секреторные отделы, секретируют слизь [39].

торы регенерации: гастрин из эндокринных клеток желудка, гастрин-рилизинг гормон из эндокринных клеток и окончаний волокон блуждающего нерва; эпидермальный фактор роста (EGF), поступающий из слюнных, пилорических желез, желёз двенадцатиперстной кишки и других источников.

## Слизисто-бикарбонатный барьер

Слизисто-бикарбонатный барьер защищает слизистую оболочку от действия кислоты, пепсина и других потенциальных повреждающих агентов. Некоторые компоненты барьера важны для реализации защитной функции эпителия.

### Слизь

Слизь постоянно секретируется на поверхность эпителия.

### Бикарбонат

Бикарбонат (ионы  $\text{HCO}_3^-$ ), секретируемый поверхностными слизистыми клетками (рис. 12-19), имеет нейтрализующее действие.

### pH

Слой слизи имеет градиент pH. На поверхности слоя слизи pH равен 2, а в примембранной части более 7.

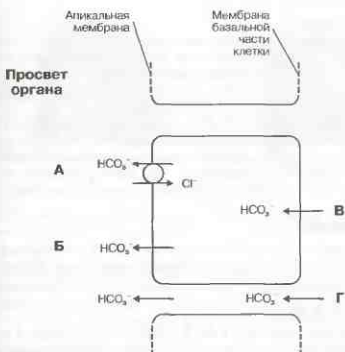


Рис. 12-19. Механизм секреции  $\text{HCO}_3^-$  эпителиальными клетками слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: А — выход  $\text{HCO}_3^-$  в обмен на  $\text{Cl}^-$  стимулируют некоторые гормоны (например, глюкагон) и подавляет блокатор транспорта  $\text{Cl}^-$  фуросемид; Б — активный транспорт  $\text{HCO}_3^-$ , не зависящий от транспорта  $\text{Cl}^-$ ; В и Г — транспорт  $\text{HCO}_3^-$  через мембрану базальной части клетки внутрь клетки и по межклеточным пространствам (зависит от гидростатического давления в подэпителиальной соединительной ткани слизистой оболочки) [9].



**H<sup>+</sup>**

Проницаемость плазмолеммы слизистых клеток желудка для H<sup>+</sup> различна. Она незначительна в мембране, обращённой в просвет органа (апикальной), и достаточно высока в базальной части. При механическом повреждении слизистой оболочки, при воздействии на неё продуктов окисления, алкоголя, слабых кислот или жёлчи концентрация H<sup>+</sup> в клетках возрастает, что приводит к их гибели и разрушению барьера.

**Плотные контакты**

Плотные контакты формируются между поверхностными клетками эпителия. При нарушении их целостности нарушается функция барьера.

**Регуляция**

Секрецию бикарбоната и слизи усиливают глюкагон, простагландин E, гастрин, эпидермальный фактор роста (EGF). Для предупреждения повреждения и восстановления барьера применяют антисекреторные агенты (например, блокаторы гистаминовых рецепторов), простагланцины, гастрин, аналоги сахаров (например, сукральфат).

**Разрушение барьера**

При неблагоприятных условиях барьер разрушается в течение нескольких минут, происходит гибель клеток эпителия, отёк и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки. Существуют факторы, неблагоприятные для поддержания барьера, например нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, индометацин), этанол, соли жёлчных кислот.

*Helicobacter pylori* — грамотрицательная бактерия, выживающая в кислой среде желудка. *Helicobacter pylori* поражает поверхностный эпителий желудка и разрушает барьер, способствуя развитию гастрита и язвенного дефекта стенки желудка. Этот микроорганизм выделяют у 70% больных язвенной болезнью желудка и 90% больных язвой двенадцатиперстной кишки или антральным гастритом.

**Железы желудка**

Простые трубчатые, разветвлённые железы (рис. 12-18) содержат париетальные, главные, слизистые и энтероэндокринные клетки (рис. 12-20). Их секреты ферменты, внутренний фактор Касла, соляная кислота, муцины, а также гормоны.

**Париетальные клетки**

Париетальная клетка (рис. 12-20. В. 12-21, см. также рис. 43 на вклейке) содержит многочисленные митохондрии и систему внутриклеточных канальцев. Апикальная клеточная мембрана, обращённая в выводной проток железы, содержит H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазу (рис. 12-22), выкачивающую из клетки H<sup>+</sup> в обмен на K<sup>+</sup>. Базальная плазматическая мембрана содержит насосы, один из которых контролирует обмен внутриклеточного Na<sup>+</sup> на внеклеточный H<sup>+</sup> и предотвращает закисление клетки, а другой — обмен внутриклеточного Cl<sup>-</sup> на внеклеточные анионы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, предотвращающий защелачивание клетки. В покое клетка секретирует хлор. В активированном состоянии усиливается работа H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, в

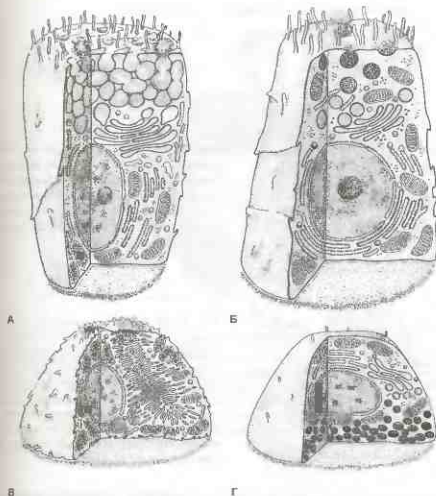


Рис. 12-20. Основные клеточные типы в слизистой оболочке желудка: А — слизистая клетка; Б — главная клетка; В — париетальная клетка; Г — энтероэндокринная клетка [38].

результате чего возрастает транспорт  $H^+$  из клетки. Одновременно в 2–3 раза увеличивается транспорт  $Cl^-$  в обмен на  $HCO_3^-$ . В итоге внутриклеточный рН остаётся неизменным. При стимуляции секреции усиливается работа  $H^+, K^+$ -АТФазы, в результате чего возрастает транспорт  $H^+$  из клетки. Одновременно в 2–3 раза увеличивается транспорт  $Cl^-$  в обмен на  $HCO_3^-$ . В итоге внутриклеточный рН тоже остаётся неизменным.

**Секреция соляной кислоты.** В желудке соляная кислота участвует в кислотном гидролизе белков, уничтожает бактерии, переводит неактивный пепсиноген в активный пепсин, устанавливает оптимальный рН для протеолитического действия пепсина.

**Синтез и секреция внутреннего фактора,** одного из связывающих витамин  $B_{12}$  (кобаламин) белков. Кобаламин не всасывается в желудке, он соединяется здесь с внутренним фактором и в комплексе с ним транспортируется в тонкую кишку,



**Рис. 12-21.** Parietalная клетка. Система внутриклеточных канальцев значительно увеличивает площадь поверхности плазматической мембраны. В многочисленных митохондриях вырабатывается АТФ для обеспечения работы ионных насосов плазматической мембраны [46].



**Рис. 12-22.** Parietalная клетка: транспорт ионов и секреция HCl.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза участвует в транспорте  $\text{K}^+$  внутрь клетки.  $\text{Cl}^-$  входит в клетку в обмен на  $\text{HCO}_3^-$  через мембрану боковой поверхности, а выходит через апикальную мембрану. Одно из важнейших звеньев — выход  $\text{H}^+$  через апикальную мембрану по всей поверхности внутриклеточных канальцев в обмен на  $\text{K}^+$  при помощи  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФазы [9].

где и происходит всасывание витамина  $\text{B}_{12}$ . Из крови  $\text{B}_{12}$  транспортируется в органы-мишени (красный костный мозг) и в печень. При недостатке витамина  $\text{B}_{12}$  развивается  $\text{B}_{12}$ -дефицитная анемия. Гемопоез сопровождается активным синтезом ДНК, для чего необходим витамин  $\text{B}_{12}$ .

**Регуляторы секреции** (рис. 12-23). Parietalную клетку активирует ацетилхолин через м-холинорецепторы, гистамин через  $\text{H}_2$ -рецепторы и гастрин. Соматостатин, простагландины, желудочный ингибирующий пептид — ингибиторы секреции.

### Главные клетки

Главные клетки (рис. 12-20, Б) синтезируют и секретируют предшественники пепсина (пепсиноген) и липазу, имеют хорошо развитые гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи. В апикальной части сосредоточены зрелые (секреторные) гранулы.

### Слизистые клетки

Слизистые клетки (рис. 12-20, А) имеют выраженные цистерны комплекса Гольджи, много митохондрий. В апикальной части находятся крупные секреторные гранулы, содержащие муцин.

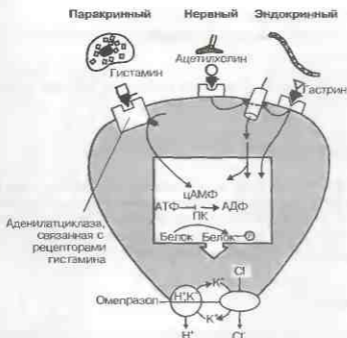


Рис 12-23. Регуляции активности париетальных клеток. Стимулирующее влияние гистамина опосредуется через цАМФ, тогда как эффекты ацетилхолина и гастрина — через различие притока  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. Простагландины снижают секрецию  $\text{HCl}$ , ингибируя аденилатциклазу, что приводит к уменьшению уровня внутриклеточного цАМФ. Блокатор  $\text{H}^+\text{K}^+$ -АТФазы (например, омепразол) снижает выработку  $\text{HCl}$ . ПК — протеинкиназа, активируемая цАМФ; фосфорилирует мембранные белки, усиливая работу ионных насосов [9].

### Энтероэндокринные клетки

Энтероэндокринные клетки расположены преимущественно в области дна и тела желез. Апоикальный полюс клеток часто не достигает просвета железы. Плотные секреторные гранулы содержатся в базальной части клеток. Среди энтероэндокринных клеток в железах желудка идентифицированы ЕС-клетки (серотонин, мотилин, вещество P), ECL-клетки (гистамин), G-клетки (гастрин); D-клетки (соматостатин).

### Регуляция секреции желудочного сока

#### Стимуляторы

Пепсин с оптимумом ферментной активности при кислых значениях pH.

$\text{Cl}^-$  и  $\text{H}^+$  (соляная кислота из париетальных клеток).

Гастрин энтероэндокринных клеток.

Гистамин из тучных клеток и из крови.

Ацетилхолин из двигательных окончаний блуждающего нерва и собственных двигательных нейронов желудка (через м-холинорецепторы париетальных и главных клеток).

### Ингибиторы и блокаторы

Желудочный ингибирующий пептид и секретин (преимущественно из эндокринной клеток двенадцатиперстной кишки).

**Соматостатин.**

**Блокаторы** (антагонисты) рецепторов гастрина, секретина, гистамина и ацетилхолина.

## КАРДИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ

Кардиальный отдел окружает вход в желудок. Желудочные ямки неглубокие, собственный слой слизистой оболочки занимают трубчатые железы, имеющие сильно разветвлённый секреторный отдел и широкий просвет. Секреторный отдел преимущественно выстлан слизистыми клетками, среди которых встречаются отдельные париетальные, главные и энтероэндокринные клетки.

## ДНО ЖЕЛУДКА

В области дна желудка вся толщина собственного слоя слизистой оболочки занята фундальными (собственными) железами, плотно прилежащими друг к другу (см. рис. 42 на вклейке). Фундальные железы (рис. 12-24) относятся к простым трубчатым неразветвлённым или слабо разветвлённым. В них различают шейку открывающуюся на дне желудочной ямки, тело и дно. Секреторный отдел имеет очень узкий просвет и состоит из главных, париетальных, энтероэндокринных слизистых шеечных клеток. Главные клетки образуют дно железы. Здесь наряду с главными клетками присутствуют редкие париетальные и энтероэндокринные клетки (D, EC, ECL). Основная масса париетальных клеток сосредоточена в теле и шейке железы. Слизистые шеечные клетки расположены в шейке железы (отсюда происходит их название) и вырабатывают слизистый секрет, по химическому составу отличающийся от более вязкой слизи поверхностных слизистых клеток желудка. Местами между железами видны прослойки рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. Мышечный слой слизистой оболочки состоит из трёх слоёв ГМК.

## ПИЛОРИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В отличие от кардиальной и фундальной частей желудка желудочные ямки пилорической части значительно глубже; в толще собственного слоя слизистой оболочки расположены железы (рис. 12-25). Пилорические железы более короткие, чем в фундальном отделе, их извитые секреторные отделы сильно разветвлены, имеют широкий просвет. Выделяющие в просвет желудка слизь и некоторое количество пепсиногена пилорические железы содержат клетки, сходные с шеечными слизистыми клетками фундальных желёз, главные и энтероэндокринные клетки (G, D, EC). Париетальные клетки практически отсутствуют. В мышечной оболочке особого развития достигает средний (циркулярный) слой

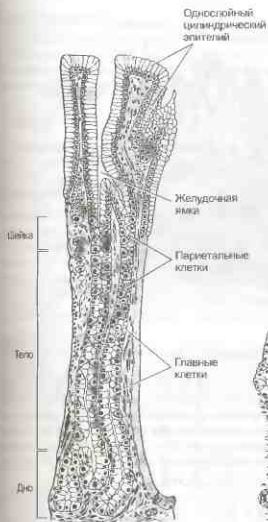


Рис 12-24 Фундальная железа [42].

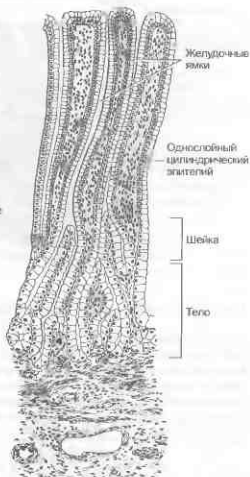


Рис 12-25 Пилорическая часть желудка.

ГМК, образующий пилорический сфинктер и регулирующий поступление пищи в желудок в двенадцатиперстную кишку.

## ПЕРЕХОД ЖЕЛУДКА В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНУЮ КИШКУ

Стенка двенадцатиперстной кишки, как и стенка желудка, состоит из четырех оболочек: слизистой, подслизистой, мышечной и серозной (рис. 12-26). В области перехода наиболее существенные изменения происходят в слизистой и подслизистой оболочках. Однослойный цилиндрический железистый эпителий желудка сменяется однослойным цилиндрическим каёмчатым эпителием (с боковыми клетками) двенадцатиперстной кишки, покрывающим широкие



Рис. 12-26. Переход желудка в двенадцатиперстную кишку.

выросты слизистой оболочки (ворсинки), а также щелевидные углубления между основаниями ворсинок (крипты). Пилорические железы, секреторные отделы которых находятся в собственном слое слизистой оболочки желудка, постепенно исчезают. В подслизистой оболочке двенадцатиперстной кишки расположены секреторные отделы сложных разветвленных желёз (*бруннеровы железы*). В области перехода в собственный слой слизистой оболочки можно увидеть скопление лимфоидной ткани в виде солитарного фолликула.

## ТОНКАЯ КИШКА

Анатомически в тонкой кишке различают двенадцатиперстную (*duodenum*), тощую (*intestinum jejunum*) и подвздошную (*intestinum ileum*) кишки. Длина тонкой кишки взрослого человека в среднем равняется 6 м.

### Развитие

Двенадцатиперстная кишка образуется из конечного отдела передней кишки и начального отдела средней, этот зачаток растёт и формирует петлю. Тощая и подвздошная кишки формируются из оставшейся части средней кишки. Между 5-й и 10-й неделями внутриутробного развития петля растущей средней кишки «выталкивается» из брюшной полости в пуповину, а брыжейка подрастает к петле. К концу этого периода петля кишечной трубки «возвращается» в брюшную полость, происходят её вращение (поворот на 270°) и рост как в каудальном, так и в проксимальном направлениях.

## Пороки развития

Из пороков развития известны атрезия тонкой кишки (результат сосудистой аномалии, возникающей во время вращения кишечника), неполный поворот (результат нарушения нормального вращения и фиксации), омфалоцеле — грыжевое выпячивание внутренних органов в пупочный канатик, дивертикул Меккеля.

## Строение

Оболочки тонкой кишки: слизистая, подслизистая, мышечная и серозная. Циркулярные складки образованы выростами слизистой и подслизистой оболочек. Складки присутствуют в дистальной части двенадцатиперстной кишки, в тощей кишке и проксимальной части подвздошной кишки. Циркулярные складки, ворсинки и крипты формируют рельеф слизистой оболочки (рис. 12-27). Ворсинки (рис. 12-28) — выросты слизистой оболочки (0,5–1,5 мм), крипты — трубчатые углубления. За счёт циркулярных складок площадь всасывания увеличивается в 3 раза, за счёт ворсинок и крипт — в 10 раз и за счёт микроворсинок и блячатых клеток — в 20 раз. Суммарно складки, ворсинки, крипты и микроворсинки обеспечивают увеличение площади всасывания в 600 раз. Мышечный слой слизистой оболочки обязателен, часть ГМК локализована в сердцевине вор-

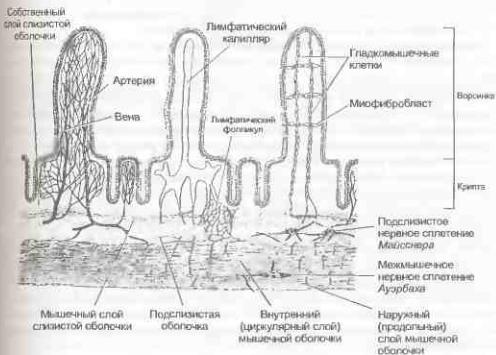


Рис. 12-27. Тонкая кишка. Циркулярные складки, ворсинки и крипты определяют рельеф слизистой оболочки. Из густого подслизистого сплетения сосудов артериолы заходят в слизистую оболочку, распадаются на капилляры вокруг крипт и заходят в ворсинки. Разветвляясь на капилляры, 1–2 артериолы проходят от основания до вершины ворсинки. Кроме кровеносных сосудов, в сердцевине ворсинок присутствуют лимфатические капилляры и ГМК [39].



синки. Эндокринные клетки присутствуют повсеместно в эпителии слизистой оболочки, главным образом, в криптах и отчасти в собственном слое слизистой оболочки. Особенно много эндокринных клеток в двенадцатиперстной кишке. В подслизистой оболочке двенадцатиперстной кишки расположены секреторные отделы *бруннеровых* желёз. Тонкая кишка имеет слизистую оболочку кишечного типа — часть системы иммунной защиты организма. В двенадцатиперстной и тощей кишке находятся солитарные лимфатические фолликулы. В подздошной кишке фолликулы сливаются и образуют *пейерову* бляшку.

## Эпителий

Эпителий — однослойный цилиндрический каёмчатый (рис. 12-28) — содержит каёмчатые, бокаловидные, энтероэндокринные, *панетовские* и камбиальные клетки.

### Каёмчатые клетки и всасывание

Каёмчатая клетка (энтероцит) имеет более 1000 микроворсинок на апикальной поверхности. Именно здесь присутствует гликокаликс, покрывающий микроворсинки. Гликокаликс содержит пептидазы и гликозидазы, завершающие расщепление белков и углеводов. Каёмчатые клетки всасывают расщеплённые белки, жиры и углеводы. Энтероциты крипт через рецепторы VIP и  $M_2$ -холинорецепторы усиливают секрецию NaCl и воды.

**Микроворсинки** (см. рис. 5-1) образуют всасывательную, или щёточную, каёмку на апикальной поверхности энтероцитов. Микроворсинки увеличивают поверхность всасывания в 20 раз. Через эту поверхность происходит активный и избирательный транспорт из просвета тонкого кишечника через каёмчатые клетки, через базальную мембрану эпителия, через межклеточное вещество собственного слоя слизистой оболочки, через стенку кровеносных капилляров в кровь, а через стенку лимфатических капилляров (тканевые щели) — в лимфу.

**Межклеточные контакты** (рис. 12-29). Каждая клетка в пласте эпителия по всей окружности в апикальной области имеет сплошной пояс плотных контактов, предупреждающих поступление содержимого кишечника в межклеточные щели. Эпителиальные клетки формируют также адгезионные контакты — промежуточные и десмосомы.

**Вода.** Каёмчатые клетки крипт выделяют в просвет кишки  $Cl^-$ , что инициирует поток  $Na^+$ , других ионов и воды в том же направлении. Клетки ворсинок «накачивают»  $Na^+$  в межклеточное пространство и таким образом компенсируют перемещение  $Na^+$  и воды из внутренней среды в просвет кишечника. Микроорганизмы, приводящие к развитию диарей, вызывают потерю воды путём угнетения процесса поглощения  $Na^+$  клетками ворсинок и усиления гиперсекреции  $Cl^-$  клетками крипт.

**Аминокислоты.** Всасывание аминокислот в кишечнике происходит при помощи мембранных белков-переносчиков.

**Сахара.** Всасывание глюкозы и фруктозы обеспечивает белок-переносчик *GLUT5* в щёточной каёмке энтероцитов тонкого кишечника. *GLUT2* базальной части энтероцитов реализует выход сахаров из клеток.

**Жиры** (см. подпись к рисунку 12-28).

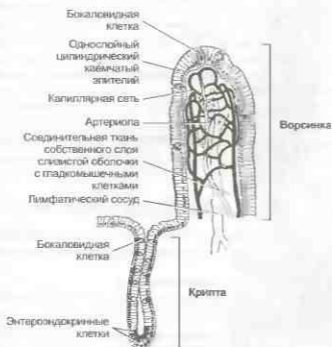
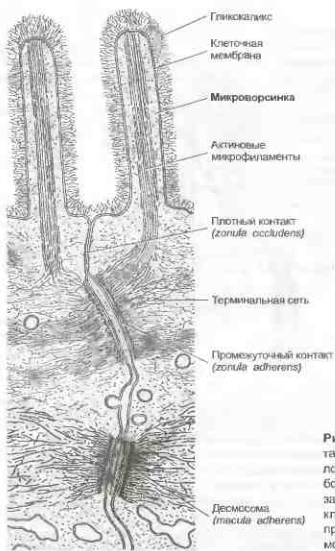


Рис. 12-28. Ворсинка и крипта тонкой кишки. Слизистая оболочка покрыта однослойным цилиндрическим эпителием. Каёмчатые клетки (энтероциты) участвуют в пристеночном пищеварении и всасывании. Панкреатические протеазы в просвете тонкого кишечника расщепляют поступающие из желудка полипептиды на короткие пептидные фрагменты и аминокислоты с последующим их транспортом внутрь энтероцитов. Расщеплению коротких пептидных фрагментов до аминокислот происходит в энтероцитах. Энтероциты переносят аминокислоты в собственный слой слизистой оболочки, откуда аминокислоты поступают в кровеносные капилляры. Связанные с гликокаликсом щёточной каёмки дисахариды расщепляют сахара до моносахаридов (главным образом, глюкозы, галактозы и фруктозы), которые всасываются энтероцитами с последующим выходом в собственный слой и поступлением в кровеносные капилляры. Продукты пищеварения (кроме пептидов) после всасывания в слизистой оболочке через капиллярную сеть направляются в воротную вену и далее в печень. Триглицериды в просвете пищеварительной трубки эмульгируются жёлчью и расщепляются панкреатической липазой. Образовавшиеся свободные жирные кислоты и глицерин поглощают энтероциты, в гладкой энтероцитарной сети которых происходит синтез триглицеридов, а в комплексе липиды — формирование хиломикрон — комплекса триглицеридов и белков. Хиломикроны подвергаются экзоцитозу на боковой поверхности клетки, проходят через везикулярную мембрану и поступают в лимфатические капилляры. В результате сокращения  $ML$ , расположенных в соединительной ткани ворсинки, лимфа продвигается в лимфатическое сплетение подслизистой оболочки. Кроме энтероцитов, в каёмчатом эпителии присутствуют бокаловидные клетки, вырабатывающие слизь. Их количество нарастает от двенадцатиперстной к подвздошной кишке. В криптах, особенно в области их дна, расположены энтероэндокринные клетки, вырабатывающие гастрин, холецистокинин, желудочный ингибирующий пептид (GIP), мотилин и другие гормоны [64].



**Рис. 12-29.** Межклеточные контакты в эпителии слизистой оболочки кишки. В апикальной части боковые поверхности клеток связаны плотными контактами. Ниже клетки соединены при помощи промежуточных контактов и десмосом [46].

### Бокаловидные клетки

Бокаловидные клетки, секретирующие слизь, поодиночке рассыпаны среди каёмчатых клеток.

### Энтероэндокринные клетки

Энтероэндокринные клетки расположены в криптах. Среди них идентифицированы: D-клетки (соматостатин), D<sub>1</sub> (VIP), EC-клетки (серотонин, мотилин, вещество P), I-клетки (холецистокинин), K-клетки (желудочный ингибирующий пептид), S-клетки (секретин).

### Клетки Панета

Клетки *Панета* лежат на дне крипт, секретируют бактерицидное вещество — лизоцим, антибиотик полипептидной природы — дефензин.

### Камбиальные клетки

Камбиальные (стволовые) клетки, из которых происходит постоянное образование новых клеток эпителия, расположены на дне крипт. Скорость обновления каёмчатых клеток высока, время их жизни — около 3 суток. За это время они успевают образоваться из камбиальных клеток на дне крипт, переместиться из крипты к вершине ворсинки и погибнуть, слущившись в просвет кишечника. Таким образом, пласт эпителия постоянно «ползёт» по направлению к верхушкам ворсинок, обеспечивая быструю физиологическую и репаративную регенерацию. Клетки в криптах, в особенности эндокринные, «живут» дольше. Так, продолжительность жизни клеток, синтезирующих соматостатин, — до 60 суток. Регенерацию эпителия слизистой оболочки стимулирует эпидермальный фактор роста (EGF) из слюнных и дуоденальных желёз.

### Собственный слой слизистой оболочки

Собственный слой слизистой оболочки образован волокнистой соединительной тканью с многочисленными лимфоцитами.

### Крипты

Кишечные крипты (трубчатые железы) расположены в собственном слое слизистой оболочки, они открываются в просвет кишечника между ворсинками. Эпителий крипт состоит из каёмчатых, бокаловидных, энтероэндокринных, *клеточных* и камбиальных клеток. На дне крипт находятся камбиальные клетки, из которых постоянно дифференцируются новые клетки эпителия, и клетки *Панета*. В основании крипт также присутствуют энтероэндокринные клетки. В верхней части крипт встречаются каёмчатые и бокаловидные клетки.

### Лимфоидный аппарат

Лимфоциты рассеяны в собственном слое слизистой оболочки. В двенадцатиперстной и тощей кишке присутствуют солитарные (одиночные) лимфатические фолликулы. В подвздошной кишке фолликулы сливаются и образуют *пейерову* бляшку (см. рис. 12-31), которая выходит за пределы слизистой оболочки и проявляет в подслизистую основу.

**Лимфатические фолликулы** содержат М-клетки, В-лимфоциты, Т-лимфоциты и плазматические клетки.

М-клетки расположены по периферии лимфатического фолликула, это антигенпредставляющие клетки.

Плазматические клетки синтезируют и секретируют IgA, который транспортируется через эпителиальный пласт на его поверхность, где оседает в гликокаликсе, взаимодействуя с Ag в просвете кишки.

## ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА

Двенадцатиперстная кишка своё название получила в связи с тем, что её длина в среднем равняется 12 поперечникам пальцев человека (рис. 12-30). Слизистая оболочка образует многочисленные низкие и широкие ворсинки. Собствен-

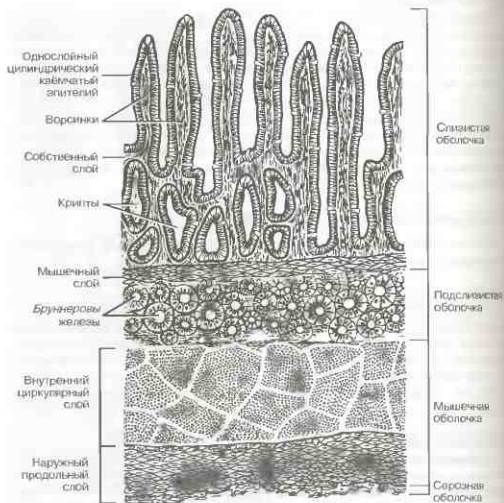


Рис. 12-30 Двенадцатиперстная кишка.

ный слой слизистой оболочки содержит большое количество коллагеновых и ретикулиновых волокон. Мышечный слой слизистой оболочки состоит из двух слоёв ГМК: внутреннего циркулярного и наружного продольного. В подслизистой оболочке расположены секреторные отделы сложных разветвлённых слизистых желёз (бруннеровы железы). Выводные протоки желёз открываются в кишечные крипты. Мышечная оболочка построена из двух слоёв: внутреннего циркулярного и наружного продольного. В двенадцатиперстной кишке продолжается переваривание пищи и начинаются процессы всасывания. Бикарбонат, синтезируемый в дуоденальных железах, участвует в нейтрализации кислой реакции содержимого желудка (оптимум действия ферментов поджелудочной железы при  $\text{pH}=7-8$ ) и в инактивации пепсина. Секреция бикарбоната усиливается при закислении содержимого в просвете кишки, а также под влиянием простагландина  $\text{E}_2$ .

**Гормоны.** Холестокинин и секретин, вырабатываемые энтероэндокринными клетками в кишечных криптах, стимулируют секрецию панкреатического сока и выделение желчи.

## ТОЩАЯ КИШКА

Стенка тощей кишки (см. рис. 44 на вклейке) построена так же, как и стенка двенадцатиперстной кишки, но с некоторыми отличиями. Ворсинки в тощей кишке значительно выше и тоньше, имеют цилиндрическую форму. В подслизистой оболочке отсутствуют железы.

## ПОДВЗДОШНАЯ КИШКА

Подвздошная кишка построена так же, как и тощая кишка (рис. 12-31). Её особенность — в каудальном отделе имеется большое количество лимфатических фолликулов, образующих агрегаты, известные как *пейерова* бляшка. Лимфатические фолликулы *пейеровой* бляшки занимают всю толщину собственного слоя слизистой, а также (очень часто) и подслизистую основу. Эпителий кишки, прилегающий к лимфоидной ткани в собственном слое, не содержит бокаловидных клеток, но инфильтрирован многочисленными лимфоцитами. Эпителиальные клетки с характерным складчатым рельефом поверхности (М-клетки) захватывают Аг в просвете кишки и мигрируют из эпителия крипт в лимфоидную ткань *пейеровой* бляшки, где Аг передаётся макрофагам, а затем прелъяв-

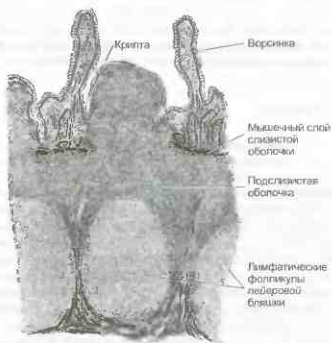


Рис 12-31. Подвздошная кишка. Скопления лимфатических фолликулов в слизистой оболочке образуют пейерова бляшку. Она выпячивает в просвет кишки и выводит за пределы слизистой оболочки в подслизистую [24]

ляется Т-лимфоцитам. Лимфоидная ткань пейеровой бляшки сразу под эпителием представлена Т- и В-лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Для пейеровой бляшки характерны центры размножения с крупными пролиферирующими В-лимфобластами, отобранными для синтеза IgA. Участки между центрами размножения заполнены Т-лимфоцитами.

## ТОЛСТАЯ КИШКА

Длина толстой кишки взрослого человека колеблется от 1,5 до 2 м. Анатомически в толстой кишке различают слепую кишку с червеобразным отростком (*intestinum caecum, processus vermiformis*), восходящую, поперечную, нисходящую и сигмовидную ободочную (*colon ascendens, colon transversum, colon descendens, colon sigmoideum*) и прямую кишки (*intestinum rectum*). В толстой кишке происходит всасывание электролитов и воды, переваривание клетчатки, образование каловых масс. Секрция бокаловидными клетками большого количества слизи способствует эвакуации каловых масс. При участии кишечных бактерий в толстой кишке синтезируются витамины В<sub>12</sub> и К. Перистальтику толстой кишки стимулируют ацетилхолин, гастрин, холецистокинин, серотонин, гистамин, брадикинин, подавляют глюкагон, секретин, адреналин и норадреналин.

## РАЗВИТИЕ

Толстая кишка развивается из задней кишки и клоаки, которая к 6-й неделе плодного периода подразделяется на урогенитальный синус и прямую кишку. Верхний отдел прямой кишки развивается из энтодермы, а нижний (*proctodeum*) из эктодермы. Болезнь *Хириспрунга* возникает вследствие нарушения нормальной иннервации дистального отдела толстой кишки (дефект миграции предшественников нейробластов из нервного гребня).

## СТРОЕНИЕ

В стенке толстой кишки различают четыре оболочки: слизистую, подслизистую, мышечную и серозную (см. рис. 45 на вклейке). В отличие от тонкой кишки отсутствуют циркулярные складки и ворсинки. Крипты развиты значительно сильнее, их больше, расположены они очень часто, между ними остаются небольшие промежутки собственного слоя слизистой оболочки, заполненные рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью. Эпителий крипт толстого кишечника состоит из каёмчатых, энтероэндокринных (D-клетки, EC-клетки) и множества бокаловидных клеток. Поверхность слизистой оболочки, обращённой в просвет кишки, выстлана однослойным цилиндрическим каёмчатым эпителием с огромным количеством бокаловидных клеток. В собственном слое слизистой оболочки содержатся солитарные лимфатические фолликулы. Сокращения ГМК мышечного слоя слизистой оболочки способствуют выведению слизи из крипт и препятствуют их засорению. В подслизистой об-

Также присутствуют многочисленные эластические волокна, жировые клетки. Наружный продольный слой мышечной оболочки не сплошной, а представлен лентами (*taeniae*).

### ЧЕРЕВЕОБРАЗНЫЙ ОТРОСТОК

Червеобразный отросток имеет такое же строение, как и другие отделы толстой кишки (рис. 12-32). Собственный слой слизистой оболочки, а также подслизистая оболочка содержат большое количество лимфоцитов в виде инфильтратов, а также в виде солитарных фолликулов с центрами размножения. Благодаря значительному развитию лимфоидных образований слизистая и подслизистая оболочки утолщены, в связи с чем просвет отростка сужен.

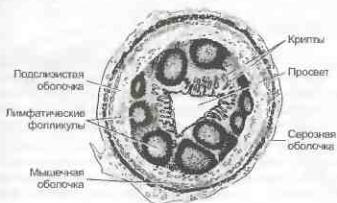


Рис. 12-32. Червеобразный отросток. Слизистая оболочка заполнена лимфатическими фолликулами, которые могут присутствовать и в подслизистой оболочке. Эпителий слизистой оболочки содержит каемчатые и бокаловидные клетки, многочисленные энтероэндокринные клетки на дне крипт (ЕС-клетки) и редкие клетки Панета. Продольный слой ГМК мышечной оболочки (в отличие от других отделов толстой кишки) — сплошной. Наружный отросток обычно покрыт серозной оболочкой [91].

### ПРЯМАЯ КИШКА

Прямая кишка — конечный отдел толстой кишки длиной до 15 см. Анатомически в прямой кишке различают газовый и промежностный (*canalis analis*) отделы. В аноректальном канале выделяют столбчатую, промежностную и кожную зоны. Слизистая оболочка в столбчатой зоне образует 5–10 продольных складок (ректальные колонки *Моргани*), соединяющихся внизу поперечными складками с образованием так называемых анальных клапанов. Углубления между складками — анальные синусы. Однослойный цилиндрический эпителий слизистой оболочки в столбчатой зоне сменяется многослойным призматическим, секретирующим слизь. Переход многослойного призматического эпителия в многослойный плоский неороговевающий происходит по зубчатой линии (*linea analis*) в промежностной зоне. В кожной зоне эпителий замещается много-



слойным плоским ороговевающим, на поверхность которого открываются саленные и потовые апокринные железы. Мышечная пластинка в столбчатой зоне распадается на отдельные пучки, вследствие чего собственный слой слизистой оболочки сливается с подслизистой основой. Здесь располагается внутреннее геморроидальное венозное сплетение. Наружное венозное сплетение находится вблизи анального канала. Варикозное расширение вен внутреннего или наружного сплетений — причина геморроя.

## ЖЕЛЕЗЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Железы пищеварительного тракта — слюнные (в том числе большие), поджелудочная и печень.

### БОЛЬШИЕ СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

К ним относят три пары слюнных желёз: околоушные, подчелюстные (рис. 12-33, см. также рис. 46 на вклейке) и подъязычные. Это сложные трубчато-альвеолярные экзокринные железы. В зависимости от характера секрета различают белковые, слизистые и смешанные концевые отделы. Слюнные железы, содержащие в концевых отделах преимущественно белковые или слизистые клетки, относят соответственно к белковым или слизистым железам. Смешанные железы в концевых отделах содержат как белковые, так и слизистые клетки. Околоушная железа — чисто белковая, подъязычная железа — преимущественно слизистая и подчелюстная железа — смешанная. Секрет всех слюнных желёз образует слюну в количестве около 1 л в сутки. Слюна гипотонична по отношению к плазме. Она смачивает и очищает полость рта. Присутствующие в слюне лизоцим, лактоферрин и IgA контролируют бактериальную флору полости рта. Амилаза слюны расщепляет остатки крахмала вокруг зубов. Эндокринные клетки в составе больших слюнных желёз вырабатывают фактор роста нервов (NGF) и эпидермальный фактор роста (EGF).

### Секреторный отдел

В базальной части клеток секреторного отдела находятся ядро и гранулярная эндоплазматическая сеть, наиболее развитая в белковых клетках. Как в слизистых, так и в белковых клетках секреторные гранулы скапливаются в апикальной части. Секреторные гранулы белковых клеток содержат амилазу и гликопротеины. Секреторные гранулы слизистых клеток крупнее, чем в белковых, содержат муцин и гликопротеины. Периферическую часть секреторных отделов занимают миоэпителиальные клетки.

### Выводные протоки

От концевых отделов начинается разветвлённая система выводных протоков: внутридольковые (вставочные отделы и исчерченные протоки), междольковые и общий выводной протоки.

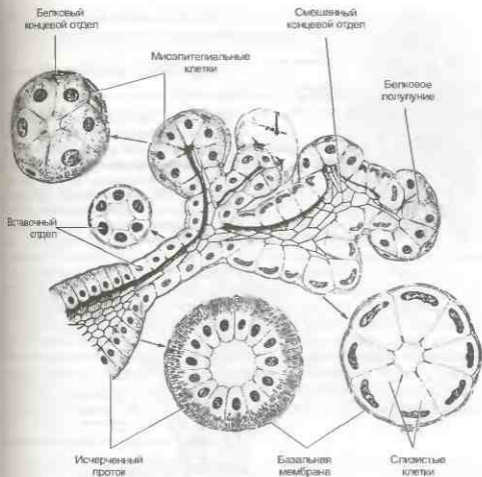


Рис. 12-33. Подчелюстная слюнная железа содержит белковые и белково-слизистые (сешанные) секреторные отделы. Секреторные отделы переходят во вставочный отдел. По мере продвижения секрета по выводным протокам увеличивается количество слоев клеток в эпителии [42].

**Вставочный отдел** выстлан плоским или кубическим эпителием, а снаружи окружен слоем миеоэпителиальных клеток.

**Искрещенный проток** (слонная трубка) представлен цилиндрическими эпителиальными клетками (рис. 12-34), образующими в базальной части многочисленные инвагинации, значительно увеличивающие площадь клеточной мембраны для транспорта ионов. Здесь расположены многочисленные митохондрии удлинённой формы, ориентированные параллельно апикально-базальной оси клетки. Эпителиальные клетки искрещенного протока переводят изотонический секрет, образующийся в концевых отделах, в гипотонический окончательный секрет, входящий в состав слюны (рис. 12-35).

**Междольковый проток.** Искрещенные протоки продолжают в междольковые, проходящие в соединительнотканых перегородках железы. Эпителий мелких протоков — однорядный призматический, в более крупных — многорядный призматический.



Рис 12-34. Эпителиальная клетка изогнутого протока большой слюнной железы. В базальной части клетки содержатся митохондрии, имеются многочисленные invaginationи плазматической мембраны. Крупное округлое ядро занимает центральную область клетки. Апоикальная часть заполнена везикулами. Комплекс Гольджи расположен над ядром [46].

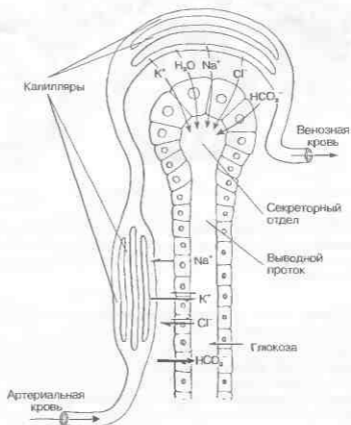


Рис. 12-35. Транспорт ионов и глюкозы в околушной слюнной железе. Секреторные отделы содержат изотонический по сравнению с плазмой секрет. Эпителиальные клетки протоков активно выкачивают  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  из жидкости в просвете протока и секретируют в нее  $\text{K}^+$  и глюкозу. В результате образуется гипотонический (по сравнению с плазмой) окончательный секрет [9].

**Общий выводной проток** выстлан многослойным кубическим эпителием. Вустье эпителий становится многослойным плоским.

### Нервный контроль секреции

Парасимпатические холинергические волокна заканчиваются на клетках секреторного отдела и выводных протоков и значительно *усиливают* секреторную активность железы.

### Околоушная слюнная железа

Развитие железы начинается с образования тяжей, формируемых эпителием ротовой полости на 8-й неделе эмбриогенеза. Это сложная альвеолярная разветвлённая белковая железа, самая крупная из больших слюнных желёз. Снаружи железа покрыта хорошо выраженной соединительнотканной капсулой и имеет дольчатое строение. Дольки железы состоят из концевых (секреторных) отделов и внутридольковых протоков (вставочных и исчерченных). Концевые отделы железы образованы секреторными клетками конической формы, их ядро находится в середине или ближе к основанию клетки, цитоплазма заполнена мелкими гранулами секрета. Клетки концевых отделов вырабатывают белковый секрет. Снаружи секреторные отделы окружены миоэпителиальными клетками. В соединительнотканном прослойке между дольками проходят междольковые выводные протоки, выстланные многослойным эпителием, и кровеносные сосуды. **Общий слюнной проток (стенонов) прободает щёчную мышцу и открывается в преддверии ротовой полости между первым и вторым верхними молярами.**

### Подчелюстная слюнная железа

Зачаток этой сложной, разветвлённой альвеолярно-трубчатой, смешанной железы (см. рис. 46 на вклейке) формируется на 6-й неделе развития. Снаружи подчелюстную железу покрывает плотная соединительнотканная капсула. Дольки железы неоднородны, что определяется разнообразием клеток (белковых и слизистых), образующих концевые отделы. Слизистые клетки крупные, конической формы, со сплюснутым ядром, лежащим у основания клетки. Цитоплазма светлая и прозрачная, заполнена секреторными пузырьками с муцином. Белковые клетки (более тёмные) окружают слизистые клетки в виде шапочек, или полулуний *Джануцци*. У базальной мембраны расположены миоэпителиальные клетки. Выводные протоки железы имеют такое же строение, как и в околоушной железе. **Общий проток подчелюстной железы (вартонов) открывается на дне ротовой полости за резцами.**

### Подъязычная слюнная железа

Зачаток железы возникает на 8-й неделе внутриутробного развития. Подъязычная слюнная железа — сложная альвеолярно-трубчатая, смешанная железа с преобладанием слизистого компонента. Соединительнотканная капсула не выражена. Дольки включают три типа концевых отделов: белковые (немногочисленные), слизистые и смешанные, занимающие основной объём железы. Секрет выс-

вобождается по нескольким протокам, открывающимся вдоль средней линии дна ротовой полости, за устьем протока подчелюстной железы.

## ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа состоит из экзокринной и эндокринной частей. Экзокринная часть участвует в переваривании белков, липидов и углеводов. Секретируемый железой бикарбонат вместе с бикарбонатом двенадцатиперстной кишки и гепатобилиарной системы участвует в нейтрализации соляной кислоты поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Прослойки соединительной ткани делят железу на дольки, состоящие из ацинусов и начальных отделов выводных протоков (рис. 12-36, 12-37, см. также рис. 47 на вклейке). Протоки выводят секреторные продукты ацинуса и выделяют бикарбонат. В центре ацинусов расположены т.н. центроациназные клетки. От них начинаются выводные протоки. Кубический или цилиндрический эпителий внутридольковых выводных протоков переходит в цилиндрический эпителий междольковых протоков. Среди эпителиальных клеток присутствуют жетероэндокринные клетки. Ветвящиеся междольковые протоки под углом открываются в главный (*вирсунгов*) проток, окружённый соединительной тканью и выполняющий роль осевого скелета железы.

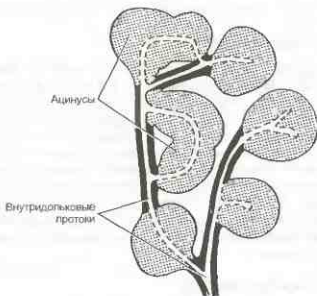


Рис. 12-36. Организация ацинусов и внутридольковых протоков в поджелудочной железе. Состоящие из секреторных клеток ацинусы переходят в короткие вставочные протоки, начинающиеся от центроациназных клеток. Далее секрет поступает во внутридольковые, а затем в междольковые протоки. На рисунке показаны различные варианты взаимоотношений между ацинусами и внутридольковыми протоками [39]

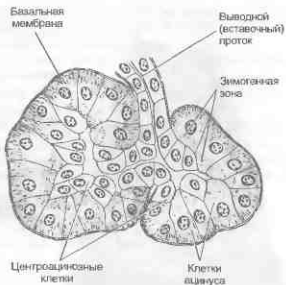


Рис. 12-37. Ацинус поджелудочной железы. Главный клеточный тип — ацинозные клетки, вырабатывающие пищеварительные ферменты, виды центроацинозные клетки, лежащие к внутриацинозной части эставочных протоков [39].

### Ацинозные клетки

Ацинозные клетки синтезируют, хранят и секретируют пищеварительные ферменты.

### Структура

Секреторные клетки (рис. 12-38) характеризуются выраженной полярной дифференцировкой. Апоикальная их часть содержит многочисленные зимогенные гранулы с пищеварительными ферментами — *зимогенная зона*, окрашивающаяся значительно светлее гомогенной (базальной) зоны. Ядро смещено в базальную часть, где присутствуют хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть, свободные рибосомы и митохондрии. Область между зимогенными гранулами и ядром занимает комплекс *Гольджи*. В цитоплазме апоикальной части найдены актиновые микрофиламенты, образующие сеть, и микротрубочки, участвующие во внутриклеточном транспорте зимогенных гранул и освобождении их содержимого во внеклеточное пространство.

### Межклеточные контакты

Мембраны соседних ацинозных клеток в апоикальной части соединены при помощи плотных контактов, промежуточных контактов и десмосом. Все вместе эти контакты образуют соединительный комплекс, служащий барьером для крупных молекул, но проницаемый для воды и ионов. Кроме того, ацинозные клетки связаны при помощи щелевых контактов, обеспечивающих электрическое сопряжение и передачу ионов и низкомолекулярных веществ от клетки к клетке.

### Регуляция

Ацетилхолин (через м-холинорецепторы) и нейропептиды усиливают секреторную активность ацинозных клеток (рис. 12-39). Симпатические нервные волокна через адренорецепторный вход тормозят секреторную функцию ациноз-

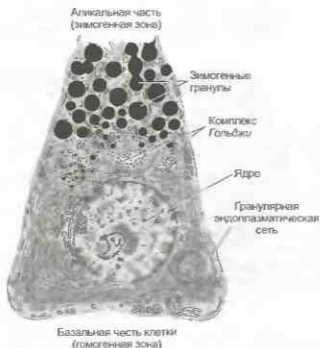


Рис. 12-38. Секреторная клетка в ацинусе поджелудочной железы — классический пример полярно дифференцированной эпителиальной клетки. Круглое ядро с выраженным ядрышком находится в базальной части. Практически весь объем цитоплазмы этой части клетки занимают протяженные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, что свидетельствует об интенсивной синтезе белка. Апикальная часть клетки заполнена крупными зимогенными гранулами, содержимое которых выделяется в просвет ацинуса. Комплекс Гольджи находится между ядром и скоплением зимогенных гранул [46].

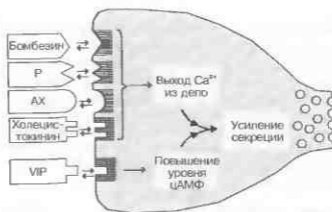


Рис. 12-39. Рецепторные входы и внутриклеточные механизмы усиления секреторной активности ацинозных клеток поджелудочной железы. АХ — ацетилхолин, P — вещество P.

ных клеток. Секретин стимулирует секрецию центроацинозными клетками и клетками выводных протоков неферментного компонента поджелудочного сока.

## Функция

В поджелудочной железе вырабатываются панкреатический сок и ферменты, поступающие в просвет двенадцатиперстной кишки.

**Панкреатический сок** (1,5–2 л в сутки) изотоничен плазме крови, имеет  $pH=8-9$  из-за высокого содержания бикарбоната, который нейтрализует кислую реакцию химуса (пищевые массы, смешанные с желудочным соком).

Ферменты поджелудочной железы играют ключевую роль в переваривании белков, жиров и углеводов. Оптимум действия ферментов поджелудочной железы приходится на  $pH=7-8$ . Ферменты вырабатываются в виде предшественников, которые активируются в просвете кишки.

**Протеазы** — ферменты, расщепляющие белки (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы А и В, эластаза). Трипсиноген (предшественник трипсина) активируется энтерокиназой, вырабатываемой в двенадцатиперстной кишке. Трипсин катализирует собственную активацию, активацию химотрипсиногена (предшественник химотрипсина) и прокарбоксипептидаз.

**Ферменты, расщепляющие жиры.** Панкреатическая липаза, фосфолипазы А1, А2, эстераза.

$\alpha$ -Амилаза — панкреатический фермент, расщепляющий углеводы.

**Нуклеазы** — ферменты, расщепляющие нуклеиновые кислоты (ДНКазы, РНКазы).

## ПЕЧЕНЬ

Печень — самая крупная железа человека, выполняющая важную роль в пищеварении и обмене веществ (рис. 12-40, см. также рис. 49 на вклейке). Железа покрыта прочной фиброзной оболочкой — *глиссоновой* капсулой, содержащей небольшое количество кровеносных сосудов. Около 80% объема и почти 60% общего количества клеток печени составляют печёночные клетки — гепатоциты. При помощи межклеточных контактов гепатоциты упакованы в тесно, формируя подобие лабиринта. Внутри лабиринта гепатоцитов находятся синусоиды. Коллагены I, III, IV и V, фибронектин, ламинин, различные гликопротеины и протеогликаны образуют сетчатый каркас стромы органа. Разобраться в структуре печени несложно, если принять во внимание следующие обстоятельства.

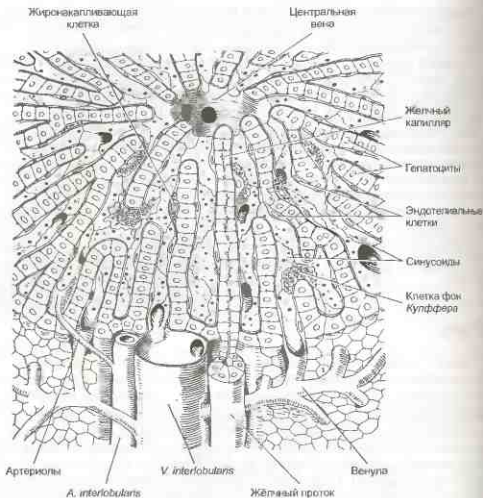
**Кровь в орган поступает по двум сосудам** — артериальная по *a. hepatica* (20–30% получаемой печенью крови) и венозная по *v. porta* (70–80% получаемой печенью крови), а оттекает по одному (*v. hepatica*).

Гепатоциты можно рассматривать как клетки с внешней секрецией и одновременно как клетки с внутренней секрецией. При этом не имеется в виду, что гепатоциты — эндокринные клетки, хотя они секретируют в кровь разные биологически активные вещества; имеется в виду, что гепатоциты, как и эндокринные клетки, характеризуются интимными отношениями с кровеносным руслом: для гепатоцитов характерен мощный обмен разными веществами с кровью — как секреция в кровь, так и поглощение из крови.

## Морфофункциональные единицы

Морфофункциональные единицы печени — классическая и портальная дольки, а также ацинус (рис. 12-41).





**Рис. 12-40.** Печень. Представлены компоненты портальной зоны: междольковые артерия, вена и желчный проток. Кровь из сосудов портальной зоны поступает в синусоиды, радиально сходящиеся к центральной вене. Паренхиму печени образуют тяжи гепатоцитов. Они формируют желчные капилляры, из которых желчь поступает в междольковые желчные протоки. Синусоиды выстланы эндотелиальными клетками, между которыми встречаются звездчатые клетки фон Купфера [39].

### Классическая долька

Эта морфофункциональная единица имеет гексагональную форму. В центре расположена центральная вена, к которой сходятся печёночные тяжи, состоящие из гепатоцитов. Между тяжами залегают синусоиды. В области стыков нескольких классических долек расположена портальная зона (*триада*). В портальных трактах проходят нервные волокна и междольковые сосуды: междольковая печёночная артерия, воротная вена, лимфатический сосуд и один или два желчных протока. В рыхлой соединительной ткани портальной зоны могут присутствовать лимфоциты и тучные клетки.

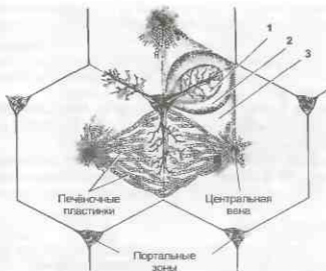


Рис. 12-41. Ацинусы печени. Выделено два соседних ацинуса. В одном показаны зоны, в другом — печёночные пластинки. 1-3 — зоны ацинуса, различающиеся по интенсивности кровоснабжения и чувствительности к действию токсинов или к недостатку питательных веществ. В зоне 1 (центральная часть ацинуса) проходят терминальная ветвь воротной вены, печёночная артериола и жёлчный проток. Клетки зоны 3 лежат ближе к центральной вене [71].

### Портальная долька

Портальная долька — структура треугольной формы. Портальная зона образует её центр, а центральные вены трёх смежных классических долек — вершины. Концепция портальной дольки была предложена, исходя из того, что во всех экзокринных железах выводной проток является центром структурной единицы, локальные же отделы жёлчных выводных протоков находятся в портальных трактах. Портальная долька более точно отражает экзокринную функцию печени, которая связана с выработкой жёлчи.

### Ацинус

Ацинус — структурно-метаболическая единица печени, имеющая форму ромба, вершины которого образованы центральными венами соседних гексагональных печёночных долек и смежными портальными зонами. Часть ацинуса, расположенная вблизи сосудов, кровоснабжается лучше других его отделов (зона 1 на рис. 12-41). Наружная же часть ацинуса, локализованная вблизи центральных вен (зона 3 на рис. 12-41), получает менее оксигенированную кровь. Поэтому структуры этой зоны ацинуса более уязвимы при интоксикациях и дефиците питательных веществ.

### Кровоток

Через ворота печени входят *v. porta* и *a. hepatica*. Эти сосуды многократно ветвятся и входят в состав портальных зон. Кровь в классическую дольку посту-

гает из междольковой артерии (обогащённая  $O_2$ ) и междольковой вены (богата питательными веществами) соответственно по терминальным печёночным артериолам и терминальным воротным венам. Эти сосуды открываются в синусоиды, по которым смешанная кровь направляется к центральной (терминальной печёночной) вене. Центральные вены не содержат ГМК. Из печени кровь оттекает по печёночным венам (3—4) в нижнюю полую вену.

**Синусоиды печени** — анастомозирующие пустоты между анастомозирующими тяжами гепатоцитов. В синусоидах печени находится смешанная кровь, поступающая из печёночной артерии и воротной вены.

**Пространство Диссе** — пространство между гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов. В пространство обращены микроворсинки гепатоцитов. Здесь расположены ретикулиновые волокна, поддерживающие структуру синусоидов.

### Желчевыводящие пути

Жёлчные капилляры (гепатоциты) → холангиолы → мелкие жёлчные протоки → междольковые жёлчные протоки (кубический эпителий) → крупные сегментальные и трабекулярные протоки (цилиндрический эпителий) → внутрипечёночные протоки правый и левый → печёночные протоки → общий печёночный проток → общий жёлчный проток → двенадцатиперстная кишка.

**Жёлчные капилляры** находятся внутри тяжей гепатоцитов, это тонкие каналы между соседними гепатоцитами. Жёлчные капилляры не имеют собственной стенки, т.к. эти капилляры являются частью межклеточного пространства между соседними гепатоцитами. «запертого» специализированными контактами для предупреждения просачивания жёлчи в кровь, находящуюся в синусоидах. Жёлчные капилляры слегка начинаются в центральной части классической дольки и идут на её периферию, где впадают в холангиолы.

**Холангиолы** — короткие трубочки на периферии классических долек. Принимают жёлчь из жёлчных капилляров и передают её жёлчным протокам. Стенка холангиола по окружности образована 2—3 холангиоцитами.

### Основные клеточные типы

#### Гепатоциты

Гепатоциты (рис. 12-42) образуют печёночные пластинки (тяжи) и содержат в изобилии практически все органеллы. Ядро имеет 1—2 ядрышка и, как правило, расположено в центре клетки. 25% гепатоцитов имеет два ядра. Для клеток характерна полиплоидия: 55—80% гепатоцитов — тетраплоидны, 5—6% — октаплоидны и только 10% — диплоидны. Хорошо развита гранулярная и гладкая эндоплазматическая сеть. Элементы комплекса *Гольджи* присутствуют в различных отделах клетки. Количество митохондрий в клетке может достигать 2000. Клетки содержат лизосомы и пероксисомы. Последние имеют вид окружённого мембраной пузырька диаметром до 0,5 мкм. Пероксисомы содержат окислительные ферменты — аминооксидазу, уратоксидазу, каталазу. Как и в митохондриях, в пероксисомах происходит утилизация кислорода. Прямое отношение к образованию этих органелл имеет гладкая эндоплазматическая сеть. В цитоплазме присутствуют многочисленные включения, преимущественно гликогена. Каждый гепатоцит имеет два полюса — синусоидный и жёлчный, или биполярный.

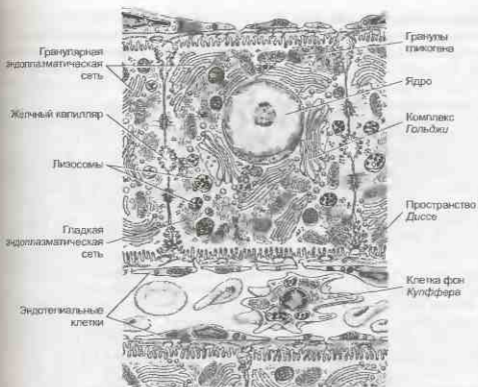


Рис 12-42. Основные клеточные типы печени. Гепатоциты образуют внастомозирующие листы. Соприкасающиеся поверхности гепатоцитов формируют желчный капилляр. Другой своей поверхностью гепатоциты обращены к синусоиду. Стенка синусоида образована эндотелиальными клетками, между которыми присутствуют клетки фон Купфера. Гепатоциты и эндотелиальные клетки ограничивают пространство Диссе [38].

Синусоидный полюс обращён к пространству Диссе. Он покрыт микроворсинками, которые участвуют в транспорте веществ из крови в гепатоциты и обратно. Микроворсинки гепатоцитов соприкасаются с поверхностью эндотелиальных клеток. Биллярный полюс также имеет микроворсинки, что облегчает экскрецию компонентов жёлчи. В месте контакта биллярных полюсов двух гепатоцитов образуются жёлчные капилляры.

### Холангиоциты

Холангиоциты, или эпителиальные клетки внутрипечёночных жёлчных протоков, составляют 2–3% общей популяции клеток печени. Общая протяжённость внутрипечёночных жёлчных протоков составляет приблизительно 2,2 км, что играет важную роль в формировании жёлчи. Холангиоциты участвуют в транспорте белков и активно секретируют воду и электролиты.

### Стволовые клетки

Гепатоциты и холангиоциты относятся к растущим клеточным популяциям интродермального эпителия. Стволовыми клетками для тех и других являются *стволовые клетки*, расположенные в жёлчных протоках.

### Синусоидные клетки печени

Известны и интенсивно изучаются четыре клеточных типа, постоянно присутствующих в синусоидах печени: эндотелиальные клетки, звездчатые клетки *фон Купфера*, клетки *Ито* и ямочные клетки. Согласно данным морфометрического анализа, синусоидные клетки занимают около 7% объема печени.

**Эндотелиальные клетки** контактируют при помощи многочисленных отростков, отделяя просвет синусоида от пространства *Диссе*. Ядро расположено над клеточной мембраной со стороны пространства *Диссе*. В клетке содержатся элементы гранулярной и гладкой эндоплазматической сети. Комплекс *Гольджи* обычно расположен между ядром и просветом синусоида. В цитоплазме эндотелиальных клеток содержатся многочисленные пиноцитозные пузырьки и лизосомы. Фенестры, не затянутые диафрагмами, занимают до 10% поверхности эндотелия и регулируют поступление в пространство *Диссе* частиц более 0,2 мкм в диаметре, например хиломикроннов. Для эндотелиальных клеток синусоидов характерен эндоцитоз всех типов молекул и частиц с диаметром не более 0,1 мкм. Отсутствие типичной базальной мембраны, способность к эндоцитозу и наличие фенестр отличают эндотелий синусоидов от эндотелия других сосудов.

**Клетки *фон Купфера*** относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, они располагаются между эндотелиальными клетками в составе стенки синусоида. Основным местом локализации *купферовских* клеток являются перипортальные области печени. В их цитоплазме присутствуют лизосомы с высокой активностью пероксидазы, фагосомы, включения железа, пигменты. Клетки *фон Купфера* удаляют из крови чужеродный материал, фибрин, избыток активированных факторов свертывания крови, участвуют в фагоцитозе стареющих и поврежденных эритроцитов, обмене Hb и железа. Железо из разрушенных эритроцитов из крови аккумулируется в виде гемосидерина для последующего использования в синтезе Hb. Метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов PAF,  $\gamma$ -ИФН вызывают активацию клеток *фон Купфера*. Активированные клетки, в свою очередь, начинают вырабатывать комплекс биологически активных веществ, таких, как радикалы кислорода, активатор плазминогена, фактор некроза опухоли TNF, ИЛ1, ИЛ6, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , которые могут вызвать токсическое повреждение гепатоцитов.

**Ямочные клетки (Pit-cells)** — лимфоциты, располагающиеся на эндотелиальных клетках или между ними. Предполагают, что ямочные клетки могут быть НК-клетками и действуют против опухолевых и инфицированных вирусом клеток. В отличие от клеток *фон Купфера*, которым необходима активация, цитолитическое действие ямочных клеток проявляется спонтанно, без предварительной активации со стороны других клеток или биологически активных веществ.

**Жиронакапливающие клетки** (дипоциты, клетки *Ито*) имеют отростчатую форму, локализуются в пространстве *Диссе* или между гепатоцитами. Клетки *Ито* выполняют важную роль в метаболизме и накоплении ретиноидов. Около 50–80% витамина А, находящегося в организме, накапливается в печени и до 90% всех ретиноидов печени депонировано в жировых каплях клеток *Ито*. Эфиры ретинола попадают в гепатоциты в составе хиломикроннов. В гепатоцитах эфиры ретинола конвертируются в ретинол и образуется комплекс витамина А с ретинолсвязывающим белком. Комплекс секретируется в пространство *Диссе*, откуда

депонировать клетками *Ito*. *In vitro* для клеток *Ito* показана способность синтезировать коллаген, в связи с чем предполагают их участие в развитии цирроза и фиброза печени.

## Функции

**Секретия жёлчи.** Гепатоциты продуцируют и через билиарный полюс секретируют жёлчь в жёлчные капилляры. Жёлчь — водный раствор электролитов, жёлчных пигментов, жёлчных кислот. Жёлчные пигменты — конечные продукты обмена Hb и других порфиринов. Гепатоциты из крови захватывают свободный билирубин, конъюгируют его с глюкуроновой кислотой и секретируют нетоксичный связанный билирубин в жёлчные капилляры. Жёлчные кислоты — конечный продукт обмена холестерина, необходимы для переваривания и всасывания липидов. С жёлчью из организма выводятся также физиологически активные вещества, например конъюгированные формы глюкокортикоидов. В составе жёлчи IgA из пространств *Лиссе* поступает в просвет кишки.

**Синтез белков.** Гепатоциты секретируют в пространство *Лиссе* альбумины, фибриноген, протромбин, фактор III, ангиотензиноген, соматомедины, тромбоцитин и др. Большинство белков плазмы продуцируется гепатоцитами.

**Метаболизм углеводов.** Избыток глюкозы в крови, возникающий после приёма пищи, при помощи инсулина поглощается гепатоцитами и запасается в виде гликогена. При дефиците глюкозы глюкокортикоиды стимулируют в гепатоцитах глюконеогенез (превращение аминокислот и липидов в глюкозу).

**Метаболизм липидов.** Хиломикроны из пространств *Лиссе* попадают в гепатоциты, где запасаются в качестве триглицеридов (липогенез) или секретируются обратно в кровь в виде липопротеинов.

**Запасание.** В гепатоцитах запасаются триглицериды, углеводы, железо, медь. Клетки *Ito* накапливают липиды и до 90% ретиноидов, депонируемых в печени.

**Детоксикация.** Инактивация продуктов обмена Hb, белков, ксенобиотиков (например, лекарственных препаратов, наркотиков, промышленных химикатов, токсических веществ, продуктов метаболизма бактерий в кишечнике) при помощи различных ферментов в ходе реакций окисления, метилирования и связывания. В гепатоцитах образуется нетоксичная форма билирубина, из аммиака (конечного продукта обмена белков) синтезируется мочевины, подлежащая выведению через почки, подвергаются распаду половые гормоны.

**Защита организма.** Клетки *фон Купфера* удаляют из крови микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Ямочные клетки активны против опухолевых и инфицированных вирусом клеток. Гепатоциты транспортируют IgA из пространств *Лиссе* в жёлчь и далее — в просвет кишки.

**Кроветворная.** Печень участвует в пренатальном гемопоэзе. В постнатальном периоде в гепатоцитах синтезируется тромбопоэтин.

## Жёлчный пузырь

Жёлчный пузырь — растяжимый полый орган грушевидной формы, расположенный под правой долей печени и содержащий 30–50 мл жёлчи. Назначение органа состоит не только в хранении, но и в концентрировании жёлчи за счёт активного транспорта  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  эпителиальными клетками слизистой оболочки.

Эпителиальные клетки имеют цилиндрическую форму, на апикальной поверхности несут различной величины микроворсинки, покрытые гликокаликсом. Боковая поверхность клеток образует выросты. Среди эпителиальных клеток шейки жёлчного пузыря присутствуют клетки, секретирующие слизь и гормоны.

Мышечная оболочка представлена ГМК. Холестерин, вырабатываемый энтероэндокринными клетками слизистой оболочки тонкой кишки, стимулирует сокращение ГМК и эвакуацию жёлчи. При пустом жёлчном пузыре сокращение мышечной оболочки приводит к образованию складок слизистой.

Наружная оболочка жёлчного пузыря — серозная. Она покрывает весь орган за исключением места его прилегания к печени.

Дыхательная система включает два отдела: воздухоносные пути и респираторный отдел. В состав органов дыхания также входят дыхательные мышцы, плевральные полости, собственный нервный аппарат, эндокринные клетки, иммунокомпетентные клетки, чувствительные и двигательные нервные окончания, образованные отростками нейронов собственного нервного аппарата и нейронов симпатического и парасимпатического отделов. Дыхательная система — плацдарм развёртывания иммунологических расстройств — имеет мощную систему иммунологической защиты.

### РАЗВИТИЕ

На 22–26-й день внутриутробного развития на вентральной стенке передней кишки появляется респираторный дивертикул — зачаток органов дыхания (рис. 13-1). Он отделяется от передней кишки двумя продольными эзофаготрахеальными (трахеопищеводными) бороздами, вдающимися в просвет передней кишки в виде гребней. Эти гребни, сближаясь, сливаются, и формируется эзофаготрахеальная перегородка. В результате передняя кишка разделяется на дорсальную часть (пищевод) и вентральную часть (трахея и лёгочные почки). По мере отделения от передней кишки респираторный дивертикул, удлиняясь в каудальном направлении, формирует структуру, лежащую по средней линии, — будущую трахею; она заканчивается двумя мешковидными выпячиваниями. Это лёгочные почки, наиболее дистальные части которых составляют респираторный зачаток. Таким образом, эпителий, выстилающий зачаток трахей и лёгочные почки, имеет энтодермальное происхождение. Слизистые железы воздухоносных путей, являющиеся производными эпителия, также развиваются из энтодермы. Хрящевые клетки, фиб-



робласты и ГМК происходят из спланхической мезодермы, окружающей переднюю кишку. Правая лёгочная почка делится на три, а левая — на два главных бронха, предопределяя присутствие трёх долей лёгкого справа и двух — слева (рис. 13-2). Под индуктивным воздействием окружающей мезодермы ветвление продолжается; в итоге формируется бронхиальное дерево лёгких. К концу 6-го месяца насчитывают 17 ветвлений. Позднее происходит ещё 6 дополнительных ветвлений, процесс ветвления заканчивается после рождения. К рождению лёгкие содержат около 60 млн первичных альвеол, их количество интенсивно увеличивается в первые два года жизни. Затем скорость роста замедляется, и к 8–12 годам количество альвеол достигает приблизительно 375 млн, что соответствует количеству альвеол у взрослых.

### Стадии развития

Дифференцировка лёгких проходит следующие стадии: железистую, канальцевую и альвеолярную (рис. 13-3).

#### Железистая стадия

Железистая стадия (5–15 недель) характеризуется дальнейшим ветвлением воздухоносных путей (лёгкие приобретают вид железы), развитием хрящей трахеи и бронхов, появлением бронхиальных артерий. Эпителий, выстилающий респираторный зачаток, состоит из цилиндрических клеток. На 10-й неделе среди клеток цилиндрического эпителия воздухоносных путей появляются бокаловидные клетки. К 15-й неделе формируются первые капилляры будущего респираторного отдела.

#### Канальцевая стадия

Канальцевая стадия (16–25 недель) характеризуется появлением выстилки кубическим эпителием респираторных и терминальных бронхиол, а также канальцев (преобразован альвеолярных мешочков) и подрастанием к ним капилляров.

#### Альвеолярная стадия

Альвеолярная, или стадия терминальных мешочков (26–40 недель), характеризуется массовым преобразованием канальцев в мешочки (первичные альвеолы), увеличением числа альвеолярных мешочков, дифференцировкой альвеолоцитов типов I и II и появлением сурфактанта. К концу 7-го месяца значительная часть клеток кубического эпителия респираторных бронхиол дифференцируется в плоские клетки (альвеолоциты типа I), тесно связанные с кровеносными и лимфатическими капиллярами, и становится возможным газообмен. Остальные клетки сохраняют кубическую форму (альвеолоциты типа II) и начинают вырабатывать сурфактант. В течение последних двух месяцев пренатальной и нескольких лет постнатальной жизни число терминальных мешочков постоянно увеличивается. Зрелые альвеолы до рождения отсутствуют.

#### Лёгочная жидкость

К рождению лёгкие заполнены жидкостью, в большом количестве содержащей хлориды, белок, некоторое количество слизи, поступающей из бронхиаль-

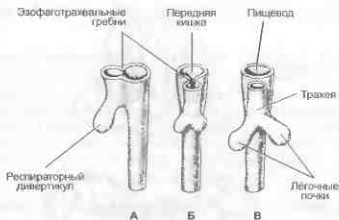


Рис. 13-1 Начальные стадии развития органов дыхания. В конце 3-й недели в стенке передней кишки образуется выпячивание (респираторный дивертикул). По обе стороны от выпячивания формируются вдающиеся в просвет первичной кишки продольные валики — зеофоготрахеальные гребни, которые затем сближаются и смыкаются. Так образуется перегородка, отделяющая первичную кишку (будущий пищевод) от респираторной кишки (будущий трахея). Последний даёт начало трахее, заканчивающейся на каудальном конце двумя мешковидными образованиями — лёгочными почками. А — в конце 3-й недели. Б — в 4-й неделе [78].

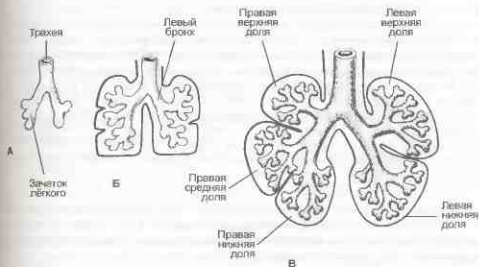


Рис. 13-2 Развитие бронхов и лёгких. На 5-й неделе начинается закладка бронхов. Левая лёгочная почка образует два, правая — три выпячивания. Из выпячиваний развиваются главные бронхи. В дальнейшем происходит ветвление главных бронхов с формированием бронхиального дерева. А — 5 неделя, Б — 6 неделя, В — 8 неделя [78].

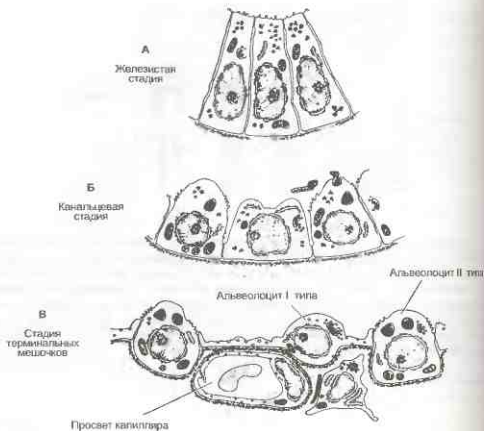


Рис. 13-3. Развитие лёгких. По мере формирования бронхиального дерева лёгкие приобретают сходство с разветвлённой железой (железистая стадия развития). К концу 4-го месяца однослойный эпителий, выстилающий бронхи и бронхиолы, остается недифференцированным и имеет цилиндрическую форму. В дальнейшем ветвление продолжается, и к концу 6-го месяца бронхи и бронхиолы формируют каналцы (канальцевая стадия). Эпителий, выстилающий каналцы, становится кубическим. В течение 7-го месяца каналцы приобретают вид мешочков — первичных альвеол (стадия терминальных мешочков). При этом происходит дифференцировка эпителиальных клеток, и к концу 7-го месяца большинство из них уплощается (альвеоциты типа I). Небольшое количество эпителиальных клеток сохраняет кубическую форму (альвеоциты типа II). А — с 4-й недели до 4-й месяц; Б — с 4-го по 6-й месяц; В — с начала 7-го месяца до рождения [7].

ных желёз, и сурфактант. После рождения лёгочная жидкость быстро резорбируется кровеносными и лимфатическими капиллярами, а небольшое её количество удаляется через бронхи и трахею. Сурфактант остается в виде тонкой плёнки на поверхности альвеолярного эпителия.

### Пороки развития

Трахеопищеводный свищ возникает в результате неполного расщепления первичной кишки на пищевод и трахею.

## ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

### Просвет воздухоносных путей и альвеол лёгкого — внешняя среда

Везде — в воздухоносных путях и на поверхности альвеол — расположен пласт эпителия. Эпителий воздухоносных путей осуществляет защитную функцию, которая выполняется, с одной стороны, самим фактом присутствия пласта эпителия; с другой стороны, за счёт секреции защитного материала — слизи. Её продуцируют присутствующие в составе эпителия бокаловидные клетки. Кроме того, под эпителием находятся железы, также секретирующие слизь; выводные протоки этих желёз открываются на поверхность эпителия.

### Воздухоносные пути функционируют как установка для кондиционирования воздуха

Характеристики внешнего воздуха (температура, влажность, загрязнённость пылью разного сорта, наличие микроорганизмов) варьируют весьма значительно. Но в респираторный отдел должен поступать воздух, отвечающий определённым требованиям. Функцию доведения воздуха до необходимых кондиций и выполняют воздухоносные пути.

**Очистка воздуха.** Посторонние частицы осаждаются в находящейся на поверхности эпителия слизистой плёнке. Далее загрязнённая слизь удаляется из воздухоносных путей при её постоянном перемещении по направлению к выходу из дыхательной системы с последующим откашливанием. Такое постоянное движение слизистой плёнки обеспечивается за счёт направленных к выходу из воздухоносных путей синхронных и волнообразных колебаний ресничек, находящихся на поверхности эпителиальных клеток. Кроме того, перемещением слизи к выходу предупреждается её попадание на поверхность альвеолярных клеток, через которые происходит диффузия газов.

**Поддержание температуры и влажности.** Кондиционирование температуры и влажности вдыхаемого воздуха осуществляется при помощи крови, находящейся в сосудистом русле стенки воздухоносных путей. Этот процесс происходит главным образом в начальных отделах, а именно в носовых ходах.

### Слизистая оболочка воздухоносных путей участвует в защитных реакциях

В составе эпителия слизистой оболочки присутствуют клетки *Лангерханса*, тогда как собственный слой содержит значительное количество различных иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты; плазматические клетки, синтезирующие и секретирующие IgG, IgA, IgE; макрофаги, дендритные клетки).

**Тучные клетки** весьма многочисленны в собственном слое слизистой оболочки воздухоносных путей. Гистамин тучных клеток вызывает бронхоспазм, вазодилатацию, гиперсекрецию слизи из желёз и отёк слизистой оболочки (как результат вазодилатации и увеличения проницаемости стенки посткапиллярных венул). Кроме гистамина, тучные клетки наряду с эозинофилами и другими клетками воспаления выделяют ряд медиаторов, действие которых приводит к воспалению и отёку слизистой оболочки, повреждению эпителия, сокращению ГМК и суже-

нию просвета воздухоносных путей. Все вышеперечисленные эффекты характерны для бронхиальной астмы.

### Воздухоносные пути не спадаются

Более того, их просвет постоянно изменяется и регулируется в связи с реальной ситуацией. Спадение просвета воздухоносных путей предотвращает присутствие в их стенке плотных структур, образованных в начальных отделах костной а далее — хрящевой тканью. Изменение величины просвета воздухоносных путей обеспечивают складки слизистой оболочки, активность ГМК и эластические структуры стенки.

**Регуляция тонуса ГМК.** Тонус ГМК воздухоносных путей регулируют нейромедиаторы, гормоны, метаболиты арахидоновой кислоты. Эффекты зависят от присутствия соответствующих рецепторов в ГМК. ГМК стенки воздухоносных путей имеют м-холинорецепторы, рецепторы гистамина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы и др. Нейромедиаторы секретируются из терминалей нервных окончаний вегетативного отдела нервной системы (для блуждающего нерва — ацетилхолин; для нейронов симпатического ствола — норадреналин). Бронхоконстрикцию вызывает ацетилхолин, вещество P, нейрокинин А, гистамин, простагландин  $PGD_2$ , тромбоксан  $TXA_2$ , лейкотриены  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ . Бронходилатацию вызывают VIP, адреналин, брадикинин, простагландин  $PGE_2$ . Сокращение ГМК бронхиальных сосудов (вазоконстрикцию) вызывают: адреналин, лейкотриены  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ , ангиотензин II. Расслабляющий эффект на ГМК сосудов бронхов (вазодилатацию) оказывают гистамин, брадикинин, VIP, простагландин  $PGD_2$ , тромбоксан  $TXA_2$ .

### Поступающий в дыхательные пути воздух подвергается химической экспертизе

Ее осуществляют обонятельный эпителий и хеморецепторы в стенке воздухоносных путей. К таким хеморецепторам относятся чувствительные нервные окончания и специализированные хемочувствительные клетки в составе эпителия слизистой оболочки.

## ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ

Воздухоносные пути — носовые ходы с обонятельным эпителием, носоглотка, гортань, трахея, бронхи разных калибров, бронхиолы. Функция воздухоносных путей — проведение воздуха к респираторному отделу; они же выполняют функцию голосообразования и обоняния. Стенка воздухоносных путей в типичном случае состоит из четырех оболочек: слизистой, подслизистой, фиброзно-хрящевой и адвентициальной. В стенке воздухоносных путей также присутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, нейроны собственного нервного аппарата, чувствительные нервные окончания, нервные окончания вегетативной нервной системы.

### Слизистая оболочка

Слизистую оболочку образуют однослойный многоядный мерцательный эпителий, собственный слой и мышечный слой. Мышечный слой отсутствует в вер-

них отделах, но появляется в нижних. Собственный слой представлен рыхлой соединительной тканью со значительным количеством ретикулиновых и эластических волокон. Здесь присутствуют тучные клетки, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки, Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки. Эпителий содержит реснитчатые, бокаловидные, стволовые, нейросекреторные, эндокринные, щеточные (каёмчатые), хемочувствительные клетки, клетки *Лангерханса*, клетки *Клара* (в терминальном отделе воздухоносных путей).

### Реснитчатые клетки

Основную массу эпителия воздухоносных путей составляют реснитчатые клетки. Их клетки имеют рецепторы для многих веществ (табл. 13-1). В зависимости от вида активированных рецепторов реакция реснитчатых клеток может быть различной. Ряд агентов стимулирует активный ионный транспорт через эпителиальные клетки, а именно секрецию ионов  $Cl^-$  и абсорбцию ионов  $Na^+$ , соответственно увеличивая или уменьшая транспорт воды через эпителий, а также может изменять частоту биения ресничек эпителиальных клеток, что влияет на эффективность продвижения слизи, т.е. на уровень очистки вдыхаемого воздуха.

Таблица 13-1. Рецепторы эпителиальных клеток воздухоносных путей [36]

Вид рецептора	Эффект активации
$\beta_2$ -Адренергический	Увеличение ионного транспорта, частоты биения ресничек
$m_2$ -Холинергический	Увеличение ионного транспорта, частоты биения ресничек
MP	Увеличение ионного транспорта, частоты биения ресничек
МК <sub>1</sub> (габацилинов)	Увеличение ионного транспорта, частоты биения ресничек, увеличение экспрессии молекул адгезии клеток
Относящегося к кальцитониновому гену пептида	Увеличение ионного транспорта, частоты биения ресничек
$H_2$ -гистаминный	Выделение NO, бронходилататора PGE <sub>2</sub> , эпителиального расслабляющего фактора
RAF	Увеличение трансэпителиального транспорта
Брадикинина	Выделение PGE <sub>2</sub> , эпителиального расслабляющего фактора, увеличение ионного транспорта
TNF $\alpha$ , ИЛ1, $\gamma$ -ИФН	Увеличение синтеза и секреции цитокинов. Индукция NO-синтазы

### Клетки *Клара*

Клетки *Клара* расположены в терминальных бронхиолах между реснитчатыми клетками и формируют дистальные (безреснитчатые) участки бронхиального эпителия. Для этих клеток характерны куполообразная форма, отсутствие ресничек, локализация митохондрий и гладкой эндоплазматической сети в базальной части клетки, а в апикальной — электроноплотных гранул. Гранулы содержат специфический для клеток *Клара* белок CC10. В цитоплазме также присутствуют гранулярная эндоплазматическая сеть, комплекс *Гольджи*, множество пузырьков и

мультивезикулярных телец. Клетки секретируют гликозаминогликаны, определяющие консистенцию секрета бронхиол. Полагают, что клетки *Кларк* служат источником липопротеинов сурфактанта терминальных бронхиол. Клетки *Кларк* модулируют воспалительные реакции в дистальных воздухоносных путях, что опосредовано белком СС10. Предполагается участие клеток *Кларк* в работе детоксикационной системы лёгких, одним из компонентов которой являются неспецифические эстеразы. Эти ферменты присутствуют в клетках *Кларк*, в альвеолах типа II, в альвеолярных макрофагах и в клетках эндотелия. Клетки *Кларк* участвуют в инактивации поступающих с вдыхаемым воздухом токсинов при помощи холестерол монооксигеназы (цитохром Р-450) — фермента, в большом количестве содержащегося в цистернах эндоплазматической сети.

### Нейроэндокринные клетки

Нейроэндокринные клетки составляют 0,1% общей популяции эпителия воздухоносных путей и располагаются поодиночке или в виде небольших кластеров — нейроэпителиальных телец. Эти клетки содержат электронплотные гранулы и способны синтезировать и накапливать бомбезин, кальцитонин, относящийся к кальцитониновому гену пептид, серотонин, холецистокиноподобный пептид.

### Подслизистая оболочка

Подслизистая оболочка содержит слизистые и белково-слизистые железы, но обособлена в отдельный слой не везде. По мере уменьшения калибра бронхов количество желёз уменьшается.

### Фиброзно-хрящевая оболочка

Фиброзно-хрящевая оболочка представлена гиалиновым хрящом, образующим кольца в трахее и главных бронхах, пластинки и небольшие островки вплоть до мелких бронхов. В бронхах малого калибра и бронхиолах фиброзно-хрящевая оболочка отсутствует.

### Наружная оболочка

Наружная оболочка образована волокнистой соединительной тканью, в дистальных отделах связанная с междолевой, междольковой и внутридольковой соединительной тканью лёгких.

### Носовая полость

Носовая полость включает в себя преддверие и собственно носовую (дыхательную) полость. Преддверие выстлано тонкой кожей, содержащей сальные потовые железы и волосные фолликулы. Дыхательная полость выстлана слизистой оболочкой, сменившей тонкую кожу; здесь эпидермис переходит в многорядный мерцательный эпителий, содержащий бокаловидные, а также в некотором количестве базальные клетки и клетки с микроворсинками. Собственный слой слизистой оболочки содержит коллагеновые и эластические волокна, а также слизистые и белковые железы, вырабатывающие большое количество слизи.

### Сосуды

В собственном слое в значительном количестве присутствуют тонкостенные полости, выстланные эндотелием и окружённые циркулярно и продольно направленными ГМК. Обычно полости находятся в спавшемся состоянии, но способны, растягиваясь, накапливать значительное количество крови, что увеличивает толщину слизистой оболочки. Кровь поступает по артериолам, имеющим сфинктеры и регулирующим приток, а оттекает по венам с большим количеством циркулярно ориентированных ГМК (сфинктеры, регулирующие отток). В зависимости от реальной ситуации (терморецепторы регистрируют температуру воздуха) к артериолам и венам поступают по двигательным нервным окончаниям вегетативного отдела нервной системы импульсы, регулирующие степень сращения ГМК этих сосудов.

### Гортань

Гортань — верхний отдел воздухоносных путей; основная функция, помимо проведения воздуха, — голосообразование. Отделена от глотки надгортанником, а в нижней части ограничена первым хрящевым полукольцом трахеи. Имеет слизистую, фиброзно-хрящевую и адвентициальную оболочки. В состав фиброзно-хрящевой оболочки гортани входят 4 хряща — надгортанный, щитовидный, перстневидный, эпиглоттичный. Эпителий слизистой оболочки (за исключением парасовых связок) — многорядный мерцательный. Собственный слой передней поверхности гортани содержит смешанные белково-слизистые железы, скопления лимфатических фолликулов.

### Голосовые связки

Голосовые связки — верхние и нижние складки слизистой оболочки в средней части органа, образующие соответственно ложные и истинные голосовые связки. Пространство между истинными голосовыми связками — голосовая щель. Область расширения просвета гортани между двумя рядами связок — желудочек гортани. Основу ложных голосовых связок составляет рыхлая соединительная ткань, содержащая белково-слизистые железы. Такие железы имеются также выше и ниже истинных голосовых связок. Истинные голосовые связки содержат пучки поперечнополосатых мышечных волокон; железы отсутствуют. Оба типа голосовых связок, как и передняя поверхность надгортанника, покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием.

### Трахея

Стенка трахеи (см. рис. 50 на вклейке) образована слизистой, подслизистой, фиброзно-хрящевой и адвентициальной оболочками.

### Слизистая оболочка

Слизистая оболочка состоит из однослойного многорядного мерцательного эпителия и тонкого собственного слоя. Мышечный слой отсутствует. Собственный слой слизистой оболочки содержит многочисленные эластические волокна и много слизистых желёз. Здесь встречаются отдельные лимфоциты и лимфатические фолликулы.



**Эпителий** трахеи содержит различные типы клеток. Ресниччатые клетки, составляющие основную часть эпителия, содержат до 250 ресничек на апикальной поверхности. Среди ресниччатых рассеяны бокаловидные клетки, имеющие в латеральных участках апикальной поверхности микроворсинки. Выделение слизи из этих клеток, происходящее циклически, стимулируют внешние факторы (температура, влажность). После выделения слизи микроворсинки бокаловидных клеток становятся заметнее, вследствие чего такие клетки получили название щёточных (каёмчатых). Некоторые клетки с микроворсинками связаны с афферентными нервными терминалями; такие клетки относят к хеморецепторным. В составе эпителия также имеются базальные (стволовые) клетки и клетки с мелкими гранулами в цитоплазме (нейросекреторные и секретирующие гормоны полипептидной природы). Гранулосодержащие клетки синтезируют и запасают биогенные амины. Нейросекреторные клетки связаны с нервными терминалями и часто образуют небольшие скопления. Вероятно, это хеморецепторные клетки, синтезирующие серотонин.

### **Подслизистая оболочка**

Границей между слизистой и подслизистой оболочками служит уплотнённая пластинка переплетённых эластических волокон. В подслизистой оболочке расположено множество кровеносных сосудов и секреторных отделов слизистых и белково-слизистых желёз.

### **Фибрино-хрящевая оболочка**

Фибрино-хрящевая оболочка представлена пластинками в виде незамкнутых колец гиалинового хряща, окружённого тонкой фиброзной оболочкой — надхрящницей. Концы колец соединены пучками соединительнотканых волокон и ГМК. Соседние кольца соединяет между собой плотная соединительная ткань (переплетённые коллагеновые и отдельные эластические волокна), переходящая в надхрящницу колец.

### **Бронхи**

Строение бронхов (см. рис. 51 на вклейке) сходно со строением трахеи, но имеются и определённые различия.

### **Слизистая оболочка**

Слизистая оболочка бронхов, в отличие от трахеи, обладает мышечным слоем. Этот слой состоит из ГМК, расположенных в виде двух противоположно направленных (по часовой и против часовой стрелки) спиралей. Сокращение ГМК приводит к образованию продольных складок слизистой оболочки бронха. Собственный слой слизистой оболочки содержит множество эластических волокон, организованных в виде нескольких длинных лент, идущих параллельно. Ленты переходят в эластические компоненты терминальных бронхиол. Эпителий слизистой оболочки бронхов — однослойный многоядный цилиндрический мерцательный, в нём имеются ресниччатые, бокаловидные, каёмчатые, гранулосодержащие (нейросекреторные и эндокринные) и базальные клетки.

### Подслизистая оболочка

Подслизистая оболочка содержит слизистые и белково-слизистые железы. Обильное количество слизи секреторными клетками регулируется трансмембранным белком CFTR, транспортирующим ионы  $Cl^-$  и  $Na^+$ . Железы располагаются группами, особенно в тех участках, где отсутствует хрящ. В бронхах малого калибра железы отсутствуют.

Мутация гена CFTR ведёт к нарушению транспорта  $Cl^-$  и  $Na^+$  в секреторных клетках экзокринных желёз. Это вызывает повышение вязкости секрета бронхиальных желёз и закупорку их выводных протоков (муковисцидоз).

### Фиброзно-хрящевая оболочка

Хрящи в виде незамкнутых колец, присутствующие в главных бронхах, в крупных внутрилёгочных бронхах сменяются хрящевыми пластинками неправильной формы, а затем островками хрящевой ткани (бронхи среднего калибра). Пространства между хрящами заполнены соединительной тканью, переходящей надхрящницу. В бронхах малого калибра хрящевой ткани нет.

### Наружная оболочка

Адвентициальная оболочка — соединительная ткань, переходящая в междольковую и междольковую соединительную ткань паренхимы лёгкого.

### Бронхиолы

Бронхиолы отличаются от бронхов по ряду признаков: их диаметр значительно меньше и составляет от 0,5 до 1 мм. Эпителий слизистой оболочки — однорядный цилиндрический мерцательный; его высота меньше, чем в бронхах. В эпителии более крупных бронхиол преобладают реснитчатые клетки, между которыми расположены клетки Клара. В стенке бронхиол отсутствуют хрящи и железы. Таким образом, стенка бронхиол состоит из следующих элементов: однорядного цилиндрического (кубического) эпителия, тонкого и эластичного собственного слоя, мышечного слоя слизистой оболочки и наружной соединительной ткани. Всего образуется 20 генераций бронхиол, мельчайшими из которых являются терминальные бронхиолы.

### Изменения стенки бронхов по мере уменьшения их калибра

Снижение высоты эпителиального пласта слизистой (от многорядного цилиндрического до двухрядного, а затем — однорядного в бронхах малого калибра и однорядного кубического в терминальных бронхиолах) с постепенным снижением количества, а затем и исчезновением бокаловидных клеток. В дистальных участках терминальных бронхиол реснитчатые клетки отсутствуют, но имеются клетки Клара.

Уменьшение толщины слизистой оболочки.

Возрастание количества эластических волокон.

Появление довольно большого количества ГМК, причём с уменьшением калибра бронхов мышечный слой слизистой оболочки становится более выраженным.

Уменьшение размеров пластинок и островков хрящевой ткани с последующим её исчезновением.

Уменьшение количества слизистых желёз с их исчезновением в бронхах малого калибра и в бронхиолах.

## РЕСПИРАТОРНЫЙ ОТДЕЛ

Респираторный отдел лёгкого осуществляет функцию внешнего дыхания — газообмен между двумя средами — внешней и внутренней. С понятием респираторный отдел связаны представления об ацинусе и лёгочной дольке.

### Ацинус

Респираторный отдел представляет собой совокупность ацинусов (рис. 13-4). Ацинус начинается респираторной бронхиолой первого порядка, которая дихотомически делится на респираторные бронхиолы второго, а затем третьего порядка. Каждая респираторная бронхиола третьего порядка, в свою очередь, подраз-

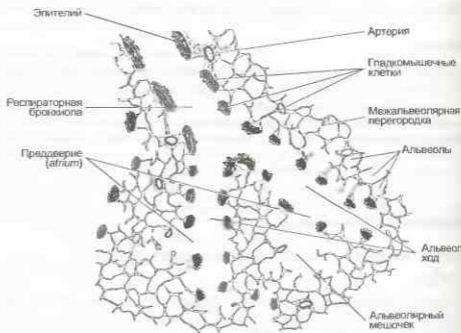


Рис. 13-4. Лёгочный ацинус. Лёгочные ацинусы составляют респираторный отдел лёгких. В терминальных бронхиолах отходят респираторные бронхиолы первого порядка, которые дают начало ацинусам. Бронхиолы делятся на респираторные бронхиолы второго и третьего порядка. Каждая из последних разделяется на два альвеолярных хода. Каждый альвеолярный ход через преддверие переходит в два альвеолярных мешочка. В стенках респираторных бронхиол и альвеолярных ходов имеются мешковидные выпячивания — альвеолы. Альвеолы образуют преддверия и альвеолярные мешочки. Между ацинусами имеются тонкие прослойки соединительной ткани. В состав лёгочной дольки входит 12–18 ацинусов [39].

деляется на альвеолярные ходы, переходящие в преддверие и далее — в альвеолярные мешочки. В просвет респираторной бронхиолы и альвеолярных ходов открываются альвеолы. Преддверие и альвеолярные мешочки фактически являются пустотами, образованными альвеолами.

### Лёгочная долька

Лёгочная долька (рис. 13-5) состоит из 12–18 ацинусов, разделённых тонкими прослойками соединительной ткани. Неполные фиброзные междольковые перегородки отделяют друг от друга соседние дольки.

### Альвеолы

Альвеолы (рис. 13-6) выстланы однослойным эпителием, расположенным на базальной мембране. Клеточный состав эпителия — альвеолоциты (пневмоциты) типов I и II. Клетки образуют между собой плотные контакты.

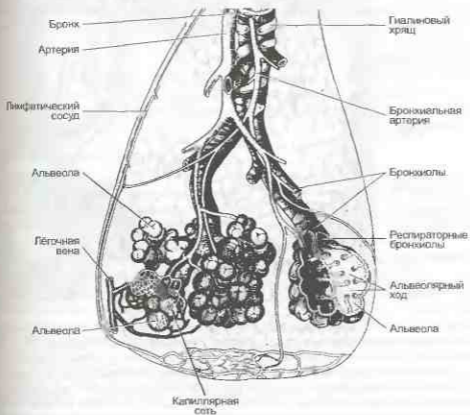
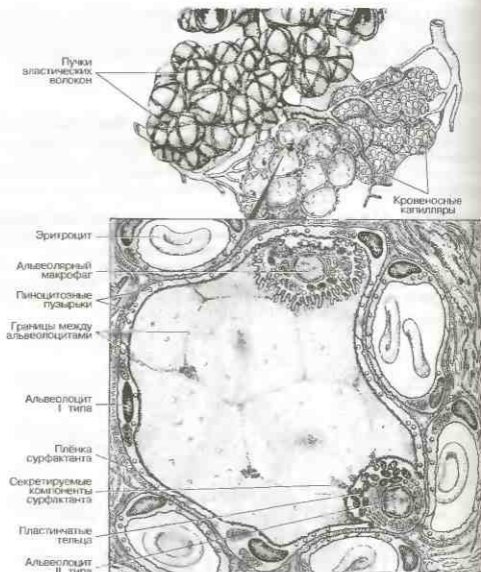


Рис. 13-5. Лёгочные дольки. Дольки лёгкого имеют форму пирамид с вершиной, через которую входит кровеносный сосуд и бронхиола. Основание дольки обращено наружу, к поверхности лёгкого. Бронхиола, проникая в дольку, ветвится и даёт начало респираторным бронхиолам, являющимся частью лёгочных ацинусов. Последние также имеют форму пирамид, обращённых основанием наружу [64].



**Рис. 13-6** Альвеолы — мешковидные пустоты, разделённые тонкими перегородками. Снаружи к альвеолам вплотную примыкают кровеносные капилляры, образуя густую сеть. Капилляры окружены эластическими волокнами, оплетающими альвеолы в виде пучка. Альвеола выстлана однослойным эпителием (см. врезку). Цитопlasма большинства эпителиальных клеток максимально уплощена (альвеолоциты типа I). В ней присутствует множество пиноцитозных пузырьков. Пиноцитозные пузырьки в изобилии имеются также в плоских эндотелиальных клетках капилляров. Между альвеолоцитами типа I располагаются клетки кубической формы — альвеолоциты типа II. Для них характерно наличие в цитопlasме пластинчатых телец, содержащих сурфактант. Сурфактант секретируется в полость альвеолы и образует на её поверхности тонкую плёнку. Из межальвеолярных перегородок в просвет альвеол могут мигрировать макрофаги. Плаваясь по поверхности альвеолы, они образуют многочисленные цитоплазматические отростки, с помощью которых захватывают посторонние частицы, поступающие с воздухом [38]

### Альвеоциты типа I

Альвеоциты (пневмоциты) типа I покрывают почти 95% альвеолярной поверхности. Это плоские клетки с уплощёнными выростами: выросты соседних клеток перекрывают друг друга, смешаясь при входе и выходе. По периферии цитоплазмы имеется много пиноцитозных пузырьков. Клетки не способны делиться.

### Альвеоциты типа II

Альвеоциты (пневмоциты) типа II имеют кубическую форму. Они встроены между пневмоцитами типа I, возвышаясь над последними; изредка образуют группы из 2–3 клеток. На апикальной поверхности альвеоциты типа II имеют микроворсинки. Особенностью этих клеток является присутствие в цитоплазме зерничатых телец диаметром 0,2–2 мкм. Вещества, содержащиеся в пластинчатых тельцах, секретуются клеткой в альвеолярное пространство.

### Межальвеолярная перегородка

Межальвеолярная перегородка (см. рис. 52 на вклейке) содержит капилляры, включённые в сеть эластических волокон, окружающих альвеолы. Эндотелий альвеолярного капилляра — уплощённые клетки, содержащие в цитоплазме пиноцитозные пузырьки. В межальвеолярных перегородках имеются небольшие отверстия — альвеолярные поры. Эти поры создают возможность для проникновения воздуха из одной альвеолы в другую, что облегчает воздухообмен. Через поры в межальвеолярных перегородках происходит также миграция альвеолярных макрофагов.

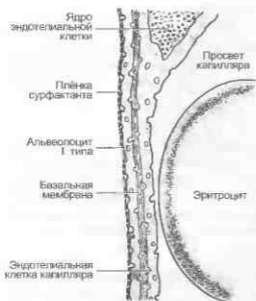
### Аэрогематический барьер

Между полостью альвеолы и просветом капилляра происходит газообмен путём простой диффузии газов в соответствии с их концентрациями в капиллярах и альвеолах (рис. 13-7). Следовательно, чем меньше структур между полостью альвеолы и просветом капилляра, тем эффективнее диффузия. Уменьшение пути диффузии достигается за счёт уплощения клеток — альвеоцитов типа I и эндотелия капилляра, а также за счёт слияния базальных мембран эндотелия капилляра и альвеоцита типа I и формирования одной общей мембраны. Таким образом, аэрогематический барьер образуют: альвеолярные клетки типа I (0,2 мкм), общая базальная мембрана (0,1 мкм), уплощённая часть эндотелиальной клетки капилляра (0,2 мкм). В сумме это составляет 0,5 мкм. В состав барьера входит ещё один компонент — выстилающая альвеолярную поверхность плёнка сурфактанта.

**Респиаторный обмен  $\text{CO}_2$ .** В капиллярах лёгкого  $\text{HCO}_3^-$  выходит из эритроцитов в обмен на  $\text{Cl}^-$  плазмы при помощи специального анионообменника

### Интерстициальное пространство

Утолщённый участок стенки альвеолы, где не происходит слияния базальных мембран эндотелия капилляра и альвеолярного эпителия (так называемая «толстая сторона» альвеолярного капилляра) состоит из соединительной ткани и содержит коллагеновые и эластические волокна, создающие структурный каркас альвеолярной стенки, протеогликаны, фибробласты, липофибробласты и мио-



**Рис 13-7** Альвеолярно-капиллярный барьер — совокупность структур, через которые диффундируют газы в легких. Газообмен происходит через уплотненную цитоплазму альвеоцитов типа I и эндотелиальных клеток капилляров. В состав барьера также входит базальная мембрана общая для эпителия альвеолы и эндотелия капилляра, и пленка сурфактанта выстилающая альвеолу [39].

фибробласты, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты. Такие участки называют интерстициальным пространством (интерстицием).

### Диффузия жидкости в лёгких

В отличие от альвеолярного эпителия между эндотелиальными клетками альвеолярных капилляров, а также прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул, нет плотных контактов, что позволяет воде и растворённым в ней низкомолекулярным веществам, мелким белкам плазмы *пассивно* перемещаться из просвета сосуда сквозь стыки между клетками эндотелия в интерстиций. Поскольку клетки альвеолярного эпителия соединены плотными контактами, в нормальном лёгком не происходит пассивного перемещения растворимых соединений из интерстиция в воздушное пространство альвеол. Микрососудистый фильтрат по градиенту гидростатического давления направляется от альвеолярных стенок к терминальным лимфатическим сосудам, составляя часть лимфы, и прокачивается под действием перистальтики к лимфатическим сосудам корней лёгких, далее — по средостенным лимфатическим сосудам, через лимфатические узлы в грудной проток, после чего возвращается в кровь.

**Отёк лёгких** — накопление жидкости в лёгочном интерстиции и альвеолярном пространстве. Отёк лёгких возникает в ситуации, когда жидкость выходит из микрососудистого русла в интерстициальное пространство быстрее, чем оттекает из последнего по лимфатическим сосудам.

### Сурфактант

Общее количество сурфактанта в лёгких крайне невелико. На  $1 \text{ м}^2$  альвеолярной поверхности приходится около  $50 \text{ мм}^3$  сурфактанта. Толщина его пленки составляет 3% общей толщины альвеолярно-капиллярного барьера. Компоненты сурфактанта поступают в альвеолициты типа II из крови. Возможен также их синтез

шение в пластинчатых тельцах этих клеток. 85% компонентов сурфактанта используется повторно, и только небольшое количество синтезируется *de novo*. Удаление сурфактанта из альвеол происходит несколькими путями: через бронхиальную систему, через лимфатическую систему и при помощи альвеолярных макрофагов. Основное количество сурфактанта вырабатывается после 32-й недели беременности, достигая максимального количества к 35-й неделе. До рождения образуется избыток сурфактанта. После рождения этот избыток удаляется альвеолярными макрофагами.

**Респираторный дистресс-синдром новорождённых** развивается у недоношенных детей вследствие незрелости альвеолоцитов типа II. Из-за недостаточного количества сурфактанта, выделяемого этими клетками на поверхность альвеол, последние оказываются нерасправленными (ателектазы). В результате развивается дыхательная недостаточность. Из-за ателектаза альвеол газообмен осуществляется через эпителий альвеолярных ходов и респираторных бронхиол, что ведёт к их повреждению.

### Состав

Лёгочный сурфактант — эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов; 80% составляют глицерофосфолипиды, 10% — холестерол и 10% — белки. Эмульсия образует на поверхности альвеол мономолекулярный слой. Главный поверхностно-активный компонент — дипальмитоилфосфатидилхолин, ненасыщенный фосфолипид, составляющий более 50% фосфолипидов сурфактанта. Сурфактант содержит ряд уникальных белков, способствующих адсорбции дипальмитоилфосфатидилхолина на границе двух фаз. Среди белков сурфактанта выделяют SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственны за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух-жидкость. Белки SP-A и SP-D участвуют в местных иммунных реакциях, опосредуя фагоцитоз. Рецепторы SP-A имеются в альвеолоцитах типа II и в макрофагах.

**Врождённый альвеолярный протеиноз** возникает вследствие дефекта в образовании белков сурфактанта, а именно отсутствия сурфактантного белка В (SP-B) и его мРНК, а также заметного увеличения содержания сурфактантного белка С (SP-C). Дети умирают в течение первого года жизни, несмотря на интенсивную терапию.

### Регуляция выработки

Образованию компонентов сурфактанта у плода способствуют глюкокортикоиды, пролактин, гормоны щитовидной железы, эстрогены, андрогены, факторы роста, инсулин,  $\beta$ -адренергические агонисты, цАМФ. Глюкокортикоиды усиливают синтез SP-A, SP-B и SP-C в лёгких плода. У взрослых продукцию сурфактанта регулируют ацетилхолин и простагландины.

### Сурфактант — компонент защитной системы лёгких

Сурфактант предотвращает непосредственный контакт альвеолоцитов с вредными частицами и инфекционными агентами, попадающими в альвеолы с вдыхаемым воздухом. Циклические изменения поверхностного натяжения, происходящие при вдохе и выдохе, обеспечивают зависимый от дыхания механизм очистки. Обволакиваемые сурфактантом пылевые частицы транспортируются из альвеол бронхиальную систему, из которой они удаляются со слизью. Сурфактант



регулирует количество макрофагов, мигрирующих в альвеолы из межальвеолярных перегородок, стимулируя активность этих клеток. Бактерии, проникающие в альвеолы с воздухом, опсонизируются сурфактантом, что облегчает их фагоцитоз альвеолярными макрофагами.

### Сурфактант в бронхиолах

Сурфактант присутствует в бронхиальном секрете, покрывая клетки Клара и реснитчатые клетки, и имеет тот же химический состав, что и альвеолярный сурфактант. Очевидно, сурфактант необходим для стабилизации дистальных воздухоносных путей.

## ИММУННАЯ ЗАЩИТА

### Макрофаги

Макрофаги составляют 10–15% всех клеток в альвеолярных перегородках. На поверхности макрофагов присутствует множество микроскладок (рис. 13-8). Клетки формируют довольно длинные цитоплазматические отростки, которые позволяют макрофагам мигрировать через межальвеолярные поры. Находясь внутри альвеолы, макрофаг с помощью отростков может прикрепляться к поверхности альвеолы и захватывать частицы. Альвеолярные макрофаги секретируют  $\alpha_1$ -антитрипсин-гликопротеин из семейства сериновых протеаз, защищающий эластин альвеолы от расщепления эластазой лейкоцитов. Мутация гена  $\alpha_1$ -антитрипсина — причина врожденной эмфиземы лёгких (поражение эластического каркаса альвеол).

### Пути миграции

Нагруженные фагоцитированным материалом клетки могут мигрировать в различных направлениях: вверх по отделам ацинуса и в бронхиолы, где макрофаги попадают в слизистую плёнку, постоянно сменяющуюся по поверхности эпителия по направлению к выходу из воздухоносных путей; внутрь — во внутреннюю среду организма, т.е. в межальвеолярные перегородки.

### Функция

Макрофаги фагоцитируют микроорганизмы и пылевые частицы, попадающие с вдыхаемым воздухом, обладают антимикробной и противоопухолевой активностью, опосредованной кислородными радикалами, протеазами и цитокинами. У макрофагов лёгких антигенпредставляющая функция выражена слабо. Более того, эти клетки вырабатывают факторы, ингибирующие функцию Т-лимфоцитов, что снижает иммунный ответ.

### Антигенпредставляющие клетки

Дендритные клетки и клетки Лангерханса (рис. 13-9) относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, именно они являются главными антигенпредставляющими клетками лёгкого. Дендритные клетки и клетки Лангерханса наиболее многочисленны в верхних дыхательных путях и трахее. С уменьшением калибра бронхов число этих клеток уменьшается. Как антигенпредставляющие, лёгочные

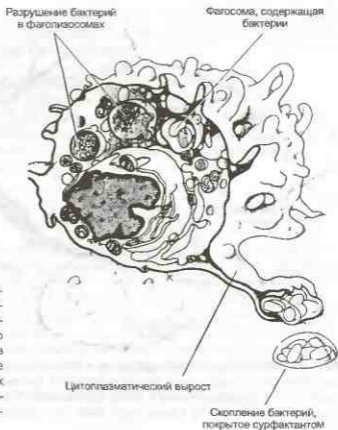


Рис 13-8 Альвеолярный макрофаг. Бактерии в альвеолярном пространстве покрываются плёнкой сурфактанта, что активирует макрофаг. Клетка образует цитоплазматические выросты, с помощью которых фагоцитирует опсонизированные сурфактантом бактерии [9].

клетки *Лангерханса* и дендритные клетки экспрессируют молекулы МНС I и МНС II. Эти клетки имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG, фрагмента C3b1 компонента, ИЛ2; синтезируют ряд цитокинов, включая ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ); стимулируют Т-лимфоциты, проявляя повышенную активность в отношении Ag, впервые оказавшихся в организме.

### Дендритные клетки

Дендритные клетки находятся в плевре, межальвеолярных перегородках, перибронхиальной соединительной ткани, в лимфоидной ткани бронхов. Дендритные клетки, дифференцируясь из моноцитов, довольно подвижны и могут мигрировать в межклеточном веществе соединительной ткани. В лёгких они появляются перед рождением. Важное свойство дендритных клеток — их способность стимулировать пролиферацию лимфоцитов. Дендритные клетки имеют удлинённую форму и многочисленные длинные отростки, неправильной формы ядро и вблизи — типичные клеточные органеллы. Фагосомы отсутствуют, поскольку дендритные клетки практически не обладают фагоцитарной активностью.

### Клетки *Лангерханса*

Клетки *Лангерханса* присутствуют только в эпителии воздухоносных путей и отсутствуют в альвеолярном эпителии. Клетки *Лангерханса* дифференцируются

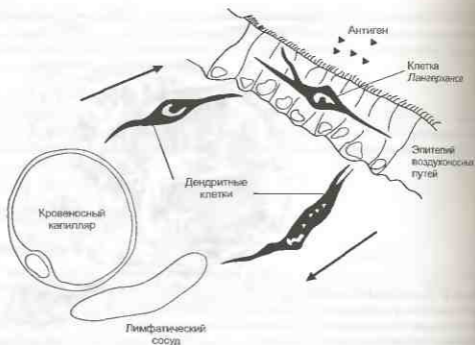


Рис. 13-9. Антигенпредставляющие клетки в лёгком. Дендритные клетки в паренхиму лёгких поступают с кровью. Часть из них мигрирует в эпителий внутрилёгочных воздухоносных путей и дифференцируется в клетки Лангерханса. Последние захватывают Ag и переносят его в региональную лимфоидную ткань. Эти процессы контролируют цитокины [19]

из дендритных клеток., причём такая дифференцировка возможна только в присутствии эпителиальных клеток. Соединяясь цитоплазматическими отростками, проникающими между эпителиоцитами, клетки Лангерханса образуют хорошо развитую внутриэпителиальную сеть. Клетки Лангерханса морфологически сходны с дендритными клетками. Характерной чертой клеток Лангерханса является наличие в цитоплазме специфических электроноплотных гранул, имеющих пластинчатую структуру.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ

В лёгких метаболизирует ряд биологически активных веществ.

**Ангиотензины.** Активация известна только в отношении ангиотензина I (обладает слабой сосудосуживающей активностью), который конвертируется в мощный вазоконстриктор — ангиотензин II. Конверсию катализирует ангиотензин-конвертирующий фермент, локализованный в эндотелиальных клетках капилляров альвеол.

**Инактивация.** Многие биологически активные вещества частично или полностью инактивируются в лёгких. Так, брадикинин инактивируется на 80% (при помощи ангиотензин-конвертирующего фермента). В лёгких инактивна-

дится серотонин, но не с участием ферментов, а путём выведения из крови; часть серотонина поступает в тромбоциты. С помощью соответствующих ферментов в лёгких инактивируются простагландины  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGE}_{2a}$  и норэпинефрин.

**Производные арахидоновой кислоты.** Некоторые vasoактивные и бронхоактивные вещества метаболизируют в лёгких и могут освобождаться в кровоток при определённых условиях. Наиболее важными среди них являются метаболиты арахидоновой кислоты: лейкотриены, вызывающие сужение воздухоносных путей и участвующие в воспалительных реакциях, и простагландины (мощные vasoконстрикторы или vasoдилататоры).

## ПЛЕВРА

Плевра — серозная оболочка, выстилающая грудную полость (париетальная плевра) и покрывающая лёгкие (висцеральная плевра). Поверхность висцеральной и париетальной плевры выстлана мезотелием, расположенным на соединительнотканном слое. Последний представлен рыхлой соединительной тканью и содержит коллагеновые и эластические волокна, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна. Мезотелий покрыт тонким слоем жидкости общим объёмом 10–20 мкл, сходной по составу с плазмой, но содержащей меньше белка. Жидкость поступает из капилляров плевры и удаляется через висцеральную плевру и лимфатические сосуды.

## КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

Кровеносные сосуды лёгких относятся к малому и большому кругу кровообращения. Лёгочные сосуды составляют малый круг кровообращения и выполняют функцию газообмена между кровью и воздухом. Система бронхиальных сосудов обеспечивает питание лёгких и принадлежит большому кругу кровообращения. От правого предсердия отходит расположенный внутриперикардиально лочный ствол, делящийся на правую и левую лёгочные артерии, каждая из которых направляется к корню соответствующего лёгкого. Лёгочные артерии в тяжёлых делятся на долевые и сегментарные ветви. Последние дихотомически ветвятся и повторяют ветвления бронхиального дерева. Ветвь лёгочной артерии и бронх образуют бронхосудистый пучок. Артерии переходят в артериолы, которые распадаются на капилляры, оплетающие альвеолы. Через стенку этих капилляров происходит газообмен. Обогащённая кислородом кровь собирается в систему лёгочных вен.

### Артерии

У взрослого человека в связи с низким сопротивлением току крови стенка артерий малого круга значительно тоньше, а просвет артерий, капилляров и вен более, чем у аналогичного порядка сосудов большого круга. Артерии, вплоть до сосудов малого калибра (диаметром 0,5–1 мм), относятся к эластическому типу. Жёсткие они сменяются более мелкими артериями мышечного типа.

### Венозная система

Венозная система отличается сложностью и большей вариабельностью, чем артериальная, причём вены не сопровождают все разветвления бронхиального дерева. Из сегментарных вен, часто расположенных между сегментами, формируются долевые вены, а затем — верхние и нижние лёгочные вены, раздельно впадающие в левое предсердие. Стенка вен тоньше стенки артерий и состоит из неупорядоченных эластических мембран и ГМК. У большинства вен — тонкие растяжимые стенки.

### ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ

В лёгких имеется две сети лимфатических сосудов. Сосуды поверхностной сети лежат в висцеральной плевре. Самые крупные сосуды повторяют ход линий соединения междольковых перегородок с плеврой, мелкие образуют густую сеть. Глубокая сеть состоит из трёх групп сосудов: лежащие в стенках бронхов и бронхиол; сопровождающие ветви лёгочной артерии и анастомозирующие с сосудами первой группы; идущие в междольковых перегородках. В местах соединения висцеральной плевы и междольковых перегородок сосуды глубокой сети сообщаются с сосудами плевы. В целом отток лимфы по сосудам глубокой и поверхностной сетей осуществляется с периферии (от терминальных лимфатических сосудов, расположенных в окружающей бронхососудистые пучки рыхлой соединительной ткани) к центру, к корню лёгкого, в регионарные лимфатические узлы. В межалвеолярных перегородках лимфатические узлы отсутствуют.

### ИННЕРВАЦИЯ

Лёгкие иннервируются ветвями блуждающего нерва, грудных симпатических ганглиев и диафрагмального нерва, формирующими в воротах лёгких лёгочное сплетение. Последнее разделяется на переднее и заднее. Переднее лёгочное сплетение расположено на передней поверхности корня лёгкого. Ветви заднего лёгочного сплетения проходят вдоль задней стенки главных бронхов и задней поверхности корней лёгких. Ветви сплетений, вступая в сегменты лёгкого, формируют перибронхиальные и перивазальные сплетения, осуществляющие двигательную и чувствительную иннервацию. По ходу сплетений располагаются небольшие парасимпатические ганглии. Лёгочные нервные сплетения образуют связи с серозным нервным сплетением; отходящие от них ветви участвуют в иннервации сердца.

Функцию почек обычно рассматривают с точки зрения роли этого органа в выведении из организма азотистых шлаков. Но не менее важна роль почек в поддержании баланса жидкости и электролитов, регуляции АД, кислотно-щелочного гомеостаза. Почка также функционирует как эндокринный орган, секретируя в кровь гормоны и другие биологически активные вещества (эритропоэтин, ренин, простагландины, активную форму витамина D<sub>3</sub>).

### РАЗВИТИЕ

Мочевыделительная и половая системы развиваются из промежуточной мезодермы. При этом последовательно формируются: пронефрос → мезонефрос → метанефрос. Пронефрос рудиментарен и не функционирует, мезонефрос действует на ранних стадиях внутриутробного развития, метанефрос формирует постоянную почку.

### Пронефрос

В конце 3-й—начале 4-й недели развития промежуточная мезодерма шейной области отделяется от сомитов и формирует сегментированные клеточные скопления, имеющие форму стебелька с внутренней полостью, — **нефротомы**, растущие в латеральном направлении (рис. 14-1). Нефротомы дают начало нефрическим канальцам, медиальные концы которых открываются в полость тела, а латеральные растут в каудальном направлении. **Нефрические канальцы** соседних сегментов объединяются и образуют парные продольные протоки, растущие по направлению к клоаке (**первичный почечный проток**). От дорсальной аорты отделяются небольшие ветви, одна из которых внедряется в стенку нефрического канальца, а другая — в стенку целомической

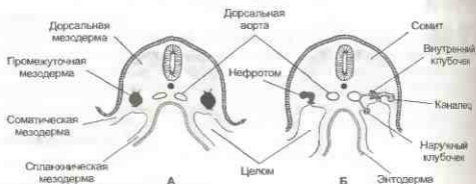


Рис 14-1 Формирование канальцев наружного и внутреннего клубочков. А — 21-е сутки. Б — 25-е сутки развития (медиальный конец канальца открывается в целом) [78].

полости, формируя соответственно внутренний и наружный клубочки. Клубочки состоят из шаровидного сплетения капилляров и вместе с канальцами образуют выделительные единицы (**нефроны**). По мере появления последующих нефротомов происходит дегенерация предыдущих. К концу 4-й недели развития все признаки нефротомов отсутствуют.

## Мезонефрос

По мере дегенерации пронефроса каудальнее появляются первые каналы мезонефроса (рис. 14-2). Они удлиняются, формируя S-образную петлю, медиальный конец которой достигает капиллярного клубочка. Клубочек внедряется в стенку канальца, и в этом месте каналец формирует эпителиальную капсулу. Капсула и клубочек образуют **почечное тельце**. Латеральный конец канальца впадает в первичный почечный проток, который теперь называется **вольфовым (мезонефрическим протоком)**. В дальнейшем канальцы удлиняются, становясь всё более извитыми. Их окружает сплетение капилляров, образованных постгломерулярными сосудами. К середине 2-го месяца мезонефрос достигает максимальной величины; это крупный орган овоидной формы, расположенный по обе стороны от срединной линии. С медиальной его стороны размещается зачаток гонад. Возвышение, формируемое обоими органами, известно как **урогенитальный валик** (гонадный валик, рис. 14-3). Когда каудальные каналы мезонефроса ещё формируются, краниальные каналы и клубочки уже дегенерируют; к концу 2-го месяца большинство из них исчезает. Небольшая часть каудальных канальцев и мезонефрический проток, однако, сохраняются у плода мужского пола. Из канальцев мезонефроса впоследствии формируется ряд структур мужской половой системы. С началом дегенерации мезонефроса начинается формирование метанефроса.

**Функция мезонефроса** сходна с функцией канальцев нефрона definitivoй почки. Фильтрат крови из клубочка поступает в капсулу, затем в каналец и далее — в мезонефрический проток. При этом в канальце происходит реабсорбция ряда веществ. Однако в мезонефросе моча слабо концентрируется, что связано с отсутствием структур мозгового вещества, необходимых для удержания воды.

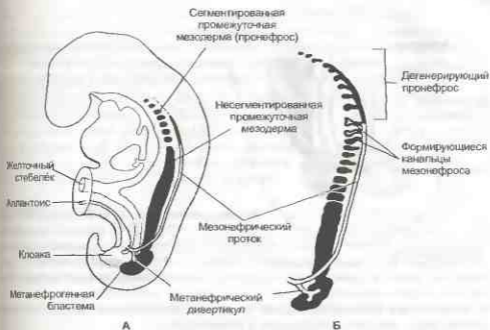


Рис 14-2. Соотношение промежуточной мезодермы, пронефроса, мезонефроса и метанефроса. А — 4-недельный эмбрион. В шейной и верхнегрудной областях промежуточная мезодерма сегментирована. В нижнегрудной, поясничной и крестцовой областях промежуточная мезодерма остаётся в виде сплошной массы ткани. Пронефрос формирует продольный проток, переходящий затем в мезонефрический; Б — 5-недельный эмбрион. Образуются мезонефрические каналцы, пронефрос дегенерирует [78].

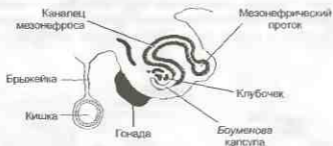


Рис 14-3. Урогенитальный валик (поперечный срез) в нижнегрудной области 5-недельного эмбриона. Показано формирование каналца мезонефроса; его медиальный конец образует капсулу почечного тельца, а латеральный впадает в мезонефрический проток. На этом сроке развития формируется зачаток гонады. Этот зачаток и мезонефрос образуют урогенитальный валик на задней стенке брюшной полости [78].

### Метанефрос

Постоянная почка (рис. 14-4) развивается из метанефрогенной бластемы (источника каналцев нефрона) и метанефрического дивертикула (источника собирательных трубочек и более крупных мочевыводящих путей). Метанеф-





Рис 14-4. Формирование мезанефроса (конец 5-й недели развития). Метанефрический дивертикул начинает внедряться в метанефрогенную бластему [78].

рос появляется в течение 5-й недели развития. Его каналы развиваются аналогично тому, как это происходило в мезонефросе.

### Метанефрический дивертикул и метанефрогенная бластема

При впадении в клоаку мезанефрический проток образует вырост — метанефрический дивертикул. Этот вырост внедряется в каудальную часть промежуточной мезодермы, которая уплотняется вокруг дивертикула, образуя метанефрогенную бластему. Далее дивертикул дихотомически делится, формируя систему собирательных протоков, постепенно углубляющихся в ткань метанефроса (рис. 14-5). Производное метанефрического дивертикула — собирательная трубочка — на дистальном конце покрыта «шапочкой» метанефрогенной бластем

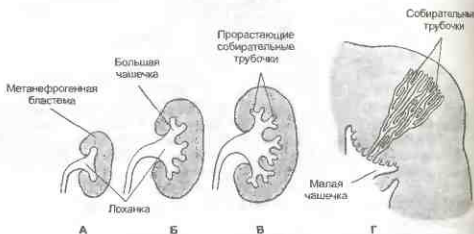


Рис. 14-5. Мочевыводящие пути метанефроса. А — 6-я неделя; Б — конец 6-й недели; В — 7-я неделя развития; Г — у новорожденного. Собирательные трубочки, открывающие малую чашечку, в совокупности образуют структуру пирамидной формы [78].

ми. Под индуктивным влиянием трубочек из этой ткани формируются небольшие пузырьки, дающие начало каналам. В свою очередь, развивающиеся каналы индуцируют дальнейшее ветвление собирательных трубочек. Каналы, соединяясь с капиллярным клубочком, формируют **нефроны** (рис. 14-6). Проксимальный конец нефрона образует капсулу, в которую глубоко внедряется клубочек. Дистальный конец соединяется с одной из собирательных трубочек. Далее каналец удлиняется, в результате чего образуются проксимальный извитой каналец, петля Хенле и дистальный извитой каналец. Сначала почка располагается в области таза. В дальнейшем она перемещается краниальнее. Кажущийся распад почки связан с уменьшением кривизны тела при развитии плода и его ростом в поясничной и крестцовой областях.

### Функции у плода

Моча плода гипотонична относительно плазмы, слегка кислая (рН 6,0). Поддержание объема амниотической жидкости — одна из главных функций мочевыделительной системы плода. Начиная примерно с 9-й недели развития, плод выделяет мочу в амниотическую полость (10 мл/кг/час), а также поглощает амниотическую жидкость в объеме до 0,5 л в день. Азотистые остатки из организма плода удаляются путём диффузии через плаценту в кровь матери.

### Почка новорождённого

У новорождённого почка имеет выраженный дольчатый вид. Дольчатость в дальнейшем исчезает в результате роста, но не формирования *de novo* нефро-

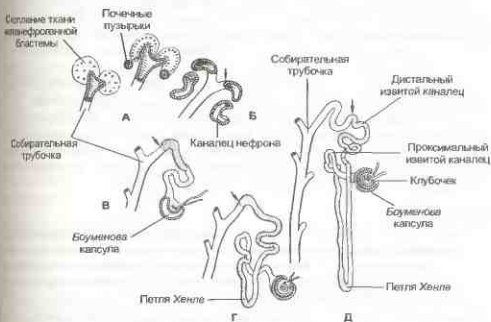


рис. 14-6. Развитие нефрона. А — 8 недель; Б — 9 недель; В — 11 недель; Г — 20 недель; Д — 25 недель развития. Стрелками показано место перехода каналаца нефрона в собирательную трубочку. Сроки указаны приблизительно, т.к. не все нефроны развиваются одновременно [73].

нов (нефроногенез завершается к 36-й неделе развития, к этому сроку в каждой почке около 1 млн нефронов).

### Дефекты развития

К дефектам развития относятся агенезия (отсутствие) или гипоплазия (недоразвитие) почки, эктопия почки, кистозная болезнь мозгового вещества, поликистозная болезнь почек.

## ПОЧКА

Почка покрыта тонкой капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани. Паренхима подразделяется на расположенное снаружи (у выпуклой поверхности органа) корковое и находящееся под ним мозговое вещество. Рыхлая соединительная ткань образует строму (интерстиций).

### Корковое вещество

Корковое вещество (см. рис. 53 на вклейке) представлено широким зернистым слоем, расположенным непосредственно под капсулой. Зернистость корковому веществу придают присутствующие здесь почечные тельца и извитые канальцы нефронов.

### Мозговое вещество

Мозговое вещество имеет радиально исчерченный вид, поскольку содержит параллельно идущие нисходящую и восходящую части петли нефронов, собирательные трубочки, кровеносные сосуды. В нём различают наружную часть, расположенную непосредственно под корковым веществом, и внутреннюю часть, состоящую из вершин пирамид. В совокупности собирательные трубочки и прямые участки нефронов образуют пирамиды мозгового вещества, вершины которых обращены к лоханке почки. Собирательные трубочки, сходясь, направляются к вершине пирамиды. Калибр трубочек увеличивается и образуется собирательный проток (сосочковый канал), открывающийся в вершине сосочка в полость малых почечных чашек. Последние, объединяясь, образуют большие почечные чашки, которые представляют собой ответвления расширенного конца мочеточника — почечной лоханки.

### Интерстиций

Интерстиций представлен отростчатыми фибробластоподобными интерстициальными клетками и ретикулиновыми волокнами. Последние тесно связаны со стенками сосудов и канальцев нефронов. В корковом веществе уплощённые интерстициальные клетки образуют очень тонкие отростки, связанные с базальной мембраной проксимальных и дистальных извитых канальцев. В мозговом веществе интерстициальные клетки округлые или несколько уплощённые; их лучеподобные отростки проникают между восходящей и нисходящей частями петли *Henle* или между *vasa rectae* и собирательными трубочками. Интерстициальные клетки синтезируют эритроцитин, простагландины.

**Доля почки**

Пирамида мозгового вещества с покрывающей её основой частью коркового вещества составляет долю почки. Почки состоит из 8—18 долей. В каждой из мозговое вещество внедряется в корковое в виде мозговых лучей. Центральную часть мозгового луча составляет собирательная трубочка, в которую впадают каналы многих нефронов, отчего она выглядит ветвящейся.

**Долька почки**

Долька почки — мозговой луч вместе с близлежащими почечными тельцами и извитыми канальцами.

**Кровоснабжение**

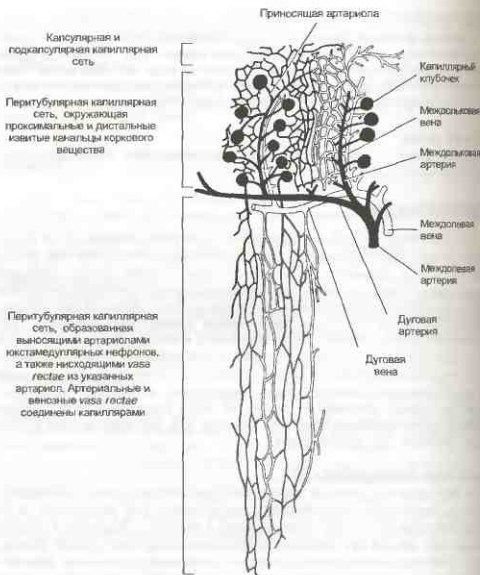
В ворота почки входит почечная артерия. Она сразу распадается на междольковые артерии, направляющиеся к выпуклой поверхности почки. Эти артерии проходят между пирамидами мозгового вещества и могут служить границами долей почки. Примерно на границе между корковым и мозговым веществом междольковые артерии поворачивают под прямым углом, образуя дуговые артерии, расположенные в плоскости, параллельной поверхности почки (рис. 14-7). От дуговых артерий отходят, снова направляясь к выпуклой поверхности, междольковые артерии. Эти артерии определяют границы долек почки в корковом веществе, центральную часть которых составляют мозговые лучи. Артерии почки не имеют анастомозов между собой. Следовательно, прекращение кровотока в одной из артерий приводит к гибели той части паренхимы почки, которая получает кровоснабжение от данной артерии. Ход венозных сосудов практически повторяет ход артериальных.

**Первичная капиллярная сеть**

От междольковых артерий параллельно поверхности органа ответвляются короткие приносящие (внутридольковые) артериолы; они распадаются на fenестрированные капилляры, формирующие клубочек, — первичная капиллярная сеть (см. рис. 54 на вклейке). Клубочки первичной капиллярной сети входят в состав почечных телец, в которых происходят фильтрация плазмы и образование клубочкового фильтрата (первичной мочи). Выносящая артериола собирает кровь из капилляров клубочка.

**Вторичная капиллярная сеть**

В капилляры вторичной сети кровь поступает из первичной капиллярной сети через выносящие артериолы. Эти артериолы переходят в прямые сосуды, лежащие в мозговом веществе. Они проходят параллельно канальцам нефронов и собирательным трубочкам, отчего и получили название *vasa rectae*. Капилляры перитубулярной сети располагаются в непосредственной близости от канальцев нефронов; в эти капилляры с fenестрированным эндотелием реабсорбируются вещества из просвета канальцев. Из вторичной капиллярной сети также происходит питание ткани почки. Капилляры мозгового вещества переходят в прямые вены, впадающие в дуговые вены.



**Рис. 14-7.** Кровоснабжение почки. Входящая в почку почечная артерия делится на междольковые, идущие между пирамидами по направлению к выпуклой поверхности почки. На границе мозгового вещества с корковым междольковые артерии поворачивают под прямым углом и переходят в дуговые, расположенные параллельно выпуклой поверхности почки. От дуговых отходят междольковые артерии, проходящие между дольками в корковом веществе. От междольковых отходят внутридольковые (принносящие артериолы) распадающиеся на капилляры, образующие клубочек (первичная капиллярная сеть). Капилляры клубочка собираются в выносящие артериолы, дающие начало вторичной (перитубулярной) капиллярной сети коркового и мозгового вещества, причём перитубулярные капилляры глубоких слоёв мозгового вещества имеют прямой ход (*vasa rectae*). Далее начинается венозное русло; ход вен повторяет ход одноимённых артерий [99].

## НЕФРОН

Паренхима почки состоит из 1–2 млн функциональных структурных единиц — нефронов, а также системы собирательных протоков (рис. 14-8). Нефрон — эпителиальная трубка, начинающаяся от почечного тельца и впадающая в собирательную трубочку. Стенка нефрона построена из однослойного эпителия, клетки которого (в зависимости от выполняемой функции) различны в разных отделах нефрона. В нефроне различают несколько отделов: капсула почечного тельца, фильтрующая капиллярная клубочек; проксимальный извитой и проксимальный прямой канальцы, тонкий каналец; дистальный прямой и дистальный извитой

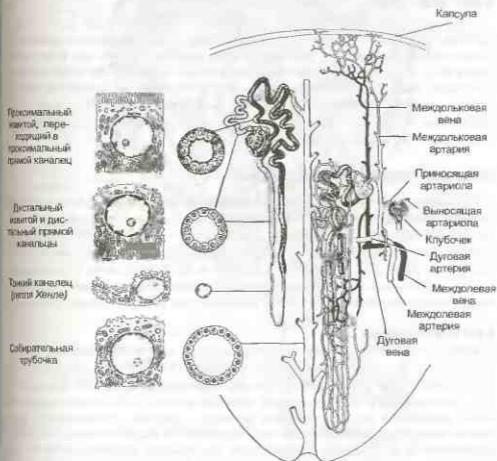


рис. 14-8. Нефрон. Строения отделов и связь с кровеносными сосудами. От капсулы клубочка (капилляры первичной сети) начинается проксимальный извитой каналец, переходящий в проксимальный прямой. Оба отдела нефрона состоят из высокого кубического каёмчатого эпителия, клетки которого имеют выраженную базальную исчерченность и много митохондрий. Дистальные канальцы (прямой и извитой) образованы кубическими клетками с базальной исчерченностью и малым количеством митохондрий. Тонкий каналец имеет узкий просвет и состоит из уплощённых эпителиальных клеток. Канальцы нефрона оплетены капиллярами перитубулярной (вторичной) сети, которые дают начало венозному руслу. Собирательные трубочки имеют широкий просвет и обрешены кубическим эпителием [64].

канальцы. Тонкий и дистальный прямой канальцы образуют нисходящую и восходящую части петли *Хенле*. Дистальный прямой каналец возвращается к собственному почечному тельцу и контактирует с ним; далее он переходит в дистальный извитой, впадающий в собирательную трубочку. Разные отделы нефрона закономерно расположены либо в корковом, либо в мозговом веществе. В корковом веществе располагаются почечное тельце, проксимальный и дистальный извитые канальцы, окружённые капиллярами вторичной капиллярной сети. В мозговом веществе располагается петля *Хенле* и собирательные трубочки, также сопровождаемые капиллярами вторичной сети (прямые сосуды).

### Типы нефронов

Различают два основных типа нефронов — кортикальный и юкстамедуллярный; 85% всех нефронов — кортикальные. У кортикального нефрона почечное тельце находится в наружной части коркового вещества, а петля *Хенле* (короткая у большинства нефронов) располагается в пределах наружной части мозгового вещества. Почечное тельце юкстамедуллярного нефрона расположено на границе с мозговым веществом. Большинство юкстамедуллярных нефронов имеет длинную петлю *Хенле*, проникающую глубоко в мозговое вещество, вплоть до вершечек пирамид.

### Почечное тельце и фильтрация

Почечное тельце (рис. 14-9, см. также рис. 55 на вклейке) состоит из капиллярного клубочка (примерно 50 капиллярных петель) и его эпителиальной капсулы, являющейся началом нефрона. Область, где в тельце входит приносящая и выходит выносящая артериолы, называют сосудистым полюсом. В почечном тельце происходят фильтрация плазмы и образование первичной мочи (ультрафильтрата, или клубочкового фильтрата). Объём первичной мочи составляет 10% объёма крови, протекающей по капиллярам клубочка; это приблизительно 180 л/сутки.

### Капсула клубочка

Капсула клубочка состоит из двух листков: наружного (париетального) и внутреннего (висцерального). Между листками имеется полость, куда из просвета кровеносных капилляров поступает клубочковый фильтрат. Полость капсулы открывается в проксимальный извитой каналец. Наружный листок капсулы, состоящий из однослойного плоского эпителия, ограничивает капсулярное пространство снаружи. Клетки внутреннего листка капсулы (пододциты) прикреплены к наружной поверхности капилляров клубочка (рис. 14-10) и вместе с эндотелием и базальной мембраной, общей для капилляра и пододцитов, участвуют в процессе фильтрации. Пододциты содержат ядро неправильной формы с глубокими инвагинациями, хорошо развитый комплекс *Гольджи*, микротрубочки и филаменты, которых особенно много в отростках клеток. От тела пододцита отходят отростки, или ножки. Отростки ветвятся, в результате на поверхности капилляра образуется лабиринт из щелей между ножками пододцитов, прикрепляющихся к базальной мембране, — **фильтрационные щели** (рис. 14-11). Они имеют ширину около 25 нм и затянуты щелевыми диафрагмами (сеть с ячейками размером около 10 нм). Щелевые диафрагмы

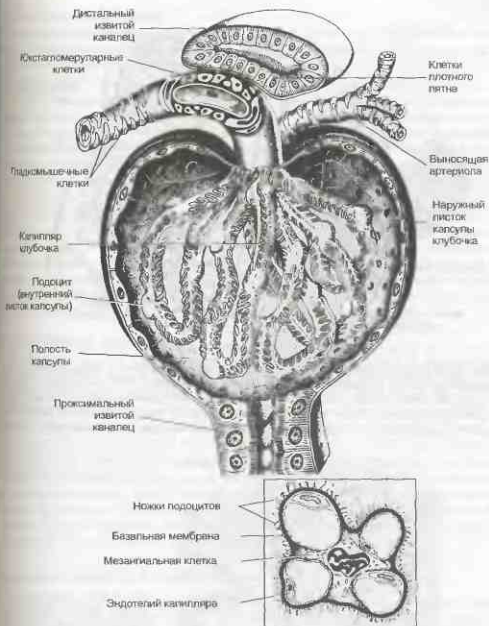
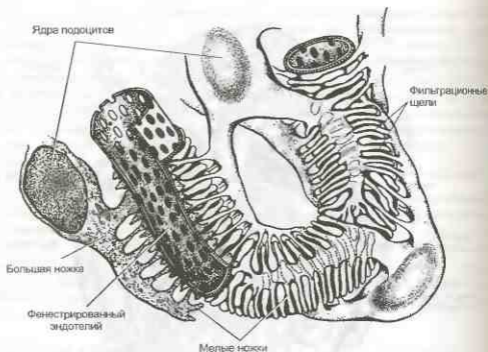


Рис. 14-9. Почечное тельце. На рисунке внизу показана локализация мезангиальных клеток между капиллярными петлями клубочка [64].

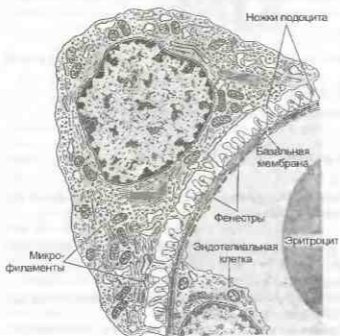
ки содержат **нефрин** (см. рис. 55 на вклейке); в участках соединения диафрагм с плазмолеммой ножек подоцитов присутствует белок плотных контактов ZO-1. Ножки подоцитов в широких пределах изменяют свой диаметр, что неизбежно сказывается на ширине фильтрационных щелей. Через щели могут проходить молекулы веществ с массой не более 50 кД.

**Нефротический синдром финского типа** — следствие мутации гена нефрина.





**Рис. 14-10.** Связь подоцитов с эндотелием капилляров. Подоциты — видоизмененные эпителиальные клетки внутреннего листка капсулы. Они образуют большие ножки, от которых отходят многочисленные нитевидные малые ножки. Уплотненные эндотелиальные клетки капилляров клубочка имеют многочисленные фенестры. Между внутренним листком капсулы и эндотелием капилляров формируется общая базальная мембрана [71].



**Рис. 14-11.** Фильтрационный барьер. Малые ножки подоцитов прикрепляются к трехслойной базальной мембране, общей для подоцитов и эндотелия капилляров клубочка. Между ножками подоцитов имеются узкие (30–40 нм) фильтрационные щели. Фильтрация плазмы осуществляется через волокнистую основу базальной мембраны и фильтрационные щели [46].

## Фильтрационный барьер

Фильтрационный барьер состоит из эндотелия капилляров, базальной мембраны и фильтрационных щелей между ножками подоцитов. Фильтрационные щели — главная часть барьера. Поток жидкости сквозь барьер обеспечивается её гидростатическим давлением. Это давление понижается онкотическим давлением белков плазмы. Эндотелиальные клетки капилляров клубочка максимальны и уплощены, за исключением области, содержащей ядро. Уплотнённая часть стенки содержит не затянутые диафрагмой фенестры полигональной формы диаметром 70–90 нм, занимающие примерно 30% всей поверхности клетки. В результате плазма крови непосредственно контактирует с базальной мембраной. Базальная мембрана толщиной до 300 нм, общая для подоцитов и эндотелия капилляров, формируется в основном за счёт синтетической деятельности подоцитов. В базальной мембране различают три слоя, средний из которых — наиболее толстый и электроноплотный. Основу базальной мембраны образует желатинообразная сеть, образованная молекулами коллагена типа IV, ламинина, нидогена. Отрицательно заряженные цепи гепарансульфата, присутствующие в составе протеогликанов базальной мембраны, препятствуют прохождению сквозь неё анионных белков плазмы. Вещества с  $M_r$  до 10 кД проходят через базальную мембрану свободно, а более 50 кД — в ничтожных количествах.

## Мезангиальные клетки

Внутренний листок капсулы не покрывает полностью каждый отдельный капилляр клубочка. Между капиллярами, не имеющими в таких местах общей с эндотелием базальной мембраны, располагаются клетки остроязычатой формы — мезангиальные клетки. Мезангиальные клетки имеют рецепторы ангиотензина II, адреналина и вазопрессина. Вазопрессин стимулирует сокращение мезангиальных клеток через рецепторы  $V_1a$ . В цитоплазме мезангиальных клеток в большом количестве присутствуют микрофиламенты. Благодаря этому клетки обладают сократительной активностью и способны уменьшать площадь поверхности стенки капилляров, через которую происходит фильтрация, снижая таким образом её уровень. Мезангиальные клетки фагоцитируют остатки базальной мембраны. С другой стороны, клетки синтезируют макромолекулы межклеточного вещества, а также фактор активации тромбоцитов (PAF).

## Канальцы нефрона и реабсорбция

Каналец нефрона начинается от почечного тельца и содержит в просвете первичную мочу, поступающую сюда из полости капсулы тельца. В разных отделах канальца эпителиальные клетки имеют особенности строения в зависимости от того, что именно реабсорбируется в данном отделе (рис. 14-8). Суточный объём реабсорбции в канальцах нефрона и собирательных трубочках приближается к объёму первичной мочи (178–179 л/сутки). В то же время через клетки канальцев в просвет канальца поступают вещества из кровеносных капилляров (секреция).

## Свойства эпителия канальцев

Для эпителиальных клеток канальцев характерны цитоплазматические отростки на базальной и латеральных поверхностях клеток и интердигитации с соседними клетками. В апикальных частях соседние клетки образуют обшир-

ные плотные контакты. Ниже области контактов клетки отделены друг от друга латеральным межклеточным пространством. Это пространство функционально продолжается в окружающее каналцец интерстициальное (перитубулярное) пространство. Базальная мембрана эпителия не препятствует транспорту веществ в эти пространства. Реабсорбция (рис. 14-12) различных веществ осуществляется путём активного транспорта, тогда как вода выходит из каналцев пассивно. При этом имеет значение разница в осмотическом давлении между просветом каналцев и окружающими каналцец структурами, т.е. капиллярами вторичной сети, а также разница в осмотическом давлении между корковым и мозговым веществом. Активно реабсорбируются ионы (например, ионы  $\text{Na}^+$ ), но не везде, а в проксимальном каналцеце, в дистальном каналцеце, в толстом отделе петли *Хелле*. Эти структуры расположены либо в глубоких слоях коркового, либо в поверхностных слоях мозгового вещества. По мере

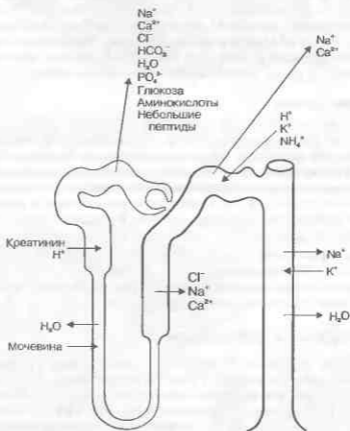


Рис. 14-12. Функции каналцев нефрона. В отделах нефрона происходит реабсорбция различных веществ из первичной мочи. Основное количество ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) реабсорбируется в проксимальных и дистальных каналцах. Глюкоза, аминокислоты, небольшие белковые молекулы полностью реабсорбируются в проксимальном извитом каналцеце. Креатинин секретируется в просвет проксимального каналца. Ионы  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  поступают в основном в дистальный каналец. Вода реабсорбируется в проксимальном каналцеце, толстом отделе петли, в собирательных трубчатках.

продвижения по каналцу его содержимое из гипертонического становится гипотоническим, а среда вне каналцев по мере продвижения от коркового к мозговому веществу становится всё более гипертоничной. В силу разницы давлений вода будет выходить из просвета каналцев в окружающие их кровеносные капилляры, что и происходит в тонком отделе петли *Джонса* и в собирательных трубках, т.е. структурах, расположенных в мозговом веществе. Такой пассивный транспорт воды тем больше, чем больше разница в осмотическом давлении, т.е. чем глубже петля нефрона внедряется в мозговое вещество. В клетках каналцев нефрона, активно транспортирующих ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза расположена преимущественно в базальной части клетки и отчасти — на её боковых поверхностях; здесь же, в базальной части клетки, сосредоточены и митохондрии. Поступивший по электрохимическому градиенту из просвета каналца в клетку  $\text{Na}^+$  активно транспортируется в латеральное межклеточное пространство, далее — в перитубулярное, а затем — в расположенный рядом с каналцем капилляр. Транспорт  $\text{Na}^+$  в обмен на ионы  $\text{H}^+$  осуществляется при помощи белков NHE плазмолеммы эпителиальных клеток.

### Проксимальный каналец

Стенка каналца образована кубическим эпителием. На боковых поверхностях клетки имеются складки, так что между соседними клетками образуются интердигитации. Между клетками каналца в апикальной части формируются щелевые контакты, отделяющие межклеточное пространство от просвета каналца. Из просвета проксимальных извитых каналцев в окружающие их кровеносные капилляры перекачивается 80% ионов натрия и хлора, а также вода, практически вся глюкоза и весь отфильтрованный в почечных тельцах белок. В проксимальном каналце в его просвет секреторируются лекарственные препараты и их метаболиты, креатинин.

**Эпителий.** Для клеток характерно крупное округлое ядро, множество пиноцитозных пузырьков, вакуолей, масса митохондрий и лизосом. На апикальной поверхности клетки имеются многочисленные микроворсинки, образующие четкую каёмку. На микроворсинках выявлена высокая активность щелочной фосфатазы. Между основаниями микроворсинок отходят трубки — апикальные (верхушечные) каналцы. Молекулы белка попадают в апикальные каналцы, которые отрываются от плазмолеммы с образованием апикальных факриков, сливающихся с лизосомами. Полипептиды расщепляются до аминокислот, которые транспортируются из клетки с помощью специальных белков через базолатеральную поверхность. Мембрана базальной части формирует глубокие впячивания, увеличивающие площадь мембраны для транспорта веществ. Во всем объёме клетки, за исключением её апикальной части, присутствует множество митохондрий, ориентированных вдоль апикально-базальной оси клетки.

**Прямой отдел.** В прямом отделе проксимальный каналец имеет в целом такую же структуру, что и в извитом. Клетки в этом отделе нефрона ниже, имеют меньше боковых складок. Количество микроворсинок постепенно снижается по мере приближения к тонкому отделу.

**Реабсорбция.** Проксимальные каналцы — главный участок реабсорбции фосфатов. Совместная реабсорбция фосфатов и  $\text{Na}^+$  происходит при помощи

переносчиков, кодируемых генами *NPT1* и *NPT2*. Глюкоза реабсорбируется путём сочтанного транспорта с  $\text{Na}^+$  при помощи мембранных гликопротеинов, кодируемых генами *SGLT*; это главный механизм почечной реабсорбции глюкозы. Экскреция глюкозы с мочой в норме обычно не превышает 0,3 г/сутки. Транспорт аминокислот осуществляется при помощи переносчиков, кодируемых генами *SLC*. Вода реабсорбируется через водные каналы, формируемые в клетках проксимальных канальцев аквапорином 1 (см. рис. 18-1).

**Дефекты гена *NPT2*** приводят к почечным потерям фосфатов при ряде наследуемых заболеваний (гипофосфатемия, гипофосфатемический рахит, гипофосфатемический рахит с гипокальциурией, гипофосфатемическая болезнь костей).

**Глюкозурия** — почечная потеря глюкозы (до 60 г в сутки) происходит при мутации гена *SGLT2*.

**Цистинурия** (избыточная секреция цистина, при некоторых формах также лизина, аргинина и орнитина) и образование мочевых камней наблюдаются при мутации гена *SLC3A1*.

### Петля Хенле

**Тонкий отдел петли.** Стенка канальца в этом отделе нефрона представлена плоскими эпителиальными клетками неправильной формы; их центральная гидросодержащая часть выступает в просвет. Клетки содержат незначительное количество лизосом и телец с липофусцином, а также филаменты, как отдельные, так и образующие пучки. Клетки формируют боковые отростки, переплетающиеся между собой; между отростками соседних клеток формируются специализированные контакты. Для клеток характерно наличие немногочисленных микроворсинок различной длины, а также одной реснички.

**Реабсорбция воды** (см. рис. 18-1). В плазмолемме эпителиальных клеток тонкого отдела петли, как и в проксимальном канальце, имеются водные каналы, образованные аквапорином 1. Вокруг канальца создаётся гипертоническая среда, что вызывает выход воды из его просвета по осмотическому градиенту. Мохловое вещество почки — уникальная область, характеризующаяся высоким перепадом осмолярности. В наиболее глубоких отделах мозговой части почки осмолярность в 5 раз превышает осмолярность коры. Перепад осмолярности — главная причина реабсорбции воды. В просвет тонкого канальца поступает секретин мочевины.

**Толстый отдел петли,** или дистальный прямой каналец, образован кубическим эпителием. Клетки имеют немногочисленные короткие микроворсинки. Боковые отростки и базальные интердигитации более выражены, чем у клеток проксимального канальца. В клетках толстого отдела присутствует умеренное количество лизосом и мультивезикулярных телец; в апикальной части клеток имеются небольшие вакуоли. В базальной части клеток между впячиванием цитолеммы можно видеть огромное количество удлинённых митохондрий. И то, и другое необходимо, чтобы обеспечить мощный транспорт ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  из просвета канальца в окружающую ткань. В то же время стенка канальца непроницаема для воды, которая остаётся в канальце. Это приводит к тому, что моча в толстом отделе петли становится более гипотонической, но зато увеличивается гипертоничность окружающих тканей, и в т.ч. в артериальной

*na rectae*, гипертоническая кровь которых направляется к Почечным сосочкам. При нарушении реабсорбции  $\text{Cl}^-$  развивается синдром *Барттера*.

### Дистальный извитой каналец

По структуре это тот же толстый отдел петли *Хенле*. Здесь происходит транспорт ионов  $\text{Na}^+$  из просвета каналца в обмен на ионы  $\text{H}^+$ ; в то же время в каналец поступают ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{NH}_4^+$ . В результате происходит закисление мочи. С помощью  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  переносятся через апикальную мембрану клеток. Через базолатеральную мембрану  $\text{Na}^+$  выводится из клетки с участием  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Клетки дистальных извитых каналцев — мишени альдостерона. Альдостерон усиливает реабсорбцию  $\text{Na}^+$ , что в конечном итоге способствует увеличению АД.

**Псевдоальдостеронизм** (синдром *Лидлла*) — дефект гена *SCNEB*, кодирующего  $\beta$ -СЕ натриевого канала эпителия каналцев почки.

**Синдром Гиттельмана** развивается при мутациях  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера (как следствие дефекта реабсорбции  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в дистальном извитом каналце).

## СОБИРАТЕЛЬНЫЕ ТРУБОЧКИ И ПРОТОКИ

Из дистального извитого каналца моча поступает в собирательные трубочки. Углубляясь в мозговое вещество, собирательные трубочки переходят в собирательные протоки.

### Собирательные трубочки

Собирательные трубочки — каналы с широким просветом и стенкой, образованной высокими кубическими клетками. Большинство из них относится к *сезлым*, или *главным*, среди которых рассеяны одиночные *вставочные* клетки (*пёрные*). Со стороны просвета собирательной трубочки *главные* клетки имеют гладкую поверхность и одну (иногда две) ресничку. Апикальная мембрана *вставочных* клеток образует множество мелких уплощённых выростов. В цитоплазме этих клеток содержится много митохондрий. По мере увеличения калибра собирательных трубочек *вставочные* клетки постепенно исчезают. В собирательных трубочках происходит завершающий этап реабсорбции воды и концентрирование мочи. Вода выходит из трубочек через водные каналы, образованные аквапоринами 2 и 3. Аквапорин 3 (см. рис. 18-1) образует водный канал в базолатеральной плазмолемме клеток собирательных трубочек мозгового вещества. Аквапорин 2 содержится в везикулах апикальной части *главных* клеток. Аквапорин 2-водные каналы регулируются вазопрессином АДГ. При повышенном содержании натрия в крови (*гипернатриемии*) или повышенном объёме крови (*гиповолемии*) усиливается поступление АДГ в кровь. АДГ связывается с рецепторами вазопрессина V2 в базолатеральной мембране *главных* клеток. Это стимулирует выход аквапорина 2 из везикул и образование дополнительных водных каналов в апикальной мембране клетки. После отделения АДГ от своего рецептора аквапорин 2 возвращается в цитоплазму путём эндоцитоза. Таким образом, вазопрессин способствует задержке в *сезлеме* воды, уменьшению диуреза и увеличению АД. С другой стороны,

вазопрессин прямо влияет на ГМК сосудистой стенки (через рецепторы V<sub>1a</sub>), вызывая сосудосуживающий эффект.

**Несахарный диабет** (нефрогенная форма) — следствие мутации гена аквапорины 2.

### Собирательные протоки

Их стенка образована цилиндрическим эпителием. Большинство его клеток относится к светлому (главному) типу; среди них встречаются тёмные (вставочные) клетки. Светлые клетки имеют короткие микроворсинки и одну ресничку. Эпителий собирательных протоков переходит в эпителий, выстилающий сосочек.

## ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС

Регуляция функции нефрона осуществляется с помощью элементов юкстагломерулярного (около клубочкового) комплекса (рис. 14-13). В юкстагломерулярном комплексе различают плотное пятно, юкстагломерулярные и юкставаскулярные клетки. В совокупности все три компонента регулируют функцию данного нефрона. Юкстагломерулярный комплекс интенсивно иннервирован, к юкстагломерулярным клеткам подходят многочисленные адренергические волокна.

### Плотное пятно

Плотное пятно образовано клетками дистального извитого канальца в области его перегиба между приносящей и выносящей артериолами клубочка.

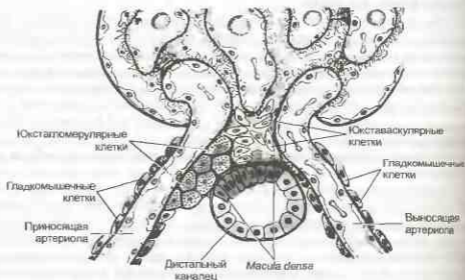


Рис. 14-13. Юкстагломерулярный комплекс образован тремя типами клеток, расположенных у корня клубочка. Первый тип — юкстагломерулярные клетки — видоизменённые содержащие гранулы ГМК средней оболочки приносящей артериолы. Второй тип — юкставаскулярные клетки (*Гормастима*), расположенные между приносящей и выносящей артериолами. Третий тип — эпителиальные клетки дистального канальца в месте его контакта с корнем клубочка (клетки плотного пятна) [9].



Клетки плотного пятна имеют сравнительно большую высоту, ядра смещены к основанию клеток. Эти клетки тесно контактируют с юкстагломерулярными и юктавазкулярными клетками, поскольку в этом участке канальца отсутствует базальная мембрана.

### Юкстагломерулярные клетки

Юкстагломерулярные клетки — видоизменённые ГМК средней оболочки приносящей артериолы. Они имеют полигональную форму и округлое, а не вытянутое, как у ГМК, ядро. У юкстагломерулярных клеток хорошо развиты гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи. В цитоплазме отсутствуют характерные для ГМК филаменты, но имеется большое количество как отдельных, так и образующих агрегаты секреторных гранул, содержащих ренин.

### Юктавазкулярные клетки

Юктавазкулярные клетки (клетки *Гормистига*) образуют скопление (полосу подушки) между плотным пятном и клубочком в углублении между приносящей и выносящей артериолами. Для клеток полусной подушки характерны исправильная форма, бледное ядро, филаменты в цитоплазме, а также длинные отростки. К настоящему времени функция клеток остаётся неуловленной. Считают, что клетки полусной подушки содержат ангиотензин-ген А. Юктавазкулярные клетки, по некоторым данным, могут участвовать в синтезе ренина при истощении функции юкстагломерулярных клеток.

## ФУНКЦИИ ПОЧКИ

Почки регулируют объём и химический состав плазмы (внеклеточной жидкости). Это достигается выведением продуктов обмена из плазмы при её фильтрации с последующей реабсорбцией необходимых веществ и массовыми потоками воды, ионов и низкомолекулярных веществ через эпителий канальцев нефрона и собирательные трубочки.

### Почка и гормоны

В почке синтезируется ряд биологически активных веществ. С другой стороны, функция почки зависит от различных гормонов (табл. 14-1).

### Регуляция артериального давления

Одна из функций почки состоит в регуляции содержания натрия и воды во внутренней среде организма и, таким образом, регуляции системного АД (система «ренин—ангиотензин—альдостерон»). Ренин (протеолитический фермент) секретируется в юкстагломерулярных клетках. Ренин гидролизует секретируемые гепатоцитами и циркулирующий в крови ангиотензиноген, в результате чего образуется декапептид ангиотензин I. При участии конвертирующего фермента (пептидил дипеptидазы) в капиллярах лёгкого из ангиотензина I образуется мощный вазоконстриктор ангиотензин II. Кроме того, ангиотензин II стимулирует образование альдостерона, который усиливает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах. Задержка в организме натрия (и как



Таблица 14-1. Функции почки и гормоны

Гормон	Эффекты
Альдостерон	Усиливает реабсорбцию $\text{Na}^+$ в дистальном извитом канальце
Ангиотензин II	Вызывает сужение артериол, стимулирует синтез альдостерона, стимулирует реабсорбцию $\text{Na}^+$ в проксимальном канальце, угнетает фильтрацию
Атриопептин	Усиливает клубочковую фильтрацию, подавляет синтез и секрецию ренина, ингибирует реабсорбцию $\text{Na}^+$ , вызывает расслабление ГМК артериол
Брадикинин	Синтезируется в интерстициальных клетках мозгового вещества, вазодилатор сосудов почки
Вазопрессин	Увеличивает проницаемость стенки собирательной трубочки для воды. Стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток почки
Кальцитриол	Синтезируется в митохондриях проксимальных извитых канальцев, способствует всасыванию $\text{Ca}^{2+}$ в кишечнике, стимулирует функцию остеобластов
Дофамин	Почечный вазодилатор, увеличивает кровоток в почке и скорость фильтрации
Паратиреоидный гормон	Усиливает реабсорбцию $\text{Ca}^{2+}$ в канальцах нефрона
Простагландины	Синтезируются интерстициальными клетками мозгового вещества. Основное действие — вазодилатация в почке, а также регуляция транспорта электролитов в мозговом веществе
Ренин	Синтезируется в клетках приносящей артериолы. Способствует образованию ангиотензина II и альдостерона, что приводит к повышению АД
Фактор активации тромбоцитов (PAF)	Синтезируется в почечном тельце мезангиальными клетками
Эритропоэтин	Синтезируется интерстициальными клетками, стимулирует эритропоэз

следствие — задержка в организме воды) способствует повышению АД. Дополнительный фактор, повышающий АД, — угнетение ангиотензином II клубочковой фильтрации.

## Ренин

Ренин накапливается в секреторных гранулах и при наличии соответствующего сигнала секретируется в просвет приносящей артериолы. В соответствии с барорецепторной теорией, ренин-синтезирующие клетки функционируют как барорецепторы. Повышение давления в просвете приносящей артериолы снижает секрецию ренина. При снижении давления уменьшается растяжение стенки артериолы, что вызывает усиление секреции ренина юкстагломерулярными клетками. Выделение норадреналина из многочисленных окончаний аксонов симпатических нейронов в области окологломерулярного комплекса увеличивает секрецию ренина. Клетки плотного пятна регистрируют содержание ионов  $\text{Na}^+$  в просвете дистального канальца. При избыточном содержании ионов  $\text{Na}^+$  (в этом случае возрастает осмотическое давление в канальце) секреция ренина юкстагломерулярными клетками ингибируется.

### Регуляция фильтрации

Дофамин способствует расширению почечных сосудов и усилению фильтрации в клубочке. Ренин в конечном итоге повышает АД и угнетает фильтрацию, поскольку опосредует образование ангиотензина II. Последний вызывает сужение сосудов, стимулирует реабсорбцию натрия в проксимальном канальце и снижает скорость фильтрации. Атриопептин подавляет синтез и секрецию ренина, тормозит реабсорбцию натрия, повышает скорость фильтрации в клубочке.

### Обмен натрия

Натрий — основной осмотический компонент внеклеточной жидкости, которая содержит примерно 3000 мЭкв натрия. Содержание натрия во внеклеточной жидкости определяет объём этого пространства и «наполнение», или эффективный объём циркулирующей крови. Изменение экскреции натрия менее чем на 1% может вызвать значительные сдвиги объёма внеклеточной жидкости. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в дистальном отделе нефрона. Атриопептин ингибирует реабсорбцию натрия в дистальном канальце, а дофамин — в проксимальном извитом канальце.

### Обмен кальция и фосфата

Обмен кальция и фосфата регулируют паратиреоидный гормон околощитовидной железы (ПТГ), стероидный гормон почек ( $1\alpha,25$ -дигидроксихолескальциферол, или кальцитриол), пептидные гормоны щитовидной железы (кальцитонин, катакальцин). Всасывание кальция в кишечнике, уровень кальция в крови и метаболизм кальция и фосфата, а также тканевый гомеостаз регулируют витамины D, в т.ч. витамин D<sub>3</sub> (холескальциферол). Предшественник витамина D<sub>3</sub> образуется в эпителиальных клетках эпидермиса; для его превращения в холескальциферол необходимо ультрафиолетовое облучение.

### Кальцитриол

Регулятором кальциевого обмена выступает не сам витамин D<sub>3</sub>, а его полярные гидроксильированные метаболиты, и в первую очередь — кальцитриол. Первое гидроксильирование происходит в печени, два последующих — в почках. Гидроксильирования в почке происходят в клетках проксимальных извитых канальцев и катализируются  $1\alpha$ -гидроксилазой митохондрий. Витамины D, а также их метаболиты в плазме транспортируются в связи с витамином D-связывающим  $\alpha$ -глобулином, образующимся в печени. Пониженное содержание кальция в плазме стимулирует секрецию ПТГ, который усиливает резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция в канальцах нефрона. Кроме того, ПТГ увеличивает выделение фосфора почками. Оба обстоятельства — повышенное содержание ПТГ и пониженное фосфата — стимулируют активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, что ведёт к образованию кальцитриола и увеличению всасывания кальция и фосфора в кишечнике. В итоге уровень кальция в плазме приходит в норму, т.е. стимул для синтеза ПТГ устраняется, а значит, его содержание в крови понижается.

Во время роста, беременности и лактации возрастает потребность организма в кальции. В эти периоды уровень кальцитриола в плазме повышается, что

приводит к усилению всасывания кальция в кишечнике. Увеличение содержания кальцитриола происходит благодаря опосредованному пролактином активированию 1 $\alpha$ -гидроксилазы, а также повышенной выработке под воздействием эстрогенов витамин D-связывающего белка.

### Мишени кальцитриола

Главной мишенью для активной формы витамина D<sub>3</sub> являются эпителиальные клетки кишечника. Под воздействием кальцитриола здесь синтезируется Ca<sup>2+</sup>-связывающий белок, с помощью которого кальций активно транспортируется внутрь клеток эпителия слизистой оболочки, а далее поступает в кровь. Усиливая всасывание кальция, а также и фосфора в кишечнике, кальцитриол обеспечивает их необходимую концентрацию для запуска кристаллизационных процессов в костном матриксе. Прямо воздействуя на остеобласты, кальцитриол повышает активность щелочной фосфатазы в этих клетках, способствуя минерализации костного матрикса.

## МОЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

Мочевыводящие пути — почечные чашечки, лоханки, мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал. Их строение, за исключением мочеиспускательного канала, в общих чертах сходно. Стенка мочевыводящих путей состоит из слизистой, подслизистой, мышечной и наружной соединительнотканной оболочек. Слизистая оболочка образована переходным эпителием и собственным слоем.

### Переходный эпителий

Клетки поверхностного слоя переходного эпителия имеют округлую или куполообразную форму (рис. 14-14). Плазмолемма апикальной части этих клеток содержит специальные пластинки полигональной формы (рис. 14-15), благодаря чему на поверхности клеток формируется разветвленная сеть микроскладок. Складки расправляются по границам между пластинками при растяжении стенки органа, так что клетки уплощаются и вытягиваются, а эпителий в целом становится тоньше. Между клетками эпителия формируются плотные контакты, что предотвращает проникновение содержимого в подлежащую ткань.

### Почечные чашечки и лоханки

Почечные чашечки и лоханки отличаются от прочих отделов наиболее низким переходным эпителием; очень тонкий собственный слой слизистой оболочки незаметно переходит в более рыхлую подслизистую оболочку. Довольно тонкая мышечная оболочка содержит внутренний слой продольно расположенных и наружный слой циркулярно ориентированных ГМК.

### Мочеточник

Слизистая оболочка мочеточника (см. рис. 56 на вклейке) собрана в продольные складки. Переходный эпителий состоит из 6–8 слоев клеток. В собственном слое слизистой оболочки, представленном соединительной тканью,



Рис 14-14. Переходный эпителий мочевого пузыря. А — при нерастянутой стенке, Б — растянутой стенке органа [9].



Рис 14-15. Пластинчатая структура цитолеммы клеток поверхностного слоя переходного эпителия. А. Строение пластинок и их связь с микрофиламентами цитоплазмы. На вставке показана гексагональная организация отдельных частиц, составляющих пластинку; Б При растяжении стенки мочевого пузыря цитолемма имеет сглаженную поверхность; В При расслаблении стенки органа микрофиламенты перераспределяются так, что клеточная мембрана складывается по гибким участкам между пластинками [99].

присутствуют в основном коллагеновые и отдельные эластические волокна, изредка встречаются лимфатические фолликулы. Мышечный слой слизистой оболочки отсутствует. Вблизи мышечной оболочки собственный слой слизистой оболочки становится более рыхлым; эту часть иногда выделяют в отдельную оболочку — подслизистую. В подслизистой оболочке нижней части мочеточника имеются мелкие альвеолярно-трубчатые железы. Мышечная оболочка в верхних двух третях мочеточника состоит из двух слоёв ГМК: внутреннего (продольного) и наружного (циркулярного); в нижней трети снаружи добавляется третий слой (продольный). Адвентициальная оболочка представлена волокнистой соединительной тканью, содержащей много эластических волокон. По периферии оболочка сливается с прилежащей рыхлой соединительной тканью.

### Мочевой пузырь

Слизистая оболочка образована наиболее высоким переходным эпителием и собственным слоем. Мышечный слой слизистой оболочки плохо выражен (или вообще отсутствует) и представлен немногочисленными ГМК. Собственный слой слизистой оболочки содержит большое количество коллагеновых и единичные эластические волокна. Наружная его часть состоит из более рыхлой ткани с высоким содержанием эластических волокон; иногда её также выделяют в отдельную оболочку — подслизистую. Последняя, а также сокращение подлежащих слоёв ГМК обуславливают складчатость слизистой оболочки. Мышечная оболочка состоит из трёх слоёв; в среднем из них большинство ГМК имеет циркулярный ход, в наружном и внутреннем — продольный. Адвентициальная оболочка также характеризуется обилием эластических волокон. На внешней поверхности органа она замещается серозной оболочкой.

**Иннервация** мочевого пузыря осуществляется парасимпатическими и симпатическими нейронами, а также чувствительными нейронами спинномозговых узлов. В стенке органа присутствуют как интрамуральные ганглии, так и отдельные нейроны вегетативной нервной системы.

### Мочепускающий канал

Мочепускающий канал (уретра) — идущая от мочевого пузыря трубка. Мужская уретра проходит в половом члене и участвует в половой функции (строение мужской уретры см. в главе 15). Женская уретра — трубка длиной 2–6 см; её стенка состоит из слизистой и мышечной оболочек. Слизистая оболочка образует продольные складки. Эпителий большей части уретры — многослойный (многорядный) цилиндрический; в начальной части (около мочевого пузыря) — переходный, а в области наружного отверстия — многослойный плоский. Собственный слой слизистой оболочки содержит мелкие железы, многочисленные эластические волокна и хорошо развитые венозные сплетения. Внутренний слой мышечной оболочки образован продольно ориентированными ГМК, наружный — циркулярно; у наружного отверстия уретры появляются и поперечнополосатые мышечные волокна, формируя наружный сфинктер.

## РАЗВИТИЕ ПОЛОВЫХ СИСТЕМ

Все клетки организма подразделяют на соматические и половые. После наступления полового созревания развитие мужских половых клеток — сперматозондов (сперматогенез) совершается в мужских половых железах — яичках, развитие женских половых клеток — яйцеклеток (овогенез) происходит в яичниках — женских половых железах. Зрелые половые клетки — гаметы (сперматозоид и яйцеклетка) способны объединяться и давать начало новому организму. Первичные половые признаки (детерминация пола, закладка гонад и их развитие, некоторые этапы гаметогенезов) определяются при оплодотворении и в эмбриональном периоде, их развитие продолжается в плодном периоде и после рождения. С начала пубертата и вплоть до завершения полового созревания формируются вторичные половые признаки.

## РАЗВИТИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЁЗ

### Источники

Источниками половых желёз являются уrogenитальные валики и первичные половые клетки.

### Уrogenитальные валики

Уrogenитальные (гонадные) валики — индифферентные гонады — зачатки будущих половых желёз (яичек и яичников). На 4-й неделе эмбриогенеза в тораколло-мбальном отделе нефронома формируются гонадные валики, не идентифицируемые ни как мужские, ни как женские половые железы (рис. 15-1). Индифферентные гонады состоят из заселяемого первичными половыми клетками коркового и мозгового вещества.

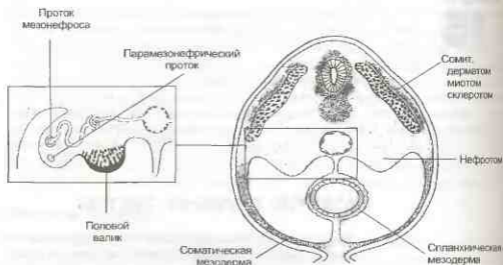


Рис. 15-1. Гонадные валики (поперечный срез через туловище 4-недельного эмбриона). В тораколюмбальном отделе нефротомы формируются гонадные валики — зачатки индифферентных половых желёз [52].

### Первичные половые клетки

Первичные половые клетки (рис. 15-2) образуются в стенке желточного мешка и мигрируют в гонадные валики. В плодном периоде первичные половые клетки дифференцируются в овогонии в развивающихся яичниках или в сперматогонии в яичках. На пути от овогоний или сперматогоний до зрелых гамет различают несколько стадий: размножения, роста, созревания и формирования.

### Половая дифференцировка

Хромосомная детерминация пола происходит при оплодотворении, Y-хромосома — потенциальная детерминанта генетически мужского пола (рис. 15-3).

### Фактор детерминации мужских гонад

Фактор, детерминирующий развитие мужских гонад (*TDF*), — один из индукторов развития мужской половой железы. Регуляторный фактор *TDF*, кодируемый Y-хромосомой, ответственен за дифференцировку яичек из изначально бипотентных зачатков гонад. Мутации гена, кодирующего *TDF*, приводят к реверсии пола и дисгенезии гонад, а генетические мужчины (46XY) имеют женский фенотип.

### Индифферентные гонады

Критическая стадия развития индифферентных гонад — 8-я неделя внутриутробного развития. До 45–50 дня зачатки гонад не имеют половой дифференцировки. Под влиянием регуляторного фактора *TDF* гонадные валики развиваются как яички; при отсутствии эффектов этого фактора развиваются яичники. Дифференцировку других структур определяют мужские половые гормоны и *миелов* ингибирующий фактор (МИФ), продуцируемые в яичках плода.

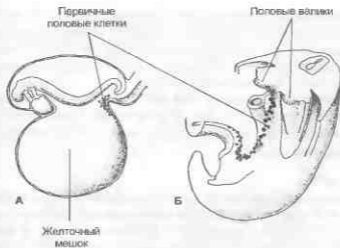


рис. 15-2. Миграция первичных половых клеток. А — первичные половые клетки среди клеток внезародышевой энтодермы в стенке желточного мешка. Б — на 5-й неделе эмбриона первичные половые клетки из стенки желточного мешка начинают мигрировать в направлении гонедных валиков (зачатков индифферентных половых желёз) [52].



рис. 15-3. Половая дифференцировка. Регуляторный фактор *TDF*, кодируемый Y-хромосомой, индуцирует в индифферентных гонадах дифференцировку яичек. Гормоны яичек контролируют дальнейшее развитие эмбриона мужского пола [52].



**Дифференцировка по мужскому типу.** При кариотипе 46XY из клеток мезонефры гонадного валика дифференцируются клетки *Лейдига* яичек плода. Под контролем гонадотропинов (хорионического и гипофизарного) клетки *Лейдига* яичек плода секретируют тестостерон. Экспрессия *TDF* в клетках *Сертоли* инициирует транскрипцию гена, кодирующего МИФ.

**Дифференцировка по женскому типу** при кариотипе 46XX происходит при отсутствии определяющего развитие яичек фактора Y-хромосомы, андрогенов и МИФ. Гонадные валики развиваются как яичники автономно, под влиянием гормонов плаценты.

### Яичник и яичко

Дифференцировка яичника и яичка из индифферентных гонад приведена на рисунке 15-4. В женском организме в индифферентных гонадах развивается преимущественно корковое и атрофируется мозговое вещество. В мужском организме преимущественное развитие получает мозговое вещество индифферентной гонады. На 8-й неделе эмбриогенеза яички располагаются на уровне верхних поясничных позвонков. От нижнего полюса яичка вниз тянется поддерживающая связка, выполняющая функцию проводника яичка из брюшной полости через паховый канал в мошонку. Опускание яичек в мошонку завершается приблизительно за 1 месяц до рождения и не происходит при крипторхизме.

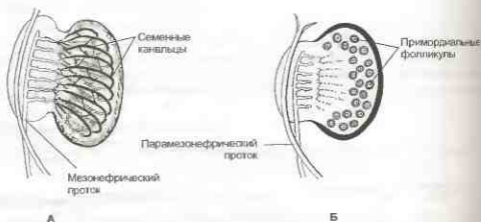


Рис. 15-4. Гонады плода. А — яичко на 16-й неделе. Мозговое вещество зачатка гонады дифференцируется в семенные канальцы и сеть яичка. Б — яичник на 20-й неделе. В корковом веществе формируются примордиальные фолликулы [52].

## РАЗВИТИЕ ВНЕГОНАДНЫХ ПОЛОВЫХ СТРУКТУР

Внегонадные половые протоки происходят из мезонефрического (*вальфова*) и парамезонефрического (*моллерова*) протоков, наружные половые органы дифференцируются из мочеполювого синуса, полового бугорка, половых складок и половых валиков (табл. 15-1, рис. 15-5).

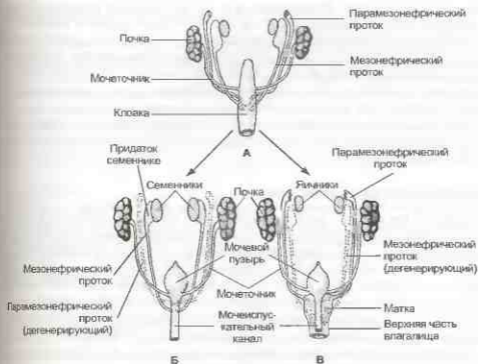


Рис. 15-5. Дифференцировка женских и мужских половых структур. **А** — индифферентные гонады. **Б** — в мужском организме зачатки индифферентных гонад дифференцируются в яички. Мезонефрические (вольфовы) протоки в краниальном отделе дифференцируются в придатки яичка, а в каудальном — в семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Под действием моллерова ингибирующего фактора (МИФ) из яичка потенциально женские парамезонефрические (моллеровы) протоки дегенерируют. **В** — в женском организме зачатки гонад дифференцируются в яичники, а парамезонефрические протоки — в маточные трубы. Слившиеся в каудальном отделе парамезонефрические протоки формируют матку и верхнюю часть влагалища. Мезонефрические протоки дегенерируют [52].

## Мезонефрический проток

Мужской (вольфов, мезонефрический) проток дренирует первичную почку эмбриона; у мужчин впоследствии развивается в мужские половые структуры. В женском организме (при отсутствии тестостерона) мезонефрические протоки атрофируются. Остатки этих протоков у женщин могут явиться причиной кист шейки матки или влагалища.

## Тестостерон

Под влиянием тестостерона, продуцируемого фетальными клетками Лейдига, мезонефрические протоки формируют сеть яичка, придаток, семявыносящие протоки и семенные пузырьки.

## Моллеров ингибирующий фактор

Клетки Сертоли яичек плода секретируют моллеров ингибирующий фактор (МИФ), вызывающий регрессию парамезонефрических (моллеровых) протоков

у плода мужского пола. Мезенхимные клетки, окружающие парамезонефрический проток, экспрессируют рецепторы МИФ и выполняют роль посредников в регрессии парамезонефрического протока. Клетки *Сертоли* вырабатывают МИФ не только в период дегенерации парамезонефрического протока, незначительные количества МИФ синтезируются и после рождения. У женщин МИФ секретируется фолликулярными клетками в фолликулярную жидкость (фолликулярные клетки, как и клетки *Сертоли*, происходят из бипотентных клеток полового тяжа). Мутации гена, кодирующего МИФ, приводят к билатеральному крипторхизму, паховым грыжам (в грыжевом мешке находятся маточные трубы, матка).

### Парамезонефрический проток

Женский (*мюллеров*, парамезонефрический) проток — трубочка, тянущаясь вдоль первичной почки почти параллельно мезонефральному протоку. В крауальной части парамезонефрические протоки идут отдельно, в каудальном отделе они сливаются в единый проток, открывающийся вместе с мезонефрическими протоками в мочеполовой синус. При отсутствии МИФ (даже без поддержки овариальных гормонов) парамезонефрические протоки дифференцируются в маточные трубы (крауальный отдел), матку и верхнюю часть влагалища (кауальный отдел). В мужском организме парамезонефрические протоки подвергаются дегенерации. Дериват парамезонефрического протока может стать источником кистообразной структуры яичка — гидатиды.

Таблица 15-1. Дифференцировка структур мочевыделительной и половой систем

Мужские половые	Индифферентные	Женские половые
Сперматозоиды	Первичные половые клетки	Яйцеклетки
Яичко	Индифферентная гонада	Яичник
Сеть яичка, придаток, семявыносящие протоки, семенные пузырьки	Мезонефрический проток	
	Парамезонефрический проток	Матка, маточные трубы, верхняя часть влагалища
Предстательная, бульбосуратральные железы; мочевого пузырь, проксимальная часть уретры	Мочеполовой синус	Нижняя часть влагалища, мочевого пузырь, уретра
Полосой член	Половой бугорок	Клиитор
Дистальная часть уретры	Половые складки	Малые половые губы
Мошонка	Половые валики	Большие половые губы

## Наружные половые органы

Наружные половые органы дифференцируются из мочеполового синуса, полового бугорка, половых складок и половых валиков. Уроректальная перегородка разделяет клоаку на дорсальную часть, образующую прямую кишку, и вентральную, замыкаемую мочеполовым синусом. Краниальнее проктодеума образуется эктодермального генеза половой бугорок, на каудальной поверхности которого находится одна из половых складок эктодермального происхождения, тянущихся по направлению к проктодеуму. Половой бугорок окружают округлые возвышения — половые шишки. Развитие наружных половых органов зависит от половых гормонов.

## Тестостерон

В мужском организме под влиянием тестостерона мочеполовой синус даёт начало предстательной и бульбоуретральным железам. 5 $\alpha$ -Редуктаза катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, необходимый для завершающихся к 12–14-й неделе внутриутробного развития дифференцировки наружных половых органов (мошонка, половой член).

## Дигидротестостерон

Половой бугорок под влиянием дигидротестостерона дифференцируется в половой член, половые складки образуют дистальную часть уретры, а половые шишки развиваются в мошонку. При отсутствии андрогенов мочеполовой синус сливается в нижнюю часть влагалища, половой бугорок — в клитор, а половые складки и половые валики дифференцируются в малые и большие половые губы соответственно.

## ГАМЕТОГЕНЕЗ

В почках мужские и женские половые клетки проходят все стадии гаметогенеза.

## Стадия размножения и роста

### Сперматогенез

Первичные половые клетки мигрируют в зачатки гонад, делятся и дифференцируются в сперматогонии. До периода полового созревания сперматогонии остаются в состоянии покоя. Стадия размножения начинается с наступлением половой зрелости. До этого момента секреция тестостерона поддерживается на низком уровне. По мере приближения половой зрелости в гипоталамусе усиливается синтез гонадолиберина, активирующего секрецию гонадотропных гормонов аденогипофиза. Под влиянием лютропина клетки *Лейдиша* увеличивают синтез тестостерона, инициирующего сперматогенез. После ряда митотических делений сперматогонии дифференцируются в сперматоциты первого порядка, вступающие в стадию роста.

### Овогенез

В претерпевающих дифференцировку яичниках овогонии вступают в стадию размножения. К 7-му месяцу внутриутробного развития овогонии прекращают деление

и дифференцируются в овоциты первого порядка. Завершив стадию роста, овоциты первого порядка в профазе первого деления мейоза приобретают оболочку из фолликулярных клеток (образуется примордиальный фолликул) и вступают в длительный период покоя, вплоть до наступления половой зрелости. Количество овоцитов первого порядка в 7 месяцев — до 10 млн, при рождении — около 2 млн.

### Стадия созревания

Стадия созревания следует сразу за стадией роста.

### Сперматогенез

В результате двух делений мейоза образуются четыре сперматиды, имеющие по 22 аутосомы и одной X- или Y-хромосоме. При кроссинговере известен случай транслокации из хромосомы Y в хромосому X локуса, кодирующего регуляторный фактор *TDF*.

### Овогенез

С наступлением половой зрелости и установлением овариально-менструального цикла на пике лютеинизирующего гормона завершается первое деление мейоза. Сигнал для завершения второго мейотического деления — оплодотворение, овоцит второго порядка делится с образованием зрелой яйцеклетки и второго полярного (направительного) тельца. Зрелая яйцеклетка имеет 22 аутосомы и одну X-хромосому (рис. 15-6).



Рис. 15-6. Мейоз включает два последовательных деления. Перед первым делением генетический материал удваивается с образованием конъюгированных хромосом ( $2n2c$ ). После первого деления мейоза в дочерних клетках уменьшаются количество хромосом и содержание ДНК; остается по 23 конъюгированных (удвоенных) хромосомы с диплоидным содержанием ДНК ( $1n2c$ ). После второго деления мейоза дочерние клетки получают по 23 хромосомы с гаплоидным содержанием ДНК ( $1n1c$ ) — 22 аутосомы и одну половую хромосому. n — число хромосом, c — количество ДНК [68].

## Стадия формирования

Стадия формирования гамет заключается в морфологической дифференцировке сперматид и образовании сперматозоидов. Эта стадия отсутствует в овогенезе.

## Герминогенные опухоли

Трансформированные незрелые половые клетки способны к дифференцировке в различные клеточные типы. Степень и направление дифференцировки варьируют. Встречаются опухоли, состоящие из соматических (тератомы), внезародышевых (опухоли желточного мешка) и недифференцированных клеток (семиномы). Тератомы происходят из зародышевых клеток, трансформированных до вступления мейоза или на ранней его стадии.

## МУЖСКАЯ ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Мужская половая система состоит из половых желёз (яички), комплекса половых протоков (выносящие каналы, проток придатка, семявыносящий проток, семявыбрасывающий проток), добавочных желёз (семенные пузырьки, предстательная железа, бульбоуретральные железы) и полового члена.

## ЯЧКО

Яички в отличие от яичников располагаются вне полости тела (в мошонке). Это обстоятельство важно для нормального течения сперматогенеза, происходящего при температуре 34 °С и ниже. Снаружи яичко покрыто соединительно-белочной оболочкой (*t. albuginea*) (рис. 15-7). Внутренний её слой богат кровеносными сосудами — сосудистая оболочка (*t. vasculosa*). Утолщение белоч-



Рис. 15-7 Яичко с придатком. А — соединительнотканная строма яичка и придатка [37в]. Б — гирексима яичка и придатка [9].

ной оболочки, вдающееся с одной стороны в паренхиму яичка, называется средостением, или *гайморовым телом* (*mediastinum testis, corpus Highmori*). От *гайморова* тела внутрь яичка отходят перегородки, разделяющие его на дольки конической формы. Каждая долька содержит от одного до четырёх извитых семенных канальцев (*tubuli seminiferi convoluti*), выстланных сперматогенным эпителием. В рыхлой соединительной ткани между семенными канальцами расположены интерстициальные клетки *Лейдига*. По мере приближения к средостению семенные канальцы продолжают в прямые (*tubuli recti*). Их стенка образована кубическим эпителием и базальной мембраной, окружённой тонкой соединительнотканной оболочкой. Прямые канальцы впадают в сеть яичка (*rete testis*) — систему анастомозирующих тонкостенных трубочек, продолжающихся в выносящие канальцы придатка. Эпителий, выстилающий сеть яичка, представлен кубическими клетками. Некоторые клетки на апикальной поверхности имеют по одной ресничке, способствующей продвижению сперматозоидов. Под базальной мембраной эпителия располагается рыхлая соединительная ткань, окружающая трубочки *rete testis* снаружи. Генеративная функция (сперматогенез) осуществляется в извитых семенных канальцах, а эндокринная (синтез мужских половых гормонов) — в клетках *Лейдига*.

### Клетки *Лейдига*

Клетки *Лейдига* расположены в рыхлой волокнистой соединительной ткани между семенными канальцами. Это типичные эндокринные клетки, синтезирующие мужские половые гормоны стероидной природы (андрогены). Для этих клеток характерны развитая гладкая эндоплазматическая сеть, многочисленные митохондрии, жировые включения.

### Андрогены

Из андрогенов в клетках *Лейдига* синтезируются тестостерон и дигидротестостерон (метаболиты их синтеза дегидроэпиандростерон и андростендион обладают слабой андрогенной активностью). Стимулятор синтеза андрогенов — лютропин (стимулирующий интерстициальные клетки гормон); именно поэтому до наступления половой зрелости содержание тестостерона в крови весьма низко. После выделения из клеток *Лейдига* тестостерон в крови связывается с транспортными белками ( $\beta$ -глобулин, альбумин), а в тканях яичка с андрогенсвязывающим белком. Андрогенсвязывающий белок отвечает за поддержание высокого уровня тестостерона в сперматогенном эпителии путём транспорта тестостерона в просвете семенных канальцев.

### Извитые семенные канальцы

Извитые семенные канальцы выстланы сперматогенным эпителием, содержащим клетки двух типов — гаметы с их предшественниками на различных стадиях дифференцировки (сперматогонии, сперматоциты первого порядка, сперматоциты второго порядка, сперматиды, сперматозоиды) и поддерживающие клетки *Сертоли* (рис. 15-8, см. также рис. 57 на вклейке). Снаружи канальцы окружены тонкой соединительнотканной оболочкой. Извитые семенные канальцы открываются в прямые, по которым сперматозоиды попадают в сеть яичка.

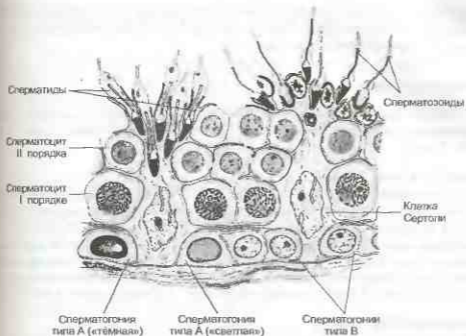


Рис. 15-8. Сперматогенный эпителий. На базальной мембране располагаются поддерживающие клетки Сертоли, а также сперматогонии типов А и В. Ближе к просвету канала лежат сперматоциты первого и второго порядков, над которыми находятся сперматиды на различных этапах развития и сперматозоиды [52].

### Клетки Сертоли

Широкое основание клетки Сертоли находится на базальной мембране, а узкая апикальная часть достигает просвета канала. Клетки Сертоли делят сперматогенный эпителий на базальное и адлюминальное пространства. В базальном пространстве находятся только сперматогонии. В адлюминальном пространстве располагаются сперматоциты первого и второго порядков, сперматиды и сперматозоиды. Клетки Сертоли, секретируя андрогенсвязывающий белок, играют важную роль для поддержания высокой концентрации тестостерона в сперматогенном эпителии (см. рис. 15-10). Кроме того, клетки Сертоли обеспечивают развивающиеся гаметы питательными веществами (трофическая функция), поглощают продукты метаболизма, фагоцитируют остатки цитоплазмы формирующихся сперматозоидов (резидуальные тельца) и дегенерирующие половые клетки, секретируют жидкость для транспорта сперматозоидов в семенных каналах. Клетки Сертоли синтезируют также фактор стволовых клеток SCF, поддерживающий выживание сперматогоний.

### Гематотестикулярный барьер

Поддерживающие клетки в период полового созревания образуют специализированные межклеточные контакты, формирующие гематотестикулярный барьер. Благодаря такому барьеру в адлюминальном пространстве создается специфическая гормональная среда с высоким уровнем тестостерона. Барьер изолирует



созревающие половые клетки от токсических веществ и препятствует развитию аутоиммунного ответа против поверхностных Ag, экспрессирующихся на мембране созревающих сперматозоидов.

## Сперматогенез

Сперматогенез подразделяют на стадии размножения, роста, созревания и формирования. На стадии размножения выделяют сперматогонии типов А и В (рис. 15-8).

### Сперматогонии типа А

Среди сперматогоний типа А по степени конденсации хроматина различают *тёмные* и *светлые* клетки. *Тёмные* сперматогонии считаются резервными стволовыми клетками, редко вступающими в митоз. *Светлые* сперматогонии — подстволовые клетки, находящиеся в непрерывно следующих друг за другом клеточных циклах (интерфаза сменяется митозом). В результате деления *светлой* клетки типа А образуются либо две клетки типа В (симметричный митоз), либо одна клетка типа В и одна светлая клетка типа А (асимметричный митоз).

### Сперматогонии типа В

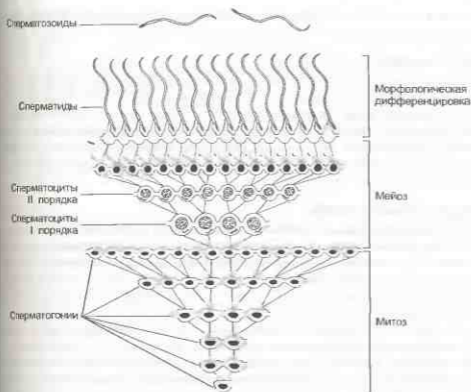
Сперматогонии типа В имеют круглое ядро и конденсированный хроматин. Они также вступают в митоз, но при этом остаются связанными друг с другом при помощи цитоплазматических мостиков. После ряда митотических делений сперматогонии типа В дифференцируются в сперматоциты первого порядка, которые из базального пространства перемещаются в адлюминальное и вступают в стадию роста. В стадии роста объём сперматоцитов первого порядка увеличивается в 4 и более раз.

### Клеточные ассоциации

На стадиях размножения, роста и созревания сперматогенные клетки входят в состав клеточных ассоциаций (рис. 15-9). *Светлая* сперматогония типа А формирует клон сперматогенных клеток (*синцигий*), в котором клетки остаются связанными цитоплазматическими мостиками до стадии формирования. Клеточная ассоциация в своем развитии от сперматогоний до сперматозоидов проходит шесть стадий (I—VI), для каждой из которых существует характерный тип сочетания сперматогенных клеток. В ходе сперматогенеза клеточные ассоциации находятся на различных стадиях развития, что обуславливает мозаичное распределение клеточных ассоциаций в составе сперматогенного эпителия.

### Созревание

За стадией роста наступает стадия созревания, которая состоит из следующих друг за другом двух делений мейоза. В результате первого деления из одного сперматоцита первого порядка образуется два сперматоцита второго порядка, а после второго деления — четыре сперматиды (рис. 15-6, 15-9). Сперматиды располагаются вблизи просвета канала. Каждая сперматίδα вчетверо мельче сперматоцита первого порядка и имеет ядро с гаплоидным набором хромосом.



№ 15-9 Клон сперматогенных клеток. На стадиях размножения, роста и созревания сперматогенные клетки связаны цитоплазматическими мостиками. Только на стадии формирования гамет цитоплазматические мостики разрываются, и сперматозоиды оказываются свободными [42].

### Формирование

В эту стадию между половыми клетками разрываются цитоплазматические мостики, сперматиды оказываются свободными и вступают в морфологическую дифференцировку. Ядро сперматид уплотняется, центриоли мигрируют к одному полюсу ядра и организуют аксонему. Митохондрии располагаются спирально, образуя оболочку вокруг аксонемы. Комплекс Гольджи модифицируется в акросому. Сперматогенез (сперматогония → сперматозоид) в извитых семенных каналах длится 65 дней, но окончательная дифференцировка сперматозоидов происходит в протоке придатка яичка в течение следующих двух недель. Только в области хвоста придатка сперматозоиды становятся зрелыми половыми клетками и приобретают способность к самостоятельному передвижению и оплодотворению яйцеклетки.

### Гормональная регуляция сперматогенеза

Гипоталамо-гипофизарная система при помощи гонадолиберина активирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, влияющих на активность клеток Лейдига и Сертоли. В свою очередь вырабатываемые в яичке

гормоны корректируют эндокринную деятельность гипоталамо-гипофизарной системы.

### Гонадолиберин

Гонадолиберин поступает в кровь из аксонов нейросекреторных клеток в пульсирующем режиме с пиковыми интервалами около двух часов. Введение экзогенного гонадолиберина через интервалы 90–150 мин восстанавливает функцию яичек у больных с синдромом *Колмена*. Гонадотропные гормоны, как и гонадолиберин, высвобождаются в кровь также в пульсирующем режиме, что особенно характерно для лютропина, пики концентрации которого в крови мужчин наблюдаются с интервалами 90–120 мин.

### Гонадотропные гормоны

Секреция гонадотропных гормонов поддерживается гонадолиберинном, а угнетается тестикулярными гормонами. Тормозящий эффект тестостерона на секрецию лютропина в основном проявляется на уровне гипоталамуса (через синтез гонадолиберина), тогда как эстрогены снижают чувствительность гонадотропных клеток к гонадолиберину. Половые стероиды слабо влияют на секрецию фоллитропина, в то время как пептидный гормон ингибин оказывает выраженное подавляющее действие на синтез фоллитропина. Мишени гонадотропных гормонов — яички. Клетки *Сертоли* имеют рецепторы фоллитропина, а клетки *Лейдига* — лютропина.

Фоллитропин активирует в клетках *Сертоли* синтез и секрецию андрогенсвязывающего белка, ингибина, эстрогенов, трансферрина, активаторов плазминогена (рис. 15-10).



Рис. 15-10. Гормональная регуляция секреторной функции клеток *Сертоли*. Фоллитропин стимулирует секрецию андрогенсвязывающего белка (АББ), поддерживающего высокий уровень тестостерона в адлюминальном пространстве сперматогенного эпителия, а также ингибина. Часть тестостерона в клетках *Сертоли* путём ароматизации превращается в эстрогены [41].

**Лютропин.** Клетки *Лейдига* имеют рецепторы лютропина. Лютропин стимулирует в клетках *Лейдига* синтез и секрецию тестостерона и эстрогенов. Клетки *Лейдига* секретируют 80% эстрогенов, вырабатываемых в мужском организме. Остальные 20% синтезируют эндокринные клетки пучковой и сетчатой зон коры надпочечников и клетки *Сертоли*.

### Эстрогены

В гладком эндоплазматическом ретикулуме клеток *Сертоли* путём ароматизации происходит превращение тестостерона, синтезированного в клетках *Лейдига*, в эстрогены. Эстрогены связываются с рецепторами в клетках *Лейдига* и подавляют синтез тестостерона.

### Ингибин

В ответ на стимуляцию фоллитропином клетки *Сертоли* выделяют ингибин, блокирующий синтез фоллитропина. Структура ингибина гомологична моллерову ингибирующему фактору, секретируемому фетальными клетками *Сертоли*.

## ПРИДАТОК ЯИЧКА

В придатке яичка различают головку, тело и хвост. Головка придатка представлена 10–12 выносящими каналами (*ductuli efferentes*). Тело и хвост придатка образованы протоком придатка (*ductus epididymis*), в который открываются *ductuli efferentes*.

### Выносящие каналы придатка

Выносящие каналы придатка выстланы эпителием, клетки которого имеют разную высоту (*цилиндрический эпителий*). Высокие цилиндрические клетки снабжены ресничками, способствующими перемещению сперматозоидов. Низкие кубические клетки имеют микроворсинки и содержат лизосомы. Функция этих клеток заключается в реабсорбции жидкости, образующейся в яичках. Снаружи эпителиальной выстилки располагается собственный слой с циркулярно ориентированными ГМК.

### Проток тела придатка

Проток тела придатка — одиночный и сильно извитой каналец длиной 4–6 м. Он выстлан многорядным цилиндрическим эпителием (рис. 15-11, см. также рис. 58 на вклейке). В эпителии различают два типа клеток: базальные вставочные и высокие цилиндрические. Цилиндрические клетки снабжены стереоцилиями, склеенными в виде конуса (*пламенный эпителий*). Между основаниями цилиндрических клеток расположены мелкие вставочные клетки, являющиеся предшественниками цилиндрических клеток. Под эпителием располагается собственный слой, окружённый циркулярно ориентированными ГМК. Мышечный слой протока придатка по мере приближения к *ductus deferens* становится более выраженным. Сокращения ГМК способствуют продвижению сперматозоидов в семявыносящий проток.

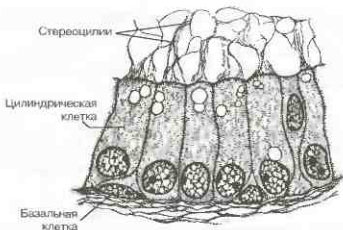


Рис. 15-11. Пламенный эпителий *ductus epididymis* [71].

## СЕМЯВЫНОСЯЩИЙ ПРОТОК

Из придатка сперматозонды попадают в семявыносящий проток (*ductus deferens*). Толстая стенка *ductus deferens* состоит из трёх оболочек: слизистой, мышечной и адвентициальной. Слизистая оболочка представлена собственным слоем и многорядным эпителием, который в проксимальной части семявыносящего протока по строению сходен с эпителием протока придатка. Мышечная оболочка образована тремя слоями ГМК: внутренним и наружным продольными и средним циркулярным. Мощная мышечная оболочка *ductus deferens* способствует выбрасыванию сперматозондов во время эякуляции. Адвентициальная оболочка состоит из волокнистой соединительной ткани с кровеносными сосудами, нервами и группами ГМК (рис. 15-12).



Рис. 15-12. Семявыносящий проток. Из придатка яичка сперматозонды попадают в семявыносящий проток (*ductus deferens*). Стенка *ductus deferens* состоит из трёх оболочек. Слизистая оболочка представлена эпителием и собственным слоем. Мощная мышечная оболочка образована тремя слоями гладкомышечной ткани. Снаружи семявыносящий проток покрыт адвентициальной оболочкой [25].

## ДОБАВОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Семенные пузырьки, предстательную и бульбоуретральные железы принято называть добавочными железами мужской половой системы. Вклад секрета предстательной железы и семенных пузырьков в объём семенной жидкости составляет 95%, на сперматозоиды приходится лишь 5% общего объёма эякулята.

### Семенные пузырьки

Семенные пузырьки — две сильно извитые трубки длиной до 15 см, открывающиеся в семявыбрасывающий проток (сразу за ампулой семявыносящего протока). Стенка трубки состоит из трёх оболочек: слизистой, мышечной и соединительнотканной.

**Слизистая оболочка** имеет выраженную складчатость и выстлана однослойным многорядным цилиндрическим эпителием (секреторные и базальные клетки).

**Мышечная оболочка** образована внутренним циркулярным и наружным продольным слоями ГМК.

### Секрет

Семенные пузырьки секретируют вязкий желтоватого цвета секрет, поступающий в семявыбрасывающий проток во время эякуляции. Секрет семенных пузырьков разжижает семя, содержит фруктозу, соли аскорбиновой и лимонной кислот, простагландины — т.е. вещества, обеспечивающие сперматозоиды энергетическим запасом и повышающие их выживаемость и функциональную активность.

### Предстательная железа

**Дифференцировка и рост** предстательной железы находятся под контролем андрогенов. 5 $\alpha$ -Редуктаза в эпителиальных клетках простаты катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, ответственный за пролиферацию и дифференцировку клеток железы. До пубертата рост простаты незначителен. В период полового созревания увеличивающийся уровень тестостерона стимулирует развитие и созревание предстательной железы.

### Строение

Предстательная железа состоит из 30–50 разветвлённых трубчато-альвеолярных желёз (рис. 15–13, см. также рис. 59 на вклейке). Железа снаружи покрыта соединительнотканной капсулой, содержащей ГМК. Соединительнотканнные перегородки с хорошо развитой гладкой мускулатурой разделяют предстательную железу на дольки. Секреторные отделы выстланы однослойным кубическим или цилиндрическим эпителием (в зависимости от стадии секреции). Нередко у мужчин пожилого возраста в просвете секреторных отделов можно обнаружить конкременты — сферической формы тела диаметром до 250 мкм, состоящие из белка и солей кальция. Каждая железа имеет собственный выводной проток, открывающийся в просвет уретры. Выводные протоки выстланы многорядным призматическим эпителием, который в дистальных отделах становится переходным.

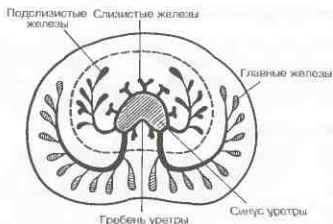


Рис. 15-13. Предстательная железа окружает проксимальный отдел уретры. В паренхиме находятся мелкие слизистые железы, окружающие уретру. Под капсулой расположены крупные главные железы. Между слизистыми и главными находятся средние по размерам подслизистые железы. Выводной проток каждой железы открывается в просвет уретры [12].

### Секрет

Секрет предстательной железы попадает в мочеиспускательный канал за счёт сокращения ГМК, он принимает участие в разжижении семени и способствует его прохождению по мочеиспускательному каналу при эякуляции. В секрет предстательной железы обнаружены липиды, протеолитические ферменты (фибринолизин), препятствующие склеиванию сперматозоидов, кислая фосфатаза.

### Бульбоуретральные железы

Бульбоуретральные железы *Купера* — две трубчато-альвеолярные железы небольшой величины. Их секреторный отдел выстлан эпителиальными клетками кубической и цилиндрической формы. В соединительнотканной строме встречаются как ГМК, так и поперечнополосатые мышечные волокна. Предполагают, что вязкий слизистый секрет, выделяемый в период полового возбуждения, служит для смазки уретры перед эякуляцией.

### Железы мочеиспускательного канала

Уретральные железы (*glandulae urethrales*) *Лямпе* — слизистые трубчато-альвеолярные железы, расположены в слизистой оболочке губчатой части мочеиспускательного канала.

## ПОЛОВОЙ ЧЛЕН

*Penis* формируют три кавернозных тела. Парные, цилиндрической формы *corpora cavernosa* (пещеристые тела) располагаются на дорсальной стороне полового члена. На вентральной поверхности по средней линии находится *corpus cavernosum urethrae*

(губчатое тело мочеиспускательного канала), имеющее расширенное основание (луковичу) и формирующее на дистальном конце головку полового члена. Кавернозные тела образованы анастомозирующей сетью перегородок (трабекул) из соединительной ткани и ГМК. В свободные пространства между покрытыми эндотелием перегородками открываются капилляры. Головку полового члена формирует плотная волокнистая соединительная ткань, содержащая сеть крупных извитых вен. Снаружи кавернозные тела окружены плотной соединительнотканной белочной оболочкой (*tunica albuginea*), состоящей из двух слоёв коллагеновых волокон — внутреннего циркулярного и наружного продольного. Белочная оболочка отсутствует на головке. Её покрывает тонкая кожа, в которой присутствуют сальные железы (*glandulae sebaceae preputiales*). Все три кавернозных тела объединены фасцией полового члена. Циркулярную складку кожи, покрывающую головку, называют *крайней плотью*.

### Кровоснабжение

В расслабленном состоянии полового члена крупные артерии, проходящие в перегородках кавернозных тел, спирально закручены (*aa. helicinae*). Эти артерии имеют толстую мышечную оболочку. Продольные утолщения внутренней оболочки, состоящие из пучков ГМК и коллагеновых волокон, выбухают в просвет сосуда и служат клапанами, закрывающими просвет сосуда. Многие из этих артерий прямо открываются в межтрабекулярные пространства. В стенке вен полового члена кроме циркулярного слоя ГМК в средней оболочке, также присутствуют продольные слои ГМК во внутренней и наружной оболочках. Во время эрекции происходит расслабление ГМК перегородок и спиральных артерий. Артерии несколько распрямляются и кровь с меньшим сопротивлением поступает в свободные пространства кавернозных тел. Одновременное сокращение ГМК глубоких вен вызывает уменьшение просвета сосудов и препятствует оттоку крови из переполненных кровью межтрабекулярных пространств. Детумесценция (расслабление полового члена после эрекции) — следствие меньшего притока крови в результате сокращения ГМК перегородок и сужения спиральных артерий и облегчения оттока крови из кавернозных тел.

### Иннервация

Кожа и сосудистое сплетение головки полового члена, фиброзные оболочки кавернозных тел, слизистая и мышечная оболочки перепончатой и простатической частей уретры считаются мощными рефлексогенными зонами, насыщенными разнообразными концевыми чувствительными приборами. Каждая из этих зон играет значительную роль при половом акте, являясь источником нервных импульсов, лежащих в основе безусловнорефлекторных реакций (эрекция, эякуляция, оргазм). Среди чувствительных приборов встречаются как свободные нервные окончания, так и инкапсулированные — тельца *Паппи*, тельца *Майсснера*, колбы *Краузе*, генитальные тельца.

## МУЖСКАЯ УРЕТРА

Мочеиспускательный канал (трубка длиной около 12 см) проходит через простату (*pars prostatica*), прорывает фасцию мочеполовой диафрагмы (*pars membranacea*),



проникает в губчатое тело мочеиспускательного канала (*pars spongiosa*) и открывается наружным отверстием уретры на вершшке головки полового члена.

### Простатическая часть

Просвет уретры (вследствие выпячивания на задней стенке гребня уретры имеет V-образную форму (рис. 15-13). Вдоль гребня остаются два синуса (*sinus urethralis*), в которые открываются протоки главных и подслизистых желёз. По обе стороны с боков гребня открываются семяизвергающие каналы. В области внутреннего отверстия мочеиспускательного канала ГМК наружного циркулярного слоя участвуют в образовании сфинктера мочевого пузыря.

### Перепопчатая часть

Скелетная мускулатура мочеполовой диафрагмы формирует произвольный сфинктер уретры (наружный сфинктер мочевого пузыря). Переходный эпителий замещается высоким многослойным цилиндрическим. Слизистая и мышечная оболочки простатической и перепопчатой частей уретры имеют мощную рецепторную иннервацию. Во время эякуляции происходят сильные периодические сокращения ГМК, вызывающие раздражения чувствительных окончаний, сопровождающие оргазм.

### Губчатая часть

Проходя через луковичу губчатого тела, уретра расширяется, образуя луковичу мочеиспускательного канала. Расширение уретры в головке полового члена называют ладьевидной ямкой. После этого места эпителий становится многослойным плоским, который далее переходит в многослойный плоский ороговевающий, покрывающий головку полового члена.

## ЖЕНСКАЯ ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Женская половая система складывается из парных яичников и маточных труб, матки, влагалища, наружных половых органов, а также молочных желёз.

### Функция

Репродукция (воспроизводство) — главная функция женской половой системы. Разные органы системы специализированы для выполнения конкретных задач.

**Яичник** — герминативная (овогенез, овуляция) и эндокринная (синтез и секреция эстрогенов и прогестерона).

**Маточная труба** — транспортная (продвижение сперматозоидов, яйцеклетки), оплодотворение.

**Матка** — вынашивание плода.

**Канал шейки матки и влагалище** — родовые пути.

**Молочная железа** — вскармливание ребенка.

### Цикличность

Органы половой системы женщины детородного возраста вне беременности подвергаются циклическим изменениям. Комплекс таких измене-

ний — овариально-менструальный цикл. В среднем цикл продолжается 28 дней.

**Овариальный цикл** — продолжение овогенеза (фазы роста и созревания), овуляции, формирование жёлтого тела. Овариальный цикл регулируют гипофизарные гонадотропины — фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны.

**Менструальный цикл** — характерные изменения слизистой оболочки матки, имеющие целью возможность имплантации и без наступления последней заканчивающиеся отторжением функционального слоя эндометрия (менструация). Все фазы менструального цикла контролируют гормоны яичника — эстрогены и прогестерон.

Другие органы системы (маточные трубы, влагалище, молочные железы) также подвергаются изменениям в рамках овариально-менструального цикла.

## Женские половые гормоны

К женским половым гормонам относятся эстрогены и прогестины.

### Эстрогены

Эстрогены синтезируются фолликулярными клетками, клетками жёлтого тела и плаценты. Рецептор эстрогенов относится к ядерным, имеет выраженную гомологию с протоонкогеном *v-erbA*.

Эстрадиол (17 $\beta$ -эстрадиол, E<sub>2</sub>) образуется из тестостерона путём его ароматизации, обладает выраженной эстрогенной активностью. Ароматаза, называемая также эстроген сингетазой, катализирует образование эстрогенов из андрогенов. Синтез фермента индуцирует фоллитропин.

Эстрон (E<sub>1</sub>) — метаболит 17 $\beta$ -эстрадиола, образуется путём ароматизации андростендиона, имеет небольшую эстрогенную активность, выделяется с мочой беременных, обнаружен в фолликулярной жидкости растущих фолликулов яичника, в плаценте.

Эстриол образуется из эстрона, экскретируется с мочой беременных, в значительном количестве присутствует в плаценте.

### Прогестины

К прогестинам относится прогестерон, синтезируемый клетками жёлтого тела яичника в лютеиновую стадию овариально-менструального цикла, а также клетками хориона при наступлении беременности. Стимулируют синтез прогестерона доптерин и ХГТ. Дефект рецептора прогестерона приводит к отсутствию характерных для секреторной фазы менструального цикла изменений эндометрия.

## ЯИЧНИК

Поверхность яичника покрыта одним слоем кубических эпителиальных клеток (*mesovarium*), находящихся на толстой соединительнотканной пластинке — белочной оболочке яичника (*t. albuginea*). Паренхима яичника состоит из коркового и мозгового вещества (см. рис. 60 на вклейке). Мозговое вещество органа образовано рыхлой соединительной тканью, богатой эластическими волокнами,

кровеносными и нервными сплетениями. Коровое вещество содержит примордиальные фолликулы, растущие фолликулы (первичные и вторичные), зрелые фолликулы (*графовы* пузырьки), жёлтые тела (*corpus luteum*), белые тела (*corpi albicans*), атретические фолликулы.

## ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Первая половина овариального цикла — фолликулярная (под влиянием ФСГ происходит развитие части примордиальных фолликулов), вторая половина — лютеиновая (под влиянием ЛГ из клеток овулировавшего *графова* пузырька формируется эндокринная железа — жёлтое тело). Овуляция приходится примерно на середину цикла. Развитие фолликулов (рис. 15-14) происходит по схеме: примордиальный → первичный → вторичный → третичный (*графов* пузырьк). Овариальный цикл сопровождается характерными изменениями содержания гормонов в крови (рис. 15-15).

### Примордиальные фолликулы

Примордиальные фолликулы располагаются непосредственно под белочной оболочкой яичника в виде компактных групп. Каждый примордиальный фолликул состоит из крупной округлой клетки — овоцита первого порядка, покрытого одним слоем плоских фолликулярных клеток (гранулёза, клетки гранулёзы) и окружён базальной мембраной. При рождении девочки в яичниках содержится около двух миллионов примордиальных фолликулов. С наступлением половой зрелости таких фолликулов остаётся не более 400 тыс. 98% примордиальных фолликулов в течение репродуктивного периода погибает, около 2% достигает стадии первичного и вторичного фолликулов, не более 400 развивается в *графов* пузырьк и подвергается овуляции (каждый цикл — 1, много реже — 2).

Риск генных дефектов плода увеличивается с возрастом матери, что не в последнюю очередь объясняется чрезвычайно большой продолжительностью жизни овоцита до его оплодотворения (до 40–50 лет).

Каждый овариальный цикл от 3 до 30 примордиальных фолликулов под влиянием ФСГ вступает в фазу роста и формирует первичные фолликулы. Все начавшие развитие, но не достигшие стадии овуляции фолликулы подвергаются атрезии. Атретические фолликулы содержат погибший овоцит, полость отсутствует, характерна сморщенная прозрачная оболочка, окружённая дегенерирующими фолликулярными клетками, между которыми находятся волокнистые структуры.

Без стимуляции фоллиotropином некоторые примордиальные фолликулы развиваются до стадии первичного фолликула. Это происходит при ановуляторном цикле (до периода полового созревания, при беременности, при использовании пероральных контрацептивов), так и во время овуляторного цикла.

### Первичные фолликулы

Фолликулярные клетки из плоских превращаются в цилиндрические и начинают активно делиться, в результате чего образуется несколько слоёв фоллику-

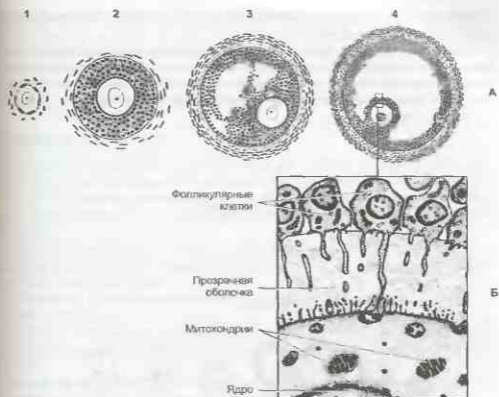


Рис 15-14. Дифференцировка фолликула. А — стадии развития: 1 — примордиальный фолликул; овоцит покрыт одним слоем фолликулярных клеток. 2 — первичный фолликул; под влиянием фоллитропина увеличивается количество фолликулярных клеток, вокруг фолликула формируется оболочка (*theca*); 3 — вторичный фолликул; между фолликулярными клетками образуются полости, заполненные фолликулярной жидкостью; 4 — третичный фолликул (преовуляторный, *граафов* пузырь); сливаются отдельные пространства между фолликулярными клетками и образуется единая полость, заполненная фолликулярной жидкостью; яйцеклетка оттесняется к стенке фолликула. Б — связь фолликулярных клеток и яйцеклетки. Базальная мембрана отделяет фолликулярные клетки от окружающей ткани. Между фолликулярными клетками и яйцеклеткой находится прозрачная оболочка. Фолликулярные клетки при помощи цитоплазматических отростков проникают через прозрачную оболочку и достигают плазматической мембраны яйцеклетки [39, 71].

лярных клеток, окружающих овоцит первого порядка. Между овоцитом и окружающими его фолликулярными клетками появляется толстая прозрачная оболочка (*zona pellucida*). Растущий фолликул приобретает наружную оболочку из элементов стромы яичника — *theca*. В составе этой оболочки различают внутренний клеточный слой (*theca interna*), содержащий синтезирующие андрогены интерстициальные клетки и богатую капиллярную сеть, и наружный фиброзный слой (*theca externa*), образованный соединительной тканью. *Theca interna* часто именуют просто тека. Фолликулярные клетки имеют рецепторы к ФСГ, эстрогенам и тестостерону.

ФСГ индуцирует синтез ароматазы в клетках гранулёзы. Из тестостерона и других стероидов образуются эстрогены.

Эстрогены (преимущественно  $17\beta$ -эстрадиол) стимулируют пролиферацию фолликулярных клеток (количество клеток гранулёзы стремительно увеличивается, фолликул растёт) и экспрессию новых рецепторов ФСГ и стероидов. Эстрогены усиливают действие фоллитропина на фолликулярные клетки, предотвращают атрезию фолликула.

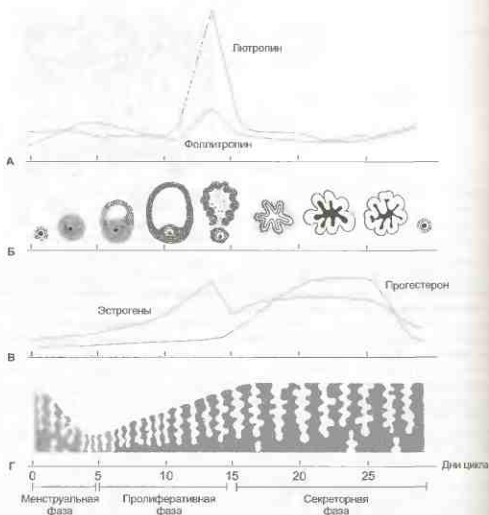


Рис. 15-15. Овариально-менструальный цикл. Циклические изменения содержания в крови гонадотропных гормонов регулируют созревание очередного фолликула и овуляцию (А и Б). По мере развития фолликула в крови повышается уровень эстрогенов, а с момента овуляции и образования жёлтого тела увеличивается концентрация прогестерона (Б и В). Эстрогены и прогестерон вызывают характерные изменения в эндометрии матки в зависимости от стадии цикла (В и Г) [52].

**Интерстициальные клетки** — клетки паренхимы яичника, вероятно, имеют одноклассовый генез с клетками *theca interna*. Интерстициальные клетки также синтезируют и секретируют андрогены.

**Норадреналин**, действует на клетки гранулёзы через  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимулирует в них стероидогенез, облегчает действие гонадотропных гормонов на продукцию стероидов и тем самым ускоряет развитие фолликула.

### Вторичные фолликулы

Между фолликулярными клетками по мере роста первичного фолликула образуются округлые полости, заполненные жидкостью (*liquor folliculi*). Вторичные фолликулы характеризуются дальнейшим ростом, появляется доминантный фолликул, опережающий в росте остальные, а в его составе формируется выраженная *theca*.

**Фолликулярные клетки** усиливают продукцию эстрогенов. Эстрогены по аутокринному механизму увеличивают плотность рецепторов фоллитропина в мембране фолликулярных клеток.

**Фоллитропин** стимулирует появление в мембране фолликулярных клеток рецепторов лютропина.

**Высокое содержание эстрогенов** в крови блокирует секрецию фоллитропина, что тормозит развитие других первичных фолликулов и стимулирует секрецию ЛГ.

**Уровень лютропина** поднимается в конце фолликулярной стадии цикла. Лютеинизирующий гормон стимулирует синтез андрогенов в клетках *theca*.

**Андрогены** из *theca* через базальную мембрану (*стекловидная оболочка* на более поздних стадиях развития) диффундируют вглубь фолликула в клетки гранулёзы, где при помощи ароматазы конвертируются в эстрогены.

### Третичный фолликул

Зрелый фолликул (*граафов* пузырьк) достигает 1–2,5 см в диаметре, прежде всего за счёт накопления жидкости в его полости. В полость пузырька вдаётся колпик из фолликулярных клеток (*cumulus oophorus*), внутри которого находится яйцеклетка. Яйцеклетка (на стадии овоцита первого порядка) окружена прозрачной оболочкой, снаружи от которой располагаются фолликулярные клетки (*corona radiata*). Стенка *граафова* пузырька состоит из прозрачной оболочки, зернистой оболочки, теки.

**Уровень эстрогенов** быстро увеличивается, достигая пика приблизительно за 24–36 часов до овуляции.

**Содержание ЛГ** увеличивается постепенно до середины цикла. Резкий подъём по уровню происходит через 12 часов после наступления пика эстрогенов. Лютропин вызывает лютеинизацию клеток гранулёзы и *theca interna* (накопление жёлтого пигмента, липидов) и индуцирует преовуляторный синтез прогестерона.

**Преовуляторное повышение уровня прогестерона** облегчает положительное обратное действие эстрогенов (через синтез и секрецию лютропина), а также индуцирует преовуляторный пик фоллитропина за счёт усиления гипофизарного ответа на гонадолиберин.

## Овуляция

Овуляция (см. рис. 4 на вклейке) происходит примерно через 24–36 часов после пика эстрогенов и через 10–12 часов после достижения пика ЛГ, чаще всего на 11-й, 12-й или 13-й дни 28-дневного цикла. Однако следует помнить, что при 28-дневном цикле овуляция возможна между 8-м и 20-м днями. Истончение и разрыв стенки фолликула происходят под влиянием простагландинов и протеолитических ферментов гранулёзы.

Первое мейотическое деление овоцита завершается в зрелом фолликуле перед овуляцией на пике ЛГ. Лютропин стимулирует деление овоцита первого порядка с образованием овоцита второго порядка и первого полярного тельца.

Второе деление мейоза завершается не ранее оплодотворения.

## Жёлтое тело

В лютеиновую стадию овариально-менструального цикла под действием ЛГ на месте лопнувшего зрелого фолликула образуется менструальное жёлтое тело. Жёлтое тело развивается из элементов *граафова* пузырька и состоит из лютеинизированных фолликулярных клеток и клеток *theca interna*, между которыми расположены капилляры синусоидного типа (рис. 15–16). Менструальное жёлтое тело функционирует в лютеиновую стадию цикла, поддерживая в крови высокий уровень эстрогенов и прогестерона, обеспечивающих подготовку эндомет-

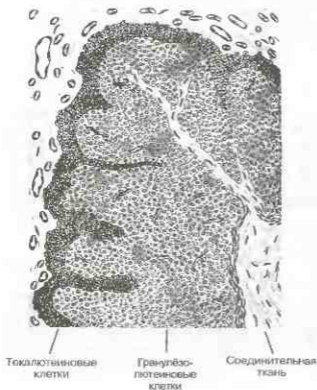


Рис. 15-16. Жёлтое тело состоит из гранулёзопитеиновых (в центре) и окружающих их текалютеиновых клеток [65].

ри к имплантации. Дальнейшее развитие жёлтого тела стимулирует ХГТ, вырабатываемый в трофобласте. Если оплодотворения не произошло, жёлтое тело подвергается инволюции, а в крови резко снижается содержание прогестерона и эстрогенов.

**Менструальное жёлтое тело** функционирует до завершения цикла (имплантации нет). Уровень прогестерона достигает пика через 8–9 дней после овуляции, что приблизительно соответствует времени имплантации.

**Жёлтое тело беременности.** ХГТ, секретируемый клетками трофобласта, через рецепторы ЛГ лютеиновых клеток стимулирует рост жёлтого тела, достигающего диаметре 5 см, и увеличивает продукцию половых гормонов. Высокий уровень прогестерона и эстрогенов сохраняет развивающуюся беременность. Релаксин — гормон из семейства инсулинов, синтезируется клетками жёлтого тела и цитотрофобластом — в течение беременности оказывает расслабляющий эффект на мюметры и уменьшает плотность лонного сочленения. Жёлтое тело беременности активно в течение первой половины беременности, затем его функция постепенно угасает.

**Белое тело** — соединительнотканый рубец на месте дегенерировавшего жёлтого тела.

## ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОВАРИАЛЬНОГО ЦИКЛА

Овариально-менструальный цикл (рис. 15–15) контролируют гипофизарные гонадотропины — ФСГ и ЛГ. Эндокринную функцию передней доли гипофиза регулирует гипоталамический люлиберин. В свою очередь гормоны яичника (эстрогены, прогестерон, а также ингибин) вовлечены в регуляцию синтеза и секреции гонадотропинов гипофиза и люлиберина. Таким образом, циклические изменения яичника и эндометрия — иерархическая (гипоталамус → гипофиз → яичники → матка) и саморегулируемая (яичники → гипоталамус и гипофиз) система, функционирующая в течение репродуктивного периода (от менархе до наступления климактерических изменений — менопаузы).

### Гонадолиберин

Секреция гонадолиберина имеет пульсирующий характер: пики усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут сменяются 1–3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. Частоту и амплитуду секреции гонадолиберина регулирует уровень эстрогенов и прогестерона.

### Фолликулярная стадия цикла

Резкое падение содержания эстрогенов и прогестерона в конце каждого цикла (вследствие инволюции менструального жёлтого тела) стимулирует нейросекреторные клетки гипоталамуса к выделению гонадолиберина с пиками усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут с интервалом в 1 час. В первую очередь гормон секретируется из пула, запасённого в гранулах, а затем — тотчас по окончании синтеза. Такой режим секреции гонадолиберина активирует гонадотрофные клетки аденогипофиза.



### Лютеиновая стадия цикла

Жёлтое тело активно продуцирует половые гормоны. На фоне высокого содержания эстрогенов и прогестерона интервал между пиками усиленной секреции гонадолиберина увеличивается до 2–3 часов, что недостаточно для стимуляции секреции гонадотропных гормонов.

### Фоллитропин

**Секреция.** В фолликулярную стадию (в начале цикла) на фоне пониженного содержания в крови эстрогенов и прогестерона гонадолиберин стимулирует секреторную активность клеток, синтезирующих фоллитропин. Эстрогены (с пиком за сутки до овуляции) и ингибин подавляют продукцию ФСГ.

**Мишени фоллитропина** — фолликулярные клетки. ФСГ (действуя вместе с эстрадиолом) увеличивает плотность рецепторов фоллитропина в мембране клеток гранулёзы, тем самым усиливая своё действие на мишень.

**Функция.** ФСГ стимулирует пролиферацию фолликулярных клеток и рост фолликула. Активирует в клетках ароматазу и усиливает секрецию эстрогенов. Иницирует встраивание рецепторов ЛГ в мембране фолликулярных клеток и секрецию ингибина в конце фолликулярной стадии.

### Лютропин

**Секреция.** В конце фолликулярной стадии на фоне высокой концентрации эстрогенов блокируется продукция фоллитропина и одновременно стимулируется секреция лютропина. Пик лютропина наблюдается за 12 часов до овуляции. Сигналом для снижения уровня ЛГ является начало секреции клетками гранулёзы прогестерона.

**Мишени.** Рецепторы ЛГ имеют клетки *theca* фолликулов и клетки гранулёзы. После активации фоллитропином в клетках появляются рецепторы лютропина.

**Функция.** Лютеинизация фолликулярных клеток и клеток внутренней теки. Стимуляция синтеза андрогенов в клетках *theca*. Индукция секреции прогестерона клетками гранулёзы. Активация протеолитических ферментов гранулёзы. На пике ЛГ завершается первое деление мейоза.

### Эстрогены и прогестерон

**Секреция** эстрогенов клетками гранулёзы постепенно нарастает в фолликулярную стадию и достигает пика за сутки до овуляции. Продукция прогестерона начинается в клетках гранулёзы до овуляции; основной источник прогестерона — жёлтое тело. В лютеиновую стадию овариального цикла синтез эстрогенов и прогестерона значительно усиливается.

**Мишени.** К половым гормонам чувствительны нейросекреторные клетки гипоталамуса, гонадотрофные клетки, фолликулярные клетки яичника, клетки слизистых оболочек матки, яйцевода, влагалища, альвеолярные клетки молочной железы.

**Функции.** Одновременное повышение содержания в крови прогестерона и эстрогенов увеличивает интервал между фазами усиленной секреции гонадолибери-

надо 2–3 часов, что блокирует продукцию гонадотропных гормонов, а следовательно, рост и созревание очередного фолликула. При резком снижении содержания в крови половых гормонов пики секреции гонадолиберина разделены односторонним интервалом. На этом фоне в аденогипофизе активируется секреция фоллитропина (начинается фолликулярная стадия цикла). Эстрогены контролируют пролиферативную фазу менструального цикла (восстановление функционального слоя эндометрия), а прогестерон — секреторную фазу (подготовку эндометрия к имплантации). Снижение содержания в крови эстрогенов и прогестерона сопровождается отторжением функционального слоя эндометрия и маточным кровотечением (менструальная фаза). Эстрогены и прогестерон в сочетании с пролактинном, хорионическим соматомаммотропным у беременной стимулируют дифференцировку секреторных клеток молочной железы.

**Недостаточность плацентарной ароматазы.** Ароматизация фетальных андрогенов из коры надпочечников плода в плаценте беременной играет существенную роль в синтезе эстрогенов. Недостаточность плацентарной ароматазы приводит к снижению в крови беременной уровня эстрогенов и повышению уровня андрогенов, что сопровождается маскулинизацией беременной женщины.

## МАТОЧНЫЕ ТРУБЫ

В стенке яйцевода (см. рис. 62 на вклейке) различают три оболочки: слизистую, мышечную и серозную (отсутствует во внутриматочной части трубы).

### Слизистая оболочка

Слизистая оболочка окружает просвет яйцевода, образуя огромное количество ветвящихся складок. Собственный слой слизистой оболочки построен из рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, богатой кровеносными сосудами. Эпителий слизистой оболочки состоит из одного слоя цилиндрических клеток, среди которых различают реснитчатые и секреторные клетки.

**Секреторные клетки** имеют выраженную гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи. В апикальной части клеток содержится большое количество секреторных гранул. Клетки более активны в секреторную фазу менструального цикла. Они продуцируют слизь.

**Реснитчатые клетки** несут на апикальной поверхности реснички, совершающие движения по направлению к матке.

### Мышечная оболочка

Мышечная оболочка состоит из двух слоёв ГМК (внутреннего циркулярного и наружного продольного). Слои отделены друг от друга прослойкой соединительной ткани со значительным количеством кровеносных сосудов.

### Серозная оболочка

Серозная оболочка имеет стандартное строение. Перемещению оплодотворённой яйцеклетки по маточной трубе способствуют сокращения ГМК, движения ресничек, ток жидкости.

## МАТКА

Стенка матки образована тремя оболочками: слизистой, мышечной и серозной (см. рис. 61 на вклейке).

**Слизистая оболочка матки (*endometrium*)** выстлана однослойным цилиндрическим эпителием, лежащим на рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани собственного слоя. Среди эпителиальных клеток различают секреторные и реснитчатые клетки. В собственном слое имеются маточные железы (крипты): длинные изогнутые простые трубчатые железы, открывающиеся в просвет матки.

**Мышечная оболочка матки (*myometrium*)** состоит из трёх слоёв гладкой мускулатуры. Направление удлинённых ГМК в слоях мышечной оболочки различное: продольное в наружном и внутреннем, циркулярное — в среднем. В среднем слое находится множество кровеносных сосудов. Величина ГМК, их количество, толщина мышечной оболочки резко увеличиваются при беременности.

**Серозная оболочка матки (*perimetrium*)** имеет обычное строение.

## Шейка матки

Шейка матки — нижний сегмент матки, частично выступающий во влагалище. Надвлагалищная часть шейки матки, располагающаяся выше места прикрепления стенок влагалища, открывается в полость матки внутренним маточным зевом. Влагалищная порция шейки матки (*экзоцервикс*) заканчивается наружным маточным зевом. Снаружи влагалищная порция покрыта многослойным плоским эпителием, который полностью обновляется каждые 4–5 дней путем десквамации поверхностных и пролиферации базальных клеток. Шейка матки (*эндоцервикс*) имеет узкий и несколько расширенный в средней части канал. Стенка шейки матки образована плотной соединительной тканью. Среди коллагеновых и эластических волокон встречаются продольные пучки ГМК. Слизистая оболочка канала шейки матки состоит из однослойного цилиндрического эпителия и собственного слоя. В эпителии различают железистые клетки, продуцирующие слизь, и клетки, имеющие реснички. В просвет канала открываются многочисленные разветвлённые трубчатые железы, располагающиеся в собственном слое слизистой оболочки. Вблизи наружного зева однослойный цилиндрический эпителий слизистой оболочки канала шейки матки переходит в богатый гликогеном многослойный плоский, покрывающий влагалищную порцию шейки матки и продолжающийся далее в составе слизистой оболочки стенки влагалища. В собственном слое слизистой оболочки шейки матки отсутствуют спиральные артерии, поэтому в менструальную фазу слизистая оболочка шейки матки не отделяется подобно эндометрию тела матки.

## ВЛАГАЛИЩЕ

Влагалище — фиброзно-мышечная трубка, состоящая из слизистой, мышечной и адвентициальной оболочек. Слизистая оболочка представлена мно-

гослоиным плоским эпителием и собственным слоем. Многослойный плоский эпителий изнутри кнаружи состоит из базальных, промежуточных и поверхностных клеток. За счёт базальных (ростковых) клеток происходит постоянная регенерация пласта эпителия. Эпителий подвергается частичному ороговению (поверхностные клетки содержат гранулы кератогиалина). Рост и созревание эпителия находится под гормональным контролем. Эпителий истончается у менархе и после менопаузы, но становится толще в репродуктивном периоде. Кроме того, толщина эпителия зависит от стадии цикла. В собственном слое присутствуют лимфоциты, зернистые лейкоциты, иногда обнаруживаются лимфатические фолликулы. Во время менструации лейкоциты проникают в просвет влагалища. Мышечная оболочка состоит из двух слоёв ГМК. Внутренний тонкий слой содержит ГМК с циркулярной ориентацией. Наружный толстый слой образован продольными пучками ГМК. Адвентициальная оболочка образована волокнистой соединительной тканью и соединяет влагалище с окружающими структурами.

## НАРУЖНЫЕ ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

### Большие половые губы

*Labia majora pudendi* — две кожные складки по боковым сторонам половой щели. С наружной поверхности большие половые губы покрыты волосистой кожей с сальными и потовыми (эккриновыми и апокриновыми) железами. На внутренней поверхности волосяных фолликулов нет. В толще губ расположены венозные сплетения, жировая клетчатка и большие (*бартолиновы*) железы преддверия (*glandulae vestibulares majores, glandulae vestibulares Bartholini*). Парные, размером с горошину *бартолиновы* железы находятся на границе передней и средней трети губ. Это разветвлённые секретирующие слизь трубчато-альвеолярные железы, открывающиеся в преддверие влагалища. Секрет с характерным запахом обычно выделяется при половом возбуждении и увлажняет поверхность преддверия и входа в влагалище.

### Малые половые губы

*Labia minora pudendi* расположены кнутри от больших губ и скрыты последними. Малые половые губы лишены жировой ткани, но имеют многочисленные эластические волокна и богатое сосудистое сплетение. Пигментированная кожа содержит сальные железы и небольшие слизистые железы (малые преддверные железы), открывающиеся в преддверие влагалища.

### Клитор

*Clitor* гомологичен дорсальной стороне полового члена, состоит из двух пещеристых тел (*corpora cavernosa clitoridis*), формирующих на дистальном конце головку (*glans clitoridis*). Клитор покрыт многослойным плоским эпителием со слабым ороговением; волосы, сальные и потовые железы отсутствуют. Кожа содержит многочисленные свободные и инкапсулированные нервные окончания.

## МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Изменения гормонального фона (содержание в крови эстрогенов и прогестерона в разные дни овариального цикла, рис. 15-15) прямо влияют на состояние эндометрия, а также слизистой оболочки маточных труб, цервикального канала и влагалища.

### Эндометрий

Слизистая оболочка матки (рис. 15-17) подвергается циклическим изменениям (менструальный цикл). В каждом цикле эндометрий проходит менструальную, пролиферативную и секреторную фазы. В эндометрии различают функциональный и базальный слои. Базальный слой эндометрия кровоснабжается из прямых артерий и сохраняется в менструальную фазу. Функциональный слой эндометрия, отпадающий при менструации, кровоснабжается из спиральных артерий, склерозирующихся в менструальную фазу, вызывая ишемию функционального слоя.

### Проллиферативная фаза

Проллиферативная фаза следует за менструальной и длится до момента овуляции, т.е. до конца фолликулярной стадии цикла. В это время фоллиotropин стимулирует рост и созревание фолликула и усиливает продукцию фолликулярными клетками эстрогенов. Под влиянием эстрогенов (в основном эстрадиола) происходят пролиферация клеток базального слоя и восстановление (регенерация) функционального слоя эндометрия. Эпителиальные клетки желез базального слоя митрируют на поверхность, пролиферируют и образуют новую эпителиальную выстилку слизистой оболочки. В эндометрии формируются новые маточные железы, из базального слоя вырастают спиральные артерии. Длительность фазы может варьировать.

### Секреторная фаза

Секреторная фаза продолжается от овуляции до начала менструации (12-16 дней). В эту фазу в яичнике функционирует жёлтое тело, вырабатывающее эстрогены и прогестерон. Высокий уровень прогестерона создаёт благоприятные условия для имплантации.

**Маточные железы** расширяются, становятся извилистыми. Железистые клетки прекращают деление, гипертрофируются и начинают секретировать гликоген, гликопротеины, липиды, муцин. Секрет поднимается к устью маточных желез и выделяется в просвет матки.

**Спиральные артерии** приобретают более извитой характер и приближаются к поверхности слизистой оболочки.

**Компактная и губчатая зоны функционального слоя.** В поверхностных частях функционального слоя увеличивается количество соединительнотканых клеток, в цитоплазме которых накапливаются гликоген и липиды. Вокруг клеток формируются коллагеновые и ретикулиновые волокна, образованные коллагеном типов I и III. Клетки стромы приобретают черты децидуальных клеток плаценты. Благодаря таким изменениям эндометрия в функциональном слое обра-

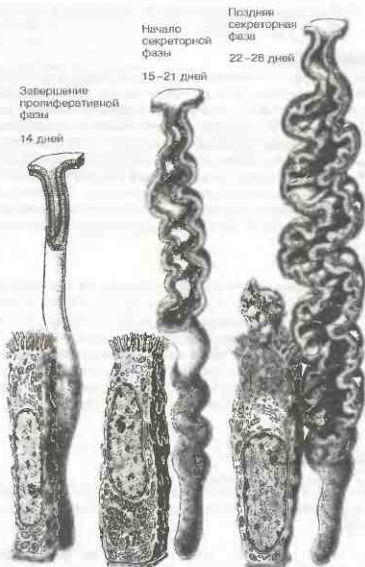


рис 15-17. Маточные железы на различных фазах менструального цикла. Морфофункциональное состояние маточных желёз зависит от фазы овариально-менструального цикла. При менструации маточные крипты разрушаются. В пролиферативную фазу за счёт сохранившихся эпителиальных клеток базального слоя происходит восстановление крипт. Железы имеют прямую трубчатую форму. Секреторная фаза характеризуется функциональной активностью маточных желёз. В начале секреторной фазы железы приобретают извилистый ход, в базальной части клеток накапливается гликоген. В поздней секреторной фазе железы расширяются, становятся более извилистыми, клетки приобретают секреторную активность [65].

зуется две зоны: компактная (*zona compacta*), обращённая к просвету, и более глубокая — губчатая (*zona spongiosa*).

### Менструальная фаза

Менструальная фаза — отторжение функционального слоя эндометрия. Если не произошло имплантации, менструальное жёлтое тело подвергается инволюции, а в крови резко снижается содержание гормонов яичника (прогестерона и эстрогенов). Это приводит к скручиванию, склерозированию и уменьшению просвета спиральных артерий, снабжающих кровью верхние две трети функционального слоя эндометрия. В результате происходит ухудшение кровотока в функциональном слое эндометрия. Развивающаяся ишемия приводит к отторжению функционального слоя и генитальному кровотечению. При менструации функциональный слой отторгается полностью, базальный слой эндометрия сохраняется. При длительности цикла 28 дней менструация в среднем продолжается 5±2 дня.

### Влагалище

**Фолликулярная стадия.** В начале стадии влагалищный эпителий тонкий и бледный. Под влиянием эстрогенов происходит пролиферация эпителия, который достигает своей максимальной толщины. В клетках накапливается значительное количество гликогена, используемого влагалищной микрофлорой. Образующаяся при этом молочная кислота препятствует развитию патогенных микроорганизмов. В эпителии появляются признаки частичной кератинизации.

**Лютеиновая стадия.** Рост и созревание эпителиальных клеток блокируются, на поверхности эпителия появляются лейкоциты и роговые чешуйки.

## МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Молочная железа — производное эпидермиса и относится к железам кожи. Однако развитие железы и её функциональная активность зависят от гормонов половой сферы.

### Развитие

Железы закладываются как *молочные линии* — эпидермальные валики, залегающие с обеих сторон туловища от подмышечной области до паха. В среднетрудном отделе эпителиальные тяжи валиков врастают в собственно кожу и впоследствии дифференцируются в сложные трубчато-альвеолярные железы. Гистологическая картина молочной железы зависит от степени её зрелости и активности. Морфологические различия обнаруживаются в строении ювенильной железы, зрелой неактивной и зрелой функционирующей (лактатирующей) желез (рис. 15-18).

### Ювенильная железа

Ювенильная железа представлена выводными междольковыми и внутридольковыми протоками, разделёнными соединительнотканными перегородками; секреторные отделы отсутствуют.

рис. 15-18. Гормональный контроль развития и функции молочной железы. Эстрогены, гормон роста, пролактин, глюкокортикоиды стимулируют развитие выводных протоков в незрелой и в зрелой неактивной молочных железах. Впервые секреторные отделы появляются на третьем месяце беременности. У беременной хорионический соматотропный гормон индуцирует дифференцировку альвеолярных клеток [41].



### Зрелая неактивная железа

При половом созревании под влиянием эстрогенов железа увеличивается в объёме. Выводные протоки становятся более разветвлёнными, а среди соединительнотканых перегородок накапливается жировая ткань. Секреторные отделы, как и в ювенильной железе, отсутствуют.

### Лактирующая железа

Под влиянием прогестерона в сочетании с эстрогенами, пролактином и хорионическим соматотропным гормоном индуцируется дифференцировка секреторных отделов молочной железы. Уже на третьем месяце беременности из вступивших концевых отделов внутридольковых протоков формируются почки, дифференцирующиеся в секреторные отделы — альвеолы (см. рис. 63 на вклейке). Альвеолы выстланы кубическими секреторными клетками (альвеолярные клетки). Снаружи стенку альвеол и выводных протоков окружают миоэпители-



альные клетки. Внутридольковые протоки выстланы однослойным кубическим эпителием, который в *молочных* протоках переходит в многослойный плоский. Соединительнотканые перегородки, разделяющие дольки молочной железы, становятся менее выраженными.

**Пролактин.** Под влиянием пролактина в мембране альвеолярных клеток увеличивается плотность рецепторов как к пролактину, так и к эстрогенам.

**Эстрогены.** При беременности высокий уровень эстрогенов подавляет лактогенный эффект пролактина. После рождения ребёнка в крови матери резко снижается уровень эстрогенов, что позволяет пролактину инициировать секрецию молока.

### Молозиво

В первые 2–3 дня после родов молочная железа вырабатывает молозиво (*colostrum*). В отличие от молока, *colostrum* содержит больше белка, но меньше углеводов и жиров. Кроме того, в молозиве обнаруживаются клеточные фрагменты, а также целые клетки, содержащие жир, — *молозивные тельца*.

### Молоко

После рождения ребёнка в крови матери резко снижается уровень эстрогенов и прогестерона. Это позволяет пролактину инициировать секрецию молока альвеолярными клетками. В период лактации альвеолярные клетки секретируют жиры, казеин,  $\alpha$ -лактоальбумин, лактоферрин, сывороточный альбумин, лизоцим, лактозу. В состав молока также входят вода, соли, IgA.

Молоко секретируется по апокриновому типу. Жиры высвобождаются вместе с фрагментами клеточной мембраны, остальные компоненты молока выделяются путём экзоцитоза.

**Пролактин** поддерживает лактацию, секретируется во время кормления ребёнка. В течение получаса в крови резко увеличивается концентрация пролактина, что стимулирует секреторную активность альвеолярных клеток и способствует накоплению молока для следующего кормления. На фоне лактации подавляется секреция гонадотропных гормонов. Это связано с увеличением уровня ДОФА и/или эндорфинов, блокирующих высвобождение гонадолиберина нейросекреторными клетками гипоталамуса.

**Окситоцин** вызывает сокращение миоэпителиальных клеток и тем самым способствует продвижению молока в выводные протоки.

Эпидермис (многослойный плоский эпителий) и собственно кожа (волокнистая соединительная ткань) образуют кожу как орган. Кожа содержит придатки (железы, ногти, волосы), сформированные из эпителиального и соединительнотканного компонентов.

### Развитие

Два основных компонента кожи имеют различное происхождение. Эпидермис развивается из эктодермы, а собственно кожа — из мезенхимы.

### Эпидермис

Ранний эмбрион покрыт одним слоем эктодермальных клеток. В начале 2-го месяца развития в формирующемся эпидермисе различают плоские поверхностные клетки и подлежащий базальный слой эпителиальных клеток кубической формы, ответственный за образование новых клеток. Позднее между поверхностным и базальным слоями формируется промежуточный слой. К концу 4-го месяца в эпидермисе различают базальный слой, широкий слой шиловидных клеток, зернистый и роговой слои. В ходе первых трёх месяцев развития эпидермис заселяют мигранты из нервного гребня. Позднее появляются клетки костномозгового генеза.

### Собственно кожа

Собственно кожа (*derma*) имеет мезенхимное происхождение. В её образовании участвуют клетки, выселяющиеся из дерматома сомитов. На 3–4-м месяце формируются вдающиеся в эпидермис выросты соединительной ткани — сосочки кожи.

### Смазка

Кожа плода покрыта белой смазкой (*vernix caseosa*), состоящей из секрета сальных желёз, фрагментов кле-

ток эпидермиса и волос. Смазка защищает кожу от воздействия амниотической жидкости.

## СТРОЕНИЕ КОЖИ

### ЭПИДЕРМИС

Кожу покрывает эпидермис — многослойный плоский ороговевающий эпителий. В зависимости от толщины эпидермиса различают кожу с большим ороговением (толстая кожа, рис. 16-1, см. также рис. 64 на вкладке) и кожу с малым ороговением (тонкая кожа). Клеточные типы в эпидермисе — кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерханса и клетки Меркеля. Слои эпидермиса (изнутри кнаружи): базальный (ростковый, мальпигиев), шиповатый, зернистый, блестящий, роговой.

### Кератиноциты

Кератиноцит — основной клеточный тип эпидермиса — типичная эпителиальная клетка, соединяется с соседними клетками при помощи десмосом и прикрепляется к базальной мембране полудесмосомами (рис. 16-2).

### Цитокератины

Промежуточные филаменты содержат фибриллярный белок цитокератин — основной белковый компонент эпидермиса. Этот элемент цитоскелета начинает формироваться в клетках базального слоя. Цитокератины присутствуют в

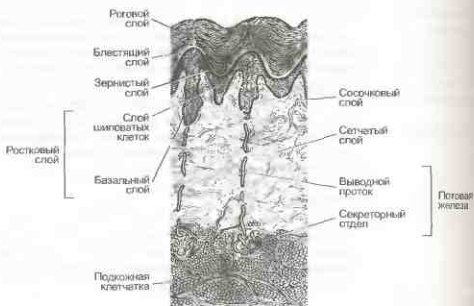


Рис. 16-1. Строение толстой кожи, для которой характерен толстый эпидермис с выраженным роговым слоем. Толстая кожа не содержит волосяных фолликулов и сальных желез [33]

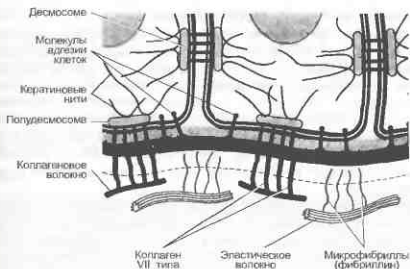


рис. 16-2. Базальный слой эпидермиса. Кератиноциты соединяются при помощи десмосом и прикрепляются к базальной мембране полудесмосомами. В соединительной ткани под базальной мембраной расположены тонкие якорные волокна из коллагена VII, которые одним концом прикреплены к коллагеновым волокнам, формирующим черные пластинки в соединительной ткани сосочкового слоя, а другим концом вплетаются в *lamina densa* базальной мембраны. Отходящие от эластических волокон нити фибриллина также взаимодействуют с *lamina densa* [66].

ветках всех слоев. Здесь, а также в волосяных фолликулах идентифицировано по крайней мере 10 молекулярных форм цитокератинов.

**Перепрограммирование синтеза цитокератинов.** В различных слоях эпидермиса экспрессируются различные цитокератины. В ходе дифференцировки кератиноцитов от стволовой клетки базального слоя до кератиноцитов поверхностных слоев происходит перепрограммирование синтеза цитокератинов с одного типа на другой. Кератиноциты базального слоя экспрессируют цитокератины 5 и 14, стволовые клетки — цитокератин 15. Кератиноциты в состоянии терминальной дифференцировки, локализованные в поверхностных слоях эпидермиса, содержат цитокератины 1 и 10. Для кератиноцитов промежуточной стадии дифференцировки характерно наличие цитокератинов 4 и 13.

**Врожденный буллезный эпидермолиз.** При простой форме этого заболевания выявлены мутации генов цитокератинов 5 и 14.

**Эпидермолитический гиперкератоз.** Вследствие мутаций экспрессируются дефектные цитокератины 1 и 10.

### Кератиноциты кожи различных областей

Кератиноциты из различных областей кожи характеризуются наличием специфических типов цитокератина. Так, кератиноциты ладони и подошвы производят особые цитокератины, не встречающиеся в других частях тела. Маркер стволовых клеток базального слоя эпидермиса и наружного корневого влагалища волоса — цитокератин 15, а терминальной дифференцировки клеток эпидермиса ладоней и подошв — цитокератин 9.

### Кератиноциты различных слоёв эпидермиса

**Базальный слой.** Среди клеток базального слоя имеются стволовые клетки — родоначальницы пролиферативных единиц эпидермиса. Стволовая клетка характеризуется высокой митотической активностью, низкой вероятностью вступления в терминальную дифференцировку, выраженной экспрессией рецепторов для белков внеклеточного матрикса (интегринов  $\beta 1$ ) и адгезионной способностью. Её дочерний кератиноцит образует вторую субпопуляцию пролиферирующих клеток эпидермиса, проходит от трёх до пяти циклов деления с последующей дифференцировкой. Митотическая активность базальных клеток зависит от толщины эпителиального пласта и контролируется гормонами и факторами роста.

**Шиповатые клетки.** Шиповатые клетки содержат многочисленные отростки, десмосомы и характеризуются высокой митотической активностью. Шиповатые клетки, расположенные ближе к поверхности эпидермиса, имеют гранулы, окружённые мембраной. Содержимое этих гранул освобождается в межклеточное пространство и скрепляет клетки между собой. Эти клетки, как и базальные, синтезируют десмоплакин — белок, входящий в состав десмосом.

**Зернистые клетки.** Зернистые клетки содержат гранулы кератогиалина, пучки промежуточных филаментов, а также гранулы, аналогичные гранулам шиповатых клеток. Гранулы кератогиалина не окружены мембраной. Это — скопления промежуточных филаментов (цитокератин), соединённые белками, богатыми гистидином и цистином. В состав гранул кератогиалина входят специфические для кератиноцитов белки (например, лорикрин, инволюкрин). Под плазмолеммой располагается электроноплотный слой толщиной 10–12 нм. При рестриктивной дермопатии в кератиноцитах имеются аномальные гранулы кератогиалина и отсутствуют кератиновые филаменты.

**Роговой слой.** Роговой слой представлен плотно упакованными роговыми чешуйками (корнеоциты, или сквамы), имеющими форму 14-гранной фигуры. Они постоянно слущиваются с поверхности эпидермиса. Данные о химическом составе межклеточных пространств в эпидермисе имеют важное значение для понимания механизмов проницаемости кожи и особенно проницаемости лекарственных препаратов при их наружном применении. Из всех слоёв эпидермиса наименее проницаем роговой слой. В предельно узких пространствах между образующими его роговыми чешуйками обнаружены холестерин, его эфиры, керамиды и свободные жирные кислоты. Наличие межклеточного липидного матрикса в роговом слое определяет проницаемость кожи для липофильных веществ. Роговая чешуйка окружена оболочкой, содержащей нерастворимые белки инволюкрин и лорикрин, которые ковалентно связаны с плазмолеммой.

### Пролиферативная единица

Пролиферативная единица — клон, объединяющий различные стадии дифференции; клетки разной степени дифференцировки и происходящие из одной стволовой клетки, расположенной в базальном слое и контактирующей с базальной мембраной. По мере дифференцировки клетки смещаются к поверхности пласта.

**Дифферон.** Стволовая клетка контактирует с базальной мембраной. По мере дифференцировки и размножения клетки смещаются к поверхности эпидер-

оса, образуя в совокупности пролиферативную единицу эпидермиса, которая в виде колонки занимает определённую его область. Кератиноциты, завершившие жизненный цикл, слущиваются с поверхности рогового слоя. **Проллиферативная единица** — структура, образованная кератиноцитами различного типа эпидермиса, разной степени дифференцировки и происходящая из одной стволовой клетки базального слоя.

**Характер популяции.** Кератиноциты относят к обновляющейся клеточной популяции. Их максимальная митотическая активность наблюдается ночью, а продолжительность жизни составляет 2–4 недели.

### Кератины

По физико-химическим свойствам различают твёрдый и мягкий кератины. Твёрдый кератин присутствует в корковом веществе и кутикуле волоса (рис. 16-5). Эта разновидность кератина у человека встречается в волосах и ногтях. Он очень прочен и в химическом отношении более стоек. Мягкий кератин наиболее распространён, присутствует в эпидермисе, в волосе локализуется в мозговом веществе и во внутреннем корневом влагалище; по сравнению с твёрдым содержит меньше цистина и дисульфидных связей.

### Влияние гормонов и факторов роста

Кератиноциты служат мишенями многочисленных гормонов и факторов роста. Наибольшее значение имеют эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста кератиноцитов (фибробластов фактор роста FGF7), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), стимулирующие митозы кератиноцитов. Аналогичным действием обладает вещество P, выделяющееся из терминалей чувствительных нервных волокон.  $1\alpha,25$ -Дигидроксихолекальциферол подавляет в кератиноцитах синтез ДНК и стимулирует терминальную дифференцировку.

**Псориаз.** Применение  $1\alpha,25$ -дигидроксихолекальциферола при псориазе, когда нарушается процесс дифференцировки кератиноцитов и усиливается их пролиферация, даёт положительный лечебный эффект.

### Меланоциты

Меланоциты расположены в базальном слое (рис. 16-3), их количество значительно варьирует в различных участках кожи. Меланоциты происходят из эмбрионального гребня и синтезируют пигменты (меланины), заключённые в специализированные пузырьки — меланосомы.

### Тирозиназа

Для меланоцитов характерен содержащий медь и чувствительный к ультрафиолету фермент — тирозиназа (тирозин гидроксилаза), катализирующая превращение тирозина в ДОФА. Недостаточность тирозиназы или её блокирование в меланоцитах приводит к развитию разных форм альбинизма.

### Меланосомы

Тирозиназа после синтеза на рибосомах гранулярной эндоплазматической сети поступает в комплекс *Гольджи*, где «упаковывается» в пузырьки, которые затем сливаются с премеланосомами. Меланин образуется в меланосомах.



Рис. 16-3. Меланоцит в базальном слое эпидермиса. Меланин образуется и хранится в специальных пузырьках — меланосомах, которые образуются из премеланосом. По мере накопления меланина меланосомы транспортируются из ядродержащей части меланоцита в его отростки, где происходит экзоцитоз меланина. Выделенный меланин захватывают кератиноциты [39].

ДОФА окисляется под действием ДОФА-оксидазы и в ходе последующих химических реакций превращается в меланин. Гистохимическая реакция на ДОФА позволяет идентифицировать меланоциты среди других клеток кожи.

## Меланин

Длинные отростки меланоцитов уходят в шиповатый слой. По ним транспортируются меланосомы, содержимое которых (меланин) выделяется из меланоцитов и захватывается кератиноцитами. Здесь меланин подвергается деградации под действием ферментов лизосом (рис. 16-3). Меланин защищает подлежащие структуры от воздействия ультрафиолетового излучения. Приобретение загара свидетельствует об усилении выработки меланина под влиянием ультрафиолета. В коже человека присутствуют меланины двух типов — эумеланин (чёрный пигмент) и феомеланин (красный пигмент). Эумеланин — фотопротектор, феомеланин, наоборот, может способствовать ультрафиолетовому повреждению кожи вследствие образования свободных радикалов в ответ на облучение. Люди с каштановыми (рыжими) волосами, светлыми глазами и кожей содержат преимущественно феомеланин в волосах и коже, характеризуются сниженной способностью вырабатывать эумеланин, приобретают слабый загар и подвержены риску переоблучения ультрафиолетом.

## Меланокортины

Из меланокортинов  $\alpha$ -меланотропин регулирует в коже соотношение эумеланина и феомеланина. В частности,  $\alpha$ -меланотропин стимулирует синтез эумеланина в меланоцитах. Специфический белок *азуи* блокирует действие меланотропинов через меланокортиновые рецепторы, что способствует уменьшению выработки эумеланина.

## Клетки Лангерханса

Клетки Лангерханса составляют 3% всех клеток эпидермиса. Эти антигенпредставляющие клетки несут на клеточной мембране белки МНС I и II класса и участвуют в иммунном ответе. Они происходят из костного мозга и относя-

из к системе мононуклеарных фагоцитов. Дифференцировку клеток Лангерганса из плюрипотентной стволовой CD34<sup>+</sup>-клетки поддерживают TGFβ1, TNFα и GM-CSF. В эпидермисе эти клетки расположены преимущественно в сплюснутом слое. Клетки содержат ядро неправильной формы, с инвагинациями, умеренно развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи, небольшое количество микротрубочек и удлинённые цитоплазматические пилулы Бирбека с продольной исчерченностью. Маркёр клеток Лангерганса — пептидопротеин лангерин [77a].

## СОБСТВЕННО КОЖА

Собственно кожа — соединительнотканная часть кожи. В ней различают сосочковый и сетчатый слои.

### Сосочковый слой

Сосочковый слой расположен непосредственно под эпидермисом (рис. 16-1, см. также рис. 64 на вклейке) и представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью. В сосочковом слое присутствуют макрофаги, фибробласты, тучные клетки, небольшие пучки ГМК, не связанные с корнем волоса. Соединительная ткань содержит ретикулиновые, коллагеновые и эластические волокна.

### Коллагены

В сосочковом слое присутствуют различные типы коллагенов. Коллагеновые волокна сосочкового и сетчатого слоёв кожи образованы коллагеном типа I, ретикулиновые волокна сосочкового слоя содержат коллаген типа III, базальная мембрана — коллаген типа IV. Тотчас под эпидермисом расположена сеть *вирных* волокон, которые вплетаются в базальную мембрану. Эти волокна состоят из коллагена типа VII и стабилизируют структуру кожи, укрепляя связь эпидермиса с подлежащей соединительной тканью (рис. 16-2).

**Буллёзный эпидермолиз.** Больные страдают из-за обширных пузырей на коже вследствие отслоения эпидермиса от дермы. Причина врождённой формы — мутации гена коллагена типа VII. Дефектный коллаген не способен эффективно скреплять эпидермис и сосочковый слой кожи. Приобретённая форма — аутоиммунное заболевание с появлением аутоантител к коллагену типа VII.

### Сетчатый слой

Рыхлая волокнистая соединительная ткань сосочкового слоя постепенно переходит в плотную неоформленную соединительную ткань сетчатого слоя (рис. 16-1), для которого характерно наличие коллагена типа I, обеспечивающего прочность кожи. Условная граница между этими двумя слоями собственно кожи проходит на уровне расположения концевых отделов салivных желёз.

## ПРОИЗВОДНЫЕ КОЖИ

Производные кожи — железы кожи, волосы и ногти.



## ПОТОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Потовые железы — типичные простые трубчатые неразветвлённые железы. Различают эккриновые (мерокриновые) и апокриновые потовые железы.

### Эккриновые железы

Секреторные отделы многочисленных и распространённых по всей коже эккриновых желёз расположены глубоко в сетчатом слое, на границе с подлежащей клетчаткой (рис. 16-1).

#### Секреторный отдел

Секреторный отдел содержит три типа клеток: тёмные, светлые и миоэпителиальные. В тёмных клетках присутствуют секреторные гранулы; для светлых клеток характерны многочисленные митохондрии и гранулы гликогена. Между светлыми клетками имеются межклеточные каналы, открывающиеся в просвет секреторного отдела. Миоэпителиальные клетки способствуют продвижению секрета.

#### Выводной проток

Выводной проток образован двухслойным кубическим эпителием, проходит по спирали через все слои к поверхности кожи, где открывается потовой порой. Адлюминальные эпителиальные клетки выводного протока имеют хорошо выраженную терминальную сеть и множество кератиновых филаментов. Базальные клетки богаты митохондриями, имеют крупные ядра.

#### Брадикинин

Железы при потоотделении секретируют вазодилататор брадикинин. Следовательно, железы участвуют в терморегуляции, влияя как на потоотделение, так и на интенсивность кровоснабжения кожи.

#### Иннервация

Эккриновые потовые железы иннервируются волокнами симпатического отдела вегетативной нервной системы. При их возбуждении из варикозно расширенных выделяются различные нейромедиаторы. Ацетилхолин прямо и опосредованно (через миоэпителиальные клетки) стимулирует потоотделение. VIP вызывает сопутствующую потоотделению вазодилатацию. Агонисты адренорецепторов снижают секреторную активность потовых желёз.

#### Гуморальная регуляция

Эпителиальные клетки потовых желёз — мишени альдостерона, который стимулирует транспорт  $\text{Na}^+$ . При недостаточности альдостерона потоотделение может привести к опасной потере организмом натрия.

### Апокриновые железы

Апокриновые железы встречаются в подмышечной, паховой, перианальной областях, вокруг сосков; железы не функционируют до наступления половой зрелости, отвечают на гормональные воздействия. Железы имеют более круп-

и секреторные отделы, окружённые плоскими миеоэпителиальными клетками. Их выводные протоки открываются в волосяную воронку выше устья салыд желёз. Секрет апокриновых желёз содержит больше белка, чем секрет риновых желёз. Апокриновые железы имеют выраженную адренергическую иннервацию. Разновидностью апокриновых потовых желёз являются железы наружного слухового прохода, выделяющие ушную серу, и железы век.

## САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Сальные железы — простые альвеолярные разветвлённые. Сравнительно короткий выводной проток открывается в волосяную воронку (см. рис. 16-5).

### Секреторный отдел

Клетки периферии секреторного отдела имеют плоскую форму и характеризуются низкой митотической активностью. Клетки, расположенные ближе к проток конечного отдела, интенсивно размножаются и дифференцируются в секреторные клетки, накапливающие секреторный продукт. Далее клетки разрушаются, а продукт их секреции вместе со всеми клеточными компонентами входит в состав кожного сала. Подобный тип секреции называют голокриновым.

### Функция

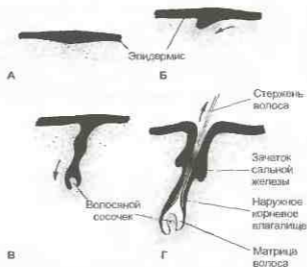
Железы вырабатывают кожное сало, оно обладает бактерицидным действием, смягчает кожу и придаёт ей эластичность, защищает кожу от повреждения при пересыхании покровов, играет определённую роль в поддержании температуры тела.

## ВОЛОСЫ

Волосы присутствуют в покровах почти везде, за исключением ладоней, подошв, ладонной поверхности пальцев, красной каймы губ, сосков, малых половых губ, головки полового члена, внутреннего листка крайней плоти и периниальной области. Волосистая часть кожи головы содержит до 150 тыс. волос.

Различают **длинные** (голова, усы, борода, подмышечные впадины, наружные половые органы), **щетинистые** (брови, ресницы, наружный слуховой проход, преддверие носовой полости), **пушковые** (остальные участки кожного покрова) волосы.

Волосы закладываются на 3-м месяце развития. Врастающий в соединительную ткань эпидермис образует волосяные фолликулы (рис. 16-4). Сначала фолликулы появляются в области бровей, подбородка и верхней губы. К 5-6-му месяцу плод покрывается нежными первичными волосами (*lanugo*). Перед рождением или вскоре после него первичные волосы заменяются пушковыми волосами (*vallus*), за исключением области бровей, ресниц и кожи головы. В период полового созревания образуются окончательные волосы, подвергающиеся в дальнейшем периодической смене.



**Рис. 16-4.** Развитие волосяного фолликула и сальной железы. В результате индукционных взаимодействий между производными эктодермы и мезенхимы в местах закладки тонкой кожи образуется утолщение эпидермиса (А). В начале третьего месяца внутриутробного развития эпидермис внедряется в подлежащую дерму (Б). Кончик эпителиального выроста образует расширение, которое в виде чаши окружает соединительнотканый волосяной сосочек (В). На 5–6-м месяце глад покрыт сформированными первичными волосками. Выбухание эпидермиса на уровне середины корня волоса образует зачаток сальной железы (Г) [71].

## Волос

Стержень волоса находится над поверхностью кожи. Корень волоса залегает в толще кожи и состоит из мозгового вещества, коркового вещества и кутикулы волоса (рис. 16-5, 16-6).

### Мозговое вещество

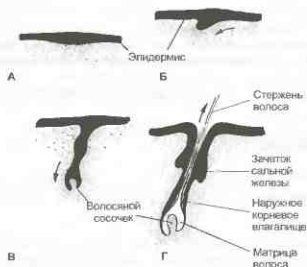
Мозговое вещество (*medulla pili*, только в длинных и щетинистых волосах) — внутренняя часть корня волоса, состоит из клеток полигональной формы, лежащих в виде монетных столбиков. Клетки содержат гранулы трихоталина, пузырьки, пигмент. До уровня сальных желёз мозговое вещество состоит из частично ороговевших клеток.

### Корковое вещество

Корковое вещество (*cortex pili*) вблизи волосяной луковицы образовано не полностью ороговевшими клетками. Основная масса представлена плоскими роговыми чешуйками, содержащими твёрдый кератин и пигмент.

### Кутикула волоса

Кутикула волоса (*cuticula pili*) тесно прилегает к корковому веществу и состоит из слоя плоских клеток, ориентированных перпендикулярно его поверхности.



**Рис. 16-4.** Развитие волосяного фолликула и сальной железы. В результате индукционных взаимодействий между производными эктодермы и мезенхимы в местах закладки тонкой кожи образуется утолщение эпидермиса (А). В начале третьего месяца внутриутробного развития эпидермис внедряется в подлежащую дерму (Б). Кончик эпителиального выроста образует расширение, которое в виде чаши окружает соединительнотканый волосной сосочек (В). На 5–6-м месяце плод покрыт сформированными первичными волосками. Выбухание эпидермиса на уровне середины корня волоса образует зачаток сальной железы (Г) [71].

## Волос

Стержень волоса находится над поверхностью кожи. Корень волоса залегает в толще кожи и состоит из мозгового вещества, коркового вещества и кутикулы волоса (рис. 16-5, 16-6).

### Мозговое вещество

Мозговое вещество (*medulla pili*, только в длинных и щетинистых волосах) — внутренняя часть корня волоса, состоит из клеток полигональной формы, лежащих в виде монетных столбиков. Клетки содержат гранулы трихогалина, пузырьки, пигмент. До уровня сальных желёз мозговое вещество состоит из частично ороговевших клеток.

### Корковое вещество

Корковое вещество (*cortex pili*) вблизи волосяной луковицы образовано не полностью ороговевшими клетками. Основная масса представлена плоскими роговыми чешуйками, содержащими твёрдый кератин и пигмент.

### Кутикула волоса

Кутикула волоса (*cuticula pili*) тесно прилегает к корковому веществу и состоит из слоя плоских клеток, ориентированных перпендикулярно его поверхности.

## Волосной фолликул

Волосной фолликул (мешок, или мешочек) содержит корень волоса, состоящий из внутреннего и наружного корневого влагалищ (рис. 16-5, 16-6).

### Внутреннее корневое влагалище

Внутреннее корневое влагалище в нижних отделах происходит из волосяной луковицы, сверху заканчивается на уровне протоков сальных желёз. В нижнем его отделе различают кутикулу, внутренний эпителиальный (гранулообразный, слой *Хаксли*) и наружный эпителиальный (бледный, слой *Хейла*) слои. В среднем и верхнем отделах корня волоса эти слои сливаются в единый слой ороговевших клеток, содержащих мягкий кератин.

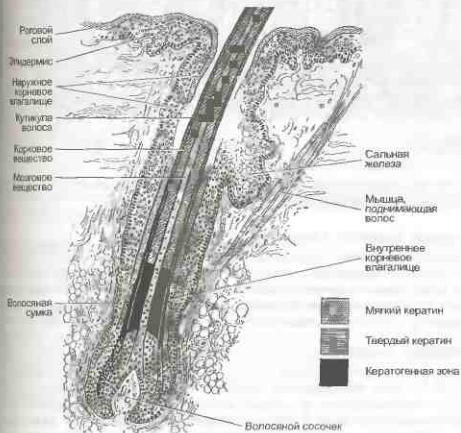


Рис. 16-5. Волосной фолликул (распределение мягкого и твёрдого кератинов). По физико-химическим свойствам различают мягкий и твёрдый кератины. Мягкий кератин покрывает всю кожу. Твёрдый кератин присутствует только в ногтях, кутикуле и корковом веществе волос, имеет высокую прочность, не смачивается и содержит больше цистина и дисульфидных связей, чем мягкий кератин. Кератогенная зона — место образования твёрдого кератина [71].

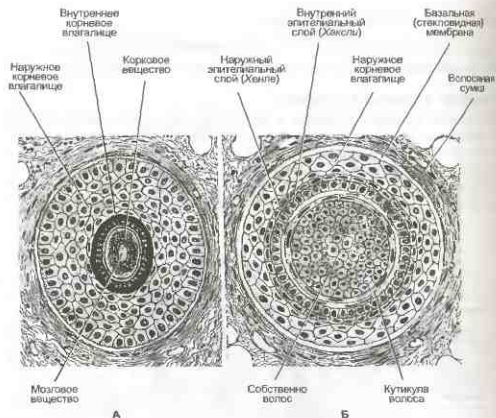


Рис. 16-5. Волосной фолликул на разных уровнях (поперечные срезы). А — средняя часть, Б — ближе к волосной луковице [9].

### Наружное корневое влагалище

Наружное корневое влагалище является продолжением росткового слоя эпидермиса. Снаружи оно отделено от окружающей соединительной ткани волосной сумки базальной (стекловидной) мембраной. Рост и регенерация волоса, а также физиологическая и репаративная регенерация эпидермиса кожи происходит за счёт стволовых клеток наружного корневого влагалища.

### Волосная луковица

Волосная луковица (*bulbus pili*) — утолщённое основание корня волоса (рис. 16-5). Здесь объединяются корневые влагалища, и происходит постоянное размножение клеток, из которых формируется волос. Поэтому эту область называют матрицей волоса. По мере дифференцировки клетки из волосной луковицы переходят в мозговое и корковое вещество.

### Неэпителиальные части волоса

#### Волосной сосочек

Волосной сосочек (*papilla pili*) представлен соединительной тканью, вдающейся снизу в волосную луковицу, содержит кровеносные капилляры.

### Пигментация волос

Пигментация волос зависит от присутствия меланина, который вырабатывается меланоцитами, расположенными среди клеток волосяного фолликула в области волосяной луковицы. Взаимоотношения между меланоцитами и кератиноцитами такие же, как и в эпидермисе. По мере дифференцировки и пролиферации кератиноциты захватывают меланин, который определяет пигментацию мозгового и коркового вещества. В волосах пожилых людей количество меланина уменьшается, что связывают со снижением синтеза тирозиназы.

### Волосяная сумка

Волосяная сумка — плотная соединительная ткань, окружающая волосяной фолликул.

### Волосяная воронка

Волосяная воронка — углубление в эпидермисе в области перехода корня в стержень волоса.

### Мышца, поднимающая волос

Мышца, поднимающая волос (*m. arrector pili*), наиболее развита в длинных волосах, за исключением волос бороды и подмышечных впадин. Мышца построена из ГМК и проходит в косом направлении вблизи секреторных отделов потовых желез (рис. 16-5). Одним концом мышца вплетается в волосяную сумку вблизи середины фолликула, другим — в сосочковый слой кожи вблизи волосяной воронки. При её сокращении меняется угол между продольной осью корня и поверхностью кожи. Стержень волоса при этом слегка приподнимается над кожей. Кроме того, сокращение мышцы способствует выведению секрета из сальной железы в волосяную воронку. Мышца, поднимающая волос, иннервируется симпатическими волокнами.

### Чувствительная иннервация волоса

Волос человека иннервируется 5-9 отдельными нервными волокнами. Они подходят к волосяному фолликулу в области, расположенной ниже устья сальной железы, далее меняют направление и залегают вокруг волосяного фолликула (рис. 16-7). От циркулярно идущих ответвляются волокна, проходящие параллельно стержню волоса в составе волосяной сумки сразу же за расширением волосяной луковицы, образуя терминальный комплекс — т.н. палисадный (частокольный) аппарат (рис. 16-8).

### Палисадный аппарат

Терминали (ланцетовидные нервные окончания) контактируют со стекловидной мембраной и имеют форму уплощённого цилиндра, расположенного между двумя *шванновскими* клетками или их аналогами.

### Комплекс пило-Руффини

Комплекс пило-Руффини представлен большим количеством афферентных волокон, ветвящихся по кольцу вокруг волосяного фолликула ниже устья сальной железы. Среди их терминалей имеются пучки коллагеновых волокон и

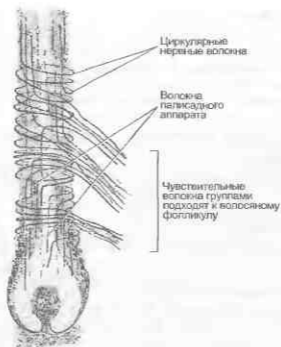


Рис. 16-7. Иннервация волоса. К корню волоса подходит несколько пучков нервных волокон. Сначала отдельные волокна идут циркулярно, окружая корень, но вскоре меняют направление и залегают в волосяной сумке параллельно стержню волоса, образуя палисадный аппарат [62].

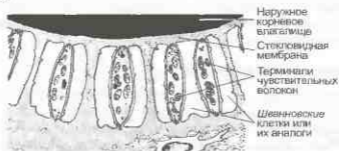


Рис. 16-8. Палисадный аппарат. Поперечный срез волосяного фолликула. Палисадный аппарат образован терминалями афферентных волокон, которые проходят параллельно стержню волоса в составе соединительной ткани волосяной сумки и вплотную прилегают к стекловидной мембране, окружающей наружное корневое влагалище. На поперечном разрезе волоса терминали имеют форму эллипсов, заключённых между шванновскими клетками или их аналогами [62].

соединительноткантные клетки — аналоги клеток периневрия, не имеющие собственной базальной мембраны и образующие подобие капсулы комплекса.

### Клетки Меркеля

Компактные лентовидные скопления клеток *Меркеля* проходят по окружности в эпителии волосяного фолликула вблизи волосяной воронки.



## НОГТИ

На 3-м месяце внутриутробного развития начинается дифференцировка ногтей. Сначала эпителий дорсальной поверхности терминальных фаланг утолщается. Позднее из эпителия проксимальной части этого утолщения формируется ноготь, который к концу внутриутробного развития достигает кончика пальца.

Ноготь — роговая пластинка, лежащая на эпителии концевых фаланг пальцев рук и ног. Этот эпителий вместе с подлежащей соединительной тканью образует ногтевое ложе (рис. 16-9).

Ногтевая пластинка представлена плотно упакованными роговыми чешуйками, содержащими твердый кератин.

Подногтевая пластинка (*hyponychium*) — роговой слой эпителия под свободным краем ногтя, который выступает за пределы ногтевого ложа. Ногтевое ложе у основания ограничено проксимальным ногтевым валиком, а с боков — боковыми ногтевыми валиками (рис. 16-9).

Надногтевая пластинка (*eponychium*). Основание ногтевой пластинки покрыто роговым слоем, «сползающим» с эпидермиса проксимального ногтевого валика и называемым надногтевой пластинкой. Здесь из-под проксимального ногтевого валика выступает небольшой светлый участок корня, имеющий форму луночки — луночка ногтя (*lunula*).

Корень ногтя представлен задней частью ногтевой пластинки и расположен между эпителием задней части ногтевого ложа и эпителием проксимального ногтевого валика.

Ногтевая матрица. Эпителий задней части ногтевого ложа имеет наибольшее значение для роста ногтя и называется ногтевой матрицей.

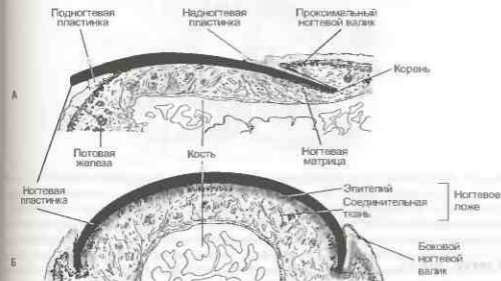


рис. 16-9. Ноготь. А — продольный срез, Б — поперечный срез [64].

## ИННЕРВАЦИЯ КОЖИ

Кожа имеет богатую чувствительную иннервацию. Наиболее мощное нервное сплетение расположено в подкожной клетчатке. От него отходят многочисленные нервные волокна к волосам и железам кожи, а также к нервному сплетению в сосочковом слое. Это сплетение представлено преимущественно миелиновыми волокнами, образующими чувствительные нервные окончания во всех слоях кожи.

Свободные нервные окончания в эпидермисе образуют механорецепторы, терморецепторы и рецепторы болевой (ноцицептивной) чувствительности (рис. 16-10). Терморецепторы подразделяют на рецепторы холодовой (25–30 °С) и теплового (40–42 °С) чувствительности. Их разветвлённые терминалы проходят между клетками глубоких слоёв эпидермиса.

**Клетки Меркеля.** В базальном слое расположены комплексы клеток Меркеля с нервными терминалами (см. рис. 8-12). Этот тип механорецепторов обнаружен в коже ладоней и подошв.

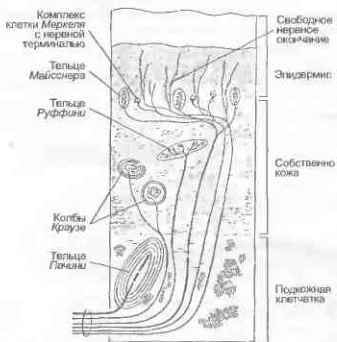


Рис. 16-10. Чувствительные нервные окончания в коже. В эпидермисе и сосочковом слое дермы присутствуют свободные нервные окончания, ответственные за тактильную, температурную и болевую чувствительность. Осязательные комплексы клеток Меркеля с нервными терминалами располагаются в базальном слое эпидермиса. Инкапсулированные механорецепторы имеются только в соединительнотканной части кожи: тельца Майсснера — в сосочках, глубже располагаются тельца Руффини и колбы Краузе, глубоко в коже и в подкожной клетчатке встречаются тельца Пачини. В подкожной клетчатке залегает мощное нервное сплетение, содержащее афферентные волокна для всех видов сенсорных рецепторов кожи [62].

**Тельца Майсснера.** Под эпидермисом в сосочковом слое кожи присутствуют тельца *Майсснера* (см. рис. 8-16), наиболее многочисленные в коже ладонной и подошвенной поверхностей пальцев рук, ног, а также в коже губ, век, наружных половых органов и сосков молочной железы.

**Тельца Руффини** (рис. 16-10, см. также рис. 8-13). В собственно коже также сходится другой тип инкапсулированных рецепторов — тельца *Руффини*. Они чаще встречаются в коже подошвенной поверхности стопы.

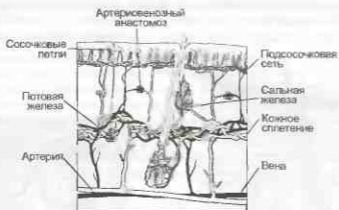
**Колбы Краузе.** В сетчатом слое кожи располагаются концевые колбы *Краузе* (рис. 16-10) — инкапсулированные механорецепторы, имеющие сходную структуру с тельцем *Пачини*, но меньшие размеры.

**Тельца Пачини** — самые крупные инкапсулированные рецепторы (см. рис. 8-14, см. также рис. 22 на вклейке), расположены глубоко в коже и в подкожной клетчатке преимущественно в пальцах, наружных половых органах и молочной железе.

**Вегетативная иннервация.** Волокна вегетативной нервной системы заканчиваются на ГМК и клетках желез, регулируют кровоснабжение и потоотделение, участвуя в терморегуляции.

## КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ КОЖИ

Артерии кожи отходят от сплетения, расположенного в подкожной клетчатке. Они имеют извилистый ход и кровоснабжают волосные фолликулы, потовые и слюнные железы. На границе сосочкового и сетчатого слоёв присутствует подсосочковая сеть (рис. 16-11), от которой к поверхности кожи отходят короткие артериальные ветви, снабжающие кровью группы сосочков. Кроме



**Рис 16-11. Кровоснабжение кожи.** Артерии, кровоснабжающие кожу, идут в подкожной клетчатке параллельно поверхности кожи. Ветви этих артерий заходят в кожу и участвуют в образовании кожного сплетения, давая разветвления для волосных фолликулов, потовых и слюнных желез. В сетчатом слое присутствуют многочисленные артериовенозные анастомозы, но капилляры немногочисленны, они преимущественно связаны с придатками кожи. Подсосочковая сеть располагается на границе между сосочковым и сетчатым слоями и содержит более мелкие артерии и артериолы. От подсосочковой сети артериолы направляются к эпидермису и переходят в капилляры сосочков, которые участвуют в питании эпидермиса и терморегуляции [102].

того, от подсосочковой сети отходят артерии для волос и сальных желёз. Поверхностная капиллярная сеть, имеющая важное значение в терморегуляции, расположена тотчас под эпидермисом. Капиллярные сплетения окружают также волосные фолликулы, потовые и сальные железы.

## РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ

### Поверхностные повреждения

При поражении поверхностных слоёв кожи эпидермис восстанавливается за счёт кератиноцитов волосных фолликулов и потовых желёз, расположенных в глубоких слоях собственно кожи.

### Глубокие повреждения

При более глубоких повреждениях кожи (например, при ожогах третьей степени, когда разрушается не только эпидермис, но также волосные фолликулы и потовые железы) раны небольших размеров заживают самостоятельно за счёт миграции и размножения кератиноцитов соседних участков эпидермиса. Этот способ заживления оказывается недостаточным в случае больших ран, которые требуют специального лечения.

### Большие дефекты кожи

Для восстановления больших дефектов кожи используют *расщеплённые* трансплантаты — фрагменты кожного покрова, которые переносят с одной части тела на другую. Наряду с этим методом для лечения обширных кожных ран используют предварительно культивированный *in vitro* эпителиальный трансплантат.

*Расщеплённый трансплантат* состоит из эпидермиса и собственно кожи (рис. 16-12). Часть собственно кожи вместе с волосными фолликулами и пото-

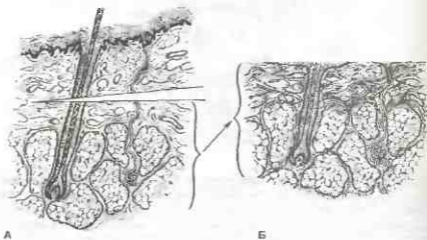


Рис. 16-12. Расщеплённый кожный трансплантат. Часть кожи выше линии разреза служит трансплантатом и пересаживается в область дефектов кожи (А). Оставшаяся часть кожи ниже линии разреза регенерирует (Б). Она покрывается новым эпидермисом, растущим из волосных фолликулов и потовых желёз [71].

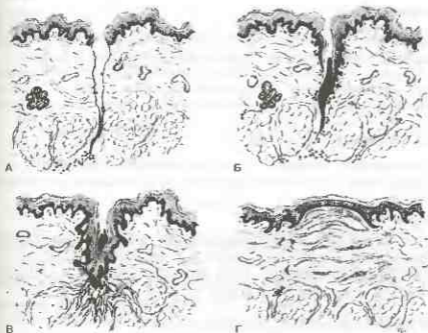


Рис. 16-13. Состояние кожной раны после нанесения разреза. А — через несколько часов, Б — через 1 неделю, В — через 3 недели, Г — через 1 месяц [9].

ими железами остаётся на месте забора расщеплённого трансплантата и покрывается эпидермисом за счёт мигрирующих из этих источников кератиноцитов.

### Заживление кожных ран

На дне раны в пределах собственно кожи образуется небольшое количество фибрина (рис. 16-13). Эпидермис краёв раны растёт вглубь, покрывая открытую поверхность соединительнотканной части кожи, с последующим восстановлением непрерывности эпителиального пласта. В заполнении дефекта собственно кожи участвуют фибробласты преимущественно из подкожной клетчатки. Она же является источником капилляров для регенерирующей соединительной ткани кожи. Размножение фибробластов и клеток сосудистой стенки поддерживают факторы роста (например, секретируемые макрофагами).

## ФУНКЦИИ КОЖИ

### Защитная

Кожа защищает организм от повреждения, высыхания, инфицирования.

### Рецепторная

Кожа ответственна за осязательную, или тактильную, температурную и болевую чувствительность.

## Терморегуляция

Кожа является одновременно и сенсорным образованием, и непосредственным исполнителем в процессе поддержания температуры тела. Кожа реагирует на температуру окружающей среды при помощи рецепторов холодовой и тепловой чувствительности. Наибольшее значение для терморегуляции имеет поверхностная капиллярная сеть, расположенная тотчас под эпидермисом.

## Синтез витамина D<sub>3</sub>

В кератиноцитах образуется 7-дегидрохолестерол, который под действием ультрафиолетового излучения превращается в холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>).

## Иммунологическая функция

Кожа — иммунологически активный орган. Кератиноциты обеспечивают не только образование на поверхности кожи защитного кератинового слоя, но и вырабатывают гормоны, регулирующие численность популяции Т-лимфоцитов и их дифференцировку.

## Медиаторы воспаления и иммунного ответа

Кератиноциты способны продуцировать множество медиаторов воспаления и иммунного ответа. В обычных условиях они вырабатывают ИЛ1, ИЛ7 и трансформирующий фактор роста β (TGFβ). Под действием раздражающего стимула (гипоксия, травма, ультрафиолетовое облучение, воздействие химических факторов) кератиноциты продуцируют ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, колонизирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), фактор некроза опухоли α (TNFα), трансформирующий фактор роста α (TGFα), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов β (FGFβ) и другие факторы.

## Имунокомпетентные клетки

В эпидермисе присутствуют Т-лимфоциты и антигенпредставляющие клетки *Лангерханса*.

Среди кератиноцитов, преимущественно базальных, находится малочисленная популяция зрелых Т-лимфоцитов. При проникновении локально нанесённого Аг в эпидермис развивается иммунный ответ. Аг взаимодействует с клетками *Лангерханса*, которые представляют его (совместно с белком МНС) Т-лимфоцитам, запрограммированным отвечать на данный Аг. В распределении Т-лимфоцитов в покровах участвуют эндотелиальные клетки кровеносных сосудов собственно кожи, экспрессируя на своей поверхности адресные метки, а также белки внеклеточного матрикса (фибронектин и ламинин).

ВОПРОСЫ

**Пояснение.** За каждым из перечисленных вопросов или незаконченных утверждений следуют обозначенные буквой ответы или завершения утверждений. Выберите (укажите букву) один ответ (или завершение утверждения), наиболее соответствующий каждому утверждению.

- 1 Синцитиотрофобласт. Всё верно, КРОМЕ:
  - (А) образуется из клеток цитотрофобласта
  - (Б) содержит лакуны с материнской кровью
  - (В) вырабатывает хорионический гонадотропин (ХГТ)
  - (Г) место многочисленных митозов
  - (Д) образует поверхность ворсинок хориона
- 2 При продвижении сперматозоида по женским половым путям на него воздействуют факторы женского организма, способствующие оплодотворению. Укажите название этого процесса:
  - (А) акросомная реакция
  - (Б) имплантация
  - (В) кортикальная реакция
  - (Г) капалитация
  - (Д) первичная эмбриональная индукция
- 3 При буллёзном пемфигоиде (пузырчатка неакантолитическая) вырабатываются аутоантитела против пемфигоидного Ag, что приводит к отслойке эпидермиса и образованию пузырей. Где располагается пемфигоидный Ag?
  - (А) Целевой контакт
  - (Б) Десмосома
  - (В) Полудесмосома
  - (Г) Плотный контакт
  - (Д) Промежуточный контакт
- 4 Актин участвует во всех процессах, КРОМЕ:
  - (А) эндоцитоза
  - (Б) миграции лейкоцитов
  - (В) стабилизации структуры микроворсинок каёмчатых клеток эпителия слизистой оболочки кишки
  - (Г) акросомной реакции
  - (Д) движения мерцательных ресничек эпителия маточных труб и бронхов

5. Мембранный гликопротеин полосы 3. Всё верно, КРОМЕ:
- (А) контролирует транспорт анионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  через клеточную мембрану
  - (Б) деградирующая молекула — метка старых эритроцитов
  - (В) дефект — причина акантоцитоза — эритроциты с множественными шиповидными выростами
  - (Г) обеспечивает поддержание формы клетки
  - (Д) рецептор, связанный с G-белком
6. Дифференцировочный Ag T-супрессоров:
- (А) рецептор Fc
  - (Б) CD4
  - (В) MHC I
  - (Г) CD8
  - (Д) рецептор ИЛ2
7. Содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в крови повышается во всех нижеперечисленных ситуациях, КРОМЕ:
- (А) активации остеокластов
  - (Б) увеличения секреции гормона паращитовидной железы (ПТГ)
  - (В) увеличения уровня  $1\alpha,25$ -дигидроксихолекальциферола
  - (Г) усиления реабсорбции  $\text{Ca}^{2+}$  в канальцах нефрона
  - (Д) усиление секреции остеоонектина
8. Где от молекулы проколлагена отщепляются концевые пептиды?
- (А) В комплексе Гальджи
  - (Б) Во внеклеточном пространстве
  - (В) В цитозоле
  - (Г) В транспортных пузырьках
  - (Д) В цистернах гладкой эндоплазматической сети
9. Для остеокласта верно всё, КРОМЕ:
- (А) секретирует протеолитические ферменты
  - (Б) разрушает остатки хрящевого матрикса в ходе энхондрального остеогенеза
  - (В) относится к системе мононуклеарных фагоцитов
  - (Г) многоядерная структура
  - (Д) при активации рецепторов паратиреоидного гормона (ПТГ) активно разрушает костный матрикс
10. Белок мышечного волокна, участвующий в гидролизе АТФ:
- (А) актин
  - (Б) миозин
  - (В) тропомиозин
  - (Г) тропонин С
  - (Д) титин
11. Причиной мышечной дистрофии Дюшенна являются мутации гена дистрофина. Укажите локализацию этого белка в скелетном мышечном волокне:
- (А) в базальной мембране
  - (Б) под сарколеммой
  - (В) в плазмолемме
  - (Г) в мембране терминальных цистерн
  - (Д) в составе Z-линии



- 1 При воздействии гистамина в гладкомышечных клетках различной локализации происходит всё, КРОМЕ:
- (А) активации  $H_1$ -рецепторов
  - (Б) усиления образования инозитолтрифосфата в ГМК артериол
  - (В) активирования фосфолипазы С в ГМК стенки бронхов
  - (Г) повышения активности  $Ca^{2+}$ -АТФазы в мембране саркоплазматического ретикулума ГМК артериол
  - (Д) увеличения уровня  $Ca^{2+}$  в цитоплазме ГМК стенки бронхов
- 2 В какой структуре миелинового волокна сосредоточены  $Na^+$ -каналы?
- (А) Аксолема в области перехвата *Ранье*
  - (Б) Клеточная мембрана в насечках *Шмидта-Лаитермана*
  - (В) Плазмолемма *шванновской* клетки
  - (Г) Мезаксон
  - (Д) Миелиновая оболочка
- 3 После травматического сдавления нерва имеются все проявления, КРОМЕ:
- (А) распада окончаний нервных волокон
  - (Б) тигролиза
  - (В) разрушения миелина
  - (Г) гибели всех *шванновских* клеток
  - (Д) фагоцитоза фрагментов некротизированного нервного волокна
- 4 Нейросекреторные нейроны гипоталамуса. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) аксоны образуют гипоталамо-гипофизарный тракт
  - (Б) синтезируют и секретируют вазопрессин
  - (В) синтезируют соматостатин и либерины
  - (Г) окситоцин по аксонам поступает в заднюю долю гипофиза
  - (Д) аксональные сигналы локализованы в аденогипофизе
- 5 Активность какого типа эндокринных клеток не регулируется трофным гормоном?
- (А) Пучковой зоны коры надпочечников
  - (Б) Фолликулов щитовидной железы
  - (В) Клубочковой зоны коры надпочечников
  - (Г) Паращитовидной железы
  - (Д) Фолликулов яичника
- 6 Для дифференцировки каких клеток существенно необходимы глюкокортикоиды?
- (А) ХромAFFинных
  - (Б) Хрящевых
  - (В) Фолликулярных яичника
  - (Г) Юкстагломерулярных
  - (Д) *Шванновских*
- 7 Из красного костного мозга происходят все клетки, КРОМЕ:
- (А) тучных
  - (Б) альвеолярных макрофагов
  - (В) дендритных
  - (Г) тромбоцитов
  - (Д) лимфоцитов

19. Клеточные элементы зачатка зуба. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) энамелобласты развиваются из внутреннего эпителия эмалевого органа
  - (Б) одонтобласты участвуют в образовании внеклеточного матрикса
  - (В) энамелобласты секретируют органические вещества дентина
  - (Г) клетки цемента дифференцируются во внутреннем слое зубного мешочка
  - (Д) клетки, расположенные по периферии зубного сосочка, дифференцируются в одонтобласты
20. Периодонт. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) в его образовании участвуют наружные клетки зубного мешочка
  - (Б) находится между цементом и надкостницей
  - (В) соединяет корни соседних зубов
  - (Г) хорошо кровоснабжается и иннервируется
  - (Д) состоит из пучков коллагеновых волокон
21. Стимуляция блуждающего нерва вызывает всё, КРОМЕ:
- (А) секреции норадреналина из варикозных расширений двигательных волокон
  - (Б) усиления работы  $H^+, K^+$ -АТФазы в мембране париетальных клеток
  - (В) усиления перистальтики кишечника
  - (Г) активации секреции гастрина и холецистокинина энтероэндокринными клетками
  - (Д) увеличения секреции инсулина
22. Нефрон. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) эпителий во всех отделах однослойный
  - (Б) открывается в собирательную трубочку
  - (В) во всех отделах присутствует базальная мембрана
  - (Г) канальцы сопровождаются капиллярами первичной сети
  - (Д) каналец возвращается к своему почечному тельцу
23. Мутация гена мембранного белка аквапорина 2 — одна из причин нефрогенной формы несахарного диабета. В каких структурах расположены клетки, содержащие аквапорин 2?
- (А) собирательной трубочки
  - (Б) жёлчного протока
  - (В) исчерченного протока (слонной трубки)
  - (Г) юкстагломерулярного аппарата
  - (Д) желточного стебелька
24. Перемещению оплодотворённой яйцеклетки по маточной трубе способствуют все факторы. КРОМЕ:
- (А) мышечного сокращения
  - (Б) движения ресничек
  - (В) тока жидкости
  - (Г) хемотаксиса
  - (Д) пульсации кровеносных сосудов в стенке трубы
25. В ходе имплантации бластоцисты в эндометрий проникают всё, КРОМЕ:
- (А) жёлтое тело активно продуцирует прогестерон
  - (Б) функциональный слой эндометрия имеет наименьшую толщину
  - (В) децидуальная оболочка начинает формироваться в области имплантации

- (Г) клетки трофобласта пролиферируют и образуют цитотрофобласт  
 (Д) цитотрофобласт выделяет ферменты, растворяющие структуры эндометрия
2. Развитие плаценты. Верно всё, КРОМЕ:  
 (А) цитотрофобласт формируется в предворсинчатый период  
 (Б) плацентация — период образования первичных ворсинок  
 (В) с 3-й недели появляются третичные ворсинки, содержащие кровеносные сосуды  
 (Г) образование ворсинок заканчивается к 50-м суткам беременности  
 (Д) период образования котиледонов заканчивается к концу 3-го месяца беременности
3. Фермент, дефект которого приводит к альбинизму, катализирует реакцию образования пигмента в меланоцитах:  
 (А) коллагеназа  
 (Б) трансаминаза  
 (В)  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая глутаминаза  
 (Г) тирозиназа  
 (Д) АТФаза
4. При синдромах неподвижных ресничек и Картагенера структурная организация аксономы и работа хемомеханического преобразователя нарушены вследствие дефекта:  
 (А) актина  
 (Б) динеина  
 (В) тубулина  
 (Г) кинезина  
 (Д) миозина
5. Дегрануляция тучных клеток наступает после:  
 (А) взаимодействия IgE с плазмолеммой  
 (Б) взаимодействия Ag с IgE, связанными с плазмолеммой  
 (В) взаимодействия Ag с рецептором IgE  
 (Г) проникновения IgE в клетку  
 (Д) проникновения комплекса Ag-IgE в клетку
6. Натрий, калиевая АТФаза. Верно всё, КРОМЕ:  
 (А) обеспечивает энергезависимый трансмембранный перенос ионов  
 (Б) участвует в создании мембранного потенциала  
 (В) регулирует потоки воды, поддерживая постоянный объем клетки  
 (Г) выкачивает  $\text{K}^+$  из клетки в обмен на  $\text{Na}^+$   
 (Д) йодосодержащие гормоны  $\text{T}_3$  и  $\text{T}_4$  активируют ген  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы
7.  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФаза. Верно всё, КРОМЕ:  
 (А) в париетальных клетках участвует в электронейтральном обмене внеклеточного  $\text{K}^+$  на внутриклеточный  $\text{H}^+$   
 (Б) при пернициозной анемии  $\beta$ -СЕ атакуется собственными антителами  
 (В) при акросомной реакции активация фермента увеличивает внутриклеточный pH  
 (Г) в цитозоле мышечных клеток поддерживает концентрацию  $\text{H}^+$  в обмен на  $\text{Na}^+$  из цистерн эндоплазматического ретикулума  
 (Д) выкачивает  $\text{H}^+$  из остеокласта в замкнутое пространство лакуны старой кости

32. При наследственной предрасположенности к инфекциям (синдроме *Шедьяка-Хигаси*) нарушена функция клеток, которые способны вырабатывать  $\gamma$ -интерферон и распознавать антигенные детерминанты опухолевых клеток без участия молекулы МНС класса I. Укажите дефектные клетки:
- (А) дендритные клетки
  - (Б) цитотоксические Т-лимфоциты
  - (В) NK-клетки
  - (Г) клетки *Лангерханса*
  - (Д) фолликулярные отростчатые клетки
33. Коллаген образует якорные волокна, которые скрепляют в коже коллагеновые волокна сосочкового слоя с базальной мембраной. Мутации коллагена этого типа являются причиной отслоения эпидермиса от соединительной ткани при врождённом буллёзном эпидермоллизе. Укажите тип этого коллагена.
- (А) III
  - (Б) I
  - (В) II
  - (Г) VII
  - (Д) IV
34. Дифферон. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) предполагает возможность образования коммитированных клеток из терминально дифференцированных
  - (Б) по мере дифференцировки потенции клеток дифференцироваться в различных направлениях ограничиваются
  - (В) по мере дифференцировки увеличивается специализация клеток
  - (Г) в нормальных условиях переход клеток к менее дифференцированному состоянию невозможен
  - (Д) популяция клеток одного типа
35. Интегрины. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) трансмембранные гликопротеины
  - (Б) дефект молекулы нарушает адгезию лейкоцитов
  - (В) рецепторы макромолекул внеклеточного матрикса
  - (Г) участвуют в образовании тромба
  - (Д) присутствуют во всех мембранных органеллах
36. Желточный мешок. Верно всё, КРОМЕ:
- (А) источник первичных половых клеток
  - (Б) наружная оболочка развивается из эпибласта
  - (В) место формирования кровяных островков на 5-й неделе развития
  - (Г) внутренняя оболочка происходит из гипобласта
  - (Д) связан с первичной кишкой желточным стебельком
37. Фактор NK-клеток, участвующий в лизисе опухолевых клеток:
- (А)  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ -ИНФ)
  - (Б) перфорин
  - (В) лизоцим
  - (Г) трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ )
  - (Д) фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )

**Пояснение.** Каждый из нижеприведённых вопросов содержит четыре варианта ответов, из которых правильными могут быть один или сразу несколько. Выберите:

А — если правильны ответы 1, 2 и 3

Б — если правильны ответы 1 и 3

В — если правильны ответы 2 и 4

Г — если правилен ответ 4

Д — если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

3. Увеличение времени кровотечения, возникающее в результате точечной мутации гена мембранного гликопротеина IIb-IIIa (тромбастения *Глянцманна*), обусловлено нарушением:

- (1) агрегации тромбоцитов
- (2) адгезии тромбоцитов
- (3) связывания тромбоцитов с фибриногеном
- (4) секреции содержимого  $\alpha$ -гранул

4. Тубулин-кинезиновый хемомеханический преобразователь обеспечивает:

- (1) сокращение миеоцитопителлиальных клеток
- (2) подвижность киноцилий волосковых клеток
- (3) подвижность микроворсинок каёмчатых клеток
- (4) транспорт митохондрий по аксону двигательного нейрона

5. Кровеносные сосуды отсутствуют в:

- (1) переходном эпителии
- (2) матриксе хряща ушной раковины
- (3) собственном веществе роговицы
- (4) компактном веществе трубчатой кости

6. Вены с высоким эндотелием обеспечивают выход лимфоцитов из кровяного русла в ткань. В каких органах присутствуют такие вены?

- (1) Подвздошная кишка
- (2) Нёбная миндалина
- (3) Лимфатический узел
- (4) Селезёнка

7. Клетки, синтезирующие андрогены:

- (1) интерстициальные яичка
- (2) внутренней теки
- (3) сетчатой зоны коры надпочечников
- (4) гонадотропные аденогипофиза

8. В каких структурах присутствуют клетки, на апикальной поверхности которых имеются стереоцилии?

- (1) Кортиев орган
- (2) Эпителий протока тела придатка
- (3) Слуховое пятно
- (4) Обонятельный эпителий

9. Клеточный цикл соматических клеток:

- (1) матричный синтез ДНК происходит в S-фазу
- (2) в фазе  $G_1$  протекает синтез РНК и белка
- (3) телофаза — заключительная стадия M-фазы
- (4) в фазе  $G_2$  клетки вступают в терминальную дифференцировку

45. К обновляющимся клеточным популяциям относят:
- (1) кератиноциты
  - (2) эпителий канальцев почки
  - (3) каёмчатые клетки кишечника
  - (4) гепатоциты
46. Какие органы активно участвуют в гемопоэзе у 6-недельного эмбриона?
- (1) Красный костный мозг
  - (2) Желточный мешок
  - (3) Селезёнка
  - (4) Печень
47. Укажите фактор пролиферации предшественников мегакариоцитов:
- (1) тромбоплатин
  - (2) ИЛЗ
  - (3) тромбоспондин
  - (4) тромбопоэтин
48. Выберите утверждения, верные для системы тканей внутренней среды:
- (1) много клеточных типов и межклеточного вещества
  - (2) мезенхимное происхождение клеток
  - (3) содержит обновляющиеся клеточные популяции
  - (4) выраженная способность к миграции у большинства клеточных типов
49. Эпифизарная хрящевая пластинка:
- (1) образована волокнистым хрящом
  - (2) зона покоящегося хряща обращена к метафизу
  - (3) остеобласты дифференцируются из гипертрофированных хондроцитов
  - (4) остеокласты мигрируют в зону кальцификации
50. Сокращение миофибрилл скелетного мышечного волокна оказывается возможным в результате:
- (1) активации рецепторов риаподина в мембране саркоплазматического ретикулума
  - (2) связывания  $Ca^{2+}$  с кальсеквестрином
  - (3) связывания  $Ca^{2+}$  с тропонином С
  - (4) взаимодействия миозина с тропонином Т
51. Концентрация  $Ca^{2+}$  в цитоплазме гладкомышечной клетки увеличивается при активации:
- (1) потенциалозависимых  $Ca^{2+}$ -каналов в плазмолемме
  - (2) потенциалозависимых рецепторов дигидропиридина
  - (3) рецепторов инозитолтрифосфата
  - (4) аденилатциклазы и увеличения уровня цАМФ
52. Факторы, понижающие тонус ГМК сосудов:
- (1) альдостерон
  - (2) VIP
  - (3) ангиотензин II
  - (4) атриопептин

3 В регуляции тонуса ГМК участвуют:

- (1) постганглионарные симпатические нейроны
- (2) клетки пучковой зоны коркового вещества надпочечников
- (3) преганглионарные симпатические нейроны
- (4) хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников

4 Вазоактивный интестинальный пептид (VIP):

- (1) секретируется энтероэндокринными клетками
- (2) связываясь с рецептором, активирует G-белок
- (3) усиливает работу  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса
- (4) вызывает расслабление ГМК сосудов

5  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза выкачивает из клетки  $\text{H}^+$  в обмен на  $\text{K}^+$ . В плазмолемму каких клеток встроен этот белок?

- (1) Глюмерная
- (2) Остеокласт
- (3) Альвеолоцит типа II
- (4) Parietalная

6 Дифференцировочный Ag CD4:

- (1) избирательно связывается с молекулой MHC класса II
- (2) встроен в плазмолемму всех лимфоцитов
- (3) участвует во взаимодействии Т-хелпера с антигенпредставляющей клеткой
- (4) экспрессируется вместе с молекулой CD8

7 Многочисленные кровоизлияния в коже, слизистых оболочках, лёгких, почках, желудочно-кишечном тракте и половых органах обусловлены нарушением адгезивной способности тромбоцитов (синдром *Бернара—Сулье*), возникающим в результате дефекта:

- (1) протромбина
- (2) фибриногена
- (3) гликопротеина IIIb
- (4) гликопротеина Ib тромбоцита

8 Одна из причин язвенной болезни желудка — избыточная выработка в нём соляной кислоты. Какие рецепторы в мембране париетальных клеток следует заблокировать, чтобы понизить секрецию HCl?

- (1) Гистамина  $\text{H}_2$
- (2) Гистамина  $\text{H}_1$
- (3) Гастрина
- (4) Соматостатина

9 Гормоны, усиливающие секрецию панкреатического сока:

- (1) VIP
- (2) холецистокинин
- (3) гастрин
- (4) секретин

10 Глюкокортикоиды стимулируют:

- (1) синтез сурфактанта альвеолоцитами типа II
- (2) катаболизм скелетных мышц
- (3) глюконеогенез в гепатоцитах
- (4) отторжение трансплантированных органов

**61. В каких отделах нефрона реабсорбируются ионы  $\text{Na}^+$ ?**

- (1) Толстая восходящая часть петли *Хенле*
- (2) Собирательная трубочка
- (3) Проксимальный извитой каналец
- (4) Тонкий отдел петли *Хенле*

**62. Альдостерон:**

- (1) тропный гормон — ангиотензин II
- (2) секрецию регулирует вазопрессин
- (3) клетки-мишени расположены в дистальных извитых каналах
- (4) усиливает реабсорбцию  $\text{Na}^+$

**63. Окситоцин:**

- (1) вызывает сокращение ГМК миометрия при родах
- (2) стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток лактирующих молочных желёз
- (3) активирует рецептор, связанный с G-белком
- (4) секретируется в плаценте

**64. Брадикинин:**

- (1) секретируется интерстициальными клетками мозгового вещества почки
- (2) медиатор воспаления из тучных клеток
- (3) участвует в терморегуляции
- (4) бронхо- и вазодилататор

**65. Цитокератин:**

- (1) образует промежуточные филаменты цитоскелета
- (2) маркер при диагностике опухолей
- (3) различные эпителии содержат различные изоформы
- (4) экспрессируется миоэпителиальными клетками

**Пояснение.** Каждому вопросу (левая колонка), обозначенному цифрой, соответствует обозначенный буквой возможный ответ (правая колонка). Для каждого вопроса выберите наиболее подходящий по смыслу ответ. Каждый ответ можно выбрать один раз, более одного раза или вообще не выбирать.

**Вопросы 66–70:**

- |                              |                     |
|------------------------------|---------------------|
| Эмбриональные зачатки...     | развиваются из...   |
| 66. симпатических ганглиев   | (А) эктодермы       |
| 67. печени                   | (Б) мезодермы       |
| 68. хрусталика               | (В) энтодермы       |
| 69. молочных желёз           | (Г) нервного гребня |
| 70. скелетной мышцы туловища | (Д) мезенхимы       |

**Вопросы 71–75:**

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Структуры жаберного аппарата... | образуют...                               |
| 71. I пара глоточных карманов   | (А) небную миндалину                      |
| 72. II пара глоточных карманов  | (Б) нижние паращитовидные железы тимус    |
| 73. III пара глоточных карманов | (В) щитовидную железу                     |
| 74. жаберные дуги               | (Г) наружный слуховой проход              |
| 75. жаберные щели               | (Д) полость среднего уха и слуховую трубу |



## Вопросы 76–80:

Гормон...

76. пролактин  
77. прогестерон

78. лютропин

79. фоллитропин

80. хорионический соматомаммотропин

функция...

- (А) стимулирует рост фолликула  
(Б) инициирует лютеинизацию клеток внутренней теки  
(В) индуцирует дифференцировку секреторных отделов молочной железы  
(Г) вызывает гипертрофию маточных желёз  
(Д) поддерживает лактацию

## Вопросы 81–85:

Вещество...

81. протенназа 3 (миелобластин)  
82. миелопероксидаза  
83. гепарин  
84. главный щелочной белок  
85. серотонин

содержится в гранулах...

- (А) нейтрофила  
(Б) эозинофила  
(В) базофила  
(Г) эритроцита  
(Д) тромбоцита

## Вопросы 86–90:

Белок...

86. рибофорин  
87. сукцинатдегидрогеназа  
88. интегрин  
89. дистрогликан  
90. катепсин

локализуется в...

- (А) гранулярной эндоплазматической сети  
(Б) плазмолемме  
(В) митохондриях  
(Г) лизосомах  
(Д) гладкой эндоплазматической сети

## Вопросы 91–95:

Тип коллагена...

91. I типа  
92. II типа  
93. III типа  
94. IV типа  
95. V типа

доминирует в...

- (А) базальной мембране  
(Б) ретикулиновом волокне  
(В) хрящевой ткани  
(Г) костной ткани  
(Д) кровеносных сосудах

## Вопросы 96–100:

Белок промежуточных филаментов...

96. цитокератин  
97. десмин  
98. виментин  
99. глияльный фибриллярный кислый белок  
100. нейрофиламентного триплета

присутствует в...

- (А) кардиомиоцитах межжелудочковой перегородки  
(Б) нейроэндокринных клетках супраоптического ядра  
(В) астроцитах коры больших полушарий мозга  
(Г) фибробластах сухожилия  
(Д) клетках базального слоя эпидермиса

## Вопросы 101–105:

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| Морфофункциональная характеристика...                            | биологического барьера... |
| 101. поддерживает специфическую гормональную среду               | (А) аэрогематический      |
| 102. имеет щелевые диафрагмы                                     | (Б) фильтрационный        |
| 103. препятствует проникновению Аг из внутренней среды организма | (В) гематоэнцефалический  |
| 104. содержит сурфактант   | (Г) гематотимический      |
| 105. изолирует ткань от временного изменения состава крови       | (Д) гематотестикулярный   |

## Вопросы 106–110:

- |                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| Эпителий...                 | локализуется в...   |
| 106. переходный             | (А) ротовой полости |
| 107. каёмчатый              | (Б) яичнике         |
| 108. реснитчатый            | (В) мочеточнике     |
| 109. однослойный кубический | (Г) жёлчном пузыре  |
| 110. многослойный плоский   | (Д) маточных трубах |

## Вопросы 111–114:

- |   |  |
|---|--|
| При мутации гена...                                     | нарушается структура или функция...                |
| 111. коллагена типа I (синдром Элерса-Данло типа VII-B) | (А) эластических волокон                           |
| 112. коллагена типа III (синдром Элерса-Данло IV типа)  | (Б) базальной мембраны фильтрационного барьера     |
| 113. коллагена типа IV (синдром Олпорта)                | (В) оболочки ГМК, содержащей ретикулиновые волокна |
| 114. фибриллина (синдром Марфана)                       | (Г) дермы и опорно-двигательного аппарата          |

## Вопросы 115–118:

- |  |   |
|--|---|
| При мутации гена...                              | нарушается структура или функция...                       |
| 115. коннексина (болезнь Шарко-Мари-Тута)        | (А) микроворсинок каёмчатых клеток                        |
| 116. дистрофина (болезнь Дюшенна)                | (Б) тромба  |
| 117. виллина (болезнь Лэвидсона)                 | (В) щелевого контакта между <i>капанновскими</i> клетками |
| 118. гликопротеина IIb-IIIa (болезнь Глянцманна) | (Г) сарколеммы  |

## ОТВЕТЫ И ПОЯСНЕНИЯ

## 1 Правильный ответ — Г

В трофобласте развиваются два слоя: внутренний (цитотрофобласт) и наружный (синцитиотрофобласт). Одна субпопуляция клеток цитотрофобласта образует монослой полярно дифференцированных стволовых клеток, которые пролиферируют, а затем формируют синцитиотрофобласт, покрывающий поверхность ворсинок хориона. Другая субпопуляция клеток цитотрофобласта в месте якорных ворсинок прорастает через синцитиотрофобласт и образует многослойную структуру из полярно недифференцированных клеток, способных активно проникать в ткани. Синцитиотрофобласт содержит лакуны с материнской кровью, служит источником плацентарного соматомаммотропина (плацентарный лактоген), хорионического гонадотропина (ХГТ) и эстрогенов. Митозы отсутствуют.

## 2 Правильный ответ — Г

В маточной трубе на сперматозоид действуют факторы женского организма (рН, слизь и др.), поддерживающие способность к миграции и оплодотворению. Этот процесс называют капациацией.

## 3 Правильный ответ — В

Пемфигоидный Аг —  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок из семейства кадгерина, сходный по аминокислотной последовательности к белку десмогленину I одного из типов адгезионных межклеточных контактов — десмосом. Пемфигоидный Аг входит в состав цитоплазматической пластинки полудесмосом, прикрепляющих кератиноциты к базальной мембране, и отсутствует в цитоплазматической пластинке десмосом.

## 4 Правильный ответ — Д

Актин — ключевой компонент актомиозинового биологического мотора — одного из самых распространенных хемомеханических преобразователей. Согласно модели скользящих нитей, сокращение клеток и волокон мышечных тканей осуществляется в результате взаимодействия актина и миозина. В немышечных клетках актин участвует в эндо- и экзоцитозе (например, акросомная реакция), поддержании формы клеток. Подвижность неммышечных клеток (например, макрофагов, лейкоцитов) связана с изменением формы клеточной поверхности вследствие регулируемой полимеризации актина. Актин контролирует консистенцию цитозоля, что имеет значение для образования псевдоподий и перемещения клеток. Поперечно сшитые актиновые микрофиламенты стабилизируют структуру локальных выпячиваний плазматической мембраны (например, в микроворсинках эпителиальных клеток кишки, где пучок параллельных микрофиламентов образует их сердцевину). Движение мерцательных ресничек эпителия маточных труб и бронхов связано с работой тубулин-двигательного хемомеханического преобразователя.

## 5 Правильный ответ — Д

Полоса 3 — многофункциональный мембранный гликопротеин, контролирует транспорт анионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  через фосфолипидный бислой, регулирует внутриклеточный рН, участвует в транспорте глюкозы и воды. Состоит из двух доменов: трансмембранного с  $\text{COOH}$ -конца молекулы (транспорт анио-

нов) и цитоплазматического. Цитоплазматический домен имеет участки связывания с белком цитоскелета спектрином, Нб и несколькими гликолитическими ферментами. Белок полосы 3 совместно с белками примембранного цитоскелета (спектрином, анкирином, актином, белком полосы 4.1) обеспечивает поддержание формы эритроцита в виде двояковогнутого диска. В результате деградации белка полосы 3 образуется метка старых эритроцитов — Ag спариния. Полоса 3 присутствует в эритроцитах, гепатоцитах, кератиноцитах, альвеолах, лимфоцитах, клетках почки, нейронах и фибробластах.

#### 6. Правильный ответ — Г

Дифференцировочный Ag CD8 несут клетки функционального подтипа CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. К этому подтипу относятся Т-супрессоры и цитотоксические Т-лимфоциты. Т-супрессоры регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность Т-хелперов, предотвращают развитие аутоиммунных реакций, защищают организм от нежелательных последствий иммунной реакции, от чрезмерного воспаления и аутоагрессии. Цитотоксические Т-лимфоциты участвуют в реакциях клеточной цитотоксичности (клеточно-опосредованный цитоллиз), уничтожая при помощи перфорина опухолевые, инфицированные вирусом и чужеродные клетки.

#### 7. Правильный ответ — Д

99% всего  $Ca^{2+}$  в организме присутствует в костях в связанной форме. Остальное количество  $Ca^{2+}$  находится во внеклеточном пространстве. Концентрация  $Ca^{2+}$  имеет важное значение для генерации возбуждения в нервной и мышечной тканях, для сокращения мышц, свёртывания крови и других физиологических процессов. Средняя нормальная концентрация  $Ca^{2+}$  в плазме составляет 2,5 ммоль/л. ПТГ опосредованно через остеобласты, имеющие рецепторы ПТГ, активирует остеокласты (не имеют рецепторов ПТГ), что усиливает резорбцию кости и повышает концентрацию  $Ca^{2+}$  в плазме. В почке гормон паращитовидной железы увеличивает реабсорбцию  $Ca^{2+}$ , а также синтез кальцитриола. Увеличение в организме уровня  $1\alpha,25$ -дигидроксиголекальциферола стимулирует поглощение  $Ca^{2+}$  в тонкой кишке за счёт увеличения синтеза  $Ca^{2+}$ -связывающего белка в эпителиальных клетках слизистой оболочки.

#### 8. Правильный ответ — Б

Проколлагеновая пептидаза отщепляет концевые участки молекулы проколлагена во внеклеточном пространстве. Подобное отщепление характерно для коллагенов типов I, II и III и не происходит у коллагена типа IV, чем можно объяснить то, что этот коллаген не образует фибрилл.

#### 9. Правильный ответ — Д

Остеокласты — многоядерные клетки, расположенные в лакунах *Хауши*, развиваются из моноцитов и относятся к системе мононуклеарных фагоцитов. Они активно разрушают остатки хрящевого матрикса в ходе эндохдрального остеогенеза и старую кость. Остеокласт секретирует кислые гидролазы, коллагеназы и другие протеолитические ферменты, расщепляющие органическую часть костного матрикса. Через рецепторы в клеточной мембране остеокластов кальцитонин подавляет активность этих клеток и резорбцию кости. Остеокласты не имеют рецепторов ПТГ. Активация остеокластов при повышении уровня ПТГ опосредуется через клетки других типов (например, остеобластов).

**10. Правильный ответ — Б**

Глобулярная головка (S1 фрагмент) миозина обладает АТФазной активностью и участвует в гидролизе АТФ.

**11. Правильный ответ — Б**

Дистрофин — ассоциированный с внутренней поверхностью мембраны бета-дизахромогликаном дистрофин-дизахромогликанового комплекса. Ген локализуется в X-хромосоме. Дефект гена дистрофина — причина псевдогипертрофической мышечной дистрофии. Введение в дефектные по гену дистрофина мышцы нормальные по этому признаку  $C_6$  миобласты — один из подходов коррекции содержания дистрофина в мышечных волокнах.

**12. Правильный ответ — Б**

ГМК одной локализации при действии на них гистамина сокращаются, а другой локализации — расслабляются. Гистамин, действуя на ГМК артериол через  $H_1$ -рецепторы, вызывает их расслабление. При этом активируется аденилатциклаза, что увеличивает образование цАМФ. цАМФ усиливает работу кальциевого насоса, вследствие чего снижается концентрация  $Ca^{2+}$  в цитозоле, и происходит расслабление ГМК. В ГМК бронхов гистамин, действуя через  $H_1$ -рецептор, активирует фосфолипазу C, что способствует образованию инозитолтрифосфата, стимулирующего выход  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума в цитозоль и последующему сокращению ГМК.

**13. Правильный ответ — А**

Аксолемма в перехватах *Ранвье* — центр электрической активности нервного волокна, т.к. в этом месте сосредоточены потенциалозависимые  $Na^+$ -каналы, блокируемые местными анестетиками типа новокаина или лидокаина. Преимущественную локализацию  $Na^+$ -каналов в перехватах *Ранвье* контролирует специфический для нервной ткани белок цитоскелета — анкирин G.

**14. Правильный ответ — Г**

При повреждении нерва происходит дегенерация нервных волокон на небольшом протяжении центрального и на всём протяжении периферического отрезка. В дальнейшем развиваются глубокие дегенеративные изменения в периферическом отрезке (*уоллеровская дегенерация*), которые проявляются в разрушении осевых цилиндров, их фрагментации, распаде миелина. Фрагменты осевых цилиндров и миелина фагоцитируются макрофагами и частично *макнновскими* клетками, остающимися на своих местах в виде *блонгеровских* тел. Эти структуры направляют рост регенерирующих нервных волокон, сохраняющих связь с перикарионами нейронов.

**15. Правильный ответ — Д**

Аксоны нейросекреторных нейронов гипоталамуса образуют гипоталамо-гипофизарный тракт. Синтезируемые в нейросекреторных нейронах гипоталамуса вазопрессин и окситоцин по аксонам транспортируются в заднюю долю гипофиза и через аксовазальные синапсы поступают в кровь. Либерины и соматостатин, также синтезируемые в нейросекреторных нейронах, транспортируются по аксонам этих нейронов в срединное возвышение, где секретуются из концевых расширений аксонов и поступают в первичную капиллярную сеть. Кровь из первичной капиллярной сети собирается в порталные вены, идущие к пере-

дней доле гипофиза и образующие в ней вторичную капиллярную сеть, откуда рилизинг-гормоны диффундируют к своим клеткам-мишеням.

**16. Правильный ответ — Г**

Активность эндокринных клеток парашитовидной железы не регулируется трофным гормоном. Секрцию паратиреоидного гормона непосредственно регулирует содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в крови. При этом  $\text{Ca}^{2+}$  взаимодействует со специальной белковой молекулой в плазмолемме эндокринной клетки —  $\text{Ca}^{2+}$ -сенсором, который через G-белок активирует в клетке фосфолипазу C и подавляет секрецию паратиреоидного гормона. Мутация гена, кодирующего синтез  $\text{Ca}^{2+}$ -сенсора, служит причиной семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

**17. Правильный ответ — А**

Глюкокортикоиды необходимы для дифференцировки хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников. Кровоток надпочечника организован таким образом, что кровь со стероидными гормонами из коры поступает в мозговую часть, где глюкокортикоиды стимулируют дифференцировку хромоаффинных клеток, синтез и секрецию ими катехоламинов.

**18. Правильный ответ — Д**

Макрофаги, в т.ч. альвеолярные, клетки *Хофбауэра*, клетки *Лангерханса* эпителия, клетки *фон Купффера* печени относят к системе мононуклеарных фагоцитов. Клетки этой системы происходят из костного мозга; образуются из моноцитов, способны к фагоцитозу, процессированию и представлению Ag при иммунном ответе. Тучные клетки, дендритные клетки и тромбоциты также происходят из красного костного мозга.

**19. Правильный ответ — В**

Энамелобласты (амелобласты) — образующие эмаль призматические клетки — развиваются из внутреннего эпителия эмалевого органа. Из мезенхимного зубного сосочка формируется пульпа зуба. Клетки, расположенные по периферии зубного сосочка, дифференцируются в одонтобласты. Они вырабатывают органические вещества, входящие в состав дентина. Окружающая закладку зуба уплотнённая ткань мезенхимного происхождения образует зубной мешочек. Его внутренние клетки дифференцируются в цементобласты и далее — в цементоциты (клеточные элементы цемента).

**20. Правильный ответ — В**

Наружные клетки зубного мешочка формируют соединительную ткань периодаонта, состоящего из мощных коллагеновых волокон, объединённых в пучки. Периодонт фиксирует зуб в альвеолярной лунке, располагаясь между цементом и костью. Хорошо кровоснабжается, имеет богатую чувствительную иннервацию, представленную преимущественно свободными нервными окончаниями. Это болевые рецепторы и механорецепторы, регистрирующие направление и величину механической нагрузки, прикладываемой к коронке зуба.

**21. Правильный ответ — А**

При стимуляции блуждающего нерва из терминалей эфферентных волокон секретруется ацетилхолин. Паристальная клетка активируется ацетилхолином через m-холинорецептор. Ацетилхолин стимулирует все виды секреции в

желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, а также моторику желудка и перистальтику кишечника. Стимуляция блуждающего нерва усиливает секрецию гастрина и холецистокинина энтероэндокринными клетками и инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса.

**2. Правильный ответ — Г**

Все отделы нефрона (капсула клубочка, проксимальный и дистальный канальцы, восходящая и нисходящая части петли) построены из однослойного эпителия, расположенного на базальной мембране. Дистальный каналец возращается к почечному тельцу своего же нефрона и далее впадает в собирательную трубочку. Первичная капиллярная сеть (капиллярный клубочек) находится в составе почечного тельца, здесь фильтруется кровь, и образуется первичная моча. Вторичная капиллярная сеть оплетает каналцы нефронов и содержит кровь, в которую происходит реабсорбция.

**3. Правильный ответ — А**

Аквапорины — интегральные мембранные белки, образующие водный канал. Канал, образованный аквапорином-2, присутствует в клетках собирательной трубочки. Вазопрессин, взаимодействуя с аквапорином-2, регулирует транспорт воды через эпителий собирательных трубочек. Мутация гена аквапоринов-2 — одна из причин нефрогенной формы несахарного диабета.

**4. Правильный ответ — Г**

Перемещение ооцитодорвённой яйцеклетки по маточной трубе способствуют сокращения ГМК мышечной оболочки, бисия ресничек мерцательных клеток слизистой оболочки, ток жидкости в просвете маточной трубы и пульсация кровеносных сосудов в стенке трубы.

**5. Правильный ответ — Б**

Прикрепление и последующее погружение бластоцисты в эндометрий происходит на 20–21-й день нормального менструального цикла. В секреторную фазу менструального цикла функциональный слой эндометрия имеет наибольшую толщину, будучи подготовленным к имплантации гормонами жёлтого тела (прогестерон и эстрогены).

**6. Правильный ответ — Б**

Плацентация — период образования третичных ворсинок, содержащих кровеносные сосуды. Эти ворсинки появляются с 3-й недели.

**7. Правильный ответ — Г**

Тирозиназа катализирует превращение тирозина в ДОФА. ДОФА в ходе последующих химических реакций превращается в меланин. Недостаточность тирозиназы или её блокирование в меланоцитах приводит к развитию разных форм альбинизма.

**8. Правильный ответ — Б**

Синдром *неподвижных ресничек* — наследуемая патология в виде рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и лёгких, пониженной фертильности у женщин (нарушена функция реснитчатых клеток), стерильности у мужчин (сперматозонды обездвижены); развивается из-за отсутствия в аксоме одной или обеих длинных ресничек; при сочетании с *situs viscerum inversus* называют синдромом *Картагенера*.

**29. Правильный ответ — Б**

Тучная клетка участвует в воспалительных и аллергических реакциях. Её активация и дегрануляция опосредована IgE. Тучная клетка имеет рецепторы к Fc-фрагментам IgE. IgE присоединяются к тучной клетке (формируется комплекс «IgE — тучная клетка»). При повторном попадании Ag (аллергена) перекрёстно связывает две и более молекул IgE на поверхности тучной клетки, что приводит к её дегрануляции — быстрому экзоцитозу содержимого гранул.

**30. Правильный ответ — Г**

Энергозависимый трансмембранный перенос ионов против электрохимического градиента реализуется при участии АТФаз.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза регулирует потоки воды, поддерживая постоянный объём клетки; обеспечивает  $\text{Na}^+$ -связанный транспорт множества органических и неорганических молекул, участвует в создании мембранного потенциала и генерации потенциалов действия нервных и мышечных элементов. Йодсодержащие гормоны  $\text{T}_3$  и  $\text{T}_4$  активируют ген, кодирующий  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазу. Насос выкачивает  $\text{Na}^+$  из клетки в обмен на  $\text{K}^+$  (трансмембранный градиент  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ). Участки связывания  $\text{Na}^+$  расположены на цитоплазматической поверхности  $\alpha$ -СЕ, а  $\text{K}^+$  — на наружной её поверхности.

**31. Правильный ответ — Г**

Апикальная клеточная мембрана париетальной клетки, обращённая в выводящий проток железы, содержит  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФазу. При помощи этого фермента париетальные клетки желез слизистой оболочки желудка участвуют в образовании соляной кислоты (электронейтральный обмен внеклеточного  $\text{K}^+$  и внутриклеточный  $\text{H}^+$ ).  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФаза — гетеродимер (высокомолекулярная  $\alpha$ -СЕ  $\rightarrow$  меньшей мол. массы и слабо гликозилированная  $\beta$ -СЕ).  $\beta$ -СЕ — главный Ag, к которому при некоторых заболеваниях (например, пернициозная анемия, атрофический гастрит) в крови циркулируют АГ. Взаимодействие АГ с цитолеммой сперматозоида приводит к массивному транспорту в головку сперматозоида  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$  в обмен на  $\text{H}^+$ . Увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  активирует  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую фосфолигазу, в результате изменяется уровень вторых посредников — циклических нуклеотидов. Вследствие этого активируется протонная АТФаза, что приводит к увеличению внутриклеточного pH. Увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле и повышение pH в головке сперматозоида запускают акросомную реакцию.  $\text{H}^+$  при помощи  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФазы активно выкачивается из остеокласта, что приводит к образованию замкнутого пространства лакуны.

**32. Правильный ответ — В**

Дефект НК-клеток — причина хронических инфекций. Функция клеток нарушена при наследственной предрасположенности к инфекциям (синдром Шедьяка-Хигаси). НК-клетки участвуют в АТ-зависимом клеточно-опосредованном цитолизе и вырабатывают  $\gamma$ -интерферон. Антигенные детерминанты опухолевых клеток распознаются НК-клетками без участия молекул МНС класса I.

**33. Правильный ответ — Г**

Причина врождённого дистрофического буллёзного эпидермолиза, при котором эпидермис вместе с базальной мембраной отделяется от сосочкового слоя



юлок, — мутации гена коллагена VII типа, главного компонента якорных волокон, связывающих коллагеновые волокна сосочкового слоя с базальной мембраной.

**4. Правильный ответ — А**

Дифферон (гистогенетический ряд) — совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки. Популяция клеток одного типа может быть рассмотрена как дифферон. В диффероне последовательно выделяют стволовые клетки, клетки-предшественницы (коммитированные клетки) и зрелые клетки, достигшие состояния окончательной (терминальной) дифференцировки. По мере дифференцировки происходит ограничение проспективных потенциалов клеток дифференцироваться в различных направлениях. В диффероне уровень специализации клеток нарастает. В нормальных условиях переход от более дифференцированного состояния к менее дифференцированному невозможен, т.е. соблюдается принцип необратимости дифференцировки. Это свойство дифферона часто нарушается при новообразованиях (неоплазиях) — патологических состояниях с нарушением контроля размножения клеток и способности к построению тканевых и органных многоклеточных структур.

**5. Правильный ответ — Д**

Интегрины — трансмембранные гликопротеины. Участвуют в качестве рецепторов в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс, а также в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов и пролиферацию. Нарушения адгезии лейкоцитов наблюдаются при дефекте структуры  $\beta_2$ -СЕ интегрин. Гликопротеин Пв-IIIa (GP Пв-IIIa) — рецептор из семейства интегринов, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов.

**6. Правильный ответ — В**

Внутренний слой желточного мешка образован внезародышевой энтодермой (производное гипобласта), а наружный — внезародышевой мезодермой (производное эпибласта). Внезародышевая мезодерма служит местом эмбрионального гемопоэза. Здесь в течение 3-й недели в ходе метабластической (первичной) стадии гемопоэза формируются скопления мезенхимных клеток — кровяные островки, в которых из стволовых кроветворных клеток дифференцируются клетки крови. На 5–6-й неделе развития кроветворение начинается в печени. Внезародышевая энтодерма желточного мешка — источник первичных половых клеток; они мигрируют в зачатки гонад, где дифференцируются в гаметы. Желточный стебелёк соединяет желточный мешок с первичной кишкой.

**7. Правильный ответ — Б**

$CD8^+$  Т-лимфоциты и NK-клетки содержат специальные цитолитические гранулы с белком перфорином, при помощи которого убивают клетки-мишени (трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки). Многофункциональный цитокин фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), секретируемый макрофагами, имеет выраженный цитостатический и цитотоксический эффекты по отношению к злокачественным клеткам, стимулирует иммунную систему; мощный иммуномодулятор и воспалительный агент, провоцирующий развитие ревматоидного артрита, болезни Крона, множественного остроза, эндотоксического шока, кахексии при раке и ВИЧ-инфекции. Лизо-

цим — фермент, разрушающий клеточные стенки у некоторых бактерий. Секретируется нейтрофилами, макрофагами, клетками *Панета*, секреторными клетками слюнной железы (входит в состав слюны), альвеолярными клетками молочной железы (входит в состав молока). Трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) — цитокин, стимулирующий пролиферацию эпителиальных клеток; продуцируется клетками нормальных тканей в эмбриогенезе и некоторыми клетками во взрослом организме.  $\gamma$ -Интерферон вырабатывается NK-клетками и активированными Ag или митогенами T-лимфоцитами преимущественно при воспалительных, аутоиммунных состояниях; индуцирует экспрессию гликопротеинов классов I и II главного комплекса гистосовместимости, обладает противовирусным эффектом, модулирует синтез Ig и цитокинов, усиливает антибактериальную и противоопухолевую активность макрофагов, стимулирует дифференцировку миелоидных ростков.

### 38. Правильный ответ — А

Тромбастения *Гланциманна* — геморрагический диатез, проявляющийся нормальным или увеличенным временем кровотечения. Заболевание развивается при точечной мутации гена мембранного гликопротеина IIb-IIIa (GP IIb-IIIa). GP IIb-IIIa — рецептор фибриногена, фибронектина, тромбоспондина, витронектина, фактора *фон Виллебранда*; способствует агрегации и адгезии тромбоцитов.

### 39. Правильный ответ — Г

В сокращении миоэпителиальных клеток и подвижности микроворсинок участвует актомиозиновый хемомеханический преобразователь. За подвижность киноцилий волосковых клеток отвечает тубулин-динеиновый преобразователь. Тубулин-кинезиновый преобразователь обеспечивает внутриклеточный транспорт органелл и перемещение хромосом вдоль микротрубочек в ходе клеточного деления. Перемещение органелл вдоль микротрубочек с участием кинезинов осуществляется в направлении (+)-конца микротрубочек.

### 40. Правильный ответ — А

Питание эпителия, транспорт газов, выведение продуктов метаболизма осуществляются путём диффузии веществ через базальную мембрану между эпителием и подлежащими кровеносными сосудами; кровеносные сосуды прорастают в эпителиальную опухолевую ткань. Хрящ, как и эпителиальная ткань, не содержит кровеносных сосудов. Хрящевой матрике содержит до 75% воды, что позволяет веществам из сосудов надхрящницы диффузировать в матрикс и осуществлять питание хондроцитов. Роговица — прозрачная оболочка передней стенки глаза, не содержащая кровеносных сосудов. В компактном веществе трубчатой кости присутствуют каналы остеонов, заполненные рыхлой волокнистой соединительной тканью с кровеносными сосудами и нервными волокнами.

### 41. Правильный ответ — А

Венулы в паракортикальной зоне лимфатических узлов, миндалин, пейеровой бляшки подвздошной кишки и других органов, содержащих скопления лимфоцитов, имеют высокий эндотелий, экспрессирующий на своей поверхности т.н. сосудистый адрессин, узнаваемый молекулой CD44 циркулирующих в крови лимфоцитов. В этих областях лимфоциты фиксируются к эндотелию и выходят из кровотока (хоминг).

щом — фермент, разрушающий клеточные стенки у некоторых бактерий. Секретируется нейтрофилами, макрофагами, клетками *Панета*, секреторными клетками слюнной железы (входит в состав слюны), альвеолярными клетками молочной железы (входит в состав молока). Трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) — цитокин, стимулирующий пролиферацию эпителиальных клеток; продуцируется клетками нормальных тканей в эмбриогенезе и некоторыми клетками во взрослом организме.  $\gamma$ -Интерферон вырабатывается NK-клетками и активированными Ag или митогенами T-лимфоцитами преимущественно при воспалительных, аутоиммунных состояниях; индуцирует экспрессию гликопротеинов классов I и II главного комплекса гистосовместимости, обладает противовирусным эффектом, модулирует синтез Ig и цитокинов, усиливает антибактериальную и противоопухолевую активность макрофагов, стимулирует дифференцировку миелоидных ростков.

#### 38. Правильный ответ — А

Тромбастения *Глянцманна* — геморрагический диатез, проявляющийся нормальным или увеличенным временем кровотечения. Заболевание развивается при точечной мутации гена мембранного гликопротеина IIb-IIIa (GP IIb-IIIa). GP IIb-IIIa — рецептор фибриногена, фибронектина, тромбоспондина, витронектина, фактора *фон Виллебранда*; способствует агрегации и адгезии тромбоцитов.

#### 39. Правильный ответ — Г

В сокращении миоэпителиальных клеток и подвижности микроворсинки участвует актомиозиновый хемомеханический преобразователь. За подвижность киноцилий волосковых клеток отвечает тубулин-динеиновый преобразователь. Тубулин-кинезиновый преобразователь обеспечивает внутриклеточный транспорт органелл и перемещение хромосом вдоль микротрубочек в ходе клеточного деления. Перемещение органелл вдоль микротрубочек с участием кинезинов осуществляется в направлении (+)-конца микротрубочек.

#### 40. Правильный ответ — А

Питание эпителия, транспорт газов, выведение продуктов метаболизма осуществляются путём диффузии вещества через базальную мембрану между эпителием и подлежащими кровеносными сосудами; кровеносные сосуды прорастают в эпителиальную опухолевую ткань. Хрящ, как и эпителиальная ткань, не содержит кровеносных сосудов. Хрящевой матрикс содержит до 75% воды, что позволяет веществам из сосудов надхрящницы диффундировать в матрикс и осуществлять питание хондроцитов. Роговица — прозрачная оболочка передней стенки глаза, не содержащая кровеносных сосудов. В компактном веществе трубчатой кости присутствуют каналы остеонов, заполненные рыхлой волокнистой соединительной тканью с кровеносными сосудами и нервными волокнами.

#### 41. Правильный ответ — А

Венулы в паракортикальной зоне лимфатических узлов, миндалин, пейеровой бляшки подвздошной кишки и других органов, содержащих скопления лимфоцитов, имеют высокий эндотелий, экспрессирующий на своей поверхности т.н. сосудистый адрессин, узнаваемый молекулой CD44 циркулирующих в крови лимфоцитов. В этих областях лимфоциты фиксируются к эндотелию и выходят из кровотока (хоминг).

**2. Правильный ответ — А**

Андрогены в мужском организме вырабатываются интерстициальными клетками яичка и клетками сетчатой зоны коры надпочечников. В женском организме источник андрогенов — клетки внутренней теки и также клетки сетчатой зоны коры надпочечников.

**3. Правильный ответ — А**

Волосковые клетки кортиева органа содержат 30–60 неподвижных микроворсинок — стереоцилий, проходящих через кутикулу в апикальной части. Стереоцилии расположены полукругом, открытым в сторону наружных структур кортиева органа. Волосковые клетки слуховых пятен в апикальной части содержат 40–110 неподвижных волосков (стереоцилии) и одну ресничку (киноцилия), расположенную на периферии пучка стереоцилий. Самые длинные стереоцилии находятся вблизи киноцилии, а длина остальных уменьшается по мере удаления от киноцилии. Цилиндрические клетки протока тела придатка снабжены стереоцилиями, склеенными в виде конуса (*пламенный эпителий*). Обонятельные клетки имеют короткий периферический отросток (дендрит), заканчивающийся на поверхности обонятельного эпителия сферическим утолщением — обонятельной булавой. В ней присутствуют базальные тельца для входящих от вершины булавки нескольких обонятельных волосков, имеющих строение типичных ресничек.

**4. Правильный ответ: А**

Клеточный цикл состоит из митоза (М-фаза) и интерфазы. В интерфазе последовательно различают фазы  $G_1$ , S и  $G_2$ . Клетки могут выйти из цикла и находиться в фазе  $G_0$ . Они более не делятся, начинают дифференцироваться, достигая состояния терминальной (окончательной) дифференцировки (например, нейроны).

**45. Правильный ответ — Б**

Обновляющаяся клеточная популяция характеризуется множественными митозами и быстрой гибелью клеток. При этом количество вновь образованных клеток слегка превышает клеточные потери (например, эпителий кожи, кишечника). Эпителий канальцев почки, гепатоциты относятся к растущей популяции; клетки делятся в период активного роста ткани, органа, после чего митотическая активность клеток постепенно затухает.

**46. Правильный ответ — В**

Эмбриональный гемопоэз начинается с конца второй — начала третьей недели в желточном мешке. Гемопоэз в желточном мешке продолжается до 12-й недели. С 5-й недели эмбриогенеза центром кроветворения становится печень. Кроветворение в красном костном мозге и селезенке начинается с четвертого месяца. Таким образом, у 6-недельного эмбриона гемопоэз протекает преимущественно в желточном мешке и печени.

**47. Правильный ответ — В**

Тромбопоэтин синтезируется преимущественно в печени и служит фактором пролиферации предшественников мегакариоцитов, их созревания и увеличения числа тромбоцитов. ИЛЗ вырабатывается Т-лимфоцитами и клетками стромы красного костного мозга. ИЛЗ поддерживает размножение практически всех классов ранних клеток-предшественниц. Тромбопластин и

тромбоспондин выделяются из  $\alpha$ -гранул активированных тромбоцитов. Тканевый фактор (тромбопластин) запускает внешний механизм свертывания взаимодействием с фактором VII (образуется фактор VIIa). Тромбоспондин связывается с GP IIb (CD36), гепарином, фибриногеном, фибронектином, сульфатированными гликолипидами и протеогликанами, коллагеном V типа, ламинином, плазминогеном, способствуя адгезии и агрегации тромбоцитов.

#### 48. Правильный ответ — Д

Для тканей внутренней среды характерны следующие общие свойства: все они имеют мезенхимное происхождение, состоят из многочисленных клеточных типов, значительный объем ткани занимает внеклеточный матрикс; клетки входят в состав обновляющихся клеточных популяций, многие из них способны к миграции.

#### 49. Правильный ответ — Г

Эпифизарная хрящевая пластинка последовательно от эпифиза к метафизу содержит следующие зоны: покоящегося хряща (резервная зона), размножения, гипертрофии клеток и созревания хряща, кальцификации хряща и зоны окостенения. В зоне гипертрофии клеток и созревания хряща расположены крупные вакуолизованные хондроциты, прекратившие митозы. В зоне кальцификации хряща происходят минерализация хрящевого матрикса и гибель хондроцитов. В формирующиеся полости обызвествленного хрящевого матрикса со стороны диафиза прорастают кровеносные сосуды с сопровождающими их остеогенными клетками, дифференцирующимися в остеообласты. Тут же появляются остеокласты, разрушающие кальцинированный хрящ. В зоне окостенения на месте обызвествленного хряща формируется костная ткань.

#### 50. Правильный ответ — Б

При активации рецепторов риадоина в мембране саркоплазматического ретикулума открываются  $Ca^{2+}$ -каналы, и  $Ca^{2+}$  из депо выходит в саркоплазму. Затем  $Ca^{2+}$  связывается с TnC в тонких нитях, что вызывает изменение конформации тропомиозина с последующим разблокированием миозинсвязывающих центров молекулы актина. Это даёт возможность головкам миозина взаимодействовать с актином и создавать тянущее усилие, при котором тонкие нити скользят между толстыми.  $Ca^{2+}$ -связывающий белок кальсеквестрин присоединяет  $Ca^{2+}$  в цистернах саркоплазматического ретикулума.

#### 51. Правильный ответ — Б

Возбуждение ГМК сопровождается изменением мембранного потенциала, активацией потенциалозависимых  $Ca^{2+}$ -каналов в плазмолемме и поступлением  $Ca^{2+}$  в клетку. Другая система регуляции внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  связана с саркоплазматической сетью и регулируется вторыми посредниками. Инозитолтрифосфат стимулирует освобождение  $Ca^{2+}$  из цистерн саркоплазматической сети ГМК. цАМФ активирует  $Ca^{2+}$ -АТФазу, закачивающую  $Ca^{2+}$  в цистерны саркоплазматического ретикулума, депо  $Ca^{2+}$ . Потенциалозависимые рецепторы дигидропиридина встроены в мембрану Т-трубочек скелетных мышечных волокон.

#### 52. Правильный ответ — В

Атриопептин и VIP оказывают расслабляющее действие на ГМК сосудов. Активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» повышает АД. Конеч-

ным звеном здесь служит увеличение тонуса ГМК сосудистой стенки под влиянием ангиотензина II, образующегося из ангиотензина I в эндотелии капилляров лёгких. Ангиотензин II увеличивает активность синтезирующих альдостерон клеток клубочковой зоны коры надпочечников, что влияет на ионный гомеостаз и также способствует повышению тонуса ГМК сосудистой стенки.

**53. Правильный ответ — Д**

Симпатические волокна постганглионарных симпатических нейронов обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, скелетных мышц, почек и ушной области. Сосудосуживающий эффект реализуется при помощи норадреналина — агониста  $\alpha$ -адренорецепторов. Адреналин из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников — агонист  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Если сосуд имеет ГМК с преобладанием  $\alpha$ -адренорецепторов, то адреналин вызывает сужение просвета таких сосудов. Секретция гормонов из хромаффинных клеток происходит в результате стимулирующего влияния со стороны преганглионарных симпатических волокон. Кроме того, венозный дренаж коры надпочечника происходит через синусонды мозговой части. Это обстоятельство объясняет вовлечение органа в развитие стрессовых ситуаций (адаптационный синдром по Селье), т.к. глюкокортикоиды коры стимулируют секрецию адреналина из хромаффинных клеток.

**54. Правильный ответ — Д**

Вазодилататор VIP (вазоактивный интестинальный пептид) секретируют энтерокриночные  $D_1$ -клетки крипт тонкой кишки. VIP связывается с рецептором в клеточной мембране ГМК сосудистой стенки и активирует G-белок. Это приводит к увеличению активности аденилатциклазы и образования цАМФ. цАМФ усиливает работу кальциевого насоса, закачивающего  $Ca^{2+}$  внутрь цистерн эндоплазматического ретикулума. В цитозоле снижается концентрация  $Ca^{2+}$ , и ГМК расслабляются.

**55. Правильный ответ — В**

$H^+$ ,  $K^+$ -АТФаза, выкачивающая  $H^+$  из клетки в обмен на  $K^+$ , встроена в плазмолемму остеокласта и париетальной клетки. Через мембрану многочисленных цитоплазматических выростов гофрированной каёмки остеокласта проходит большое количество ионов  $H^+$ , что создаёт и поддерживает в замкнутом пространстве лакуны кислую среду, оптимальную для растворения солей кальция костного матрикса и активной резорбции костной ткани.  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФаза встроена в плазмолемму обращённой в просвет желудка части париетальной клетки, вырабатывающей соляную кислоту.

**56. Правильный ответ — Б**

$CD4^+$  Т-лимфоциты — один из функциональных подтипов дифференцированных лимфоцитов — Т-хелперов. В ходе иммунного ответа молекула  $CD4$  Т-хелпера взаимодействует с молекулой МНС класса II в комплексе с Ag в мембране антигенпредставляющей клетки или В-лимфоцита.  $CD4^+$  лимфоциты поддерживают пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию ими Ig, стимулируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, поддерживают пролиферацию и дифференцировку супрессорных Т-лимфоцитов.  $CD8^+$  лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты и Т-супрессоры) участвуют в реакциях клеточной цитотоксичности и ингибируют активность других клеток иммунной системы.



## 57. Правильный ответ — Г

В адгезии тромбоцитов участвуют коллаген, мембранный гликопротеин Ib, фактор фон Виллебранда,  $Ca^{2+}$ , тромбоспондин и другие факторы. Коллаген базальной мембраны эндотелия и подэндотелиальной соединительной ткани служит субстратом для адгезии тромбоцитов и стимулирует их последующую агрегацию. Тромбоспондин  $\alpha$ -гранул тромбоцита связывает гликопротеин Ib плазмолеммы с внеклеточными компонентами — гепарином, фибриногеном, фибронектином, сульфатированными гликолипидами и протеогликанами, коллагеном. Гликопротеин Ib тромбоцита взаимодействует с фактором фон Виллебранда — комплексом белков, содержащихся в основном в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, частично в эндотелии и его базальной мембране. Дефект Ib приводит к нарушению связывания тромбоцитов с фактором фон Виллебранда. В результате адгезионная способность тромбоцитов резко снижается, что проявляется в виде многочисленных кровоизлияний в кожу, слизистые оболочки, лёгкие, почки, ЖКТ, половые органы (синдром Бернара-Сулье).

## 58. Правильный ответ — Б

Париетальная клетка начинает усиленно выкачивать  $H^+$  в обмен на  $K^+$  при активации холинорецепторов, рецепторов гастрина и  $H_2$ -рецепторов гистамина. Гистамин — мощный стимулятор секреции соляной кислоты в желудке. Через  $H_1$ -рецепторы гистамин действует на ГМК стенки бронхов и сосудов.

## 59. Правильный ответ — В

Секрецию сока поджелудочной железы стимулируют ацетилхолин, холецистокинин, секретин; подавляют панкреатический полипептид, соматостатин.

## 60. Правильный ответ — А

Глюкокортикоиды синтезируются клетками пучковой зоны коры надпочечников. Гормоны усиливают синтез белков сурфактанта SP-A, SP-B и SP-C альвеолоцитами типа II в лёгких плода. Глюкокортикоиды стимулируют образование глюкозы в печени путём увеличения скорости глюконеогенеза (синтез ключевых ферментов) и стимуляции освобождения аминокислот, субстратов глюконеогенеза, из мышц (катаболический эффект). В высоких дозах глюкокортикоиды выступают как иммунодепрессанты (применяют для предупреждения отторжения трансплантированных органов).

## 61. Правильный ответ — Б

$Na^+$  реабсорбируется путём активного транспорта в проксимальных и дистальных канальцах нефрона. Поступивший из просвета канальца в клетку  $Na^+$  при помощи  $Na^+, K^+$ -АТФазы активно транспортируется в латеральное межклеточное пространство, далее — в перитубулярное, а затем — в расположенный рядом с канальцем капилляр.

## 62. Правильный ответ — Д

Стероидный гормон альдостерон синтезируется в клетках клубочковой зоны коры надпочечников. Ангиотензин II и в меньшей степени АКГГ стимулируют выработку альдостерона. Атриопептин подавляет синтез и секрецию ренина и образование ангиотензина II. Мишени альдостерона — клетки дистальных извитых канальцев. Альдостерон усиливает реабсорбцию из их просвета ионов  $Na^+$ , что снижает диурез и способствует увеличению АД.

**63. Правильный ответ — А**

Окситоцин синтезируется в нейросекреторных нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса и поступает в заднюю долю гипофиза. Ген *OXT* кодирует трансмембранный гликопротеин — рецептор окситалина, связанный с G-белком. Гормон вызывает сокращение ГМК миометрия в родах, сокращение миоэпителиальных клеток лактирующих молочных желёз, способствуя продвижению молока в выводные протоки.

**64. Правильный ответ — Д**

Брадикинин секретируется интерстициальными клетками мозгового вещества почки, расширяет сосуды почки; секретируется тучными клетками, являясь одним из медиаторов анафилаксии; выделяется активно функционирующими потовыми железами, вызывая вазодилатацию в коже и участвуя в терморегуляции; сильный бронхо- и вазодилататор, вызывающий отёк лёгких.

**65. Правильный ответ — Д**

Промежуточные филаменты эпителиальных клеток состоят из цитокератинов. Известно более 20 форм цитокератина, различные эпителии экспрессируют различные его формы. Иммуногистохимическое выявление цитокератина позволяет определить принадлежность исследуемого материала к тому или иному типу эпителиев, что имеет важное значение в диагностике опухолей. Проявляющие свойства эпителиальных и мышечных клеток миоэпителиальные клетки также экспрессируют цитокератины (5, 14 и 17).

**66–70. Правильные ответы — 66 — Г, 67 — В, 68 — А, 69 — А, 70 — Б**

Источником развития симпатических ганглиев является нервный туберкул, лени — энтодерма, скелетной мускулатуры туловища — сомиты дорсальной мезодермы, хрусталика и молочных желёз — эктодерма (см. рис. 3–12).

**71–75. Правильные ответы — 71 — Д, 72 — А, 73 — Б, 74 — В, 75 — Г**

Из материала первой пары глоточных карманов образуются полость среднего уха и слуховая труба, II пары — небная миндалина, III пары — нижние паразитовидные железы и тимус. Из самой крупной первой жаберной дуги происходит зачаток щитовидной железы. Из первой жаберной щели формируется наружный слуховой проход (см. рис. 12–5, 12–6).

**76–80. Правильные ответы — 76 — Д, 77 — Г, 78 — Б, 79 — А, 80 — В**

Мишени фоллитропина — фолликулярные клетки, ФСГ стимулирует пролиферацию фолликулярных клеток и рост фолликула, экспрессию рецепторов лютропина в фолликулярных клетках. Под влиянием лютропина в фолликуле происходит лютеинизация фолликулярных клеток и клеток внутренней теки. Во второй стадии овариального цикла синтез прогестерона значительно усиливается. Прогестерон влияет на эндометрий; маточные железы расширяются, становятся извилистыми. Железистые клетки прекращают деление, гипертрофируются и начинают секретировать гликоген, гликопротеины, липиды, муцин. Хорионический соматомаммотропин, или плацентарный лактоген синтезируется в синцитиотрофобласте; стимулирует дифференцировку секреторных отделов молочных желёз. Лактацию поддерживает пролактин. Секретция пролактина происходит во время кормления ребёнка: в течение получаса в крови резко увеличивается концентрация пролактина, что стимулирует секре-



торную активность альвеолярных клеток и способствует накоплению молока для следующего кормления.

**81–85. Правильные ответы — 81 — А, 82 — А, 83 — В, 84 — Б, 85 — Д**

Азурофильные гранулы нейтрофила содержат различные белки, разрушающие компоненты внеклеточного матрикса и обладающие антибактериальной активностью. В гранулах присутствуют катепсины, эластаза, протеиназа 3 (миелобластин), азуроцидин, дефензины, катионные белки, лизоцим, арилсульфатаза. Главный фермент азурофильных гранул — миелопероксидаза. Этот белок составляет 2–4% массы нейтрофила, катализирует образование хлорноватой кислоты и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофила. Крупные специфические гранулы эозинофила содержат удлинённый кристаллоид, состоящий в основном из антипаразитарного агента — главного щелочного белка (МВР). В гранулах базофила содержатся различные ферменты и медиаторы. К наиболее значимым из них можно отнести гепаринсульфат (гепарин), гистамин, медиаторы воспаления (например, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF).  $\delta$ -Гранулы — плотные тельца тромбоцитов содержат  $P_1$ , АДФ, АТФ,  $Ca^{2+}$ , серотонин и гистамин (серотонин и гистамин синтезируются в тромбоцитах, а поступают из плазмы).

**86–90. Правильные ответы — 86 — А, 87 — В, 88 — Б, 89 — Б, 90 — Г**

Интегрины в качестве рецепторов участвуют в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс.  $\alpha$ - и  $\beta$ -СЕ дистрогликана образуют связующее звено между ламинином внеклеточного матрикса и дистрофином, ассоциированным с актином цитоскелета. Дистрофин-дистрогликановый комплекс участвует в стабилизации плазмолеммы. Рибофорин — рецептор большой СЕ рибосом в мембране цистерн гранулярной эндоплазматической сети. СДГ — фермент окислительного фосфорилирования; локализуется во внутренней мембране митохондрий. Существует более 50 лизосомных ферментов, участвующих во внутриклеточном пищеварении, в т.ч. катепсины, рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, сульфатазы,  $\beta$ -глюкуронидазы, фосфолипазы, гликозидазы, липазы.

**91–95. Правильные ответы — 91 — Г, 92 — В, 93 — Б, 94 — А, 95 — Д**

Описано не менее 13 типов коллагена. Наиболее распространены коллагены первых пяти типов. Тип I коллагена — один из наиболее распространённых, присутствует в коже, сухожилиях, костях. Тип II коллагена характерен для хрящевой ткани и стекловидного тела. Тип III входит в состав ретикулинового волокон. Тип IV образует сетеподобные структуры базальных мембран. Тип V присутствует в кровеносных сосудах, вокруг ГМК. Остальные типы коллагена встречаются сравнительно редко и в небольших количествах (см. табл. 6-2).

**96–100. Правильные ответы — 96 — Д, 97 — А, 98 — Г, 99 — В, 100 — Б**

Промежуточные нити состоят из белков, специфичных для определённых клеточных типов (см. табл. 2-1). Промежуточные нити создают внутриклеточный каркас, обеспечивают упругость клетки, поддерживают упорядоченность расположения компонентов цитоплазмы.

**101–105. Правильные ответы — 101 — Д, 102 — Б, 103 — Г, 104 — А, 105 — В**

Гематоэнцефалический барьер функционирует как избирательный фильтр, он надёжно изолирует мозг от временных изменений состава крови; эндо-

торную активность альвеолярных клеток и способствует накоплению мола для следующего кормления.

**81–85. Правильные ответы — 81 — А, 82 — А, 83 — В, 84 — Б, 85 — Д**

Азурофильные гранулы нейтрофила содержат различные белки, разрушающие компоненты внеклеточного матрикса и обладающие антибактериальной активностью. В гранулах присутствуют катепсины, эластаза, протеиназа 3 (меллобластин), азуроцидин, дефензины, катионные белки, лизоцим, арилсульфатаза. Главный фермент азурофильных гранул — миелопероксидаза. Этот белок составляет 2–4% массы нейтрофила, катализирует образование хлорноватой кислоты и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофила. Крупные специфические гранулы эозинофила содержат удлинённый кристаллоид, состоящий в основном из антипаразитарного агента — главного щелочного белка (МБВ). В гранулах базофила содержатся различные ферменты и медиаторы. К наиболее значимым из них можно отнести гепаринсульфат (гепарин), гистамин, медиаторы воспаления (например, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF).  $\delta$ -Гранулы — плотные тельца тромбоцитов содержат  $P_u$ , АДФ, АТФ,  $Ca^{2+}$ , серотонин и гистамин (серотонин и гистамин синтезируются в тромбоцитах, а поступают из плазмы).

**86–90. Правильные ответы — 86 — А, 87 — В, 88 — Б, 89 — Б, 90 — Г**

Интегрины в качестве рецепторов участвуют в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс.  $\alpha$ - и  $\beta$ -СЕ дистрогликана образуют связующее звено между ламинином внеклеточного матрикса и дистрофином, ассоциированным с актином цитоскелета. Дистрофин-дистрогликановый комплекс участвует в стабилизации плазмолеммы. Рибофорин — рецептор большой СЕ рибосом в мембране цистерн гранулярной эндоплазматической сети СДГ — фермент окислительного фосфорилирования; локализуется во внутренней мембране митохондрий. Существует более 50 лизосомных ферментов, участвующих во внутриклеточном пищеварении, в т.ч. катепсины, рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, сульфатазы,  $\beta$ -глюкуронидазы, фосфолипазы, гликозидазы, липазы.

**91–95. Правильные ответы — 91 — Г, 92 — В, 93 — Б, 94 — А, 95 — Д**

Описано не менее 13 типов коллагена. Наиболее распространены коллагены первых пяти типов. Тип I коллагена — один из наиболее распространённых, присутствует в коже, сухожилиях, костях. Тип II коллагена характерен для хрящевой ткани и стекловидного тела. Тип III входит в состав ретикулиновых волокон. Тип IV образует сетеподобные структуры базальных мембран. Тип V присутствует в кровеносных сосудах, вокруг ГМК. Остальные типы коллагена встречаются сравнительно редко и в небольших количествах (см. табл. 6-2).

**96–100. Правильные ответы — 96 — Д, 97 — А, 98 — Г, 99 — В, 100 — Б**

Промежуточные нити состоят из белков, специфичных для определённых клеточных типов (см. табл. 2-1). Промежуточные нити создают внутриклеточный каркас, обеспечивают упругость клетки, поддерживают упорядоченность расположения компонентов цитоплазмы.

**101–105. Правильные ответы — 101 — Д, 102 — Б, 103 — Г, 104 — А, 105 — В**

Гематоэнцефалический барьер функционирует как избирательный фильтр, он надёжно изолирует мозг от временных изменений состава крови; эндо-

дельные клетки, связанные при помощи непрерывных цепочек плотных контактов, — основа гематоэнцефалического барьера. Гематогимический барьер делает корковую часть дольки тимуса недоступной для Ag из внутренней среды организма и защищает от их действия созревающие здесь лимфоциты. Барьер образуют эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки со своей базальной мембраной. Аэрогематический барьер — совокупность структур, через которые диффундируют газы в лёгких. Газообмен происходит через уплощённую цитоплазму альвеолоцитов типа I и эндотелиальных клеток капилляров. В состав барьера также входят базальная мембрана, свойственная для эпителия альвеолы и эндотелия капилляра, и плёнка сурфактанта, выстилающая альвеолу. Фильтрационный барьер состоит из эндотелия капилляров, базальной мембраны и закрытых щелевыми диафрагмами фильтрационных щелей между ножками подоцитов. Гематотестикулярный барьер образуют поддерживающие клетки *Sertoli*. Благодаря такому барьеру в яичниковом пространстве сперматогенного эпителия создаётся специфическая гормональная среда с высоким уровнем тестостерона, что необходимо для нормального течения сперматогенеза.

В-110. Правильные ответы — 106 — В, 107 — Г, 108 — Д, 109 — Б, 110 — А  
 Переходный эпителий выстилает мочеточник, каёмчатый — жёлчный пузырь, многоярусный мерцательный — маточные трубы. Однослойный кубический эпителий покрывает яичник, многослойный плоский неороговевающий — жёсткую оболочку полости рта.

В-114. Правильные ответы — 111 — Г, 112 — В, 113 — Б, 114 — А  
 Мутации генов коллагенов приводят к развитию различных болезней. При мутациях гена, кодирующего  $\alpha 2$ -цепь коллагена типа I, развивается синдром *Элерса-Данло* типа VII-B — наследственная мезенхимная дисплазия с проявлениями в коже и опорно-двигательном аппарате (гиперэластичная и легко ранимая кожа, гиперпигментация, рецидивирующие гематомы, умеренная подвижность суставов, гипотония мускулатуры, сколиоз, плоскостопия, нередко нарушения интеллекта и др.). При дефектах гена, кодирующего  $\alpha 1$ -цепь коллагена типа III, нарушается формирование ретикулярных волокон, что приводит к появлению разрывов в стенке кишки и крупных артерий, где ретикулиновые волокна образуют оболочку фибриллярного ГМК (синдром *Элерса-Данло* типа IV). Наследственный нефрит (синдром *Алпорта*) развивается как следствие мутации гена, кодирующего полипептид коллагена типа IV базальной мембраны фильтрационного барьера. Такое нарушение структуры базальной мембраны приводит к развитию почечной недостаточности и летальному исходу в подростковом возрасте. Фибриллин входит в состав эластических волокон, обеспечивая их упругое строение. Мутации гена фибриллина *FBN1* приводят к развитию синдрома *Марфана*. При этом поражаются соединительнотканнные элементы кожи, лёгких, почек, мышц, сосудов, глаза, а также хрящи и связки.

В-118. Правильные ответы — 115 — В, 116 — Г, 117 — А, 118 — Б  
 При одной из форм болезни *Шарко-Мари-Тута* шванновские клетки синтезируют и содержат дефектный белок щелевого контакта коннексин-32. Апатия микроворсинок каёмчатых клеток кишечника возникает при дефекте

гена виллина (болезнь *Дэвидсона*). Актинсвязывающий белок виллин участвует в стабилизации актинового стержня микроворсинок. Болезнь *Гланциана* развивается при точечной мутации гена мембранного гликопротеина Ib-IIIa; проявляется в нарушении адгезии и агрегации тромбоцитов при формировании тромба. Мышечная дистрофия *Дюшенна* — X-сцепленный дефект гена дистрофина. Дистрофин входит в состав дистрофин-дистрогликанового комплекса, участвующего в стабилизации сарколеммы и её защите от избыточного напряжения, возникающего при сокращении мышечного волокна.

# СПРАВОЧНЫЙ РАЗДЕЛ

## АББРЕВИАТУРЫ

— *жол Венеры* (в генетике — женский пол)  
 символ *Марса* (в генетике — мужской пол)  
 — аутосомное доминантное наследование  
 — аутосомное рецессивное наследование  
 — связанное с X-хромосомой наследование  
 — спонным  
 клетки (В произносят как бэ) — В-лимфоциты  
 BF (от burst-forming unit, взрывообразующая единица) — ранние предшественники ростков крови  
 BF-E (от BFU-Erythroid, эритроидная) — взрывообразующая единица эритроидов; ранний предшественник эритроидов клеток  
 C2, C3 (произносят как си) и т.д. — компоненты системы комплемента 1, 2, 3 и т.д.  
 C (in cluster of differentiation [произносится как си ди], кластер дифференцировки), см. Приложение 2  
 C (произносят как си эф ю, от colony-forming unit, колониеобразующая единица) применяют также аббревиатуру КОЕ. — колониеобразующая единица — ранние предшественники ростков крови  
 CF-blast (от CFU-blast, бласт) — полипотентная колониеобразующая единица; стволовая кроветворная клетка  
 CF-E (от CFU-Erythroid, эритроидная) — колониеобразующая единица эритроцитов;  
 унипотентный предшественник эритроцитов  
 CF-Eo (от CFU-Eosinophil, эозинофильная) — колониеобразующая единица эозинофилов; унипотентный предшественник эозинофилов

CFU-GEMM (от CFU-Granulocyte Erythroid, Моноците Megakaryocyte, гранулоцитарная эритроидная моноцитарная мегакариоцитарная) — смешанная колониеобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов; полипотентная клетка-предшественница миелопоэза  
 CFU-GM (от CFU-Granulocyte Monocyte, гранулоцитарная моноцитарная) — колониеобразующая единица гранулоцитов и моноцитов; полипотентная клетка-предшественница гранулоцитов и моноцитов  
 CFU-Ly (от CFU-Lymphocyte, лимфоцитарная) — колониеобразующая единица лимфоцитов; полипотентная клетка-предшественница лимфоцитопоэза  
 CFU-M (от CFU-Monocyte, моноцитарная) — колониеобразующая единица моноцитов; унипотентный предшественник моноцитов  
 CFU-Meg (от CFU-Megakaryocyte, мегакариоцитарная) — колониеобразующая единица мегакариоцитов; унипотентный предшественник мегакариоцитов  
 CSF (произносят как си эс эф, от colony-stimulating factor, колоннестимулирующий фактор) — специфический фактор, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку отдельных ростков крови  
 G-CSF (от Granulocyte-CSF гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор) колоннестимулирующий фактор гранулоцитов  
 GM-CSF (от Granulocyte Monocyte-CSF гранулоцитарный и моноцитарный колоннестимулирующий фактор) — колоннестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов

- M-CSF (от Monocyte-CSF моноцитарный колониестимулирующий фактор) колониестимулирующий фактор макрофагов  
 EGF — эпидермальный фактор роста  
 Fab (произносят как фаб) см. фрагмент  
 Fe (произносят как эф си) см. фрагмент  
 FGF — фактор роста фибробластов  
 Hb — гемоглобин  
 HLA (произносят как эйч аль эй, от human leukocyte antigens) — лейкоцитарные Ag (главного комплекса гистосовместимости) человека, см. MHC  
 Ig — иммуноглобулин  
 LE-клетки — волчаночные клетки (от *lupus erythematosus*)  
 MHC (произносят как эм эйч си, от major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости)  
 M<sub>r</sub> — кажущаяся молекулярная масса  
 MyoD (от Myogenic Differentiation antigen, Ag миогенной дифференцировки)  
 Myf5 — один из миогенных факторов транскрипции  
 н., п. — nucleus, nuclei — ядро(а)  
 PAF — фактор активации тромбоцитов  
 pCO<sub>2</sub> — парциальное давление двуокиси углерода  
 PDGF — фактор роста из тромбоцитов  
 P<sub>i</sub> — неорганический фосфат  
 pO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода  
 rT3 [от англ. reverse, *реверсивный* (обратный) T<sub>3</sub>]  
 S *после численного значения* — константа седиментации *Сведберга*  
 SCF (от stem cell factor, фактор стволовых клеток)  
 SNAP-25 — synaptosomal associated protein, ассоциированный с синапсом белок  
 t — тилса, оболочка  
 Т-клетки — Т-лимфоциты  
 TC — цитотоксические Т-лимфоциты  
 TH — Т-хелперы  
 TS — Т-супрессоры  
 TDF — фактор, детерминирующий развитие мужских гонад  
 TGF — трансформирующий фактор роста  
 Tn — тропонин(ы) — TnC, TnI, TnT  
 TNF — фактор некроза опухоли  
 VIP — вазоактивный интестинальный пептид  
 ZP — белки прозрачной оболочки  
 АВ — атриовентрикулярный (узел, база да, канал)  
 Ag — антиген(ы)  
 АД — артериальное давление  
 АДГ — антидиуретический гормон  
 АДФ — аденозиндифосфорная кислота, аденозиндифосфаты  
 АКГГ — адренкортикотропный гормон, кортикотропин  
 цАМФ — циклический аденозин 3,5-монофосфат  
 АГ — ангитело(а)  
 АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфаты  
 АТФаза — аденозинтрифосфатаза  
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
 ВП — врожденный порок  
 ГМК — гладкомышечная клетка  
 цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат  
 гр. — греческий  
 ГТФ — гуанозинтрифосфорная кислота, гуанозинтрифосфаты  
 ГТФаза — гуанозинтрифосфатаза  
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ДОФА — диоксифенилаланин, *не следует применять ДОФА*  
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
 ИЛ — интерлейкин  
 ИФН — интерферон  
 КоА — коэнзим А  
 лат. — латинский  
 ЛГ — лютеинизирующий гормон, лютропин  
 ЛНП — липопротеины низкой плотности  
 ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности  
 МЕ — международная единица (для витамина D — 0,025 мкг чистого витамина D)  
 МИФ — *моллеров* ингибирующий фактор  
 МИФ-клетка — малая интенсивно флюоресцирующая клетка  
 НАДН — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма)  
 ППГ — паратиреоидный гормон

- РНК — рибонуклеиновая кислота  
мРНК — матричная РНК  
рРНК — рибосомная РНК  
тРНК — транспортная РНК  
ЭГ — сукцинатдегидрогеназа  
Е — субъединица(ы)  
КВ — системная красная волчанка  
М — световой (светооптический) микроскоп, световая (светооптическая) микроскопия
- СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита, возбудитель — вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)  
Т3 — трийодтиронин  
Т4 — тироксин  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон  
ХГТ — хорионический гонадотропин  
ЦНС — центральная нервная система  
ЭМ — электронный микроскоп, электронная микроскопия



## СПРАВОЧНИК ТЕРМИНОВ

- Указатель составлен в алфавитном порядке терминов (латиница, кириллица), но буквенные и цифровые префиксы не учитывались.
- Для составных терминов на первом месте стоит родовое понятие, существительное (например, «Сеть жидкоплазменная», но не «Эндоплазматическая сеть»; «Гипотеза сигнальная», но не «Сигнальная гипотеза»).
- В статьях и подстатьях применяется сокращение термина — первая буква термина (например, в подстатьях к статье **анемия** вместо этого термина использовано **а**).
- Символ «» означает синоним.
- Отсылки из «Справочника терминов» относятся только к самому «Справочнику терминов».
- Составлен с дополнениями по: **Англо-русский медицинский энциклопедический словарь** [Stedman's Medical Dictionary] — М: ГЭОТАР, 1995.

**APUD** — (от **A**mine **P**recursor **U**ptake, **D**ecarboxylase) **АПУД** — калька англ. аббревиатуры не рекомендуется. Совокупность эндокринных клеток, секретирующих пептидные гормоны и расположенных в различных органах; клетки системы APUD имеют общие черты: содержат амины, могут *in vivo* захватывать предшественники этих аминов, содержат декарбоксилазу аминокислот. В настоящее время представление об APUD-системе имеет исторический интерес.

**Clostridium** — род анаэробных спорообразующих подвижных грамположительных палочек (клубридии); включает ряд высокопатогенных видов, образующих экзотоксины: *C. botulinum* (возбудитель ботулизма), *C. tetani* (возбудитель столбняка); группу возбудителей гангренозно-некротических поражений: *C. histolyticum* (выявляют при некротических раневых инфекциях), *C. perfringens* (палочка Уэлча, основной этиологический агент газовой гангрены), *C. novyi* (ранее *C. oedematis*, возбудитель газовой гангрены и некротического гепатита), *C. septicum* (палочка Гона-Сакса), *C. difficile* (комменсал кишечника, вырабатывает токсины, вызывающий дисерею).

**Fas** — член суперсемейства фактора некроза опухоли (TNF), поверхностно-клеточный белок (36 кД), является рецептором Fas-лиганда; взаимодействие Fas с Fas-лигандом служит сигналом для вступления клетки в апоптоз.

**GRP** — гастрин-рилизинг-гормон

**in situ** — на месте

**in vitro** (лат. «в стекле»). Термин имеет отношение к экспериментам, проводимым с использованием бесклеточных систем и культивированием выделенных из организма клеток и тканей.

**in vivo** (лат. «в живом»). Термин относится к экспериментам в условиях ненарушенной целостности организма на уровне клеток (бактерии) или целого многоклеточного организма.

**macula adherens** — десмосома

**myasthenia gravis** — миастения тяжёлая псевдопаралитическая

**per se** — само по себе, в чистом виде

**rT3** (трийотиронин **реверсивный**), см. Тироксин

**Salmonella** — род аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных бактерий (салмонеллы) семейства *Enterobacteriaceae*, патогенны для людей и животных, типовой вид *Salmonella choleraesuis*.

**spina bifida** (сириягомелазеле) — взбухание оболочек и вещества спинного мозга через дорсальный дефект позвоночного столба; отмечают увеличение количества жидкости в патологической полости и превращение вещества мозга в тонкостенный мешок, взбухавший через дефект в позвонках — расщелина позвоночника.

**zona pellucida** — прозрачная оболочка

*musla adherens* — опоясывающая десмосома

*musla occidens* — плотный контакт

**Аберрация** (лат. *aberratio* — уклонение) — оптический артефакт, погрешность изображения оптических систем, а. проявляется тем, что оптические изображения в ряде случаев не вполне отчетливы, неточно соответствуют объекту или оказываются окрашенными

**Хроматическая а.** Фокусное расстояние линзы для лучей разной длины волны различно. Поэтому при использовании немонахроматического света формируемое линзой изображение предмета имеет окрашенные края. Хроматические аберрации устраняют ахроматические и апохроматические объективы;

**Сферическая а.** Различие оптических свойств центральной и периферической частей сферической линзы — причина сферических аберраций. Их устраняют апохроматические объективы. Сферическая линза не позволяет одновременно сфокусировать изображение по всему полю. Для устранения этого недостатка применяют специальные объективы — планохроматы и апланохроматы. Наилучшим объективом считают апланохромат с высокой числовой апертурой.

**Авдин** — гликопротеин, выделенный из яичного белка и обладающий высоким средством и к ячюу, меченый а. взаимодействует со связанным с АТ биотином

**Авдитинин** **1.** АТ, вызывающее агрегацию либо агглютинацию бактерий или иных клеток, индуцирующих синтез а. или содержащих иммунологически сходные Аг. **2.** Вещество, способствующее агглютинации органических частиц и не являющееся специфическим агглютинирующим АТ.

**Амезия** — отсутствие органа, части органа, части тела; аномалия развития.

**Амфики** а. наблюдается вследствие ранней дегенерации метанефрического дивертикула или отсутствия индивидуального влияния со стороны дивертикула на метанефрогенную бластему.

**Амфиотрия** — дефект развития в виде слабой выраженности извилин коры мозга или их полного отсутствия, обычно сочетающийся с аномальным утолщением коры (до 15 мм по сравнению с 3-4 мм в норме) вследствие искаженной миграции нейробластов и эмбриогенезе.

**Антагонист** (гр. *agon*, соперничество, соревнование) — вещество, лекарственный препарат, связывается со своим рецептором и инициирует цепь внутриклеточных биохимических процессов.

**Антисигнал** — белок связывающейся базальной мембраны, индуцирующий агрегацию холинорецепторов в постсинаптической мембране, имеет структурное сходство с ламинином; а. связывается с компонентом дистрофин-дистрогликанового комплекса  $\alpha$ -дистрогликаном и стабилизирует примембранный цитоскелет мышечного волокна в области синапса.

Ш. см. Вазопрессин.

**Ауридин** — пуриновое основание; входит в состав РНК, ДНК, нуклеотидов и играет важную роль в метаболизме  $\Rightarrow$  6-аминопуриин.

**Аутоинтрифосфатаза (АТФаза).**

**Кальциевая.** **1.**  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы плазмолеммы переносят ионы кальция из цитоплазмы во внеклеточное пространство, существует минимально 4 изоформы этих АТФаз. **2.**  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума, как и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы плазмолеммы, откачивают ионы кальция из цитоплазмы, но не во внеклеточное пространство, а во внутриклеточные депо кальция (как правило, в замкнутые межмембранные объемы гладкой эндоплазматической сети). Гистологические элементы мышечной ткани (*быстрые* мышечные волокна и *медленные* мышечные волокна + кардиомиоциты) имеют соответственно две такие  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующие АТФазы. При дефектах генов развиваются миопатии (например, миопатия *Броди*).

**Кальциевый, калиевый.**  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -насос — интегральный мембранный белок, состоящий из 2 СЕ (каталитическая СЕ  $\alpha$  и гликопротеин  $\beta$ ). Известно 2 изоформы ( $\alpha$  и  $\alpha'$ ) каталитической СЕ. Печень содержит преимущественно форму  $\alpha$ , а ЦНС, жировая ткань, скелетные мышцы — обе формы каталитической СЕ.  $\beta$ -СЕ имеет две формы,  $\beta_2$ -СЕ экспрессируется пре-

имущественно в ЦНС. Участки связывания  $\text{Na}^+$  расположены на цитоплазматической поверхности  $\alpha$ -СЕ, а  $\text{K}^+$  — на наружной её поверхности. При гидролизе одной молекулы АТФ 3 иона  $\text{Na}^+$  *выкачиваются* из клетки, и 2 иона  $\text{K}^+$  *закачиваются* в неё.

**протонная и калиевая** При помощи этого фермента париетальные клетки желез слизистой оболочки желудка участвуют в образовании соляной кислоты (электронейтральной обменом внеклеточного  $\text{K}^+$  на внутриклеточный  $\text{H}^+$ ).  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза — гетеродимер (высокомолекулярная  $\alpha$ -СЕ + меньшей мол. массы и сильно гликозилированная  $\beta$ -СЕ).  $\beta$ -СЕ — главный Ас, к которому при пернициозной анемии и атрофическом гастрите в крови циркулируют АТ.

**Аденоматоз семейный полиэндокринный (СПЭА)**. Наличие функционирующей опухоли в двух и более эндокринных железах, чаще в островковой части поджелудочной железы и в паращитовидной железе; нередко сопровождается образованием печеночных язв желудка и повышением желудочной секреции. Известно не менее трёх клинических форм СПЭА. Применяемое в последнее время наименование СПЭА: **Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)** — множественный эндокринный а ↔ семейный эндокринный а ↔ множественные эндокринные неоплазии.

**Адреналин** — 1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанол — только гуморальный фактор, в синаптической передаче не участвует, агонист адренорецепторов. Дегградация а. и других биогенных аминов происходит под влиянием моноаминоксидаз и катехол-*O*-метилтрансферазы. В результате образуются экскретируемые с мочой метанефрин и ванилильмандилян кислота, маркёры феохромоцитомы.

**Адреноблокатор** (антагонист адренорецепторов) — соединение, избирательно блокирующее или угнетающее активность симпатических адренергических нервов (симпатолитическое а.), а также реагирующее на адреналин, норадреналин и другие биогенные амины (адренолитический а.) ↔ антиадренергический препарат.

**Адреномиметик** — адреностимулятор, агонист адренорецепторов.

**Адренорецептор**, см. Рецептор адренергической.

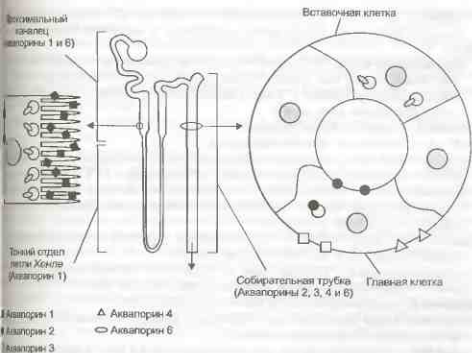
**Адресин** — гликопротеин с  $M_r$  58–66 кД; адресная метка, узнаваемая CD44 в плазмолемме циркулирующих в крови лимфоцитов.

**Азур** — термин, определяющий группу метилтениновых или фенотиазиновых красителей (а А, В, С, I и II); используют для окрашивания мазков крови и ядер клеток.

А;  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SCl}$ ; синий краситель, используют в составе тетрахромной смеси по *Манину* и смеси азур-эозин по *Романовскому* для окрашивания мазков крови, а также как краситель на мюшпы, нуклеиновые кислоты и гранулы тучных клеток; вещества с выраженной кислотной реакцией окрашиваются метахроматически с оттенками от фиолетового до красного.

**Акантоцит** — эритроцит с множественными шиповидными выростами.

**Аквапорины (АQP)** — семейство мембранных пор для воды (рис. 18-1). Идентифицировано 10 а. АQP3, АQP7 и АQP9 дополнительно проницаемы для глицерола и других небольших молекул, а АQP0, АQP1, АQP2, АQP4, АQP5 — только для воды. Мономер АQP1 состоит из 6 трансмембранных доменов, имеющих внутриклеточные N- и C-концы. Домены соединены пятью петлями А–Е. Молекула а. состоит из двух половинок — двух повторов трёх спиралей, являющихся зеркальным отражением друг друга, повернутым на  $180^\circ$ . Обе половины молекулы содержат в петлях В и Е последовательность «аспарагин–пролин–аланин» (NPA). Петли В и Е объединяются внутри плазмолеммы, так что обе половины АQP1 складываются вместе. Так формируется водная пора. Мутации остатков, окружающих NPA, снижают проницаемость водного канала. АQP1 появляется в эритроцитах после рождения практически одновременно с формированием способности почки концентрировать мочу (вероятно, АQP1 способствует регидратации эритроцитов, обезвоженных в гипертонической среде капилляров мозговой части почки). Экспрессия АQP1 происходит в почке (проксимальные и дистальные канальцы и тонкий отдел петли *Хенле*) плода начиная со II триместра беременности. Полной экспрес-



18-1. Аквапорины в почке. АQP1 экспрессируется в апикальной и базопатеральной мембране клеток проксимального канальца нефрона и нисходящей тонкой части петли Хенле, образуя каналы с высокой проницаемостью для воды. АQP2 главных клеток собирательных трубочек сосредоточен внутри везикул и транспортируется в апикальную мембрану в ответствии вазопрессина. АQP3 и АQP4 расположены в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек. АQP6 содержится во внутриклеточных везикулах клеток проксимального канальца и во вставочных клетках собирательных трубочек [37].

Этот водный канал достигает после рождения, что связывают со способностью почки концентрировать мочу. В тканях глаза АQP1 обеспечивает гомеостаз внутриглазной жидкости. АQP2 экспрессируется только в собирательных трубочках почки. Активность этого канала регулирует АДГ, увеличивая реабсорбцию воды из просвета трубочек в межклеточное пространство. АQP3 — водный канал базолатеральных мембран собирательных трубочек. Экспрессия АQP3 найдена также в печени, поджелудочной железе, кишечнике, селезенке, простате. АQP4 экспрессируется в клетках эпителиальной выстилки сосудистого сплетения желудочков и водопровода мозга, в синтезирующих вазопрессин нейросекреторных нейронах гипоталамуса. Этот канал рассматривают как осморорецептор. АQP5 принимает участие в формировании слезной жидкости, слюны, секретов желез воздухоносных путей.

**Азидовый оранжевый** — 3,6-бис(диметиламино)акридин гидрохлорид; щелочной флюорохроматический краситель для выявления нуклеиновых кислот.

**Актин** — сериновая протеаза яроссы зрелого сперматозоида (присутствует в виде проактина), необходим для лизиса *zona pellucida*.

**Акталия** — прогрессирующее увеличение размеров кистей, стоп, нижней челюсти, грудной клетки, внутренних органов вследствие чрезмерной секреции соматотропина = (Пьера) синдром (болезнь).

**Аксон** (гр. *axon*, верхушка, *soma*, тело) — специальный мембранный органоид в передней части головки сперматозоида.

**дефектная а.** По разным оценкам, эта патология составляет до 15% мужского бесплодия. Сперматозоиды имеют головку округлой формы, они подвижны, но невозможна вросшая реакция.

#### Аксон

**направленный рост а.** Эта проблема — одна из фундаментальных в нейробиологии развития. Важную роль в этом процессе отводят хемоаттрактантам. Современные данные подтверждают идеи, высказанные *С. Рамон-и-Кахалем* более века назад, о роли хемоаттрактантов в направленном росте аксонов.

**Аксотомия** — перерезка аксона (нейрита).

**АКТГ**, см. Кортикотропин, проопиомеланокортин

**Активин** — ключевой белок актинового цитоскелета, а также важный компонент цитоскелета. Присутствует в форме G-а (глобулярный а.) и F-а (фибриллярный а.)

**α-Актинин** — белок в составе Z-линии поперечнополосатой мышцы и плотных телец ГИЕ. Служит посредником между актином микрофиламентов и белками (винкулин, таллин), связанными с мембранными янтегринами.

**Аллеель** — серия из двух или более генов, занимающих одинаковые позиции (локусы) в гомологичных хромосомах ↔ аллеломорф ↔ аллельный ген.

**Аллотрансплантация** — пересадка ткани или органа, при которой донором и реципиентом являются генетически чужеродные организмы одного и того же вида.

**Аллофения** — соединение различных фенотипов в одной особи.

**Алциановый синий *in vivo*** окрашивает макрофаги и фибробласты; выявляет сульфатированные полисахариды и гликозаминогликаны.

**Альбинизм** — врожденный дефицит или отсутствие пигмента в коже, волосах, радужке глаз или только в радужке глаза за счёт нарушения обмена тирозина при синтезе меланина. Основные формы а.: глазной а., кожно-глазной а. шести типов, кожный а.

**Альбумин** — растворимый мономерный глобулярный негликозилированный белок плазмы (M<sub>r</sub> 65 кД); приблизительно половина массы всех белков плазмы приходится на а., служит переносчиком стероидов, жирных кислот, гормонов щитовидной железы, участвует в поддержании осмотических свойств тканей; синтезируется в печени.

**Альдостерон** (11β,21-дигидроксн-3,20-диоксо-4-прегнен-18-аль, мол. масса 360,45) — стероидной минералокортикоида. Другие стероиды надпочечника, расщепляемые как глюкокортикоиды (кортизол, 11-дезоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон), имеют к минералокортикоидную активность, хотя сравнительно с а. их суммарный вклад мал.

Ангiotензин II — компонент системы ренин-ангиотензина — главный регулятор синтеза секрета а.; этот пептид *стимулирует* выброс а., тогда как атриопептин *ингибирует* выброс а. Эффекты гипо- и гипернатриемии реализуются через систему ренин-ангиотензина, но факты ионов калия не зависят от содержания в крови Na<sup>+</sup> и ангиотензина II, поддерживая *стимулирует* секрецию а., гипокальциемия *тормозит* секрецию минералокортикоида. Простагландины E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub> *стимулируют* синтез а., а F<sub>1α</sub> и F<sub>2α</sub> *тормозят* секрецию минералокортикоидов. Травмы и стрессовые состояния *увеличивают* секрецию а. А. практически связывается с белками плазмы крови, по этой причине время его циркуляции в крови (время полужизни) не превышает 15 мин. А. из крови удаляется печенью, где он трансформируется в экскретируемый почками тетрагидроальдостерон-3-глюкуронид. Функция минералокортикоидов — поддержание баланса электролитов жидкостей организма, осуществляется посредством влияния на реабсорбцию ионов в почечных канальцах: а. *увеличивает* реабсорбцию ионов натрия (задержка натрия приводит к увеличению содержания воды в организме и повышению АД) и *увеличивает* экскрецию ионов калия (потери калия вызывает гипокальциемия); а. *увеличивает* реабсорбцию хлора, бикарбоната и почечную экскрецию ионов кальция. Рецептор а. — внутриклеточный полипептид с M<sub>r</sub> 107 кД, связывает а. (также глюкокортикоиды) и активирует транскрипцию генов. Дефекты рецептора ведут к развитию псевдо-

гипоальдостеронизма (задержка калия, потеря натрия, гипертензия при нормальной или даже повышенной секреции а.).

**амилоид** — комплекс глобулинов и полисахаридов, продукт нарушенного белкового обмена; накапливается в стенках сосудов, а также в строме и/или оболочках различных органов.

**амилоидоз** — патология неясной этиологии (диспротеиноз), характеризующаяся внеклеточным накоплением амилоида в тканях и органах; приводит к склерозу, атрофии, потере функции = амилоидная дистрофия.

**амниотомия** — прокол передней брюшной стенки и стенки матки с целью получения амниотической жидкости.

**амплификация** — умножение количества копий

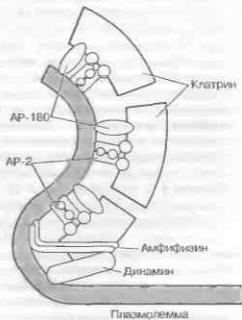
**амфиизин** (рис. 18-2) — динаминсвязывающий белок; участвует в эндоцитозе, образуя связующее звено между динамином и клатрином окисленных ямок. Состоит из трёх основных доменов. N-концевой домен отвечает за образование димеров, центральная часть а. взаимодействует с тяжёлой цепью клатрина и адапторным белком клатрина AP-2, C-концевой домен ассоциирует с динамином. Повышение концентрации кальция, активация фосфатазы и последующее дефосфорилирование а. и/или белков-партнёров обеспечивает их взаимодействие. Пресинаптический а. SH3-доменом связывается с синаптоджавином.

**анандамид** (арахидонилглицероламин) выделен из мозга как лиганд рецепторов каннабиноидов, предшественник а. Найдены не только в ЦНС, но и в эндотелии и макрофагах; является гипотензивным фактором, подавляя активность симпатических нервов; происходящий из макрофагов а. причастен к геморрагическому шоку и эндотоксин-индуцируемой гипотензии, структурно близок капсаицину.

**анафилактики медленно реагирующий фактор**, см. Фактор, анафилактики медленно реагирующий ф.

**анафилатоксин** — комплекс биологически активных веществ, образующихся при анафилактической реакции; является непосредственной причиной реакций, развивающихся при шоке; результат взаимодействия *in vivo* специфического аллергена и АТ.

**ангиогенин** — белок, стимулирующий рост кровеносных сосудов в нормальных и трансформированных тканях.



с 18-2. Взаимодействие амфиизина с окисленной клатриновой ямкой. Амфиизин прилипает к глазмолемме, ассоциируя динамин с клатрином и адапторным белком клатрина AP-2. AP-180 — компонент окружённых клатрином синаптических пузырьков [59].

**Ангиопоэтины 1 а.-1** — проангиогенный фактор, опосредующий мезенхимно-эндотелиальные взаимодействия при развитии сердца и сосудов, обладает антиапоптозным действием в отношении эндотелиальных клеток и стабилизирует структуру сосудов. **2 а.-2** — антагонист а.-1 — участвует в перестройке сформированных сосудов во взрослом организме, а также экспрессируется в эндотелии сосудов опухолей перед их регрессией.

**Ангиостатин** — фрагмент плазминогена — вырабатывается многими злокачественными опухолями, угнетает ангиогенез в опухолях.

**Ангиотензин** — циркулирующий в крови субстрат ренина; см. «Регуляция артериального давления» в главе 14.

**Андрогены**, см. Тестостерон.

**надпочечниковые а.** В коре надпочечников синтезируются дегидроэпандростерон и в меньшей степени андростендион. Недостаточность ферментов стероидогенеза (11-, 17- и 21-гидроксилазы) приводит к вирилизации, преждевременному половому созреванию мальчиков.

**Анемия** — любое состояние, при котором количество эритроцитов, содержание Hb и гематокрит (Ht) снижены относительно нормы; это относится к концентрации переносящего кислород материала в определенном объеме крови.

**аутоиммунная гемолитическая а.** Приобретенная гемолитическая а., вызванная присутствием АТ класса IgG, реагирующих с эритроцитами крови пациента; варьирует по тяжести, встречается во всех возрастных группах обоих полов, может быть идиопатической или вторичной по отношению к неопластическим, аутоиммунным или другим болезням = аутоаллергическая гемолитическая а.;

**гемолитическая а.** *Общее название а., вызванных разрушением эритроцитов;*

**гипопластическая (апластическая) врожденная а. (р).** Нормохромная нормохромная а., возникающая вследствие врожденной гипоплазии костного мозга; в костном мозге мало эритроидных предшественников, но остальные ростки нормальны = *Даймонда-Блекфолд синдром;*

**железодефицитная а.** *Общее название.* Форма гипохромной микроцитарной а., возникающая вследствие недостатка железа в пище или его потери в результате хронического кровотечения;

**пернициозная а.** — прогрессирующая хроническая а. взрослых, возникающая в связи с недостатком *внутреннего фактора (Касла)*, что приводит к нарушению всасывания витамина B<sub>12</sub>; характеризуется значительным снижением количества эритроцитов, низким уровнем Hb, появлением макроцитов, гипо- или ахлоргидрией в сочетании с преобладанием мегалобластов при относительно малом количестве нормобластов в красном костном мозге; glossит, атрофический гастрит, патология спинного мозга; известно минимально аутосомно-рецессивные формы: дефицит внутреннего фактора и нарушения всасывания витамина B<sub>12</sub> = *злокачественная а.* = *Аддисона-Бирмера болезнь* = *Бирмера болезнь;*

**серповидно-клеточная а. а.,** характеризующаяся наличием полунуных (серповидной) эритроцитов, выраженным гемолизом и активным гемопоэзом; Hb аномален, до 85% или более составляют HbS и HbF у гомозигот по серповидно-клеточному гену; гетерозиготы имеют серповидно-клеточную аномальную эритроцитов;

**Фанкони а.** — тип рефрактерной а. (р), характеризующийся панцитопенией (лейкоцитная гипоплазия костного мозга и врожденными аномалиями (нижкорослость, микроцефалия, гипогенитализм, косоглазие, дефекты развития скелета, почек, микрофтальмия, ушная отсталость); встречается как семейная болезнь = *Фанкони синдром.*

**Анизоцитоз** — появление эритроцитов аномальных размеров, при этом клетки диаметром >9 мкм называют макроцитами, <6 мкм — микроцитами. Макроцитоз в сочетании с анемией и появлением мегалобластов наблюдают при дефиците фолата и витамина B<sub>12</sub>, при ряде наследственных заболеваний (например, оротовой ацидурии, синдроме Леша-Найена) Макроцитоз без появления мегалобластов — признак заболевания печени, наблюдаемый, напри-



а при злоупотреблении алкоголем, гипотиреозидизме. Эритроциты диаметром <6 мкм (микрита) появляются в крови при гемоглобинопатиях и талассемии.

**Обменники** — регуляторы внутриклеточного pH. Например, гликопротеин «полоса 3» мембраны эритроцитов осуществляет обмен  $\text{Cl}^-$  на бикарбонат. Широко распространены белки плазмолеммы *NHE* (от **N**a, **H**, **E**xchanger [обменник]), осуществляющие обмен внеклеточного  $\text{Na}^+$  на внутриклеточный  $\text{H}^+$ . *NHE1* экспрессируется практически во всех клетках, а в эпителии — в базолатеральных отделах плазмолеммы (в т.ч. в каналах почки); факторы роста, митогены и нейромедиаторы активируют деятельность этого обменника. *NHE2* экспрессируется в каналах почки и эпителии слизистой оболочки ЖКТ. *NHE3* апикальной мембраны эпителиальных клеток кишечника и канальцев почки важен для транспиленарного переноса  $\text{Na}^+$ . *NHE4* локализован преимущественно в эпителии слизистой оболочки желудка. *WHE5* функционирует как регулятор pH в объеме клеток и ЦНС.

**Спектрин** — посредник между трансмембранным белком полосы 3 и тетрамерами спектрина. Формирует спектрин-актиновый комплекс непосредственно под мембраной.

**Спектрин G** присутствует в начальном сегменте, в перехватах миелиновых волокон ЦНС и периферической нервной системы, а также в нервно-мышечных синапсах; связан с потенциалозависимым  $\text{Na}^+$ -каналом,  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФазой, белками адгезии; вероятная функция — концентрирование белков в перехватах *Ranvier* и начальном сегменте.

**Товалия**

**Мая-Хегглина а.** — наследуемая [R] патология, при которой нейтрофилы и эозинофилы содержат базофильные включения, известные как тельца *Дэле* или *Амато*, нарушения созревания тромбоцитов с тромбоцитопенией, гигантскими тромбоцитами; иногда геморрагический синдром «*Хегглина* синдром»;

**Пельгера-Хюста ядерная а.** — врожденная [R] задержка появления дочлывотности ядер нейтрофильных лейкоцитов, не связана с патологией типа *сдвиг влево*;

**Срацца а. нейрогенные** Клетки нервного гребня мигрируют в сердце и входят в состав некоторых его частей. При искажениях миграции появляются дефекты верхней части межжелудочковой перегородки, а также возникают смещение выносящего сосуда правого желудочка в область межжелудочковой перегородки и незакрытие артериального (*боталлова*) протока.

**Стерексия** — снижение аппетита, отвращение к пище.

**Стерно-психическая а.** — упорное стремление к похуданию путём целенаправленного длительного самоограничения в еде, обусловленное страхом перед ожирением и прибавлением массы тела; обычно встречается у девушек, вызывает похудание, аменорею.

**Стероградный** — ортоградный, направленный от перикариона к терминалям отростков.

**Антиген (Ag) 1** Вещество, индуцирующее состояние чувствительности и/или резистентности к инфекциям или токсинам при контакте с иммунной системой после латентного периода, взаимодействие с телями и/или АТ сенсibilизированного организма может быть продемонстрировано *in vivo* или *in vitro*. **2** Вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации и вызывающее в организме развитие специфических иммунологических реакций; точнее **антигенная детерминанта** (эпитоп, область Ag, определяющая специфичность реакции Ag-АТ) « иммуноген»;

**МНС I Ag** — Ag гистосовместимости, экспрессируемые всеми ядродержащими клетками; мембранные гликопротеины, уникальны для каждого организма, определяют его биологическую индивидуальность;

**МНС II Ag** — мембранные гликопротеины, экспрессируемые иммунокомпетентными клетками, играют решающую роль в иммунологическом распознавании, у человека — HLA-DR, **главного комплекса гистосовместимости (HLA) лейкоцитарные Ag** — система обозначения продуктов генов сцепленных локусов (A, B, C и D) 6-й хромосомы; эти Ag оказывают сильное влияние на аллотрансплантацию, при переливании крови не поддающимся



лечению пациентам и при определённых сочетанных заболеваниях; идентифицировано множество аллелей; большинство располагается в локусах, ответственных за продукцию HLA-A и HLA-B ↔ а: главного локуса ↔ общий а: лейкоцитов ↔ главного комплекса и групп крови Ag, см. Гликофорины (ABO), Rh-ноль-синдром;

**дифференцировочные Ag (CD)**, см. Приложение 2 «CD-маркеры»;

**лейкоцитов человека класса II Ag** — поверхностноклеточные αβ-гетеродимеры ( $M_r = 60$  кД), экспрессируемые в первую очередь антигенпредставляющими клетками (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты); представляют Т-хелперам пептиды трехцепочных Ag, характеризуются выраженным полиморфизмом;

**пемфигоидный Ag** —  $Ca^{2+}$ -связывающий белок из семейства кадгертинов. При пузырчатой некантолитической к пемфигоидному Ag вырабатываются аутоантитела, взаимодействующие с пемфигоидным Ag, что приводит к отслойке эпителия кожи от базальной мембраны и образованию пузырей

**Антикоагулянт волчаночный**, см. Синдром антифосфолипидный

**Антитело (АТ)** 1 Вещество, относящееся к классу Ig, специфически взаимодействующее со своим Ag. 2 Один из классов Ig, появляющийся в сыворотке крови и жидкостях организма в результате антигенной стимуляции или «естественно» встречающийся; различные генетические наследуемые детерминанты  $G_m$  (обнаружены в IgG H-цепях),  $A_m$  (обнаружены в IgA H-цепях) и  $K_m$  (обнаружены в L-цепях K-типа) контролируют антигенность молекул АТ; подклассы обозначаются буквами алфавита или цифрами, или сочетанием обоих видов символа (например, G3mB1, G3mB5);

**моноклональные а. (м.а.)**: В организме почти всегда производится поликлональные АТ, т.е. в их выработке участвует более одного клона; техника гибридом позволяет получить большое количество м.а.; в 1975 г. Кёлер и Милштейн (*Kohler, Milstein*) показали, что при слиянии *in vitro* плазматических клеток иммунизированного донора с миеломными клетками образуются клеточные гибриды, способные размножаться и синтезировать тот же Ig, что и исходные плазматические клетки; м.а. широко используют как инструмент в биохимии для определения концентрации белков и лекарств в сыворотке, для титрования тканей и крови, выявления инфекционных агентов, идентификации дифференцировки Ag при диагностике и лечении лейкозов и лимфом, для выявления опухолевых Ag и аутоантител; м.а. против Т-клеток применяют для профилактики отторжения и предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» при пересадках костного мозга.

**Анэнцефалия** — выраженное отсутствие структур головного мозга в сочетании с отсутствием костей свода черепа и полушарий головного мозга и мозжечка, рудиментарный мозговой ствол, следы базальных ганглиев.

#### Апертура

**четвёртого желудочка латеральная а** — парное отверстие в сосудистой основе четвёртого желудочка головного мозга, расположенное в области его боковых карманов и сообщающееся четвёртым желудочком с подпаутинным пространством ↔ *Люшка* отверстие;

**четвёртого желудочка срединная а** — отверстие в сосудистой основе четвёртого желудочка головного мозга, расположенное в области нижнего угла ромбовидной ямки и сообщающееся четвёртым желудочком с подпаутинным пространством ↔ *Мажанди* отверстие

**Апикальный** (лат. *apex*, верхушка) — относящийся к верхушке клетки, органа, части тела; противоположная базальной специализированная часть полярно дифференцированной клетки

**Аплазия**. 1. Аномалия развития или врождённое отсутствие зачатка, органа, ткани, структуры роста ↔ агенезия. 2. Неполная, замедленная, неполноценная регенерация форменных элементов крови или её прекращение

**Аполипопротенин** — белковая часть липопротенина, компонент хиломикронной плазмы, липопротенин высокой плотности (ЛВП), ЛНП, ЛОНП; например, а А-I — представитель ЛВП.

ослезнается в печени, в плазме присутствует в концентрации 1,0–1,5 мг/мл; кофактор липиднохолестерола ацетилтрансферазы, способствует выходу холестерина из клеток.

**Апоптоз** (от гр. *apoptosis* — опадание листьев) — программированная (регулируемая) гибель клеток путём деградации её компонентов (включая конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК) с последующим фагоцитозом макрофагами, а наблюдается при морфогенезе органов, делении аутореактивных клонов иммунокомпетентных клеток, регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток. Контроль а. в клетках млекопитающих реализуется по двум путям. «Внешний» (рецепторный) путь запускает агент *рецептора смерти* (например, *Fas*-лиганд, TNF $\alpha$ ). Опосредованная лигандом олигомеризация рецептора приводит к активации каспазы-8. «Внутренний» (митохондриальный) путь: формирование других проапоптотических стимулов инициирует активацию каспазы-9, что опосредует *Apa-1*. Эти стимулы действуют на митохондрии, из которых выделяется цитохром С. Вместе с *Apa-1* и каспазой-9 цитохром С формирует комплекс активации (апоптосому). Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы (например, каспазу-3), которые участвуют в протеолизе и вызывают а. Аномально повышенная устойчивость (резистентность) клеток к а. значима в патогенезе пороков развития, аутоиммунных нарушений и злокачественных новообразований вследствие подавления процесса гибели дефектных и мутантных клеток (например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме угнетён а. лимфоцитов вследствие мутации гена, кодирующего гликопротеин *Fas*). Аномально повышенная гибель клеток путём а. сопровождается острыми заболеваниями (инфекции, ишемические повреждения), а также ряд хронических патологий (нейродегенеративные заболевания, СПИД).

**Апоптосома** — молекулярный комплекс активации апоптоза, включает молекулу *Apa-1*, цитохром С, выходящий из митохондрий в ответ на действие проапоптотического сигнала, и каспазу-9.

**Аргинин-вазопрессин**, см. Вазопрессин.

**Артефакт** — искусственно созданный факт, связанный с использованием ограниченных методов исследования; хотя а. и обусловлен реальным существованием чего-то, но это что-то известно неадекватно. Классический пример а. — нейрофибриллы в нейронах и глиоцитах, найденные методами импрегнации солями серебра. На самом деле эти структуры реально не существуют, им соответствуют элементы цитоскелета в виде микротрубочек, нейрофиламентов и глиофиламентов.

**Артрит** — воспаление одного или нескольких суставов  $\leftrightarrow$  суставной ревматизм.

**Ревматоидный а.** — хроническое прогрессирующее системное заболевание, встречающееся чаще у женщин и поражающее соединительную ткань; а. является доминирующим клиническим проявлением, сопровождающимся утолщением мягких тканей суставов с распространением на синовиальные ткани, которые становятся «набухшими», что ведёт к деформации  $\leftrightarrow$  ревматоидная болезнь  $\leftrightarrow$  полиартрит инфекционный неспецифический  $\leftrightarrow$  полиартрит ревматоидный.

**Квинциный ревматоидный а.** Болезнь поражает несколько суставов, наблюдается увеличение лимфатических узлов и селезёнки, встречается у младенцев и маленьких детей  $\leftrightarrow$  Стилла болезнь  $\leftrightarrow$  Стилла-Шофара (Шуффара) болезнь.

**Атма бронхиальная** — обратное генерализованное сужение просвета дыхательных путей, обусловлено воспалением, спазмом гладких мышц, гиперсекрецией слизи в просвет бронхов и бронхиол; развивается на фоне аллергии и высвобождения вазо-, гладкомышечно- и секреторно-активных веществ (клинически — экспираторная одышка).

**Атония** — неспособность к координации мышц при произвольных движениях.

**Атрезия** — полное отсутствие просвета полого органа.

**Пищевод а.** — отсутствие сообщения пищевода с ЖКТ; встречается изолированно, но, как правило, сочетается с соустьем между трахеей и дистальным отделом пищевода (трахеопищеводный свищ). Эти пороки развиваются при формировании трахеопищеводной перегородки.

**Атриопептин**, см. Фактор натрийуретический.

**Атрофия** — уменьшение массы и объема ткани вследствие гибели паренхиматозных элементов, уменьшения пролиферации клеток, истончения, сдвигания, недоедания, снижения функции органа или нарушения гормональной регуляции метаболизма.

**Лебера наследственная зрительная а.** — дегенерация зрительного нерва с быстрым развитием центральной слепоты, чаще встречается у мужчин; может развиваться в любом возрасте ⇔ *Лебера а.* зрительного нерва ⇔ *Леберо синдром*;

**мышечная перонеальная типа а.** ⇔ амнотрофия наследственная невральная (Э. Р. К). Группа семейных нервно-мышечных расстройств в виде прогрессирующей дегенерации мышечных волокон в дистальных мышцах конечностей, начинающаяся с мышц голеней (описана мутация коннексона-32, экспрессируемого в *шванновских* клетках ⇔ *Шариа Мари-Туа* болезни).

**АТФаза**, см. Адевозинтрифосфатаза.

**Аутизм** — склонность к самоизоляции, отгороженность от реального мира и утрата социальной адаптации, погружение в мир личных переживаний; а. обусловлен дисфункцией мозга генетической этиологии. Перинатальные осложнения, синдром *ламкой* X-хромосомы (как и другие генетические патологии), краснуха во время беременности, фенилкетонурия, менингит и энцефалит считают предрасполагающими факторами, хотя у многих аутичных субъектов не выявлено никаких известных факторов предрасположенности.

**Аутолиз** 1 Ферментативное переваривание клеток собственными ферментами. 2. Погибание клеток как результат образования лизисов этими же или другими клетками того же организма ⇔ аутоцитоллиз ⇔ самопереваривание.

**Афферентный**. О направлении возбуждения в проводниках (к центру, в значении — *чувствительный*).

**Ахондрогенез** — карликовость, для которой характерны различные деформации костей конечностей, нормальных размеров или увеличенный череп, короткое туловище, задержка остеогенеза в нижних отделах позвоночника [р, Э].

**Ахондроплазия** — нарушение эндохондрального остеогенеза длинных трубчатых костей; вариант хондрострофин (у части больных найдена мутация [глицин замещен аргинином в позиции 380 рецептора фактора роста фибробластов 3], Э с полной пенетрантностью; гомозиготы погибают в плодном периоде), приводящий к очевидной при рождении карликовости с короткими конечностями, но нормальным туловищем и относительной макроцефалией.

**Ацетилхолинэстераза (АХЭ)**, или *истинная* холинэстераза (в отличие от *сывороточной псевдохолинэстеразы* с неизвестной функцией) — нейромедиатор нервно-мышечного синapses и других холинэргических синапсов, присутствует также в мембране эритроцитов (эритроцитарный Ag Yt [группа крови] находится в молекуле АХЭ).

**Ацидурия оротовая [р]** — нарушение метаболизма пиримидина, характеризующееся мегалобластной анемией, лейкопенией, замедленным ростом и выделением с мочой оротовой кислоты.

**Базальная мембрана**, см. Мембрана базальная.

**Белок**

**Apa-1** (apoptotic protease-activating factor 1) — апоптотический активирующий каспазу фактор 1, связывает и активирует каспазу-9, активирует сам себя в ходе конформационных изменений, индуцируемых взаимодействием с АТФ и цитохромом С. Активированные молекулы Apa-1 вместе с каспазой-9 и другими белками формируют белковый комплекс, называемый апоптосомой, который поддерживает каспазу-9 в активном состоянии.

**Bcl-2** — семейство белков-регуляторов апоптоза, существуют как антагонисты апоптоза (Bcl2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-w, Bfl-1, Btag-1, Mcl-1, A1), так и агонисты (Bax, Bak, Bcl-X<sub>S</sub>, Bad, Bid, Bk, Hkl). Многие из 6. семейства и сам Bcl-2 расположены в наружной митохондриальной мембране. Bcl-2 обнаружен также в ядерной мембране и в эндоплазматическом ретикулуме.

**МР** — морфогенетические белки кости, индуцируют эндохдральный остеогенез; BMP2 и BMP3 относятся к семейству трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGFB), BMP4 вырабатывается трофобластом и индуцирует дифференцировку клеток вентральной мезодермы и промежуточного пути (первичных половых клеток).

**б** (произносится как си) — миозинсвязывающий белок с  $M$ , 128 кД, стабилизирует структуру миозиновых нитей, влияет на агрегацию молекул миозина, обеспечивая одинаковый диаметр и стандартную длину толстых нитей.

**связывающие б** (например, кальмодулин, щелочная фосфатаза, т-белок и микротубулах, тропонин С, кальсеквестрин, кальретикулин и др.). Во внутриклеточных кальциевых депо (например, внутри цистерн эндоплазматической сети) эти б прочно ассоциированы с  $Ca^{2+}$ .

**сСД-б** — специфический для клеток *Кларк* б., маркер этих клеток.

**сдс** (произносится как си ди си; от cell division cycle). Белки сдс индуцируют митоз.

**б-б** (произносится как джи) — вторые посредники, внутриклеточные, связанные с мембраной белки б., передающие сигнал (например, от  $\beta$ -адренорецепторов, факторов роста и др.) на клеточные эффекторы; имеют сходство к гуаниновым нуклеотидам, почему и называются G-б. Целесообразно различать два типа G-б.: **1** G-б. «классический» — гетеротример  $G\alpha$ - $G\beta\gamma$ , связывающий ГТФ (активная форма) при активации мембранных рецепторов и передающий сигнал на внутриклеточные ферменты и ионные каналы, **2** Ras G-б., активируемый от рецепторов тирозин киназы и через активирующие ГТФазы б., передающий сигнал на Ras-каскад (см. субстатия).

**б-б «классический»**. В  $G\alpha$ - $G\beta\gamma$  связывает ГТФ (ГДФ в неактивной форме) только  $G\alpha$  (при связывании ГТФ гетеротример распадается на  $G\alpha$  и  $G\beta\gamma$ ), но активирует ферменты и каналы как  $G\alpha$ , так и  $G\beta\gamma$ . Независимо, антагонистически или синергистически  $G\alpha$ ,  $G\beta\gamma$  активируют: кальциевые каналы типа  $IK$ ,  $Ach$  ( $G\alpha$ ,  $G\beta\gamma$ ) и  $IK$ ,  $ATP$  ( $G\alpha$ ), фосфолипазы  $A2$  ( $G\beta\gamma$ ) и  $CB1-3$  ( $G\alpha$ ,  $G\beta\gamma$ ), аденилат циклазы  $I-IV$ ,  $Ca^{2+}$ -каналы типов  $L$  и  $N$  ( $G\alpha$ ), фосфолипазу  $cPLA2$  ( $G\alpha$ ), киназу ацетилхолинового мускаринового рецептора ( $G\beta\gamma$ ),  $\beta$ -адренорецепторы ( $G\beta\gamma$ ). Имеется несколько изоформ каждой СЕ, токсин коклюша активирует гетеротример при АДФ-рибозилировании  $G\alpha$ , кальмодулин и фосфолипазы действуют на  $G\beta\gamma$ , б. нервной ткани GAP43 ( $G\alpha$ ), изменяя их активность. Дефекты G-б. приводят к развитию наследственной остеодистрофии *Олбрайт* и псевдогиперпаратиреоидизма, синдрома *МакКьюна* и *Олбрайт*, повышенному риску развития опухолей гипофиза, щитовидной железы (*gip-онкоген*), яичника и коры надпочечников (*gip-онкоген*), почечная мутация  $\alpha$ -СЕ G-б. (в позиции 366 гланин замещён на серин) вызывает развитие псевдогиперпаратиреоидизма типа  $Ia$  в сочетании с преждевременной маскулинизацией. Лиганды связанных с G-б мембранных рецепторов: ангиотензин II, АДФ, ацетилхолин (мускариновые рецепторы), бомбезин, брадикинин, вазопрессин, вещество P, гистамин, глутамат, люлиберин, кванты света, нейромедин, нейропептид Y, норадреналин, одоранты, ППГ, серотонин, тиролберин, тромбин, тромбоксан  $A2$ , тромбоцитарный агрегационный фактор, холинэстераза, эндотелин.

**Ras G-б** Для Ras G-б., активирующего Ras-каскад, различают: связывающий нуклеотид дифосфат [ГДФ] — неактивная форма Ras-б. и связывающий нуклеотид трифосфат [ГТФ] — активная форма Ras-б., быстро переходящая в неактивную форму вследствие присутствия в Ras-б. активного центра ГТФазы; существуют дополнительные классы регуляторов Ras-б. [например, GTPase activating p. (GAP) активирующий ГТФазу б., адаптер Grb2]. Мишенью активного Ras-б. (фосфорилирование Ras-б.) является продукт онкогена *raf* — Raf-б. (протеинкиназа С [закрывающая передачу сигналов посредством цАМФ,  $Ca^{2+}$ , дициглицерина, инозитолфосфатов] также фосфорилирует Raf-белок, в свою очередь фосфорилирующий киназу MAP-киназы (MEK), в дальнейшем последова-

тельные фосфорилирования субстратов киназного каскада приводят к транскрипции ответствующих генов

**gas-каскад** — последовательность внутриклеточных реакций преобразования сигнала, осуществляемых в значительной части продуктами экспрессии генов семейства *gas*; существенная часть реакций происходит при фосфорилировании компонентов *к.*, внешний сигнал — преимущественно факторы роста, некоторые пептидные гормоны; результат — транскрибирование генов, обеспечивающих пролиферацию и/или дифференцировку клеток; в злокачественно трансформированных клетках мутации генов *gas* приводят к неконтрольной пролиферации.

**тирозинкиназа** (*тк.*) Фермент, фосфорилирующий остаток тирозина (*тирозин*). Ряд рецепторов (фактора роста эпидермиса, инсулина, фактора роста нервов, тромбоцитарного фактора роста и др.) обладает активностью *тк.* (внутриклеточный домен *тк.*, *тк.* рецепторов, рецепторная *тк.*); многие субстраты *тк.*, а также *тк.* рецепторов кодируются онкогенами (например, *Ras*). Фосфорилирование: *тк.* фосфорилирует фосфолипазу *Cy1*, *Cy2*; *тк.* взаимно аутофосфорилируют друг друга в составе димера *тк.*, сформированного после связывания лиганда. Передача сигнала: **1.** Посредством фосфолипазы *Cy1* формируются вторые посредники инозитол 1,4,5-трифосфат и диацилглицерин. **2.** Так называемый киназный *Ras*-каскад, проводящий сигнал до стадии транскрипции генов, начинается от *Ras*-ТФаз (сигнал от рецепторных *тк.* и *Ras*-ТФазе опосредует обменные (активирующие) *Ras*-факторы [*Sos*] и адапторные белки [*Grb2*]).

**GFAP** (от англ. *ghal fibrillary acidic protein*) — глиальный фибриллярный кислый б., присутствует в промежуточных филаментах; маркер астроцитов.

**GMP-140** (призывает как *Джи Эм Пин*) — белок с *M<sub>r</sub>* 140 кД, в плазматической мембране  $\alpha$ -гранул активированных тромбоцитов.

**M-6** — миозинсвязывающий белок с *M<sub>r</sub>* 165 кД, находится в области *M*-линки толстых филаментов, участвует в их сборке  $\Rightarrow$  миозезин.

**NHE**, см. Анионообменник.

**gas б.** — кодируемые *gas*-генами б., выполняющие множество функций, включая пролиферацию клеток, состояние цитоскелета, транспорт между разными мембранными компартиентами клетки; среди *gas б.* выделяют суперсемейство ГТФаза, см. Белок, G-белок.

**S-100** —  $Ca^{2+}$ -связывающий белок, выделен из мозга, выявлен в различных нормальных и трансформированных клетках, в эпителиях, клетках мезодермального и нейроэктодермального происхождения; состоит из двух *CE* —  $\alpha$  и  $\beta$ ; известны три формы:  $\alpha\alpha$ , S-100b( $\alpha\beta$ ),  $\alpha\beta$ ; S-100a и  $\beta\beta$ . S-100b б. экспрессируют трансформированные клетки на этапе развития опухоли и при метастазировании; по сравнению с другими клеточными типами, в опухолевых клетках количество S-100b по крайней мере на порядок выше; в мозге уровень  $\alpha$ -*CE* примерно в 10 раз меньше, чем  $\beta$ -*CE*, в мозге S100b содержат преимущественно астроциты. S100b поддерживает пролиферацию астроцитов и рост аксонов; экспрессии гена S100b при синдроме *Дана* и болезни *Альцгеймера* повышена.

**SNAP-25** (*synaptosomal-associated protein*, связанный с синаптосомами б.) — интегральный мембранный б., участвующий в спонтанном и регулируемом экзоцитозе.

**SNARE б.** — семейство интегральных мембранных белков с большим цитоплазматическим доменом, б. обеспечивают специфическое слияние мембраны синаптического пузырька с пресинаптической мембраной при экзоцитозе нейромедиатора. К б. семейства SNARE относятся ассоциированный с мембраной синаптического пузырька синаптобредин и интегральные б. пресинаптической мембраны — SNAP-25 и синтаксин.

**ZP** (от *zona pellucida*) б., см. Оболочка прозрачная.

**витамины *B*<sub>12</sub>-связывающие б.** — внутренний фактор (*Касиа*), транскобаламин II; воспалительные макрофагов б., см. Цитокины малые индуцибельные.

**кальций фибриллярный кислый б.**, см. Белок, GFAP.

**келлина б.**

**P<sub>0</sub>** — интегральный мембранный гликопротеин (M<sub>r</sub> 28 кД), связывает соседние ламеллы и таким образом стабилизирует структуру миелина; главный структурный белок миелина периферической нервной системы; присутствует только в шванновских клетках и не экспрессируется миелинообразующими клетками ЦНС; на его долю приходится более 50% массы всех белков миелина в периферическом нерве; аутосомное доминантное наследование дефектного гена белка наблюдается при болезни *Шарко-Мари-Тута* (тип 1b);

**P<sub>22</sub>** — мутации (дупликации, иногда точечные мутации) гена — причина болезни *Шарко-Мари-Тута* (тип 1a);

**протеолипидный б.** — основной компонент миелина в ЦНС; вместе с основным белком миелина составляет более 80% массы всех белков миелина ЦНС; при мутации гена у мышей линии jмпру демиелинизация развивается в ЦНС и не наблюдается в периферической нервной системе, проявляется в виде дрожания и судорог; существует предположение, что болезнь Пеллисеуса-Мерибахера аналогична демиелинизирующему расстройству у мышей линии jмпру ⇔ липофилин;

**профогенетические б. кости**, см. Белок, BMP;

**каосы 3 б.** — полифункциональный мембранный гликопротеин, участвует в транспорте анионов Cl<sup>-</sup> и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> через фосфолипидный бислой, служит главным транспортером глюкозы. Состоит из двух доменов — трансмембранного с COOH-конца молекулы (контролирует транспорт анионов) и цитоплазматического. Цитоплазматический домен имеет участки связывания со спектрином, Hb и несколькими гликолитическими ферментами;

**ротелипидный б.**, см. Белок, миелина белки;

**плотных контактов б. б. ZO-1** (в виде α-изоформы) присутствует в области соединения щелевых диафрагм с плазмолеммой ножек подоцитов. Этот белок опосредует связывание щелевой диафрагмы с цитоскелетом ножки подоцита

**калового шока б.** (heat shock proteins) — специфические б., синтезирующиеся при внезапном повышении температуры. Функции разнообразны.

**дирубин** — красный желчный пигмент в виде натриевой (растворимой в желчи) или кальциевой (нерастворимой, содержащейся в конкрементах желчного пузыря) соли; продукт восстановления биливердина, образуется в результате нормального и патологического разрушения эритроцитов;

**непрямой б.** Фракция сывороточного билирубина, не соединяющаяся в клетках печени с глюкуроновой кислотой (назван так, потому что реагирует с диазореактивом Эрлиха только после добавления этилового спирта) ⇔ неконъюгированный б. ⇔ несвязанный б. ⇔ свободный б.;

**прямой б.** Фракция сывороточного билирубина, соединяющаяся в клетках печени с глюкуроновой кислотой с образованием диглюкуронида билирубина [назван так, потому что напрямую реагирует с диазореактивом Эрлиха] ⇔ связанный б. ⇔ конъюгированный б.;

**свободный б.** Непрямой б.;

**связанный б.** Прямой б.

**биотин** — цик-тетрагидро-2-оксотенио[3,4-д]имидазолин-4-валерьяновая кислота; β-изомерный компонент витамина B<sub>7</sub>, участвует в реакциях карбоксилирования и инактивируется авидином из-за высокого сродства. Для обнаружения молекулы биотина используют меченые АТ ⇔ биотинин R ⇔ витамин H ⇔ фактор W.

**железь**

**Аддисона б.** Выраженная слабость, снижение массы тела, гипотония, расстройства пищеварения, коричневая пигментация кожи и слизистых оболочек. Острая недостаточность коры надпочечников (*аддисоновский криз*) — тяжёлая адренокортикальная патология на базе

хронической недостаточности коры надпочечников; проявляется тошнотой, рвотой, кахексией, нередко гипертермией, гипонатриемией, гиперкалиемией и гипогликемией.

**Альцхаймера б.** — первичное дегенеративное заболевание головного мозга, сопровождающееся деменцией; возникает после 50 лет (различают раннее [т.е. семейная б.] и позднее [после 65 лет] начало А.б.) и сопровождается *альцхаймеровским* склерозом, нейрофибрилярной дегенерацией (при участии  $\tau$ -белка микротрубочек), амилоидными бляшками (отложения  $\beta$ -амилоидного белка, образование амилоидных волокон).

**аутоиммунные б.** Во многих случаях — типичные семейные болезни (например, АТ хантоидной железе, *aloprecia areata*, пернициозная анемия, гипoadренокортицизм с гипотиреозом и монилиазом, синдром *Шмидта*, СКВ, синдром *Шёгрена*, аутоиммунная гемолитическая анемия). Генетика а.б. не очень ясна, чаще находят сочетания с абортом и/или конкретный НСЛ Ag.

**Давидсона б.** [р] Энтеропатия, обусловленная нарушением внутриклеточного транспорта везикул от комплекса *Гольджи* к апикальной поверхности энтероцитов и формированию щеточной каймки. Проявляется затяжной диареей, обезвоживанием, недостаточности питания, задержкой роста, часто гибелью в периоде новорожденности. При ЭМ выявлено гипоплазию и атрофию микроворсинок щеточной каймки, внутриклеточные включения с апикальной частью плазмолеммы.

**Глицциманна-Негеле б.** [р, X] Геморрагический диатез (причина — точечная мутация в глицкопротеина  $\beta$ B-IIIa), проявляющийся нормальным или удлинённым временем кровотечения, при нормальном времени свёртывания ретракция ступка дефектна; при нормальном количестве тромбоцитов имеются их морфологические или функциональные аномалии  $\Leftarrow$  *Глицциманна* болезнь  $\Leftarrow$  тромбоцитастения  $\Leftarrow$  *Глицциманна* синдром  $\Leftarrow$  тромбоцитопения *Глицциманна*.

**Гоше б.** Накопление глицкоцереброзидов в макрофагах (клетки *Гоше*, содержащие веражи [глицкоцерамид]) вследствие наследуемой недостаточности глицкоцереброзидазы (р); гипоспленомегалия, лимфаденопатия; разрушение костной ткани, различают три основных типа: церебральная квелильная, церебральная квелильная, церебральная шаровидно-цереброзидоз  $\Leftarrow$  цереброзидный липидоз.

**Грейвса б.**, см. Зоб диффузный токсический.

**Денди-Уокера б.** Аномалия развития области четвертого желудочка в сочетании с гипоплазией мозжечка, гидроцефалией, атрезией отверстия *Люшка* и *Мажанди*.

**Иценко-Кушинга б.** Гиперкортицизм в связи с избыточной секреторной АКП  $\Leftarrow$  гипотиреоидный базофилизм.

**Кистозная мозгового вещества б.** обусловлена мутацией гена *NRH1*. Характеризуется наличием большого количества кист на границе коркового и мозгового вещества, атрофией пальцев и развитием склероза почек с последующей тяжелой почечной недостаточностью.

**коллагеновые б.** Группа генерализованных б., поражающих соединительную ткань и характеризующихся фибриноидным некрозом или васкулитом: СКВ, системная склеродермия, ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, узелковый периартериит и дерматомикозы. Термин *коллагеновые б.* неочень, т.к. не показано, что первично или преимущественно поражаются именно коллагены (речь идёт скорее об использовании понятия *коллаген* как синонима термина *соединительная ткань*)  $\Leftarrow$  коллагеново-сосудистые б.  $\Leftarrow$  коллагенозы.

**Костманна б.** [р] Злокачественно-текущая форма агранулоцитоза, дифференцировка нейтрофилов блокируется на стадии промиелоцитов.

**Кройтцфельда-Якоба б.** Спастический псевдосклероз с кортико-стриатопаллидарной дегенерацией; форма спонгиозной энцефалопатии, вызываемая медленными вирусными инфекциями (обсуждается вопрос о перелаче инфекционного начала [см. прион] от крупнорогатого скота, страдающего губчатой энцефалопатией) и характеризующаяся слабоумием.



микроиниями, атаксией и другими неврологическими проявлениями (быстро приводит к коме и смерти) ⇨ дегенерация кортико-стриоспинальная.

**Крона б.** Гранулематозная патология, вовлекаются терминальные отделы подвздошной кишки, реже другие отделы ЖКТ; характерны отдельные глубокие язвы с возможным образованием фистул, сужение просвета и утолщение стенок кишечника за счёт фиброза и лимфоцитарной инфильтрации, а также неказеозные туберкулоидные гранулёмы в регионарных лимфоузлах ⇨ регионарный этерит ⇨ регионарный илеит.

**курчавых волос б.** Врождённый фатальный дефект метаболизма меди [X в рецессиве, дефект гена, кодирующего катион-транспортующую АТФазу; содержание меди в тканях повышено (кроме печени)], медь необходима для синтеза полипептидов цитокератина, характерны: слабо пигментированные, редкие выпадающие курчавые волосы, судороги, задержка психического и физического развития, прогрессирующее поражение мозга ⇨ Менкеса синдром ⇨ трихополидастрофия.

**накопления б. лизосомные** характеризуются неспособностью ферментов лизосом (вследствие дефектов их синтеза или структуры) расщеплять метаболиты. Так, болезнь Тэн-Сакса развивается вследствие недостаточности гексозаминидазы А (в нейронах накапливается моносахалаганглиозид); синдром Хурлер: недостаточность α-L-идуронидазы (во многих тканях и органах возрастает количество гликозаминогликанов); гликогеноз типа 2: недостаточность лизосомальной α-1,4-глюкозидазы (избыточное содержание гликогена в сердце, скелетных мышцах, печени и мозге).

**накопления б. пероксисомные.** Синтез плазмалогенов недостаточен, нарушена организация органелл или пероксисомы отсутствуют полностью. К этой группе болезней относятся синдромы Целлевегра, болезнь Рефсума, адренолейкодистрофия новорождённых, гипербилеполическая ацидемия. При этом в крови повышено содержание фитановой кислоты и длинноцепочечных жирных кислот. При хондродисплазии точечной ризомелической, некоторых формах иктноза и наследуемой катаракты происходит накопление фитановой кислоты, но не длинноцепочечных жирных кислот.

**Паркинсона б.** см. Паркинсонизм.

**Пеллеусса-Мерибахера б.** — наследственное дегенеративное заболевание головного мозга с прогрессирующим склерозом в белом веществе лобных долей, умственной отсталостью и вазомоторными нарушениями ⇨ лейкодистрофия суданофильная.

**полкистозная б. почек** (полкистоз почек) — прогрессирующая болезнь, характеризующаяся формированием множественных кист различного размера, диффузно расположенных в обеих почках, что приводит к сдавлению и деструкции почечной паренхимы; обычно сопровождается артериальной гипертензией, макрогематурией и уремией.

**сердца ишемическая б** (ИБС) — б., характеризующаяся сужением просвета коронарных артерий сердца при атеросклерозе и возникновением локальной ишемии миокарда; проявляется коронарной недостаточностью в виде стенокардии, очаговой дистрофии или инфаркта миокарда.

**Рефсума б** [X, недостаточность оксидазы фитановой кислоты] Пигментный ретинит, миоз, птоз, атаксия, аносмия, глухота, демиелинизирующая полиневропатия, изменения на электрокардиограмме, иктноз, при ювенильной форме [p] — умственная отсталость, лицевой дисморфизм (плоское лицо), гепатомегалия, стеаторея, остеопороз.

**Тэн-Сакса б.** (недостаточность гексозаминидазы А, р) Ранний детский тип церебрального сфинголипидоза; самый распространённый ганглиозидоз, характерен для еврейских детей ⇨ идиотия амавротическая детская ранняя.

**фон Виллебранда б.** [X, ограниченная неагрессивность и вариабельная воспроизводимость, р, типы ПС III; различают не менее 30 аллельных вариантов] Врождённое отсутствие



высокомолекулярных форм фактора VIII (фФВ), необходимых для агрегации тромбоцита. Геморрагический диатез, характеризующийся тенденцией к кровотечению из слизистой оболочки, увеличением времени кровотечения, нормальным количеством тромбоцитов, нормальной ретракцией сгустка, частичной и выраженной в различной степени недостаточностью VIII:R и возможным морфологическим дефектом тромбоцитов. тип III болезни имеет более тяжёлое течение, содержание фактора VIII:R резко снижено; возможны аортальный стеноз (при типе IIА) и пролапс митрального клапана ⇒ антигемофилия ⇒ наследственная псевдогемофилия ⇒ сосудистая гемофилия ⇒ конституциональная тромбопатия ⇒ лейкопатия геморрагическая ⇒ псевдогемофилия сосудистая ⇒ пурпура атромбоцитическая ⇒ пурпура атромбоцитопеническая ⇒ *Юргенса* синдром.

**Хашимото б** — аутоиммунное заболевание. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы, приводящая к диффузному зобу, прогрессирующему фиброзу, атрофии паренхимы и гипотиреозу ⇒ зоб *Хашимото* ⇒ тиреоидит *Хашимото* ⇒ зоб лимфоцитарный ⇒ лимфоцитарный зоб ⇒ тиреоидит хронический ⇒ зоб лимфоцитарный.

**Хириспрунга б** Врождённое вздутие и гипертрофия стенки толстой кишки, вызванное в присутствии (агангаоз) или значительным уменьшением (гипоагангаоз) количества ганглионарных нейронов в нервных сплетениях прямой кишки и вышележащих отделах толстой кишки. Причина: дефекты онкогена *RET* в ряде случаев приводят к развитию более редкое заболевание (1.5000), сопровождающееся запорами ⇒ *Хириспрунга б* ⇒ агангаоз толстой кишки врождённый ⇒ мегаколон врождённый.

**Шарко-Мари-Тута б** [Э (тип 1), р (тип 2), №]. Группа семейных нервно-мышечных расстройств в виде прогрессирующей дегенерации мышечных волокон в дистальных мышечных конечностях, начинающейся с мышц ног; слабые или отсутствующие глубокие сухожильные рефлексы, сенсорная полиневропатия, гипергидроз, сердечная блокада, диарея, тошнота, дегенерация мотонейронов спинного мозга, уменьшение скорости проведения по нервным сегментарная демиелинизация, тяжесть течения зависит от типа наследования, классификация: тип IB [мутация белка миелина P<sub>0</sub>, скорость проведения по нерву <38 м/с], тип 1А [мутация белка 22 миелина, скорость проведения по нерву <38 м/с], тип 2, тип 3 [мутация белка шелевых контактов — коннексина-32; также [тип X2]], тип 4 (р, мутация белка 2 миелина), тип 5 (характерны *пирамидные* знаки), также (№, с анизомией кохлеи) ⇒ другие формы ⇒ *Шарко-Мари* мышечная атрофия ⇒ мышечная перонеальная типа 1 ⇒ атрофия ⇒ амиотрофия наследственная нервальная.

**центрального стержня б** — спорадическая миопатия, возникающая в результате мутации гена рецептора риадина.

**Бомбезины** (нейромедлин В) — семейство пептидов (например, гастрин-рилизинг гормон [GRF]).

**Брадикинин** — нонапептид, получаемый из декапептида (каллидина II, брадикиногена), который, в свою очередь, синтезируется из α<sub>2</sub>-глобулина под действием калликреина, присутствует в крови в неактивной форме; по действию аналогичен трипсину, один из каталиторов плазмы — потенциальный вазодилатор; один из физиологических медиаторов анафилакти, высвобождается из тучных клеток при взаимодействии последних со специфичным Ig (аллергеном) ⇒ каллидин I ⇒ каллидин 9.

**Вазодилатор** — средство, расширяющее просвет кровеносного сосуда и снижающее АД. Аминопептид, оксид азота (NO), VIP, брадикинин и некоторые простагландины — вазодилаторы.

**Вазоконстрикция** — уменьшение просвета кровеносного сосуда.

**Вазопрессин** (аргинин вазопрессин, антидиуретический гормон — АДГ, C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>) — десятипептид, оказывает антидиуретический (регулятор реабсорбции в канальцах почки) и сосудосуживающий (вазоконстриктор) эффекты. Ген *AVP* кодирует АДГ и нейрофилин II. Экспрессия АДГ происходит в части нейросекреторных нейронов околожелудочкового и заднего

в ядро гипоталамуса. Внегипоталамическая секреция АДГ возможна в клетках злокачественных опухолей (например, овсяно-клеточная карцинома лёгкого, рак поджелудочной железы). Секрецию АДГ *стимулируют*: гиповолемия через барорецепторы каротидной области, гиперосмолярность через осморекторы гипоталамуса, переход в вертикальное положение, стресс, состояние тревоги, а *ингибируют*: алкоголь,  $\alpha$ -адренергические агонисты, глюкокортикоиды. Главная функция АДГ — регуляция обмена воды (поддержание постоянного осмотического давления жидких сред организма), что происходит в тесной связи с обменом натрия. Другие функции: стимуляция гликогенолиза, сосудосуживающий эффект, агрегация тромбоцитов, сдвиг плазменных пластинок. Рецепторы АДГ относят к связанным с G-белком трансмембранным рецепторам. Взаимодействие АДГ с его рецепторами приводит к стимуляции фосфолипидного обмена, образованию фосфатидилинозитола и увеличению содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Сахарный несахарный диабет (тип I) — следствие мутаций гена рецептора (тип II — следствие мутаций гена аквапорина 2), центральный несахарный диабет развивается при дефиците АДГ (в том числе при мутациях гена АДГ).

**АДГ-подобный пептид Р** — пептид из семейства тахикининов, продуцируемый нейронами (также и нервными клетками) и в ряде случаев функционирующий как нейромедиатор.

**АДР — адригипертензивный (или респираторный)** (на примере активированного нейтрофила). В течение первых секунд после стимуляции резко увеличивается поглощение кислорода и быстро расходуется значительное его количество. Это явление известно как респираторный (кислородный) взрыв. При этом образуются токсичные для микроорганизмов  $H_2O_2$ , супероксид  $O_2^-$  и гидроксильный радикал  $OH\cdot$ .

**Акрион** — устройство для быстрого получения тонких срезов фиксированных и нефиксированных тканей без замораживания; изготовление срезов производят с помощью вибрирующей иглы; применяют в энзимохимических, радиоавтографических и иммуноцитохимических исследованиях.

**Актин** — белковый компонент цитоскелета эпителиальных клеток пищеварительной, мочеполовой и половой систем, синцитиотрофобласта и некоторых опухолевых клеток, регулируемый активизирующий белок с  $M_r$  96 кД, по аминокислотной последовательности близок белку цитоскелета эритроцитов полосы 4.1. Этот периферический мембранный белок на цитоплазматической поверхности плазмалеммы эритроцитов — субстрат тирозинкиназы =  $виллин-2 \leftrightarrow$  зрин  $\leftrightarrow$  цитовиллин.

**Актинин** — белок промежуточных нитей в клетках мезенхимного происхождения.

**Аннексин**. Этот белок участвует в стабилизации примембранного цитоскелета, образовании факельных (точечных) контактов; связывает  $\alpha$ -актинин и талин.

**Аннин**

**$B_{12}$**  — цианокобаламин, антианемический в., общее название для соединений, демонстрирующих биологическую активность цианокобаламина. Фактор кроветворения, поступает с пищей и всасывается в тонкой кишке.  $B_{12}$  деметилирует фолаты, предотвращая их выход из клеток; участвует в синтезе ДНК. Для всасывания в  $B_{12}$  в кишечнике необходим (внутренний) фактор *Касла*, синтезируемый париетальными клетками желудка. Фактор связывает в  $B_{12}$  и защищает его от разрушения ферментами. Комплекс внутреннего фактора с в.  $B_{12}$  в присутствии ионов  $Ca^{2+}$  взаимодействует с рецепторами эритроцитов дистального отдела подвздошной кишки. При этом в.  $B_{12}$  поступает в клетку, а внутренний фактор высвобождается. Из эпителия кишечника в  $B_{12}$  с помощью транскобаламина II (в то же время предотвращающего разрушение в. при переносе) транспортируется в костный мозг и в печень (для запасания). Транскобаламин II вырабатывают эпителиальные клетки кишечника. Отсутствие или недостаток внутреннего фактора приводит к развитию пернициозной анемии. Алиментарный дефицит в.  $B_{12}$  в развитых странах встречается редко; исключение составляют грудные дети матерей — строгих вегетарианок. Обычная причина дефицита — нару-

шение процессов всасывания; одна из причин — дифиллоботриоз (гельминтоз, вызванный *Diphyllobothrium latum* — лентецом широким)

**D** — жирорастворимые стероиды, необходимые для нормального развития костей и зубов, всасывания кальция и фосфатов в кишечнике. В организме существуют ядерные рецепторы, связывающие активную форму витамина  $D_3$  — **кальцитриол**. Все остальные соединения этой группы подвергаются различным модификациям для превращения в активную форму: **провитамин  $D_3$**  — (3 $\beta$ )-7-дегидрохолестерин,  $C_{27}H_{44}O$ , мол. масса 384,65, в жидах дермисе под влиянием ультрафиолета превращается в витамин  $D_3$ . **витамин  $D_3$**  — 9,10-секохолестатриен-5,7,10(19)-ол-3 $\beta$  (активированный 7-дегидрохолестерин, холекальциферол), антирахитическое средство **животного происхождения** (печень рыб и млекопитающих, мозг, яичный желток), образуется в коже в результате фотелиза из провитамина  $D_2$ . **кальцидиол** — 25-гидроксихолекальциферол, 25-гидроксиовитамин  $D_3$ ,  $C_{27}H_{44}O_2$ , мол. масса 400,65, промежуточный продукт биологического превращения витамина  $D_3$  в кальцитриол; образуется в печени при гидроксильровании по  $^{28}C$  (1 $\alpha$ -гидроксилаза-кальцидиол — монооксигеназа, превращающая при участии  $O_2$  и НАДФН кальцидиол в кальцитриол, недостаточность фермента приводит к дефициту витамина D и витамин D-зависимому рахиту). Провитамин  $D_2$  — **эргостерол**, витамин D **растительного происхождения**; витамин  $D_2$  (**эргокальциферол**, **кальциферол**),  $C_{28}H_{44}O$ , мол. масса 396,66, активированный эргостерол (образуется при облучении эргостерола ультрафиолетом), антирахитическое средство. В течение многих лет эргокальциферол был стандартным препаратом витамина D. Для полного эффекта необходимо превращение в кальцитриол (стимулятор — ППТ). Суточная потребность детей — 10 мкг холекальциферола (400 МЕ), взрослые после 25 лет — вдвое меньше. Недостаточность витамина D приводит к развитию рахита (у детей), остеомаляции, остеопорозу, остео дистрофии. Гипервитаминоз вызывает развитие токсического синдрома (анорексия, рвота, диарея) кальцификацию мягких тканей (сердце, сосуды, почка, лёгкие).

**K** — общее название жирорастворимых термостабильных соединений, обладающих биологической активностью филохинона; содержится в люцерне, свиной печени, рыбной муке и растительных маслах; важны для образования протромбина  $\Rightarrow$  антигеморрагический фактор

**Витреин** — сходный с коллагеном белок, входящий в состав стекловидного тела глаза.

**Волчанка**. Термин ранее применяли для описания эрозий кожи (как после волчьих укусов, сейчас (с определяющим словом) используют для обозначения различных болезней. Классификация «в.» — «в. обыкновенная» (*lupus vulgaris*), она же — «в. туберкулёзная», «в. красная» (*lupus erythematosus*), «в. обновлённая» (*lupus pernio*)

**обыкновенная в.** — кожный туберкулёз с характерными узелковыми поражениями лица, особенно вокруг носа и ушей  $\Leftrightarrow$  в.  $\Leftrightarrow$  в. туберкулёзная;

**системная красная в. (СКВ)** — воспалительное заболевание соединительной ткани с разнообразными проявлениями, часто сопровождающееся лихорадкой, слабостью и утомляемостью, болями в суставах или артритами, напоминающими ревматоидный артрит; диффузными эритематозными поражениями кожи лица, шеи, верхних конечностей с дегенерацией по типу разжижения базального слоя эпидермиса и его атрофией, с лимфаденопатией, плевритом, перикардитом, поражением почечных клубочков, анемией, гиперглобулинемией, положительным тестом на клетки красной в. (LE-клетки), а также другими признаками аутоиммунного процесса  $\Rightarrow$  диссеминированная красная в.

**Вялая кожа** — врождённое заболевание, проявляющееся избыточностью к., что приводит к образованию дряблых складок; возможны дефекты сосудов (возможно присоединение инфекций)  $\Rightarrow$  *cutis laxa*  $\Rightarrow$  халазодермия  $\Rightarrow$  *Амбера дерматилиз*.

**Гаструцин** — сигнальный G-белок на внутренней поверхности плазматической мембраны вкусовых рецепторных клеток; ключевая молекула в хемовосприятии; вкусовой стимул взаимодействует с рецепторным участком или каналом в мембране апикальной части клеток, вызы-

на деполаризацию мембраны и высвобождение из рецепторной клетки медиатора, действующего на афферентное волокно. Г. химически близок трансдуцину, который активирует фосфолипазу фоторецепторных клеток.

**Грелин-рилизинг-гормон (GRP)**, см. Бомбезин.

**Гематокрит (Ht)** — отношение объема клеточных элементов к объему крови ← гематокритное число

**Гематоксилин**  $C_{16}H_{14}O_2 \cdot 3H_2O$ ; гистологический краситель, получаемый из кампешового (санчиового) дерева *Haematoxylon campechianum*.

**Фосфорно-вольфрамовый кислотный г.** Клеточные ядра, митохондрии, фибриллы, поперечная исчерченность мышц окрашиваются в синий цвет, матрикс костной и хрящевой ткани, эластик — в оттенки желто-оранжевого; спектр окрашиваемых структур расширяется при сочетании с окраской люколовым прочным синим и применением ШИК-реакции.

**Гемоглобин** — дыхательный белок эритроцитов, состоящий из гема (около 3,8%) и глобина (96,2%); транспортирует кислород (в виде оксигемоглобина —  $HbO_2$ ) от легких к тканям. В кислороде легко освобождается, и  $HbO_2$  восстанавливается до  $Hb$ ; имеется пять типов нормального г.: эмбриональные  $Hb$  ( $Hb$  Gower-1 [Гоуэр],  $Hb$  Gower-2), фетальный ( $HbF$ ) и два типа дефинитивных  $Hb$  взрослого человека ( $HbA$ ,  $HbA_2$ ).  $Hb$  — тетрамер, состоящий из двух  $\alpha$ -глобиновых цепей, содержащих 141 аминокислотный остаток (в клетках кровяных стволов эмбриона экспрессируется также  $\theta$ -1) и двух цепей глобинов другого типа ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  или  $\zeta$ ), состоящих из 146 аминокислотных остатков ( $Hb$  Gower-1 содержит по 2  $\xi$ - и  $\eta$ -цепи). В ходе внутриутробного развития происходит два переключения генов глобина: с эмбрионального на фетальный, что совпадает с переходом гемопозиза из желточного мешка в желтую печень, и переключение фетального на дефинитивный глобин, что происходит к началу перинатального периода. Переключение с фетального на дефинитивный гемоглобин завершается в III триместре беременности и заканчивается на 6-м месяце постнатальной жизни. Однако следы  $HbF$  присутствуют и в эритроцитах у взрослых. Усиление эритропоэза у взрослых приводит к росту числа эритроцитов с увеличенным содержанием  $HbF$ .

**Гемосидерин** — нерастворимый в воде аморфный агрегат молекул ферритина без оболочки из ферритина. Железо гемосидерина менее доступно для синтеза гема.

**Ген** — единица наследственности, занимающая специфическое место (локус) в хромосоме, способная к самовоспроизведению в клеточном цикле, структурный г. в виде последовательности нуклеотидов содержит информацию о последовательности аминокислот пептидной цепи. Программа «Геном Человека», предусматривавшая клонирование (определение последовательности нуклеотидов) всех генов, выполнена примерно на 90% к июню 2000 г.

**CREM** (от cyclic AMP-responsive element modulator). Изоформы экспрессии гена **CREM** (в т.ч. ICER [inducible cAMP early repressor], имеющий ДНК-связывающие домены белок с  $M_r$  — 120 кД) — мощные репрессоры (иногда активаторы) индуцируемой cAMP транскрипции; при экспрессии г. происходят альтернативные сплайсинг, полиадезилрование и инициация трансляции, что приводит к появлению множественных изоформ разного функционального назначения (например, в ходе сперматогенеза в пакетине мейоза вместо репрессорных изоформ **CREM**  $\alpha, \beta, \gamma$  под влиянием ФСГ начинает экспрессироваться активатор транскрипции **CREM**  $\delta$ ).

**ras**. Семейство г., кодирующих Ras-белки (например, v-H-ras — трансформирующая г. вирусов саркомы Harvey, BALB. Rasheed и саркомы Курстена [v-K-ras]); формально рассматриваются как онкогены (*oncogene*, с которым следует отличать мутантные и видоизмеренные аллели, экспрессия которых ведет к злокачественному росту);

**Гомейозисный г.** Семейство родственных генов, определяющих форму тела. Действие гена разделяет тело эмбриона по переднезадней оси на клеточные поля, которые дифференцируются в конечности и другие структуры организма. Впервые на связь гомейозисных

генов и врожденных пороков указал *Кэмпбелл* (1989) — делеция гена комплекса *HOX* больных с синдромом *Вольфа-Хиршхорна*. В частности, существует связь между делецией гена этого комплекса и возникновением врожденной расщелины неба.

**импринтный г.** Термин применяют по отношению к г., когда преимущественно экспрессируется аллель, полученный от ♂ или ♀ (например, отцовский *hgf2 g.*, материнский *H19 g.*).

**подавляющий (развитие) опухоли г. г.** (например, *p53, Rb, H19*), кодирующие белки с разными функциями (например, факторы транскрипции); экспрессия г. подавляет рост злокачественных опухолей (*в более общем виде* пролиферацию клеток), экспрессия мутантных г. предупреждает этот эффект.

**Гепарансульфат** содержит *N*-ацетилглюкозамин и/или *D*-глюкуроновую кислоту, реже — идуруновую кислоту. Гепарансульфат входит в состав базальных мембран, присутствует на поверхности многих клеток, в том числе эндотелиальных, внося вклад в обеспечение антикоагуляционных свойств сосудистой стенки.

**Гепарин (гепаринсульфат)** — естественный антикоагулянт, содержится в многих тканях (особенно в печени, легких) и тучных клетках; гетерополисахарид (*M<sub>n</sub>* от 16 до 17 кД) с повторяющимися остатками сульфатированных *d*-глюкуроновой кислоты и *d*-глюкозамина [*4-O(α-D-глюкуронида)-D-глюкозамин-N-сульфаты*], в сочетании с кофактором белка свертотки крови действует как антитромбин и антипротромбин, предупреждая агглюминацию тромбоцитов и образование тромбов; усиливает активность *осветляющих факторов* (липопротеин липазы), подавляет сокращение мышечных клеток (блокатор рецепторов ионизированного *Ca<sup>2+</sup>*-трифосфата), ингибирует РНКазы, казеинкиназу. Гепарин синтезируется и запасается в секреторных гранулах тучных клеток в комплексе с гистамином и различными протеазами.

**Гепатит** — воспаление печени (обычно вирусной этиологии, иногда вследствие авитаминоза витаминов).

**Гидроксипатит** — кристаллы фосфата кальция  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ , шестиугольные в сечении, палочковидные, их размеры 25×40×160 нм; откладывается при минерализации костного матрикса, входят также в состав эмали, цемента и дентина.

**Гидролазы** катализируют реакции расщепления внутримолекулярных связей, протекающие с присоединением  $H_2O$  в точке расщепления (например, эстеразы, фосфатазы, нуклеазы, пептидазы).

#### Гидроксилазы

**1α-g.** Печень — главный источник этого фермента, при хронической почечной недостаточности может наблюдаться неадекватное образование **1α**. 25-дигидроксихолекальциферол. Ацидоз также снижает активность **1α**-g.

**11β-g.** — фермент митохондриальный. При недостаточности фермента развивается гиперплазия коры надпочечника.

**17α-g.** локализован в гладкой эндоплазматической сети. Недостаточность **17α**-g. приводит к гиперсекреции дезоксикортикостерона с последующей гипертензией. Поскольку фермент необходим и для синтеза половых стероидных гормонов, наряду с дефицитом эстрогена наблюдается и дефицит андрогенов.

**Гидроцефалии** — чрезмерное накопление жидкости, расширяющей желудочки мозга, с истончением вещества головного мозга и расхождением костей черепа = водника головного мозга.

**Гиондия** (от гр. буквы υ) — структура V- или U-формы (например, *αs hyoideum*, 2-я жаберная дуга называется гиондией).

**Гиперкальциемия** — повышенное содержание кальция в плазме крови; при концентрации кальция в сыворотке более 6,5 мЭкв/л наблюдают мышечную слабость, парестезии, арифмию,ходящий паралич и дыхательную недостаточность, кардинальные проявления (брадикардия, переходящая в асистолию; замедление АВ-проводимости, ведущее к полной АВ-блокаде и фибрилляции желудочков).

**гиперплазия** (гр. *plasis*, формирование) — увеличение объема (массы) ткани (органа) за счёт увеличения количества клеток.

**гиперплазия надпочечника врождённая г.** Наиболее частая её причина (>90%) — недостаточность 21-гидроксилазы (все формы — р). Дефицит кортизола стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции андрогенов. Подобные нарушения при развитии плода часто вызывают изменения гениталий у девочек. При избытке андрогенов в постнатальном периоде происходит вирилизация в препубертатном возрасте и у молодых женщин. У младенцев мужского пола следствие избытка андрогенов во время развития плода — макротестикусы. В постнатальном периоде наступает преждевременное половое созревание. При тяжелой (натрий-дефицитной) форме недостаточности — гипотрифу с уменьшением синтеза кортизола — снижена продукция алдостерона; дефицит минералокортикоидов приводит к гипонатриемии, гиперкальциемии, дегидратации и гипотензии.

**гипертиреоз** (гипертиреозидизм) — аномалия щитовидной железы, при которой её секреция снижена и выходит из-под регуляторного контроля гипоталамо-гипофизарного центра. Болезнь *Грейвса* (диффузный токсический зоб) — наиболее частая причина гипертиреоза. Это аутоиммунное заболевание, при котором тиреоидстимулирующие Ig связываются с рецепторами ТТ на фолликулярных клетках щитовидной железы, что приводит к диффузному увеличению железы и стимуляции выработки тиреоидных гормонов. Болезнь *Плакмера* (узловой токсический зоб) встречается реже, чем болезнь *Грейвса*, и обычно у пожилых лиц. Тиреоидит *Хасимото* (хронический лимфоцитарный тиреоидит) — частое аутоиммунное заболевание, встречающееся в основном у женщин. У большинства больных находят антитиреоидные АТ.

**гипертрофия** (*hyper*, сверх; гр *trophe*, питание) — увеличение объема или части структуры, например объема органа или ткани за счёт увеличения размеров, а не количества отдельных гистологических элементов.

**гиповолемия**, см. Олигемия.

**гипонадизм** — неадекватное функционирование половых желёз из-за дефектов гаметогенеза, гипада и/или секреции половых гормонов; выраженное или неполное развитие вторичных половых признаков; для мальчиков характерно короткое туловище и длинные конечности с гипогениализмом.

**гипокальциемия** — патологически низкое содержание ионов кальция в циркулирующей крови; при снижении концентрации кальция менее 2,5 ммоль/л наблюдаются недомогание, усталость, нервно-мышечные расстройства (например, слабость, парестезии, судороги, острый некроз свалтых мышц, паралич), желудочно-кишечные расстройства (запоры, непроходимость кишечника), нарастание печёночной энцефалопатии, проявления со стороны сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотония, прогрессирование артериальной гипертензии, аритмия), а также нарушения функция почек и электролитного баланса (метаболический алкалоз, снижение концентрирования мочи с полиурией и полидиспией).

**гипомагниемия** — патологически низкая концентрация магния в циркулирующей крови (менее 8,5 мг%); наблюдаются тетания, симптомы *Труссо* и *Хвостека*, при тяжелой гипомagneмии — спазм гортани, судороги и обратимая сердечная недостаточность.

**гипоплазия** — недоразвитие ткани, органа, части тела.

**гипоплазия г.** — патология развития, когда долевые бронхи оканчиваются морфологически недоразвитой (вследствие редукции ветвления бронхов, уменьшения размеров и количества сегментов) и, следовательно, функционально несовершенной лёгочной тканью. Г.л. — наиболее часто встречающееся врождённое нарушение; в подавляющем большинстве случаев проявляется в связи с другими врождёнными аномалиями. К г.л. приводит два главных фактора: компрессия (спавление) лёгкого, вызванная различными причинами, и олигогидрамнион (уменьшенный объём амниотической жидкости).

**Гипотеза***Лайон г., см. Лайонизация*

**позиционной информации г.** Общий план тела определяется очень рано. Позднее, на протяжении всего периода формирования органа или целого организма, детали морфогенеза уточняются при помощи сигналов п.и. Согласно концепции п.и., клетка «знает» свое местоположение в координатной системе зачатка органа и дифференцируется в соответствии с этим положением. П.и. клетка получает от других клеток. Более того, клетка достигает состояния терминальной дифференцировки только при условии своевременного получения ею серии последовательных сигналов п.и. Зона, в пределах которой эффективно действуют сигналы п.и., называется морфогенетическим полем. В течение ряда последующих клеточных делений клетки морфогенетического поля «помнят» о своем исходном назначении. Постоянная активность гомеостатических генов определяет в клетке память о п.и.

**сигнальная г.** поступления секреторных, мембранных и лизосомных белков в грамурирует эндоплазматическую сеть. мРНК для этих белков содержит последовательности для сборки сигнального пептида, который первым синтезируется на рибосоме. Дальнейшая последовательность событий такова. Частичка, распознающая сигнал, связывается с сигнальным пептидом; синтез полипептида на рибосоме временно останавливается. Частичка, распознающая сигнал, взаимодействует со своим рецептором в мембране эндоплазматической сети. Далее большая СЕ рибосомы связывается с рибосомами, что позволяет синтезируемому полипептиду через поры войти внутрь цистерны, частичка, распознающая сигнал, отделяется, и синтез полипептида возобновляется, но теперь уже на рибосоме, расположенной на мембране; за некоторое время до завершения полного синтеза специальная пептидаза в мембране эндоплазматической сети отрезает сигнальный пептид [57].

**Гипотиреоз**

**врожденный (первичный) г.** — относительно частая патология (1 на 4000 новорожденных). Раннее выявление патологии может предотвратить развитие серьезных неврологических осложнений. Разработаны методы массового обследования тиреоидного статуса. В отечественной практике оценка проводится по уровню ТТГ на пятый день жизни, **ювенильный (приобретенный) г.** Приобретенным называют гипотиреозиднам, проявляющийся после первого года жизни. Ювенильный гипотиреозиднам чаще встречается у девочек. Наиболее распространенная причина — аутоиммунное поражение щитовидной железы. Для лечения проводят заместительную терапию (синтетический L-тироксин).

**Гистамин** — 4-(2-аминоэтил)-имидазол — продукт декарбоксилирования гистидина; мощный стимулятор секреции соляной кислоты в желудке, важнейший медиатор немедленных аллергических реакций и воспаления, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, бронхоспазм, вазодилатирующее (для капилляров и артериол) действие, отёк и стимуляцию афферентных нервов; рецепторы г. —  $H_1$ ,  $H_2$ ; г. действует в ходе IgE-зависимых реакций, опосредуется рецепторами  $H_1$ .

**Глаукома** — заболевание глаза с повышенным внутриглазным давлением, экскавацией и атрофией зрительного нерва, приводящее к дефекту поля зрения.

**Гликоген** — разветвлённый полисахарид животного организма (линейные отрезки цепи включают 11–18 остатков α-D-глюкопиранозы [соединённых α(1→4)-гликозидными связями] в точках ветвления остатки соединены α(1→6)-гликозидными связями), содержится во всех тканях, особенно им богаты печень и мышцы; основной резервный углевод, легко гидролизуется до глюкозы. В клетках находится в виде образующих скопления гранул размером 20–30 нм, не связанных с мембраной, но часто расположенных вблизи элементов гладкой эндоплазматической сети.

**Гликогенозы** — группа болезней, характеризующихся накоплением гликогена в тканях; по Куд различают 9 типов г. (I–IX), практически все г. — р = гликогеновая болезнь.



**Гликогенолиз** — гидролиз гликогена до глюкозы.

**Гликолиз** — анаэробное ферментативное расщепление моносахаридов (главным образом глюкозы) с освобождением энергии и образованием молочной кислоты.

**Гликофорины** — мембранные гликопротеины эритроцитов (молекулярная масса около 30 кД). Полисахаридные цепи гликофорина содержат Ag-детерминанты групп крови АВО. Биосинтез групповых веществ крови начинается с экспрессии Ag-H. Далее вступают в действие аллели гена АВО. Аллель А кодирует образование гликозилтрансферазы А, аллель В — гликозилтрансферазы В. Ферменты отличаются по структуре одной аминокислотой. Трансферазы определяют специфичность Ag-A и Ag-B, модифицируя Ag-H. Так, трансфераза А опосредует присоединение 1,3α-D-ацетилгалактозамина, а трансфераза В — 1,3α-D-галактозу к D-галактиозному терминальному фрагменту Ag-H. Аллель O отличается от аллели А отсутствием гуанина-258, что приводит к трансляции белка, не способного модифицировать Ag-H. AT (аллогемагглютинины) к Ag А и В образуются только в том случае, если этот Ag отсутствует на собственных эритроцитах (вспомогательно *Ландштейнера*). AT образуются в результате латентной иммунизации Ag микрофлоры кишечника, перекрёстно реагирующими с Ag групп крови. У новорождённого в мембране эритроцитов Ag групп крови уже экспрессированы, тогда как естественные геммагглютинины появляются в течение 3-го месяца постнатального периода и относятся к IgM; до их появления в сыворотке присутствуют материнские геммагглютинины (IgG).

**Гломерулонефрит** — болезнь почек, характеризующаяся двусторонними воспалительными изменениями в клубочках = клубочковый нефрит.

**Гомус** (лат. *glomus*, клубок, шар) — клубочек каротидного тела, в состав которого входит; содержит хеморецепторные гломусные клетки.

**Гутаральдегид** —  $C_5H_8O_2$  — один из лучших фиксаторов в электронной микроскопии, позволяет получить качественную картину клеточных структур, особенно ядра; наиболее подходящий фиксатор для целей электронной цитохимии; также используют как антисептик при обработке инструмента, в первую очередь эндоскопического.

**Глюкокортикоиды**. Основной г., секретируемый надпочечниками, — кортизол; на его долю приходится 80%. Остальные 20% — кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. АКТГ — основной регулятор синтеза г. Для синтеза и секреции кортиколиберина, АКТГ и кортизола характерна выраженная суточная периодичность. При нормальном ритме сна увеличение секреции кортизола наступает после засыпания и достигает максимума при пробуждении. Г. находится в крови в виде водорастворимых ди- и тетрагидропроизводных. Более 90% г. циркулирует в крови в связи с белками — альбумином и связывающим кортикоиды глобулином (транскортин). Около 8% кортизола плазмы — активная фракция. Время циркуляции определяется прочностью связывания с транскортином (время полужизни кортизола — до 2 ч, кортикостерона — менее 1 ч). Модификация липофильного кортизола осуществляется преимущественно в печени, формируются конъюгаты с глюкуроном и сульфатом. Модифицированные г. — водорастворимые соединения, способные к экскреции. Конъюгированные формы г. секретируются с желчью в ЖКТ, из них 20% теряется с калом, 80% всасывается в кишечнике. Из крови 70% г. экскретируется с мочой. Функции г. разнообразны: г. *стимулирует* образование глюкозы в печени путём увеличения скорости глюконеогенеза (синтез ключевых ферментов) и стимуляции освобождения аминокислот (субстратов глюконеогенеза) в мышцах; синтез гликогена *усиливается* за счёт активации гликогенсинтазы. В конечностях *усиливается* липолиз, липогенез *усиливается* в других частях тела (туловище и лицо); эти дифференциальные эффекты придают больным (например, при синдроме *Кушинга*) характерный внешний вид. Белки и нуклеиновые кислоты анаболический эффект в печени, катаболический эффект в других органах. В высоких дозах г. выступают как иммунодепрессанты (применяют для предупреждения отторжения трансплантированных органов, при *myasthenia gravis*). Глюкокортикоиды имеют выраженный



противовоспалительный эффект. Г. при длительном применении *ингибирует* синтезическую активность фибробластов и остеобластов, в результате развиваются истончение кожи и остеопороз. Длительное применение г. поддерживает катаболизм мышц, что приводит к их атрофии и мышечной слабости. Введение г. может уменьшить отёк слизистой оболочки дыхательных путей. Гиперкортицизм (синдром Кушинга) возникает в результате значительного повышения содержания г. в крови. Гипокортицизм — пониженная секреция адренокортикоидов — может быть вызван первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона) или отсутствием стимуляции коры надпочечников АКГТ (вторичная надпочечниковая недостаточность). Рецептор глюкокортикоидов — фактор транскрипции, полипептид с  $M_r$  94 кД из семейства онкогенов *erb-A*.

**Гомеобокс** — эволюционно консервативная последовательность, состоящая примерно из 180 пар нуклеотидов. Г. кодирует часть ДНК-связывающего белка, а гены, содержащие г. (гомеозисные гены), кодируют ядерные белки, регулирующие экспрессию генов. Гомеозисные гены — семейство родственных генов, содержащих гомеобокс и определяющих форму тела. Это семейство представлено 38 генами, сгруппированными в комплексы — HOXA, HOXB, HOXC и HOXD (HOX1, HOX2, HOX3 и HOX4). Существуют и другие комплексы (например, HOX7). Гены экспрессируются в эмбриогенезе и определяют организацию общего плана тела. Экспрессия генов контролирует разделение тела эмбриона по координатным осям на морфогенетические поля. Транскрипты гомеозисных генов присутствуют в головном и спинном мозге, в почках конечностей и сердце с 5-й по 9-ю неделю развития. Так, региональная специализация структур позвоночного столба направляется гомеозисными генами. Они контролируют также пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток. Например, экспрессия генов комплекса HOXB (HOX2) зарегистрирована в клетках эритромегакариоцитарных линий и популяции ранних предшественников гемопоэза.

**Гонадолиберин** (люлиберин). Ген *LHRH* кодирует последовательность из 92 аминокислот для гонадолиберина и пролактиностатици. Люлиберин — декапептид, его мишень: гонадотрофы, а пролактиностатин — лактотрофы передней доли гипофиза. Г. — ключевой нейрорегулятор репродуктивной функции, *стимулирует* синтез и секрецию ФСГ и ЛГ в продуцирующих гонадотрофы клетках, а пролактиностатин *подавляет* секрецию пролактина из лактотрофных клеток передней доли гипофиза. При недостаточности г. развивается синдром Калмана (аносмия у мужчин и женщин, мужской гипогонадизм). Рецепторы г. — трансмембранные гликопротеины, связанные с G-белком.

**Гонадотропин хорионический** (ХГТ) — гликопротеин, синтезируемый клетками трофобласта с 10–12 дней развития. При беременности ХГТ взаимодействует с клетками желтого тела (синтез и секреция прогестерона).

### Гормон

**гонадотропные г.** К ним относят гипофизарные фоллиotropин (ФСГ) и лютропин (ЛГ), а также ХГТ плаценты Г., а также тиротропин (ТТ) — гликопротеины, состоящие из двух СЕ.  $\alpha$ -СЕ всех четырех гормонов идентичны,  $\beta$ -СЕ различны;

**йодсодержащие г.** — тетрайодтиронин ( $T_4$ , тироксин) и трийодтиронин ( $T_3$ ) — образуются в составе тироглобулина при йодировании тирозила (формируются монойодтирозил и дийодтирозил). Затем тироглобулин расщепляется в фаголизосомах до реутилизуемых клеткой аминокислот, а из монойодтирозина и дийодтирозина образуются  $T_3$  и  $T_4$ . Этот процесс, а также йодирование тирозина катализирует тиропероксидаза. Далее йодированные соединения выделяются из клетки. Функции йодсодержащих гормонов многочисленны. Например,  $T_3$  и  $T_4$  увеличивают обменные процессы, ускоряют катаболизм белков, жиров и углеводов, необходимы для нормального развития ЦНС, увеличивают частоту сердечных сокращений и сердечный выброс. Крайне разнообразные эффекты й.г. на клетки-мишени (ими практически являются все клетки организма) объясняют увеличением синтеза белков и потребления кис-

корода. Рецепторы й.г. относят к факторам транскрипции (трансформирующие гены *ERBA1* и *ERBA2*). Известно не менее 40 дефектов генов рецепторных полипептидов, приводящих на фоне различной выраженности гипертиреозидизма к развитию различных синдромов нечувствительности к тиреоидным гормонам (гиперактивности синдром, периодическая тахикардия, затруднённое обучение, низкорослость, глухота).

**паратиреоидной железы г.**, см. Паратиреокалин.

**паратиреоидный ПТГ г.** — полипептид, имеющий идентичные аминокислотные последовательности с ПТГ. Гиперкальциемия при злокачественных опухолях, вероятно, связана с ПТГ-подобными эффектами этого гормона.

**рилизинг г.** (рилизинг фактора) [от англ. releasing hormone (releasing factor)] — группа синтезируемых в нейронах гипоталамической области мозга гормонов, влияющими на которые являются эндокринные клетки передней доли гипофиза (например, рилизинг гормон для синтезирующих АКТГ клеток передней доли гипофиза — кортиколиберин).

**тропный г.** — гормон, клетками-мишенями которого являются другие эндокринные клетки (например, часть эндокринных клеток передней доли гипофиза синтезирует и секретирует в кровь АКТГ (адренокортикотропный гормон). Мишени АКТГ — эндокринные клетки передней зоны коры надпочечников, синтезирующие глюкокортикоиды.

**улёма** — агрегат из Т-лимфоцитов, плазматических клеток, моноцитов и гигантских клеток, γ-ИФН, секретируемый Т-лимфоцитами, способствует образованию гигантских клеток в ястре г.; г. характерна для хронического воспаления; образование г. — реакция организма, направленная на локализацию инфекции.

**улёматоз Вегенера** — редкое заболевание, часто со смертельным исходом; наблюдается в четвёртой и пятой декадах жизни, характеризуется прогрессирующим изъязвлением слизистой оболочки верхних дыхательных путей, гнойными выделениями из носа, ушей, закупоркой носовых ходов, иногда кровохарканьем, образованием инфильтративных процессов и язв в лёгких, лихорадкой; в основе заболевания лежит (деструктивно-пролиферативный) аутолит с повреждением мелких сосудов (*вероятно, иммунной природы*) ⇒ гранулёма злокачественная = г. неинфекционный некротический. При гранулематозе *Вегенера* в организме появляются аутоантитела к протеиназе 3 (миелобластин).

**андростендион** (3β-гидрокси-5-андростен-17-он) — предшественник андростенов, его синтез происходит в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников. В дальнейшем из д. в клетках *Лейдига* яичка образуются андростендион и тестостерон.

**паксикортизол (II)** — 17,21-дигидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение S.

**паксикортикостерон (II)** — 21-гидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение B — преобладает минералокортикоидные эффекты.

**деция** — потеря части генетического материала, регистрируемая цитогенетически (хромосомная д.) либо методами молекулярной генетики (точечная д.); размер д. может меняться от одного нуклеотида до целой хромосомы.

**денервация** — лишение органа, части органа, анатомической области иннервации; наблюдается при травматическом и токсическом повреждении нервных клеток и проводников.

**депрессия** — состояние, характеризующееся сочетанием подавленного настроения, снижением психической и двигательной активности.

**эригансульфат (M, ≈30 кД)** состоит из повторяющихся единиц *N*-ацетилгалактозамин-4-сульфата и *L*-идуроновой кислоты. Присутствует в коже, стенке кровеносных сосудов, сухожилиях, соединительной ткани лёгких.

**рмолатия рестриктивная**. Увеличение в фибробластах экспрессии α<sub>1</sub> и α<sub>2</sub> СЕ-литерина, ответственных за связывание с коллагеном внеклеточного матрикса. Проявляется выраженной задержкой внутриутробного развития; наличием врождённых контрактур, узкого носа, небольшого рта, ограниченной подвижностью нижней челюсти, гиперкератозом, дисплазией

кожи, дегенерацией фибробластов кожи « синдром контрактур плотной кожи » синдром гиперкератоза — контрактуры.

**Детерминанта антигенная** — часть молекулы Ag, взаимодействующая со специализированным участком молекулы AT, этот участок соответствует локализации встречаемых областей L- и H-цепей и называется идиотопом « эпитоп.

**Детерминация** — причинная обусловленность будущей судьбы частей зародыша, процесс выбора одного из многих возможных путей развития. В эмбриогенезе появляются различные типы клеток; возникают разные клеточные типы. Конкретные типы клеток образуют ткани. Клетки разной тканевой принадлежности формируются органы. Определение пути развития тотипотентных клеток зиготы и полипотентных клеток концептуса, эмбриона, тогда как внутриутробном развитии и организма в постнатальном онтогенезе происходит в ходе детерминации — процесса, в результате которого «компетентная клеточная система выбирает один из многих возможных путей развития» (Hadorn E., 1965). Такая потенциальная возможность развиваться в разных направлениях обозначается как проспективная потенция.

**Дефензины** — естественные антибиотики полипептидной природы, вырабатываются в клетках позвоночных; антимикробный механизм действия связан со способностью деформировать поры в цитоплазматической мембране микроорганизмов. β-дефензин-1 вырабатывается эпителиоцитами мочевыводящих путей и в меньшем количестве трахеи и лёгких, β-дефензин-2 преимущественно вырабатывается кератиноцитами, в меньшем количестве эпителиоцитами трахеи и лёгких, экспрессируется также в эпителии почек, матки и слюнных желёз. Очень эффективно убивает грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, дрожжи, а в более высоких дозах — и грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*), экспрессию β-дефензина-2 человека в кератиноцитах усиливают фактор некроза опухоли (TNFα) и (в отличие от β-дефензина-1) значительно усиливают грамотрицательные и грамположительные бактерии и дрожжи *Candida albicans*.

## Диабет

**несахарный д. (*diabetes insipidus*, разные варианты наследования множества генетических дефектов [Ж. К. р])** — состояние, характеризующееся неспособностью концентрировать мочу, несмотря на нормальный осмотический градиент в почках. Суточный диурез может достигать 10–15 л. Осмолярность мочи низка (около 100 мосмоль/л). Постоянная полиурия; моча имеет низкий удельный вес, сильная жажда; развивается в результате пониженной секреции АДГ; изменения мочи, происходящие при неумеренном потреблении воды (например, при психогенной полидипсии), могут имитировать н.д. Различают центральный (гипофизарный) и нефрогенный н.д.

**нефрогенный несахарный д. (К, развёрнутая клиника у мальчиков, частичный дефект у гетерозиготных девочек)** обусловлен отсутствием ответа почек на АДГ (либо вследствие дефекта рецептора АДГ, либо дефекта водных каналов — аквапоринов)

**тип I (К, имеются и Ж-формы)** — следствие мутаций гена для рецептора АДГ.

**тип II (р)** — следствие мутации гена аквапорина 2. Внутриклеточные безанкулы, наружные аквапорины 2, не могут достичь апикальной мембраны и, следовательно, сформировать водные каналы;

**центральный несахарный д.** развивается при дефиците АДГ

## сахарный д.

**сахарный д. инсулинзависимый** Тяжёлый, часто по типу лабильного, сахарный д., аутоиммунное заболевание; быстрое развитие в возрасте до 20 лет (в США этой формой д. страдает около 1 млн); происходит опосредованная Т-лимфоцитами гибель β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (наблюдается экспрессия β-клетками т.к. суперантигена — ретровируса?); клинически: жажда, полиурия, повышенный аппетит, потеря массы тела, низкое содержание инсулина в крови, временами кетоацидоз; инсулинотерапия и диета обязательны « юношеский д. « д. типа I;

**сахарный д. инсулинезависимый.** Умеренно выраженный сахарный д. с постепенным началом, обычно в возрасте свыше 35 лет у лиц полного телосложения (в США этой формой д. страдает примерно 14 млн); абсолютное содержание инсулина в крови — от нормы до высоких значений, в соотношении с сахаром крови — повышение содержания инсулина незначительно; кетонурия редок, может развиться гиперосмотическая кома; поддается терапии диетой и/или гипогликемическими препаратами *per os*; один из ведущих признаков — толерантность к глюкозе; могут развиться осложнения и дегенеративные поражения органов (в частности, амилоидоз островков поджелудочной железы) ⇐ д. типа II ⇐ д. взрослых

**Тестостерон** образуется в клетках *Лейдига* (около 100 мкг в сутки) и в ряде других органов (например, простата, семенные пузырьки) до 300 мкг в сутки. Д. необходим для дифференцировки наружных половых органов.

**Дейдтирозин** образуется при введении йода по двум позициям тирозила. Гормональной активностью, как и монодейдтирозин, не обладает; оба соединения выделяются из фолликулярных клеток, но быстро захватываются обратно и дейодируются.

**Дистрогликаны** (рис. 18-3) — ассоциированные с дистрофином белки: α-д. — высокогликозилированный периферический мембранный белок, взаимодействующий с белками внеклеточного матрикса, ассоциирован с внутримембранным β-д., связанным с дистрофином. Д. экспрессируются в клетках различных органов и тканей: скелетной, гладкой, сердечной мышцах, пирамидных нейронах, нейронах *Пуркинье*, астроцитах, сетчатке, *шванновских* клетках.

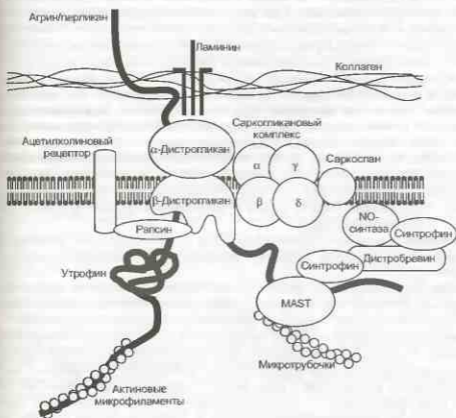


рис. 18-3. Дистрофин, дистрогликаны и цитоскелет постнатальной мембраны [87].

спонных железах, поджелудочной железе, печени, лёгких, почках, молочной железе, мышцах, коже, селезёнке, лимфатических узлах, вилочковой железе. Д. вовлечены в клеточную адгезию, ранний эмбриогенез, морфогенез, синаптогенез, миелинизацию, итракт клеточной роли в организации молекул внеклеточного матрикса.  $\alpha$ -Д. *шванновских* клеток являются мишенью для возбуждителя лепты, что позволяет патогенам проникать в периферическую нервную систему.

**Дистрофин** (см. рис. 18-3) — ассоциированный с внутренней поверхностью клеточной мембраны гигантский белок; на N-конце содержит домен, связывающийся с F-актином цитоскелета, на С-конце — домен, взаимодействующий с  $\beta$ -дистрогликаном. Дефект гена *d* — признак псевдогипертрофической мышечной дистрофии. Введение в дефектные по гену *d* мышечные нормальные по этому признаку С<sub>2</sub> миобласты — один из подходов коррекции содержания Д в мышечных волокнах.

**Дистрофин-дистрогликановый комплекс**, см. **Комплекс дистрофин-дистрогликановый**

**Дистрофин мышечные** Ряд д.м. (д.м. *Дюшена*, д.м. *Беккера*) развивается при мутации гена дистрофина.

**Дифференцировка** — проявление различий между клетками (лишнее выражение детерминации) в виде формирования морфологических и функциональных признаков специализированных клеток. Применительно к клетке (антодифференцировка) и в более узком смысле — создание данной клетки и превращение её в высокоспециализированную. В ходе специализации конкретного клеточного типа (дифферон) формируются разные фенотипы клеток. Результат Д. — специализированная клетка конкретной морфологии, выполняющая определённую функцию (состояние терминальной Д.). По мере Д. постепенно ограничиваются потенциалы развивающейся в различных направлениях Д. необратима и осуществляется только в одном направлении — от менее дифференцированной к более дифференцированной структуре. При Д. клетки экспрессируют строго определённую при детерминации часть генома: транскрибируют специфические РНК и синтезируют специфические белки, что и определяет морфологические и функциональные признаки специализации клеток. Следовательно, различие между клетками, обладающими одинаковым набором генов, определяет дифференциальная активность генов. Д. обычно наступает после пролиферации клеток. Быстро размножающиеся клетки, как правило, являются малодифференцированными (например, клетки базального слоя эпителия кожи или мезенхимные клетки). Наоборот, высокодифференцированные клетки, как правило, утрачивают способность к пролиферации (например, эритроциты и нейроны).

**Дифферон** — совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки. Цель различных типов популяций (стволовые клетки, делящиеся, простые транзиторные) — эпигенетический ряд.

**Доминантный (Генетика)** — обозначающий аллель гетерозиготной особи, проявляющийся в её фенотипе и подавляющий экспрессию рецессивного аллеля, унаследованного от другого родителя.

**Дофамин** (не рекомендуется — допамин) — 4-(2-аминоэтил)пирокатехол — нейромедиатор в различных областях мозга и особенно в базальных ганглиях; вырабатывается в симпатических нейронах и хромаффинных клетках как предшественник норадреналина и адреналина.

**Дофамин- $\beta$ -гидроксилаза** — фермент катализирует реакцию образования норадреналина из дофамина и локализуется в синаптических пузырьках постганглионарных симпатических нейронов, секретировается из хромаффинных клеток и норадренергических терминалей вместе с норадреналином, её определение в крови предложено для оценки *симпатической* активности.

**ДОФА** (диоксифенилаланин). Эта аминокислота выделена из бобового *Vicia faba L.*, активна и применяется как антипаркинсоническое средство её L-форма — леводопа (L-ДОФА, леводофа, 3-гидрокси-L-тирозин, L-дигидроксифенилаланин).

**АА-декарбоксиминаза** катализирует реакцию декарбоксилирования L-ДОФА; фермент участвует в синтезе дофамина, а также серотонина (из 5-гидрокситриптофана).

**актотропный** — влияющий на скорость проведения возбуждения (например, в нерве или волокнах сердечной мышцы).

**жидкость цереброспинальная** (спинномозговая жидкость, *liquor cerebrospinalis*) циркулирует в системе желудочков и в подпаутинном пространстве.

**закон** — принцип или правило; формула, отражающая факт или сумму фактов, общих для ряда процессов или событий

**Менделя закон** 1. Первый закон — закон единообразия гибридов первого поколения; 2. Второй закон — закон независимого наследования; 3. Третий закон — закон независимого комбинирования генов.

**дисфункция диффузный токсический щитовидной железы** — увеличение щитовидной железы с повышенной её гормональной активностью; похудание, тахикардия, часто экзофтальм, обменные нарушения  $\leftrightarrow$  *Грейвса болезнь*  $\leftrightarrow$  *Базедова болезнь*  $\leftrightarrow$  *Парри болезнь*.

**изомеразы** — класс ферментов, катализирующих взаимные превращения изомеров (например, глюкозофосфат изомеразы,  $\Delta^4$ -и., локализованная в гладкой эндоплазматической сети), **муноглобулин (Ig)**, см. Антитело.

**иммунодефицит** — состояние, развивающееся при нарушении иммунных механизмов; различают: **первичный и** (дефект самой иммунной системы), **вторичный и** (связан с развитием другого заболевания), **специфический и** (вызванный избирательным поражением либо В-лимфоцитов, либо Т-лимфоцитов, либо тех и других), **неспецифический и** (вызванный сбоем механизмов неспецифического иммунитета). Врожденная иммунопатология редка, приобретенные иммунодефициты широко распространены (например, около 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзитной иммунодепрессией или модуляцией иммунных реакций на гетерологичные АГ)  $\leftrightarrow$  иммунологический дефицит  $\leftrightarrow$  дефицит иммунитета  $\leftrightarrow$  иммунный дефицит  $\leftrightarrow$  иммунологическая недостаточность.

**имплантация** (лат. *implantatio*, внедрение, вживление) — прикрепление и последующее погружение бластоцисты в эндометрий; при этом клетки трофобласта выделяют ферменты, растворяющие структуры эндометрия.

**интернины**, см. Карноферины.

**интегрин** — основной компонент оболочки ороговения кератиноцитов на стадии их терминальной дифференцировки; оболочка формируется при образовании диминиолептинных связей между мембранными и цитозольными белками; и сначала появляется в цитоплазме, и затем при помощи трансглутаминазы подшивается к мембранным белкам.

**инсулин ( $\alpha$ -)** — пептидный гормон, вырабатываемый зернистыми клетками фолликулов яичника и клетками *СертOLI яичка*, — *подавляет секрецию ФСГ*.

**индукция** — влияние одной ткани (индуктора) на другую (ткани—мишень), приводящее к качественным изменениям в последней в ходе её развития. В органогенезе — координированной сборке разных тканевых структур — важное значение имеют индукционные взаимодействия между эмбриональными зачатками. В ходе и. клетки одного зачатка (источник) воздействуют на клетки другого зачатка (мишень). Источник *инструктирует* мишень к дифференцировке в конкретную структуру или *разрешает* дифференцировку. Возникшая структура оказывает индуктирующее влияние на другую мишень, и появляется новая структура и т.д. Эмбриогенез — сплошная череда индукционных взаимодействий.

**первичная эмбриональная и.** — нейральная, или первичная эмбриональная индукция — образование нервной пластинки из дорсальной эктодермы. Этот процесс определяет организатор — хордомезодерма. В ходе п.з.и. детерминирована судьба клеток, дающих начало нервной системе. Природа индуктора и механизм индукционного взаимодействия между хордомезодермой и дорсальной эктодермой неясны. Возможно, клетки хордомезодермы выделяют химичес-

ный фактор, вызывающий индукцию. Это гипотетическое вещество называют нейтрализующим фактором. В этом случае отношения между хордомезодермой и дорсальной эктодермой можно рассматривать в рамках концепции сигнал-мишень. С другой стороны, получены данные о роли программы самих эктодермальных клеток в образовании зачатка нервной системы, т.е. еще до гаструляции клетки дорсальной эктодермы преддетерминированы для превращения в нервную ткань. В последнее время в понимании молекулярных механизмов первичной эмбриональной индукции наметилось два подхода. Один из них (модель «отказа» или «исходного состояния») предполагает нейтрализацию эмбриональных клеток в том случае, если они не получают никаких индуцирующих сигналов. Другой подход индуцируется не зачаток нервной системы, а эпидермис; в выборе «эпидермального» направления ключевую роль играет морфогенетический белок кости 4 BMP4. При его отсутствии преобладает эффект антагонистов BMP (негиз, фоллистатин и хорлин), что приводит к образованию нервной ткани.

**Икотропный** — изменяющий силу мышечного сокращения.

**Интегрины** — трансмембранные гликопротеины — семейство белков-рецепторов для белковых молекул внеклеточного матрикса — фибринектина, ламинина и других. И. участвуют в качестве рецепторов в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс, а также в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов и пролиферацию. Эти гетеродимеры состоят из двух различных нековалентно связанных СЕ:  $\alpha$  и  $\beta$ . Каждая СЕ состоит из цитоплазматического, трансмембранного и внеклеточного доменов. Цитоплазматический домен взаимодействует с цитоскелетом. Крупный внеклеточный домен связывается с компонентами внеклеточного матрикса. Различают 16 молекулярных форм  $\alpha$ - и 8 —  $\beta$ -СЕ. Дефекты интегринов приводят к развитию различных заболеваний: нарушения адгезии лейкоцитов наблюдаются при дефекте структуры  $\beta 2$ -СЕ-интегрина; тромбоцитопения *Гlanzмана* развивается вследствие мутации гена тромбоцитарного интегрина; прожжённый буллезный эпидермолиз, сочетающийся с атрофией пилорической части желудка (мутация гена, кодирующего  $\beta 4$ -СЕ-интегрин).

**ИВ-IIIа тромбоцитарный и.** — рецептор, связывающий фибриноген и фактор *фон Виллебранда*. В повреждённых участках стенки сосуда тромбин, АДФ, коллаген, тромбоциты активируют тромбоциты, вызывая конвертирование ИВ-IIIа в активную форму. Комплекс ИВ-IIIа с фибриногеном инициирует внутриклеточные сигналы, вызывающие дальнейшую активацию тромбоцитов и ретракцию формирующегося тромба.

**Интерлейкины (ИЛ с добавлением порядкового номера)** — цитокины, действующие как факторы роста и дифференцировки лимфоцитов и др. клеток.

**ИЛ1** — стимулирующий Т-хелперы и В-лимфоциты цитокин, впервые выделенный из мезонуклеарных фагоцитов, вырабатывают ИЛ1 активированные макрофаги, В-лимфоциты, клетки эндотелия, фибробласты, кератиноциты. ИЛ1 — ключевой медиатор воспаления и иммунитета; эффекты ИЛ1: пирексия, синтез белков острой фазы, катаболизм белков, стимуляция активности остеокластов. Мишень ИЛ1: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты, базофилы, фибробласты, эндотелий. Имеется минимально два кодируемых разными генами ИЛ1 ИЛ1 $\alpha$  (кислая форма, р15) и ИЛ1 $\beta$  (нейтральная форма, р17). Обе формы взаимодействуют с рецепторами ИЛ1. Устаревшие синонимы: монокин, фактор активации лимфоцитов, эндотелиальный пироген А.

**ИЛ2** — цитокин, вырабатываемый Т-лимфоцитами (CD4>CD8), способствует клональной экспансии Т-лимфоцитов, аутокринный фактор роста Т-лимфоцитов (Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты), также активирует В-лимфоциты и NK-клетки. Рецептор ИЛ2 — гетеродимерный гликопротеин, состоящий из СЕ  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  (CD25; дефекты  $\alpha$ - и  $\gamma$ -СЕ (множество дефектных аллелей) приводят к развитию тяжёлого комбинированного иммунодефицита.  $\leftarrow$  Т-лимфоцитов фактор роста.

**ИЛ3** вырабатывается Т-лимфоцитами и клетками стромы костного мозга. ИЛ3 поддерживает размножение практически всех классов ранних клеток-предшественниц гемопоэза, подав-



- ствую на стволовую кроветворную клетку и полипотентную клетку-предшественницу миелоидза (CFU-GEMM), на большинство клеток-предшественниц миелоидного ряда, стимулируя формирование эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов. Рецептор ИЛ3 — гетеродимер, состоящий из связывающей лиганда  $\alpha$ -СЕ,  $\beta$ -СЕ ( $\beta$ -СЕ входит также в состав рецепторов ИЛ5 и колонистимулирующего фактора макрофагов и нейтрофилов GM-CSF) и  $\gamma$ -СЕ.
- ИЛ4** — стимулирующий дифференцировку В-лимфоцитов (также Т-лимфоцитов и макрофагов) цитокин, продуцируемый Т4-лимфоцитами, тучными клетками и базофильными лейкоцитами  $\Rightarrow$  лимфоцитарный фактор дифференцировки. Дефекты рецептора приводят к выраженной предрасположенности к развитию аллергических болезней, включая бронхиальную астму.  $\Rightarrow$  Т-лимфоцитарный фактор роста 1.
- ИЛ5** (фактор дифференцировки эозинофилов) — гомодимер из двух цепей; ИЛ5 продуцируют Т-лимфоциты, мишени ИЛ5 — клетки-предшественницы эозинофилов (также В- и Т-лимфоциты); вместе с ИЛ3 и GM-CSF стимулирует образование эозинофилов (например, увеличение содержания эозинофилов при бронхиальной астме стимулирует ИЛ5) и В-лимфоцитов.
- ИЛ6** — продуцируемый макрофагами, фибробластами и опухолевыми клетками цитокин, стимулирующий синтез и секрецию Ig В-лимфоцитами; ИЛ6, индуцируя транскрипцию гена *MycD118*, стимулирует также миелоидную дифференцировку. Увеличение продукции ИЛ6 связывают с патогенезом ювенильного ревматоидного артрита, болезни Педжета (стимулирующая остеокластов), множественной миеломы, карцином почки и печени. Синонимы: В-лимфоцитарный стимулирующий фактор 2  $\Rightarrow$  ИФН- $\beta_2$   $\Rightarrow$  стимулирующий гепатоциты фактор.
- ИЛ7** — продуцируемый клетками стромы красного костного мозга цитокин, вызывающий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, воздействуя на их клетки-предшественницы. В литературе рассматривают значение ИЛ7 в патогенезе тяжелого комбинированного иммунодефицита в контексте дефектов  $\gamma$ -СЕ рецептора ИЛ7, одинаковой в рецепторах ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15.
- ИЛ8** — вызывающий хемотаксис нейтрофилов и Т-лимфоцитов цитокин (хемотаксин), продуцируемый эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами и макрофагами; относится к провоспалительным цитокинам. Синонимы: нейтрофилов активировавший аннионный пептид  $\Rightarrow$  нейтрофилов хемотаксический фактор из моноцитов  $\Rightarrow$  нейтрофилов активации фактор  $\Rightarrow$  нейтрофилов активации белок  $\Rightarrow$  нейтрофилов хемотаксиса фактор.
- ИЛ9** (фактор роста Т-лимфоцитов/тучных клеток) — аутокринный цитокин, стимулирующий пролиферацию Т-лимфоцитов. Экспрессия ИЛ9 значительно уменьшена при гипореактивности бронхов (в опытах на модели бронхиальной астмы у мышей), что позволяет расценить значение ИЛ9 в патогенезе бронхиальной астмы как мощного фактора риска её развития.
- ИЛ10** — подавляющий секрецию  $\gamma$ -ИФН из В-лимфоцитов цитокин, продуцируемый преимущественно моноцитами/макрофагами, а также Т-хелперами и В-лимфоцитами. ИЛ10 имеет выраженную ДНК- и аминокислотную гомологию с вирусом Эпштейна-Барр. ИЛ10 — мощный ингибитор иммунных и воспалительных реакций.
- ИЛ11** — продуцируемый клетками стромы красного костного мозга (эндотелиальные клетки, макрофаги, предшественники жировых клеток) цитокин, стимулирует увеличение в плазме крови белков острой фазы воспаления, зависимое от Т-клеток развитие В-лимфоцитов.
- ИЛ12** (фактор стимуляции NK-клеток — NKSF) — индуцирующий экспрессию гена  $\gamma$ -ИФН в В-лимфоцитах и NK-клетках цитокин, продуцируемый Т- и В-лимфоцитами и макрофагами — состоит из 2 СЕ: ИЛ12А (р35, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов) и ИЛ12В (р40, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов 2) ИЛ12 расценивают как ключевой модулятор естественного иммунитета.
- ИЛ13** — продуцируемый Т-хелперами цитокин, подавляющий участие мононуклеаров в реакциях воспаления, ИЛ13 Т-лимфоцитов, базофильных лейкоцитов и тучных клеток также стимулирует выработку IgG4 и IgE плазматическими клетками. По механизму действия между ИЛ13 и ИЛ4 много общего: оба цитокина индуцируют экспрессию на поверхности



В-лимфоцитов CD23, IgM, Ag МНС II; ИЛ13 взаимодействует с рецептором ИЛ4. В опытах на мышах показано, что ИЛ4 и ИЛ13 через рецептор ИЛ4 приводят к развитию острых симптомов гиперреактивности бронхов и гиперсекреции слизи; напротив, блокада ИЛ13 ведёт к снятию симптоматики.

**ИЛ14** — продуцируемый Т-лимфоцитами цитокин, стимулирующий пролиферацию В-лимфоцитов и подавляющий секрецию Ig.

**ИЛ15** — продуцируемый Т-лимфоцитами цитокин, стимулирующий пролиферацию Т-лимфоцитов и активирующий NK-клетки.  $\alpha$ -СЕ рецептора сходна с таковой рецептора ИЛ2.

**ИЛ16** (фактор привлечения лимфоцитов LCF) — провоспалительный цитокин, вызывающий хемотаксис CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в очаг воспаления.

**ИЛ17** (связанная с цитотоксическими Т-лимфоцитами сериновая эстераза 8) в модельных системах на фибробластах индуцировал секрецию ИЛ6 и ИЛ8 и экспрессию молекулы адгезии клеток ICAM1, а в сочетанных культурах костного мозга и остеобластов — простагландина E<sub>2</sub>. Содержание ИЛ17 в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите увеличено.

**ИЛ18** ( $\gamma$ -ИФН-индуцирующий фактор) биологически и структурно сходен с ИЛ1 $\beta$ . Продуцируемый макрофагами цитокин, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и секрецию ими ИЛ2 и GM-CSF, активирует NK-клетки, поддерживает экспрессию FAS-лиганда (CD95) в Т-лимфоцитах и NK-клетках, активирует секрецию  $\gamma$ -ИФН NK-клетками, Т- и В-лимфоцитами; увеличение уровня GM-CSF угнетает дифференцировку остеокластов из миелоидных предшественников костного мозга.

**ИЛ18** — продуцируемый макрофагами цитокин, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и секрецию ими ИЛ2 и GM-CSF, активирует NK-клетки, поддерживает экспрессию FAS-лиганда в Т-лимфоцитах и NK-клетках, активирует секрецию  $\gamma$ -ИФН NK-клетками, Т- и В-лимфоцитами; увеличение уровня GM-CSF угнетает дифференцировку остеокластов из миелоидных предшественников костного мозга.

**ИЛ21** биологически и структурно сходен с ИЛ2 и ИЛ15, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, пролиферацию и созревание NK-клеток.

**Интернализация** — перемещение внутрь клетки (например, опосредуемый рецепторами эндозитоз молекул или частиц).

**Интерфероны (ИФН)** — гликопротеины, вырабатываемые различными клетками под действием соответствующих стимулов и имеющие антивирусную активность; выделяют по крайней мере 4 типа ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ).

**$\alpha$ -ИФН** (лейкоцитарный ИФН) вырабатывается преимущественно В-клетками, а также Т-лимфоцитами, NK-клетками и макрофагами при вирусной инфекции или стимуляции двуцепочечной РНК; мишени: Т- и В-лимфоциты, NK-клетки;

**$\beta$ -ИФН** (ИФН фибробластов, ИФН $\beta$ 1; ИФН $\beta$ 2, или ИЛ6; ИФН $\beta$ 3) вырабатывается фибробластами при тех же состояниях, что и  $\alpha$ -ИФН; мишени: Т-лимфоциты и кровяные клетки (ИФН $\beta$ <sub>2</sub>, см. ИЛ6);

**$\beta$ <sub>2</sub>-интерферон**, см. ИЛ6;

**$\gamma$ -ИФН** (иммунный ИФН) вырабатывается NK-клетками и активированными Ag или митогенами Т-лимфоцитами преимущественно при воспалительных, аутоиммунных состояниях; индуцирует экспрессию гликопротеинов классов МНС I и II, обладает противовирусным эффектом, модулирует синтез Ig и цитокинов, усиливает антибактериальную и противопаразитарную активность макрофагов, стимулирует дифференцировку миелоидных ростков.

**Инtron** — некодирующая последовательность между экзонами. После синтеза РНК на ДНК-матрице (транскрипция) последовательности РНК, комплементарные последовательности интронов, удаляются при помощи специальных ферментов, а оставшиеся последовательности сближаются (сплайсинг).

**Ионофор** — соединение, образующее комплекс с ионом и транспортирующее его через мембрану

**тиоз** — врожденный дефект ороговения в виде сухости кожи и формирования крупных кератиновых чешуек, похожих на рыбью чешую « крокодильи кожа » « рыба кожа » « сауропарма » « сауриаз » « кератома диффузная ».

**адгерины** ( $M_r$ —120 кД) состоят из трёх доменов: внеклеточного, мембранного и относительно небольшого цитоплазматического. Цитоплазматический домен соединён с элементами цитоскелета через белки катенины. При адгезии взаимодействуют N-концы внеклеточных доменов молекул адгерины соседних клеток в присутствии  $Ca^{2+}$ .

**α-модулин** —  $Ca^{2+}$ -связывающий белок; связывание с  $Ca^{2+}$  в цитоплазме клеток изменяет его конформацию и превращает его в активатор ферментов (например, фосфолипазы или лиаза лёгкой цепи миозина в ГМК), регулятор процесса сокращения ГМК и многих внутриклеточных событий.

**β-актинидин** ( $Ca^{2+}$ -связывающий белок) присутствует в саркоплазматической сети большинства ГМК и в эндоплазматическом ретикулуме немиелинированных клеток.

**α-милексестрин** — главный  $Ca^{2+}$ -связывающий белок саркоплазматической сети волокон поперечнополосатой мышцы и некоторых ГМК. Одна молекула к связывает приблизительно 50 ионов  $Ca^{2+}$ .

**Кальцидиол** — 25-гидроксихолекальциферол (3,25-диол); продукт первого этапа биологического превращения витамина  $D_3$  в более активную форму — кальцитриол.

**Кальцитонин** — пептид, содержащий 32 аминокислотных остатка, мол. масса 3421 (в клинике применяют синтетические аналоги гормона). Три гена к. кодируют последовательности  $Ca^{2+}$ -регулирующих гормонов и относящихся к кальцитониновому гену пептидов. Транскрипты подвергаются альтернативному сплайсингу, что приводит к органоспецифичному синтезу разных пептидов. Ген *CALC1* содержит последовательности к., катакальцина и относящегося к кальцитониновому гену пептида α. В нормальной щитовидной железе экспрессируются к. и катакальцин. Гены *CALC2* и *CALC3* в С-клетках не транскрибируются. Регулятор секреции к. —  $Ca^{2+}$  плазмы крови, внутривенное его введение существенно увеличивает секрецию к. Функции к. определяют как *антагонистические функции гормона паратиреоидной железы*, к. уменьшает содержание  $Ca^{2+}$  в крови (паратиреоидин *увеличивает* содержание  $Ca^{2+}$ ); к. стимулирует минерализацию кости (ППГ *усиливает* резорбцию кости); к. усиливает почечную экскрецию  $Ca^{2+}$ , фосфатов и  $Na^+$  (уменьшается их реабсорбция в канальцах почки), к. также *уменьшает* кислотность желудочного сока и содержание амилазы и трипсина в соке поджелудочной железы. Рецептор к. относится к семейству рецепторов секретина, при связывании к. с рецептором в клетках-мишенях (например, остеокластах) происходит увеличение содержания цАМФ.

**Кальцитриол**, 1α,25-дигидроксивитамин  $D_3$ , 1α,25-дигидроксихолекальциферол, 9,10-секохистерин-5,7,10(19)-триол-1α,3β,25,1,25(ОН) $_2D_3$ , продукт второго этапа биологического превращения витамина  $D_3$  в его активную форму. Эффекты выраженные, чем у кальцидиола. Витамин *активирует*  $D_3$  — *важные регуляторы факторы транскрипции специфически связывают* кальцитриол, дефекты рецепторов приводят к развитию ряда форм резистентного к витамину  $D_3$  рахита.

кальциферол, см. Эргокальциферол.

кальцийный

каналы к., см. Аквапорины

каналы к ( $K^+$ -к.) — интегральные мембранные белки, обнаружены в плазмолемме всех клеток, их функции: поддержание мембранного потенциала, регуляция объема клетки, модуляция электрической возбудимости нервных и мышечных структур. Существуют *потенциалозависимые*  $K^+$ -к. и *потенциалонезависимые* (в т.ч. активируемые  $Ca^{2+}$  и выпрямляющие)  $K^+$ -к. Выпрямляющие  $K^+$ -к. контролируют мембранный потенциал и возбудимость мембран нейронов и кардиомиоцитов;

**G-белок-зависимый K<sup>+</sup>-к** присутствует в кардиомиоцитах и обнаруживается при взаимодействии ацетилхолина с его рецептором в составе комплекса G-белок + мускаринный холинорецептор;

**кальциевые к.** (Ca<sup>2+</sup>-к.) плазмолеммы и *депо кальция* участвуют в сокращении, передаче (в т.ч. гормонов и нейромедиаторов) и множестве иных клеточных процессов. Существуют потенциалозависимые (активируемые при деполяризации клеточной мембраны) и управляемые рецепторами (например, адренергическими) Ca<sup>2+</sup>-к. Ca<sup>2+</sup>-к. — сложные белковые комплексы, состоящие из нескольких СЕ ( $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma, \delta$ ). Изоформы СЕ  $\alpha_1$  (4 изоформы) и  $\beta$  (2 изоформы) определяют разнообразие Ca<sup>2+</sup>-к. и их свойства. Так, в состав Ca<sup>2+</sup>-к. скелетных мышечных волокон, кардиомиоцитов, нейронов, эндокринных клеток входят разные  $\alpha_1$ -СЕ. Фармакологические и кинетические характеристики Ca<sup>2+</sup>-к. позволили выделить Ca<sup>2+</sup>-к. типов **L** (от long lasting, медленные), **T** (от transient, быстрые), **N** (от neuronal, нейрональные), **P** (от имени Purkinje). В скелетной мышце Ca<sup>2+</sup>-к. L-типа работают как потенциалозависимые сенсоры, контролирующие риаданочувствительные Ca<sup>2+</sup>-к. в мембране саркоплазматического ретикулума;

**лигандзависимые к.** Рецепторы инозитол 1,4,5-трифосфата функционируют как инозитол-1,4,5-трифосфатазависимые Ca<sup>2+</sup>-к. в различных клеточных типах. Рецептор инозита 1,4,5-трифосфата типа I (IP<sub>3</sub>R1) наиболее распространён в ЦНС, присутствует в больших количествах в клетках *Пуркинже*, в нейронах области CA1 гиппокампа, хвоста и покрышки коры больших полушарий. Мутации гена IP<sub>3</sub>R1 проявляются тяжелой атаксией, тошнотами или тонико-клоническими судорогами, приступами эпилепсии;

**механочувствительные к.** обнаруживаются при деформации мембраны (например, волосковые клетки внутреннего уха или чувствительная нервная терминаль механорецептора — телец *Пачини*);

**натриевые к.** (Na<sup>+</sup>-к.). В возбудимых структурах (например, скелетные мышечные волокна, кардиомиоциты, нейроны) Na<sup>+</sup>-к. генерируют потенциал действия, *точнее* — начальный этап деполяризации мембраны. Na<sup>+</sup>-к. присутствуют практически в любой клетке, не обязательно генерирующей потенциалы действия. Потенциаловозбудимые Na<sup>+</sup>-к. — гетеродимеры, в их состав входят большая  $\alpha$ -СЕ и М, около 260 кД и несколько  $\beta$ -СЕ (М, 33–38 кД). Свойства Na<sup>+</sup>-к. определяет трансмембранная  $\alpha$ -СЕ (известно минимум 6 органоспецифических изоформ). Генные дефекты  $\alpha$ -СЕ — причина ряда заболеваний с эпизодически возникающей мышечной слабостью — инактивация Na<sup>+</sup>-к. приводит к продолжительной деполяризации сарколеммы. Тетродотоксинрезистентные потенциалозависимые Na<sup>+</sup>-к. (ttрNa<sup>+</sup>-к.) присутствуют в плазмолемме чувствительных нейронов малого диаметра, участвующих в образовании S-волокон, аминокислотная последовательность белка ttрNa<sup>+</sup>-к. на 65% идентична молекуле тетродотоксинчувствительного Na<sup>+</sup>-к. в кардиомиоцитах;

**потенциалозависимые к.** обнаруживаются при изменении мембранного потенциала,

**рецептор-зависимые к.** обнаруживаются или закрываются при участии нейромедиаторов, биогенных аминов, АТФ, циклических нуклеотидов. Например, в клетках обонятельной височки внутриклеточный цАМФ связывается с цитоплазматическим участком каналообразующего белка;

**хлорные к.** (Cl<sup>-</sup>-к.) участвуют в контроле электровозбудимости мембраны, трансцитоплазмальном транспорте и, возможно, в регуляции объема клетки. Мутации гена *CLCN1*, кодирующего белок экспрессируемого в мышце Cl<sup>-</sup>-к., являются причиной врожденной гипонатриемии. Мутации гена *CLCN5*, кодирующего белок Cl<sup>-</sup>-к. CLC5, является причиной гиперкальциемического нефролитиаза при болезни *Дента*, связанном с X-хромосомой рецессивным нефролитиазом и связанном с X-хромосомой гипофосфатемическом рахите. Камни почек (нефролитиаз), встречающиеся у 12% мужчин и у 5% женщин, в 45% случаев являются проявлениями врожденных заболеваний и чаще всего связаны с гиперкальциурией.

**Канал шлеммов** — круговой венозный сосуд, расположенный в толще склеры на границе с роговицей; через этот к. оттекает водянистая влага ← венозный синус склеры ← венозная лезуха склеры → склеральный к.

**Кандидоз** — микоз, вызванный грибами рода *Candida* ↔ монилиоз.

**Капцитария** (лат. *capacitas*, дающая/поддающийся) — физиологический процесс приобретения сперматозоидом, прошедшим по женским половым путям, способности к оплодотворению.

**Кансантин** — острый компонент красного перца, избирательно активизирует субпопуляцию чувствительных ноцицептивных нейронов, нейротоксин С-волокон, агонист ваниллоидных рецепторов чувствительных нейронов, ответственных за болевую рецепцию; индуцирует секрецию вещества Р и пептида, связанного с кальцитониновым геном (CGRP) из эфферентных волокон; участвует в активации рецепторов NMDA, также влияет на активацию рецепторов AMPA и ванилата; кал и АТФ может активировать рецепторзависимые катионные каналы в чувствительных нейронах спинномозговых узлов.

**Карбокальцитонин** — синтетический аналог кальцитонина,  $C_{32}H_{54}N_6O_6$ , мол. масса 3 363,821, значительно устойчивее кальцитонина.

**Кардиомиопатии** — избирательное, чаще невоспалительного характера, поражение миокарда не всегда ясной этиологии. При гипертрофических к. наблюдаются утолщение перегородки сердца и стенок левого желудочка с выраженной дегенерацией кардиомиоцитов (среди причин мутации гена тяжелой β-цепи сердечного миозина, TnT, тропомиозина). При дилатационной к. наблюдается расширение полостей сердца (среди причин множественные делеции митохондриальной ДНК, мутации гена дистрофина с характерной нейтропенией (синдром *Барта*)).

**Карноферины** (импортины и экспортины) обеспечивают транспорт макромолекул через ядерную мембрану. Канал ядерной поры диаметром 9 нм беспрепятственно пропускает небольшие водорастворимые молекулы (до 5 кД). Транспорт более крупных молекул специфичен, для его реализации необходима энергия (ее поставляют ГТФаза *Ran*), транспортёры (ими являются импортины и экспортины) и сигнальная последовательность транспортируемой макромолекулы (специфическая последовательность из 4–8 аминокислотных остатков, распознаваемая карноферинами). Образовавшийся комплекс импортина (при транспорте в ядро) или экспортина (при транспорте из ядра) с транспортируемой макромолекулой проходит через ядерные поры, при этом пора может увеличивать диаметр канала, что обеспечивает перенос в ядро больших макромолекул (например, ДНК- и РНК-полимеразы с М<sub>р</sub> 100–200 кД), а из ядра в цитоплазму РНК в комплексе с белками.

**Карнозин** — основной небелковый азотсодержащий компонент тканей мозга, впервые обнаружен в мышцах; образует комплексное соединение с медью и активирует АТФазу миозина ↔ Nβ-аланил-И-гистидин.

**Катапазы** — протеолитические ферменты из семейства цистеиновых протеаз, осуществляют деградацию множества клеточных белков, функционируют во внутриклеточных сигнальных путях на промежуточных и завершающих стадиях реализации апоптоза. В апоптозе участвуют два класса к. — инициаторы и эффекторы. Проапоптотическим сигналом активируются инициаторные к. (к. 2, 8 и 9). Инициаторные к. процессируют эффекторные к. (к. 3, 6 и 7), действие которых приводит к гибели клетки вследствие расщепления специфических субстратов.

**Катакальцин** — пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, — имеет те же функции, что и кальцитонин.

**Катаракта** — нарушение прозрачности хрусталика глаза и/или его капсулы.

**Катехоламины** — пирокатехины с алиламиноном в боковой цепи (например, адреналин, норадреналин, ДОФА); главные элементы в ответе организма на стресс. Недостаточность катехоламинов мозговой части надпочечников редко приводит к развитию серьёзной патологии; но чрезмерная продукция адреналина (например, при феохромоцитоме) гарантирует развитие артериальной гипертензии. Рецепторы катехоламиновых аминов — адренергические, дофамины — дофаминергические.

**Катехол-о-метилтрансфераза** катализирует метилирование гидроксильных групп в позиции 3 ароматического кольца катехинов (в т.ч. адреналина и норадrenalина; при этом соответственно образуются норметанефрин и метанефрин), донором метильных групп служит Саденосил-1-метионин.

**Калектин**, см. Фактор некроза опухолей α.

**Кератансульфат** содержит N-ацетилглюкозамин-6-сульфат и галактозу, может содержать галактозамин. Степень сульфатирования сильно варьирует, не содержит урсонной кислоты.

**Киноцидия** (гр. *kinesis*, движение; *cifium*, ресничка) — специальная органелла подвижности, топкой цилиндрический вырост, покрытый цитолеммой; в основании — базальное тельце.

#### Кислота

**арахидоновая к.** — жирная к., мобилизуемая из фосфолипидов клеточной мембраны, окисляется с помощью двух ферментов — циклооксигеназы и липооксигеназы. В результате окисления образуются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и ряд других триеновых, обладающие высокой и разносторонней физиологической активностью.

**гиалуриновая к.** — мукополисахарид ( $M_n=1000$  кД), составная часть внеклеточного оснoвнoгo вещества соединительной ткани; преобладает в рыхлой соединительной ткани, стекловидном теле, хряще и коже; содержит многочисленные повторяющиеся дисахариды, состоящие из N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Молекула не содержит (в отличие от других гликозаминогликанов) боковых сульфатных групп и ковалентно не связана с белками.

**гомованилиновая к.** — фенол, присутствующий в моче, продукт разложения тирозина, ДОФА и гидрокситирамина;

**ретиновая к.** (витамин A<sub>1</sub>) — ретиноальдегид, у которого радикал -CHO окислен до -COOH; используют для лечения акне; играет важную роль в процессах роста и дифференцировки, связывается с ядерными рецепторами типа RAR.

**рибонуклеиновая к.**, см. РНК.

**фолиевая к.** (фолаты) — фактор кроветворения, поступает с пищей и всасывается в тонком кишечнике. Ф. в качестве кофермента участвуют в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. Алиментарный дефицит ф. — редкое явление; может развиваться у грудного ребенка, вскармливаемого кипяченым или козьим молоком, а также у детей с тяжелой анорексией. Нарушение всасывания ф. наблюдают при синдромах мальабсорбции (болезнь Крона, целиакия) тонкого кишечника. Повышенная потребность в ф. развивается при состояниях, сопровождающихся усилением метаболических процессов (беременность, кровяческий гемолиз, злокачественные новообразования). Нарушения метаболизма ф. могут вызвать некоторые противосудорожные препараты (фенитоин и фенобарбитал).

**Кластер** — скопление и/или объединение родственных элементов — клеток, молекул и т.д. **дифференцировки к.** (CD-маркеры), см. Приложение 2.

**Клатрин** — белок оболочки окаймленных пузырьков, предотвращающий их слияние с лизосомами и переваривание ферментами.

#### Клетка

**антигенпредставляющая к.** — захватывающая, расщепляющая и представляющая (процессирующая) Ag к. Предъявляет Ag другим иммунокомпетентным к. в ходе их взаимодействия при иммунном ответе;

**волосковая наружная к.** Ионы калия, концентрация которых в эндолимфе высокая (150 мМ, что обеспечивает потенциал +85 мВ), поступают в в.н.к. через механочувствительные каналы в мембране эпикальной части, которые открываются в ответ на смещение стереоцилий. Ионы калия выходят из в.н.к. через каналы KCNQ4 и через поддерживающие к. *клетки* органа и фиброциты спиральной связки и поступают в сосудистую полость;

**гигантская к.** *Пирогова-Лангханса* — многоядерная гигантская к. с периферическим расположением овальных ядер; наблюдают при туберкулезе и других инфекционных заболеваниях.

**Туберкулёз** группа макрофагов фагоцитирует микобактерии туберкулёза и сливается с образованием гигантской к. инородных тел (признак продуктивного воспаления — некрофаги Подвысоцкого, гигантские к. *Пирогова—Лангханса*).

**ВИЧ-инфекция** многоядерные гигантские к. в белом веществе головного мозга при подостром энцефалите, вызванном ВИЧ-1.

**дендритная к.** (антигенпредставляющая к.) — костномозгового (моноцитарного) генеза отростчатая к. лимфоидной ткани, характеризуется высоким уровнем экспрессии молекул МНС I или МНС II, захватывает Ag, мигрирует в лимфоидные органы, где представляет антигенные пептиды Т-лимфоцитам; д.к. тимуса принимают участие в удалении аутореактивных Т-к.

**Лангерханса к.** — антигенпредставляющая и процессирующая Ag дендритная к. эндермиса моноцитарного генеза, содержит специфические гранулы; Л.к. несут поверхностно-клеточные рецепторы Ig (Fc) и комплемента (C3), экспрессируют Ag МНС II, участвуют в кожных реакциях гиперчувствительности отсроченного типа; локализуются в различных эпителиях (кожи, воздухоносных путей); адгезия Л.к. и кератиноцитов опосредуется E-кадгерином; поскольку Л.к. имеют ограниченную способность к самоподдержанию, происходит постоянная их репопуляция в эпидермисе за счёт миграции сюда предшественников из костного мозга; после взаимодействия с Ag в эпидермисе Л.к. мигрируют в региональные лимфатические узлы.

**МИФ-к.** — малая интенсивно флуоресцирующая к., одна из разновидностей нейронов, найдена практически во всех вегетативных ганглиях; небольшая (диаметр 10–20 мкм) безотростчатая или с небольшим количеством отростков к., в цитоплазме содержит множество крупных гранулярных пузырьков диаметром 50–200 нм с катехоламинами, к. располагаются группами вдоль кровеносных сосудов; на к. заканчиваются симпатические окончания, имеются данные о способности МИФ-к митотически делиться, МИФ-к. выделяют катехоламины, предположительно выполняют хеморецепторную функцию, реагируя на концентрацию биологически активных веществ во внутренней среде ⇐ малая гранулярная к. = мелкая гранулярная к.

**стволовая к.** Роль стволовых к. в печени принадлежит о.к. жёлчных протоков и гепатоцитам. В отличие от других терминально дифференцированных эпителиальных к. (слизистой оболочки кишечника, эндермиса), потерявших способность к репродукции, гепатоциты могут быть вовлечены в регенераторный процесс. Часть зрелых гепатоцитов остается потенциально стволовыми к. Различные факторы роста и цитокины (например, фактор роста гепатоцитов, эпидермальный фактор роста EGF, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, ИЛ6, а также триiodтиронин, инсулин, катехоловые амины) стимулируют и облегчают регенераторный ответ гепатоцитов. Проллиферативную способность гепатоцитов блокируют гепатотоксины и гепатотропные вирусы. В этом случае активизируются стволовые о.к. холангиол и мелких междольковых жёлчных протоков. Стволовые о.к. составляют небольшую субпопуляцию к., располагающихся под эпителиальными к. жёлчных протоков, способных дифференцироваться в гепатоциты. О.к. активизируются при острой печёночной недостаточности, дефективной регенерации, часто после передозировки парацетамола. Проллиферирующие о.к. первоначально заселяют порталную зону и затем прорастают в паренхиму между тяжами гепатоцитов в пространство *Лиссэ*. Мигрирующие о.к. экспрессируют  $\alpha$ -фетовотенин, виментин, цитokerатины, специфичные для к. жёлчных протоков. Кроме того, о.к. имеют общие Ag с гемопоэтическими к., в т.ч. фактор стволовых к. (SCF) и его рецептор *c-kit*, поверхностный гликопротеин Thy-1 и слюмотин CD34. Большинство маркеров исчезает после дифференцировки о.к. в гепатоциты. Активность о.к. регулируется по паракриновому и аутокринному пути множеством регуляторных факторов (трансформирующей фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор стволовых к., фактор роста гепатоцитов). При определённых патологических условиях часть о.к. появляется в печени из предшественников, мигрирующих в печень из костного мозга;

**реснитчатая к. воздухоносных путей** Функция р.к. регулируется лигандами, активирующими различные рецепторы (рис. 18-4). При активации  $\beta_2$ -адренорецепторов, VIP, ацетилхолина, такикининов (нейрокинина А и вещества Р), пептида, относящегося к кальцитониновому гену, происходит усиление транспорта ионов и воды через зонтиль и увеличение частоты биения ресничек. Р.к. при активации рецепторов синтезируют и секретируют эндотелин-1 (бронхо- и вазоконстриктор), цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, колонизирующий фактор гранулоцитов и макрофагов GM-CSF, фактор хемотаксиса эозинофилов), факторы роста (тромбоцитарный фактор роста PDGF, факторы роста фибробластов FGF, инсулиноподобные факторы роста IGF), бронходилататоры (NO — бронхо- и вазодилатор, PGE<sub>2</sub>, эпителиальный расслабляющий фактор);

#### стволовые к

**стволовая кроветворная к.** Существование с.к.к. было показано в работах *Till* и *McCulloch* (1961), которые инъецировали к. костного мозга летально облученным мышам той же генетической линии, что и доноры, некоторые из этих к., пролиферируя, формировали в селезенке хозяина колонии, состоящие из предшественников эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов; С.к.к. способна к самообновлению и даёт начало всем линиям к. крови. С.к.к. мигрирует из мезонефроса в желточный мешок, где формируются кровяные островки и начинается эмбриональный гемопоэз. К. кровяных островков мезодермы желточного мешка экспрессируют Flk-1 — рецептор фактора роста эндотелия VEGF, играющий ключевую роль в регуляции эмбрионального развития сосудов и крови. Инактивация Flk-1 ведет к дефектам развития эндотелия сосудов и к крови. Полагают, что существует общий для ангиогенеза и гемопоэза предшественник, экспрессирующий Flk-1, — гемангиобласт, идентичный к. CFU-blast. При действии VEGF CFU-blast'ы формируют колонии к., экспрессирующих Flk-1 и дающих начало эндотелиаль-

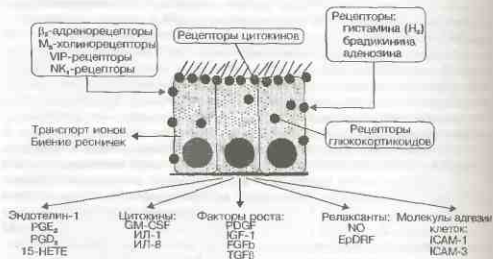


Рис. 18-4. Рецепторы реснитчатых клеток воздухоносных путей. Активация рецепторов вызывает усиление секреции медиаторов, факторов роста, цитокинов, релаксантов, экспрессии молекул адгезии, а также влияет на транспорт ионов и частоту биения ресничек. PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> — простагландины PGE<sub>2</sub> и PGD<sub>2</sub>; 15-HETE — 15-эйкозатетраеновая кислота; GM-CSF — колонизирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; bFGF — щелочной фактор роста фибробластов; TGFβ — трансформирующий фактор роста β; EpDRF — эпителиальный расслабляющий фактор.



ным и гемопоэтическим к. VEGF индуцирует фенестрирование и подвижность эндотелиальных к.; цитокины могут стимулировать примитивные миелинные к. к выработке VEGF. С.к. экспрессируют лиганд Р-селектина PSGL-1, с.к. и коммитированные к.-предшественники экспрессируют Sca-1, *thy-1*, CD34, CD38, HLA-DR, *c-kit*. Ранние события роста, детерминирования и коммитирования с.к. контролирует ряд генов факторов транскрипции — SCL, GATA, Noh, AML-1, *c-myc*, Rbt1-2, PU.1, Ikaros и др. Вторая основная группа генов кодирует поверхностноклеточные рецепторы *c-kit*, Fik-2, *c-mpl*, *flk* и др. Обе группы генов определяют механизмы контроля различных аспектов поведения с.к. Заселению костного мозга с.к. способствуют Р-селектин, Е-селектин, VCAM-1 эндотелия сосудов. К стромы костного мозга экспрессируют широкий спектр молекул адгезии (например, ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, CD34, CD31, CD44, CD50), опосредующих связывание стволовых кроветворных к. и других предшественников с элементами внеклеточного матрикса (коллагенами типов I–VI, фибронектином, тенасцином), а также трансэндотелиальную миграцию с.к. CD34<sup>+</sup>к. экспрессируют рецептор CXCR4 для связывания с фактором-1 стромы SDF-1, что стимулирует миграцию с.к. через эндотелий. SDF-1 участвует в хоминге лимфоцитов, функциональной активации зрелых к. крови, ингибировании роста с.к. Селектины L, P, E способствуют адгезии лейкоцитов и эндотелия. L-селиктин экспрессируется лейкоцитами, Е-селектин — эндотелиальными к., Р-селектин содержится в гранулах тромбоцитов и эндотелиальных к. (тельца Вайбеля-Паладе). Одна из основных функций цитокинов в костном мозге — угнетение апоптоза.

**стволовая нейральная к.** присутствует не только в развивающейся нервной системе, но и в нервной системе взрослого организма. Маркер с.к. — белок промежуточных филаментов нестин. Именно такие к. присутствуют в эпендимном слое, они экспрессируют нестин и характеризуются крайне редкими митозами. В эмбриогенезе такие эпендимные с.к. делится асимметрично с образованием одной дочерней клетки, которая остается в качестве с.к. в эпендимном слое, вторая дочерняя клетка мигрирует в субвентрикулярный слой, где очень быстро даёт начало пулу делящихся предшественников, из которого дифференцируются нервные и глиальные клетки, уходящие в места окончательной локализации (рис. 18-5, см. также рис. 4-1). При повреждении спинного мозга резко возрастает уровень пролиферации с.к. с последующим образованием в области повреждения мигрирующих астроцитов. Факторы роста EGF и FGF-2 служат митогенами для с.к. *In vitro* такая с.к. может давать начало клеткам всех зародышевых листков. Это свидетельствует о том, что во взрослом организме с.к. имеет широкие потенциалы к дифференцировке в различных направлениях и может быть использована как источник различных клеточных типов, необходимых для трансплантации при конкретной патологии;

**стволовая эмбриональная клетка** — тотипотентная к., способная дифференцироваться в множество клеточных типов. Согласно существующей догме, только с.к., изолированная до наступления ключевых этапов развития, может давать начало любой ткани организма. Однако ряд данных по с.к. заставляет усомниться в универсальности этой догмы; оказалось, что некоторые к. (например, стволовые нейральные к., см. рис. 18-5) взрослого организма *in vitro* способны проявлять свойства с.к., если они получают определённые инструктирующие сигналы из микроокружения. Исследователи стремятся изучить возможности использования с.к. для замещения тканевых дефектов, например при травме спинного мозга, болезни Паркинсона, дефектах миелинизации, диабете. Если определённые молекулярные сигналы действительно могут индуцировать с.к. (в т.ч. полученные из конкретного организма) развитие разных клеточных типов, почему бы эти к. не использовать для решения массы задач (в первую очередь в области трансплантологии) современной медицины?



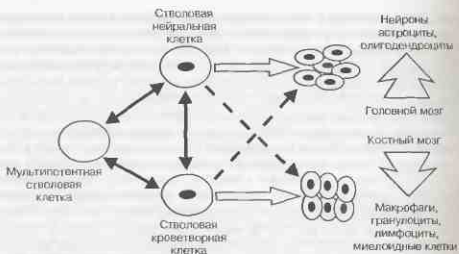


Рис. 18-5. Возможные пути взаимодействия нейральной и кроветворной стволовых клеток. Нейральная стволовая клетка может дифференцироваться в клетки крови под влиянием сигналов микроокружения из костного мозга (пунктирная линия). Вместе с тем нейральная стволовая клетка может переходить в кроветворную стволовую клетку или в более примитивную нейральную/кроветворную стволовую клетку (разнонаправленные стрелки). Стволовая кроветворная клетка в условиях микроокружения ткани мозга способна дифференцироваться в нервные и глиальные клетки [90].

**Хофбауэра к.** — крупная к. в соединительной ткани ворсинки хорiona, диалог макрофаг, относится к системе мононуклеарных фагоцитов.

#### Энтероэндокринные к.

**D-к.** ЖКТ вырабатывает соматостатин, в желудке расположены преимущественно в фундусе и антруме, активируется гастрином и холецистокинином, функция угнетается ацетилхолином (через  $M_2$ - или  $M_4$ -холинорецепторы) и соматостатином; соматостатин, вырабатываемый D-к. антральной и фундальной частями желудка, воздействует на ECL- и G-к. этих же областей.

**ECL-к.** слизистой оболочке желудка имеет диаметр около 10 мкм, ядро занимает более 50% объема, цитоплазматическая сеть умеренно развита, присутствуют митохондрии, лизосомы и многочисленные аминокислотные везикулы, накопление амина внутри везикул реализуется за счёт  $H^+$ /амино-обменника; ECL-к. декарбоксилирует гистидин, вырабатывает, хранит и секретирует гистамин, содержит 2,8–4,3 пг гистамина (для сравнения тучная клетка содержит 12–20 пг), играет центральную роль в регуляции выработки соляной кислоты париетальными клетками; стимулируется лигандами, действующими через рецепторы холецистокинина B, гастрина,  $\beta$ -адренорецепторы и холинорецепторы (10–30% клеток)  $\leftrightarrow$  энтерохромаффиноподобная к.

**G-к.** ЖКТ вырабатывает гастрин, G-к. в антральной части желудка играют важную роль в регуляции секреции соляной кислоты; активируется ацетилхолином и гастрином, ингибируется гастрин-рилизинг-гормоном, а угнетается соматостатином; G- и D-клетки антральной части желудка раздражаются кислым содержимым или ароматическими аминокислотами.

**Клон** — группа идентичных клеток, происходящая от одной родоначальной клетки-предшественницы.

**Клонально-селекционная теория иммунитета**, см. Теория иммунитета клоном-селекционная.

**Код** — последовательность из трёх смежных нуклеотидов, кодирующая какую-либо аминокислоту или терминирующую полипептидную цепь.

**Кольца**  
**гиперэластическая к**, см. *Элерса-Данло-Руссакова синдром*

**Кольциции** — штостатик, алкалоид безвременника осеннего, в эквимолярном соотношении связывается с СЕ тубулина и тем самым препятствует их присоединению к (+)-концу микротрубочек.

**Компьютеризированный** (англ. *comptit*, поручать) — запрограммированный на определённое направление дифференцировки или на синтез одного определённого продукта.

**Компактизация** — уплотнение структуры равного зародка вследствие сближения бластомеров.

**Компартмент** — отдельная, функционально значимая часть клетки или обособленная субклеточная структура, характеризующаяся специфическими морфологическими или биохимическими свойствами и отделённая от остальной клетки по крайней мере одной избирательно проницаемой мембраной.

**Комплекс дистрофин-дистрогликановый** В скелетном мышечном волокне д.-д.к. включает множество белков, в т.ч. дистрофин и дистрогликаны (см. рис. 18-3). Д.-д.к. экспрессируется по всей поверхности мышечного волокна, включая синаптическую зону.  $\alpha$ -Дистрогликан связывается с ламинином внеклеточного матрикса, а внутриклеточный домен  $\beta$ -дистрогликана — с дистрофином, который ассоциирован с активным цитоскелета. Д.-д.к. участвует в стабилизации сарколеммы и её защите от избыточного напряжения, возникающего при сокращении мышечного волокна. Существует ряд наследственных заболеваний (мышечных дистрофий), при которых мышечные волокна теряют структурную целостность и погибают, при этом обновлении скелетной мышечной ткани нарушено, а дегенерация мышечных волокон сопровождается замещением мышечной ткани жировой. При дистрофиях резко уменьшен или отсутствует синтез дистрофина, что сопровождается потерей других белков д.-д.к., особенно дистрогликана, и разрушением связей цитоскелета с межклеточным матриксом.

**Комплект** (первоначально Г. Бюхнер дал название «лексик», окончательное название дал П. Эрлик) — комплекс сывороточных белков, активация которых происходит путём взаимодвиствий, приводящих к ферментативному расщеплению; происходит по одному из двух путей; в случае иммунизованного гемолиза (*классический путь*) комплекс активирует 9 компонентов (обозначаемых с С1 по С9), взаимодействующих в определённой последовательности, их активация инициируется комплексом Аг-АТ; *альтернативный путь* активируется иначе, чем комплекс Аг-АТ, факторами и вовлекает другие компоненты (не С1, С2 и С4) при активации С3.

**Коннектины** — семейство белков, совокупность которых (коннексоны — *connexon*) формирует межклеточное сообщение — щелевой контакт [щ.к.], или нексус (*nexus*) — с порой около 1,5 нм; к. обеспечивают ионный и метаболический обмен между клетками, связанными щ.к., из клетки в клетку проникают молекулы массой до 1,5 кД; примеры: щ.к. между кардиомиоцитами (синхронизация сокращения), ГМК стенки кровеносных сосудов (передача возбуждения); описана мутация кк. (к. 32), приводящая к развитию периферических нейропатий типа болезни *Шарко-Мари-Тута*.

**Контакт щелевой** — специализированный межклеточный контакт, обеспечивает электрическое (ионное) сопряжение и метаболическую кооперацию клеток. позволяет небольшим молекулам (до 1500 Д) переходить из клетки в клетку; состоит из коннексонов, образующих канал между соседними клетками; коннексон состоит из 6 белковых СЕ  $\Leftrightarrow$  электротонического контакт  $\Leftrightarrow$  электротонический синапс  $\Leftrightarrow$  *macula communicans*  $\Leftrightarrow$  нексус.

**Контроль нейротрофический** — регуляция со стороны нейронов фенотипической экспрессии признаков (молекулярных модификаций) в клетках-мишенях иннервируемой ткани.

**Конформация** — пространственная форма молекулы; различные к. получаются одна из другой при вращении фрагментов молекулы вокруг простых связей или изгиба без разрыва ковалентных связей.

**Концептус**. Считают, что эмбрион — общность клеток или существо, формирующееся на стадии первичной полоски, но не ранее. По мнению *A. McLaren* (1986), нельзя называть эмбрионом продукт дифференцировки зиготы до стадии первичной полоски; автор предлагает называть этот продукт концептусом, проэмбрионом, предэмбрионом соответственно. Слеша этот терминологический вопрос (стадии пренатального развития) становится крайне сложной проблемой в контексте определения понятий «Человек», «Дух», «Искусственный аборт», «Убийство», «Клонирование» и, очевидно, переходит в область этики, нравственных ценностей и религиозных представлений.

**Кортизол** (17-гидрокортизон, гидрокортизон) — 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-тригидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение F, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>, мол. масса 362,47.

**Кортизон** — 17 $\alpha$ ,21-дигидрокси-4-прегнен-3,11,20-трион, соединение E, имеет крайне слабую активность.

**Кортиколиберин** — пептид из 41 аминокислотного остатка, синтезируется в нейросекреторных нейронах окологипофизарного ядра гипоталамуса, плаценте, Т-лимфоцитах. Глюкокортикоиды подавляют синтез гипоталамического к. и стимулируют синтез плацентарного к. В передней доле гипофиза к. стимулирует секрецию АКТП и других продуктов экспрессии гена проопиомеланокортина. К. — координатор эндокринных, нейровегетативных и поведенческих ответов в стрессовых ситуациях. Рецепторы к. относят к семейству связанных с G-белком рецепторов. Связывающий к. белок содержится в крови и инактивирует этот гормон.

**Кортикостероиды** включают две большие группы гормонов — глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Глюкокортикоиды секретируются в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечника и вовлечены в регуляцию широкого спектра функций поддержания гомеостаза, включая регуляцию энергетического обеспечения и модуляцию иммунного ответа. Основным глюкокортикоидом является кортизол, в меньших количествах секретируется также кортикостерон. Гипоталамический кортиколиберин стимулирует секрецию АКТП в аденогипофизе, АКТП действует на клетки коры надпочечника через цАМФ-опосредованное влияние на ферменты, стимулируя образование кортизола и андрогенов. Минералокортикоиды секретируются регулируют водный и солевой обмен. Их клеточные мишени расположены главным образом в дистальном отделе нефрона, толстой кишке, слюнных и потовых железах. Главным минералокортикоидом является альдостерон. Стимулятором секреции альдостерона служит ангиотензин II, образующийся в ответ на высвобождение ренина при уменьшении в почках перфузионного давления и повышении активности симпатических нервов. Секрецию альдостерона частично и кратковременно поддерживает также АКТП.

**Кортикостерон** (11 $\beta$ ,21-дигидрокси-4-прегнен-3,20-дион, соединение B [по *Kendall*]) — субстрат для синтеза альдостерона (присутствующий только в клетках клубочковой зоны 18-гидроксилазы и 18-гидроксистероид дегидрогеназы катализируют превращения к.). Врожденные дефекты митохондриальной 18-гидроксилазы приводят к развитию недостаточности альдостерона (р).

**Кортикотропин** (адренокортикотропный гормон, АКТП) состоит из 39 аминокислот.  $\alpha$ -АКТП — первые 24 аминокислотных остатка, обеспечивающие полную биологическую активность гормона. Эта последовательность устойчива к действию протеаз.  $\beta$ -АКТП — отщепляемый протеазами от АКТП фрагмент (не входящий в состав  $\alpha$ -АКТП), определяет видовую специфичность гормона.  $\beta$ -Меланотропин содержит 22 аминокислотных остатка. Синтез АКТП осуществляют базофильные аденоциты (кортикотрофы) преимущественно передней и в меньшей степени промежуточной доли гипофиза, а также некоторые нейроны ЦНС. Эktopическая секреция АКТП характерна для некоторых опухолей лёгкого, щитовидной и поджелудочной желёз. Кортиколиберин стимулирует синтез и секрецию АКТП (вероятно, и других продуктов гена *POMC*), а высокие дозы глюкокортикоидов ингибируют секрецию как АКТП, так и

кортиколиберина. Низкие концентрации глюкокортикоидов в крови *стимулируют* секрецию АКТГ, а меланостатин *подавляет* секрецию меланотропинов (*вероятно*, и АКТГ). Стресс (например, эмоциональный, лихорадка, острая гипогликемия, хирургические операции) *стимулирует* секрецию АКТГ. Секреция АКТГ начинает расти после засыпания и достигает пика при пробуждении. Меланокортины *концентрируют* пигментацию кожи и слизистых оболочек АКТГ *стимулирует* синтез и секрецию гормонов коры надпочечников (*главным образом* глюкокортикоидов), гиперсекреция АКТГ ведёт к гиперплазии коры надпочечников с увеличением секреции не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов. Болезнь *Иценко-Кушинга* развивается вследствие повышенной секреции гипофизом АКТГ (например, при вырабатывающих АКТГ аденомах). Дефицит АКТГ вызывает эндокринную недостаточность надпочечников. Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек характерна для первичного поражения надпочечников. Гиперпигментация возникает вследствие эффектов меланотропина, секреция же АКТГ увеличивается в ответ на снижение содержания кортизола в плазме. Рецепторы АКТГ относятся к мембранным, связанным с G-белком. Мутации гена рецептора АКТГ приводят к развитию резистентности коры надпочечников к АКТГ (глюкокортикоидная недостаточность).

**Креатин** — *N*-(аминоимино)метил-*N*-метилглицин; присутствует в моче преимущественно в виде креатинина, в мышцах — как креатинфосфат.

**Креатинфосфокиназа** — фермент, катализирующий перенос фосфата от фосфокреатина на АДФ с образованием креатина и АТФ (важный процесс при мышечном сокращении); выделяют М (от Muscle [мышца]) и В (от Brain [мозг]) изоферменты; МВ-тип фермента характерен для миокарда, в связи с чем его обнаружение в сыворотке крови служит признаком ишемии миокарда.

**Крипторхизм** (скрытые яички) — отсутствие яичек в мошонке вследствие их неопущения. Среди новорожденных мальчиков к. обнаруживается в 4%. Но в большинстве случаев яички в течение первого года жизни опускаются в мошонку, а частота к. у взрослых составляет 0,4—0,8%. Наиболее часто задержка миграции яичка происходит в паховом канале, реже — в брюшной полости. Задержка миграции может быть обусловлена недостаточностью гонадотропных гормонов, нарушением развития яичка, анатомическими пороками на пути миграции яичка (неполное развитие пахового канала, отсутствие наружного пахового кольца, недостаточная длина семенного канатика). К. приводит к необратимым нарушениям — недостаточному сперматогенезу или полному его отсутствию. На первом году жизни количество сперматогоний уменьшается на 50%, через 4—5 лет жизни половые клетки исчезают полностью.

**Лайонизация** — механизм компенсации дозы генов X-хромосомы у женщин объясняет гипотеза *Мэри Лайон*. Согласно гипотезе, инактивация X-хромосомы происходит в раннем эмбриогенезе, осуществляется случайным образом (инактивированной может быть либо отцовская, либо материнская X-хромосома), затрагивает целиком всю X-хромосому и характеризуется устойчивостью, передаваясь клеточным потомкам. Клетки женского организма по экспрессии генов X-хромосомы мозаичны.

**Лактоферрин** — связывающий железо белок с выраженными бактериостатическими свойствами; также связывает свободные радикалы, продуцируемые в нейтрофилах и повреждающие как сами клетки, так и окружающие ткани. Л. присутствует в секретах экзокринных желёз, в т.ч. в молоке.

**Ламеллоподия** (лат. *lamina*, пластинка, листок) — широкий вырост клетки или её отростка, обеспечивает перемещение клетки в потенциальном пространстве миграции и роста.

**Ламинин** — крупномолекулярный белок (гликопротеин) базальной мембраны, служит посредником между коллагеном и интегральными клетками. Молекула л. состоит из  $\alpha$ -цепи (400 кД),  $\beta_1$ -цепи (230 кД) и  $\beta_2$ -цепи (220 кД), имеет крестообразную форму. Л. связывает коллаген типа IV с другими компонентами базальной мембраны и с клетками. В плазматическую мем-

бину клеток, связывающихся с л., встроены рецепторы л. (интегрины). Молекула л. содержит специальные участки для связывания с клетками (через интегрины), гепарансульфатом коллагеном типа IV и энтактином. Нарушения структуры ламинины найдены при некоторых заболеваниях — вялая кожа (*cutis laxa*) и врожденный буллезный эпидермолиз.

**Лейкодистрофии** — общее название наследуемых болезней ЦНС; дегенерация белого вещества головного мозга, характеризующаяся демиелинизацией и реакцией глии; характерно прогрессирующее психическое опустошение.

**Лейкоз** — прогрессирующее размножение патологически изменённых лейкоцитов, обнаруживаемых в повышенных количествах в кровяной ткани, других органах и в циркулирующей крови; классифицируется в зависимости от преобладающего типа клеток и по длительности от начала заболевания до летального исхода: **острый л.** длится несколько месяцев и сопровождается симптомами, характерными для острой инфекции с выраженной анемией, кровотечениями, незначительным увеличением лимфатических узлов и селезёнки; течение **хронического л.** — свыше одного года с постепенным нарастанием симптомов анемии, выраженным увеличением селезёнки, печени, лимфатических узлов «*белокровие (устаревш.)*».

**Лейкотриены** — продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образуются при липоксигеназном окислении арахидоновой кислоты; обладают физиологической активностью (например, медиаторы воспаления или вещества, участвующие в аллергических реакциях), вызывают значительное сокращение гладкой мускулатуры кишечника, ГМК сосудов, участвуют в регуляции иммунных реакций.

**Лейомиоматоз диффузный** — нарушение дифференцировки ГМК и гистогенеза гладкомышечной ткани различной локализации; причина — дефектные гены X-хромосомы, кодирующих синтез  $\alpha_2$ - и  $\alpha_1$ -цепей коллагена типа IV.

**Лектины** — белки, вызывающие агглютинацию клеток различных типов; участвуют в пресипитации и других феноменах, но не являются АТ; л. известны с 1899 г., когда Стилмарк (Stillmark) впервые выделил гематляггитин из зерен клеверницы; источником л. преимущественно являются растения, но они также найдены у представителей беспозвоночных и некоторых позвоночных; термин «фитогематляггитин» применяют для обозначения л. растительного происхождения; л. связываются с гликопротеинами, протеогликанами и гликолипидами клеточной мембраны, их используют как маркеры для исследования свойств поверхности нормальных и трансформированных клеток, для локализации и выделения молекул, содержащих сахара; «*агглютинин*» «*фитоагглютинин*».

**зародышей пшеницы (*Triticum vulgare*) л.** (агглютинин) специфически связывается с остатками *N*-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкозаминила и олигомерами *N*-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкоамина, вызывая неспецифическую агглютинацию эритроцитов и лимфоцитов;

**земляного ореха л.** (агглютинин) выделен из арахиса (*Arachis hypogaea*), специфически связывается с остатком *D*-галактозы, агглютинирует лимфоциты, обработанные нейраминидазой, но не вызывает агглютинации необработанных лимфоцитов;

**конканавалин А (КонА)** — наиболее изученный л. из зерен конкавалин мечевидной *Canavalia ensiformis*; реагирует с глюко- и маннопиранозидами, вызывает агглютинацию многих соматических и половых клеток, взаимодействуя с рецепторами в клеточной мембране, содержащими сахара, *in vitro* нормализует пролиферативную активность трансформированных вирусами фибробластов; подавляет развитие опухолей *in vivo*; как и другие фитогематляггитины, КонА оказывает более сильное митогенное действие на Т-, чем на В-лимфоциты; применяют как зонд в исследованиях состояния клеточной мембраны и деления клеток;

**семян лотоса (*Lotus tetragonolobus seu Tetragonolobus purpureus*) л.** специфически связывается с  $\alpha$ -*L*-фукозой;

**сон (*Glycine max*) л.** специфически связывается с *N*-ацетил-*D*-галактозаминном, агглютинирует В-, но не Т-лимфоциты;

**фитогемагглютинин** выделен из фасоли обыкновенной *Phaseolus vulgaris*, характеризуется высокой митогенной активностью, слабо агглютинирует эритроциты.

**Лептин** — пептидный гормон, продуцируемый адипоцитами. Л. контролирует клеточный метаболизм, регулируя усвоение питательных веществ, опосредованно, через нейроны гипоталамуса противодействует накоплению жировой ткани. Прямым следствием гиполептинемии является ожирение. Л. сигнализирует в гипоталамусе о необходимости корректировать пищевое поведение (увеличивать или уменьшать количество потребляемой пищи), контролирует расход энергии. Уменьшение массы жировой ткани и (как следствие) выработки л. приводит к компенсаторному повышению чувства голода и снижению расхода энергии. Л., продуцируемый адипоцитами костного мозга, участвует в кроветворении, стимулируя пролиферацию стволовых кроветворных клеток. Рецепторы л. присутствуют не только в некоторых нейронах гипоталамуса, но и в клетках гранулезы вилочка.

**Лиазы** — ферменты, удаляющие радикалы негидролитическим путём с образованием двойных связей. Префиксы «гидро-», «аммониа-» и др. указывают тип реакции. Тривиальные названия: синтетазы, декарбоксилазы, альдолазы, дегидратазы и др.

**Либерин** — рилизинг-гормон, способствующий усилению синтеза и секреции соответствующего гормона в эндокринных клетках передней доли гипофиза (например, кортиколиберин активирует секрецию АКТГ из АКТГ-синтезирующих эндокринных клеток передней доли гипофиза).

**Лиганд**. Под этим термином понимают химическое соединение, связывающееся с другим химическим соединением, как правило, с большей молекулярной массой. В эндокринологическом контексте термин *лиганд* применяют по отношению к молекулам гормонов, связывающихся со специфичными для них рецепторами клеток-мишеней.

**Лиазы** — класс ферментов, катализирующих синтез специфических молекул при расщеплении пирофосфатной связи в молекуле АТФ и подобных соединениях ⇔ синтетазы.

**Лизилоксидаза** — фермент, катализирующий гидроксילирование остатков лизина в полипептиде в присутствии ионов  $\text{Cu}^{2+}$ .

**Лизоцим** — фермент, разрушающий клеточные стенки у некоторых бактерий « мурамидаза.

**Ликвор** (лат. *liquor*, жидкость) — cerebroспинальная жидкость.

**Лимфокины** — собирательное (и устаревшее) название для белков и полипептидов, выделяемых активированными лимфоцитами, преимущественно Т-лимфоцитами: см. Цитокины

**Лимфома** — обычно злокачественные новообразования лимфоидной ткани; проявляются в виде чётко ограниченных плотных опухолей, состоящих из клеток, которые кажутся незрелыми или напоминают лимфоциты, плазматические клетки или гистиоциты; классифицируются по типу клеток, степени дифференцировки и характеру роста (очаговый или диффузный) ⇔ злокачественная л.

**Лимфотактин** — хемокин, экспрессируемый преТ-клетками и активированными Т-лимфоцитами, хемотаксичен по отношению к лимфоцитам, но не привлекает моноциты и нейтрофилы.

**Лимфотоксин**. Известно два лимфотоксина: α-лимфотоксин (β-фактор некроза опухоли — TNFβ) и β-лимфотоксин (фактор некроза опухоли С — TNFC). TNFβ в виде гомотримера выводится активированными лимфоцитами из поверхности клеток, связывается с обоими типами рецепторов фактора некроза опухолей, его функция не известна (рассматривается как иммуномодулятор). TNFC также секретируется активированными лимфоцитами, но в виде гетеротримера α- и β-лимфотоксина, гетеротример не связывается с рецепторами фактора некроза опухолей.

**Линия**

**М-л.** — тонкая л. в центральной части анизотропного диска саркомера в поперечнополосатой мышечной ткани ⇔ М-полоска ⇔ мезофрагма;

**Z-л.** — тонкая л., разделяющая саркомеры гистологических элементов поперечнополосатой мышечной ткани ⇔ Z-полоска ⇔ телофрагма.

**Липопротеины** — комплексы или соединения, содержащие липид и белок; одна из форм липидов плазмы, последние ингрируют при электрофорезе с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинами, по плотности флотации (плотности) их классифицируют следующим образом: хиломикроны ( $<0,93$ ), л. очень низкой плотности (ЛОНП,  $0,93-1,006$ ), л. низкой плотности (ЛНП,  $1,019-1,063$ ), л. высокой плотности (ЛВП,  $>1,21$ ) « липопротеид.

**Липотропин**, см. Проопиомеланокортин

**Липофибробласт** — клетка мезенхимного генеза, присутствует в интерстиции межальвеолярных перегородок лёгких. По ряду характеристик л. сходны с адипоцитами, ГМК, миофибробластами, перинитами, клетками *Ито*. Л. содержат многочисленные жировые капли, гранулы гликогена, сократительные белки, накапливают ретиноиды. В ходе развития лёгких (альвеолярная стадия) синтезируют компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, эластин), внося вклад в формирование межальвеолярных перегородок. В дифференцирующейся лёгочной ткани альвеоциты типа II продуцируют простагландин  $PGE_2$ , стимулирующий образование цАМФ в л. (паракринная регуляция), что ведёт к накоплению в последних триглицеридов. В свою очередь триглицериды из л. поступают в альвеоциты типа II и утилизируются в ходе образования фосфатидилхолина и фосфатидилглицерола. Все эти процессы стимулируются глюкокортикоидами. TGF $\beta$  ингибирует дифференцировку л.

**Липофусцин** (гр. *lipos*, жир; лат. *fuscus*, тёмный, бурый) — продукт лизосомного переваривания не подвергающийся дальнейшему внутриклеточному расщеплению, находится в клетках (например, в нейронах, эндокриноцитах коры надпочечников) в виде гранул коричневого пигмента, состоящего из жиросодержащих продуктов в составе мембранных пузырьков различных размеров с электроплотным содержанием « пигмент инкапсуляции » пигмент старения.

**Лорикрин** — компонент оболочки ороговения поверхностных кератиноцитов и роговых чешуек эпидермиса; вместе с инволюкрином образует сеть в составе оболочки ороговения над плазматической мембраной, обращённой к поверхности эпидермиса; появляется в клетках зернистого слоя, где вместе с профилагирином формирует гранулы кератогиалина.

**Люблиберин**, см. Гонадוליберин.

**Лютропин** (латентизирующий гормон, ЛГ). SE гликопротеина ЛГ кодируют разные гены. Ген *LHA* кодирует  $\alpha$ -цепь, ген *LHB* кодирует специфичную для ЛГ  $\beta$ -цепь. Гонадоллиберин стимулирует синтез и секрецию ЛГ в ЛГ-гонадотрофах. ЛГ — стимулятор эндокринной функции яичников, у мужчин ЛГ (стимулирующей интерстициальные клетки гормон) в клетках Лейдига яичек стимулирует синтез тестостерона. Рецептор ЛГ и ХГТ — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком.

**Мазок** — способ подготовки материала для цитологического исследования. Известны *мазки гематологические* (например, крови и красного костного мозга) и *гинекологические* (например, ПАП-мазок), мазки-отпечатки (например, слизистой оболочки шейки для определения тельца Барри). **ПАП-м.** (*Папаниколау м.*) — цитологический метод диагностики рака шейки матки путём изучения клеточного состава влагалищных мазков « кольпоцитодиагностика.

**Макроглобулины** — глобулины сыворотки крови с необычно большой (1 млн D) молекулярной массой.

**Маркёр.** В широком значении — характерное свойство, ярлык, метка, специфический признак. Термин широко применяют для идентификации клеточного типа (фенотипов), различных заболеваний.

**CD-м., см. Приложение 2.**

**генетический** (в т.ч. генные м) м — locus, аллели которого легко распознаваемы; может быть или не быть частью экспрессируемого гена (например, тельца Барри, или половой хроматин; хромосома *филадельфийская*;

**опухольный м.** — вещества, выделяемые опухолью, по которым судят о присутствии в организме специфического типа опухоли.



**Мегакариоцит** — предшественник тромбоцитов. М. экспрессируют маркёры, значительно более выраженные в тромбоцитах, — например GP-III (CD41), GP-IX, PF4, and GP-1b[ $\alpha$ ] и др. CD41 — маркёрный рецептор мегакариоцитов и тромбоцитов, служит для связывания с фибриногеном, фибронектином, коллагеном, фактором *фон Виллебранда*. Экспрессия CD41 снижена или отсутствует при тромбастении *Глицманна*.

**Мегалобласт** — большой, содержащий ядро эмбриональный тип клетки, которая является предшественником эритроцитов при аномальном эритропоэзе, обязательный признак при пернициозной анемии.

**Медиаторы воспаления** — химические факторы, вызывающие видимые симптомы (покраснение, отёк) и жар; продуцируются клетками соединительной ткани; к ним относятся гистамин, серотонин, факторы плазмы (система кинина и система комплемента), метаболиты арахидоновой кислоты. Это простагландины и лейкотриены, секретируемые лейкоцитами медиаторы, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, лимфокины, ИФН

**Мезофрагма** саркомера — М-линия

**Меланокортин**, см. Кортикотропин, Проопиомеланокортин.

**Меланома** — злокачественная опухоль из продуцирующих меланин клеток

**Меланосома** (гр. *melas*, чёрный; *soma*, тело) — пигментные гранулы овальной формы 0,2–0,6 мкм, вырабатываемые меланоцитами.

**Меланостатин** — L-пролин-L-лейцилглицинамид, подавляет образование меланотропинов.

**Меланотропин**, см. Кортикотропин, Проопиомеланокортин.

**Мелатонин** (N-ацетил-5-метокситриптамин) синтезируется и секретируется в церебростинальную жидкость и в кровь преимущественно в ночные часы. Применяется в ветеринарной практике как средство контроля эструса (подавляет функцию половых желёз). У амфибий вызывает сокращение меланофоров (кожа светлеет). Участвует в терморегуляции у холоднокровных.

**Мембрана базальная** — вид внеклеточного матрикса в форме листа или пластины толщиной 20–200 нм. Состоит из белков, служащих для соединения клеток различного типа (эпителиальных, мышечных, *иванновских*) с окружающей соединительной тканью, — коллагена типа IV, энтактина, ламинина, гепарансульфата. В составе б.м. идентифицированы и другие белки: фибронектин, амнион Р, шестилхондроитиназы, некоторые компоненты комплемента, мерозин, агрин, фактор *фон Виллебранда*, тромбоспондин. Однако, эти вещества имеют ограниченное распределение и выполняют специальные функции в соответствии с их локализацией. Так, агрин способствует агрегации рецепторов постсинаптической мембраны. Фактор *фон Виллебранда* базальной мембраны эндотелия способствует адгезии тромбоцитов к стенке повреждённого сосуда. Тромбоспондин найден в базальной мембране железистого эпителия кожи и лёгких.

**Менархе** — первая менструация.

**Мерозин** — белок, присутствующий в базальной мембране трофобласта и базальной мембране поперечнополосатых мышц и *иванновских* клеток  $\leftrightarrow$   $\alpha_2$ -ламинин.

**Меромиозины** — продукты расщепления миозина трипсином; различают лёгкий и тяжёлый м., лёгкий м. — фрагмент стержневой части миозина, тяжёлый м. содержит как стержневую часть, так и головки.

**Металлопротеиназы матриксные** — представители семейства протеаз внеклеточного матрикса (коллагеназы, стромелизины, желатиназы, матрилизин, эластаза макрофагов и др.), играют ключевую роль в морфогенезе, росте, перестройке и регенерации ткани, участвуют в реконструкции тканевого матрикса, стимулируют ангиогенез, катализируют процессинг некоторых цитокинов (например, фактора некроза опухоли  $\alpha$  — TNF $\alpha$ ). Нарушение экспрессии м.м. прослежено в патогенезе артрита, множественного склероза, опухолевого роста, хронической обструктивной болезни лёгких, при разрыве атеросклеротической бляшки,



формированы аневризмы. Экспрессия фермента значительно возрастает в ходе перестроенных процессов (менструация, овуляция, имплантация, роды, инволюция желез матки и молочной железы).

**Метамер** (гр. *meta*, после, между, сверх; *meros*, часть) — одна из частей в последовательности гомологичных элементов (сегментов) тела.

**Метаплазия** (гр. *metaplasia*, трансформация) — стойкое превращение одного типа ткани в другой, отличающийся от исходного морфологически и функционально (приобретённая гистология), происходит нередко за счёт пролиферации камбиальных клеток.

**Метахромазия** (гр. *chroma*, цвет) — окрашивание структуры в цвет, отличный от цвета используемого красителя.

**Метиленовый синий** ( $C_{16}H_{16}ClN_3S$ ) может кристаллизоваться с 3, 4 или 5 молекулами  $H_2O$ . Основной краситель, используемый в гистологии и микробиологии; индикатор pHK и pHb-зы в электрофорезе; антидот при метгемоглобинемии, отравлении цианидами и нитратами, обладает антисептическими свойствами.

**Механоцит** — собирательное название для клеток (фибробласты, остеобласты, хондробласты), участвующих в построении тканей системы внутренней среды; активно синтезируют и секретируют гликозаминогликаны, коллаген и эластин для межклеточного вещества (внеклеточного матрикса).

**Миастения** — мышечная слабость.

**тяжелая псевдопаралитическая м** — хроническая прогрессирующая м., обычно начинающаяся с поражения мышц лица; атрофии мышц не происходит; патология нервно-мышечной передачи как результат выработки АТ против  $\alpha$ -СЕ рецепторов ацетилхолина. *Гольдфлама болезнь*  $\Leftrightarrow$  миастения  $\Leftrightarrow$  *Эрба-Гольдфлама болезнь*  $\Leftrightarrow$  *myasthenia gravis* = *Хонне-Гольдфлама болезнь*.

**Микроглия** составляет 12% клеток ЦНС, главные иммунные клетки в ЦНС, защищают от микроорганизмов и уничтожают опухолевые клетки, в зависимости от локализации морфологии клетки м. подразделяют на несколько субпопуляций: т.н. «паретокивая» м. образуется из моноцитов, попавших в ЦНС в ходе эмбрионального развития, характеризуется низкой скоростью обновления, отличается от моноцитов-макрофагов по экспрессии CD68 и MHC II, популяция периваскулярной м. характеризуется более быстрым обновлением и пополняется за счёт моноцитов крови, клетки этой субпопуляции первыми вступают в контакт с микроорганизмами; лептоменингеальные макрофаги образуют субпопуляцию с относительно высоким обновлением за счёт циркулирующих моноцитов; активированные и в очаге воспаления экспрессируют большое количество молекул MHC и приобретает фагоцитарную способность; как и другие тканевые макрофаги, секретирует цитокины и медиаторы нейротоксина (например, TNF $\alpha$ ), которые могут усиливать повреждение клеток нервной ткани; подобный ответ м. зарегистрирован при ВИЧ-инфекции, множественном склерозе; болезнь *Альцгеймера*.

**Макрофаги** Термин применяют по отношению к фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов.

**Минералокортикостерон**, см. Альдостерон.

**Миоглобин** — белок мышц, близкий по составу и свойствам Hb; связывает молекулярный кислород и передает его окислительным системам клеток; обеспечивает мышцам некоторый запасом связанного кислорода.

**Миозезин**, см. Белок, М-белок.

**Миопатия** — любые патологические состояния или болезни мышечной ткани, преимущественно скелетной мускулатуры;

**Броди м.** — недостаточность  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума, проявляющаяся симптомами мышечной усталости при физической нагрузке;

**ремалиновая м.** (X р, мутация гена тропомиозина-3) — врождённая, непрогрессирующая мышечная слабость, чаще поражающая проксимальные мышцы с характерными палочковидными и изотропными стержнями (элементы Z-линий) ∞ м. врождённая непрогрессирующая;

**митохондриальная м** (пелелии митохондриальной ДНК, X, р) — генерализованная слабость, гипотония мышц, особенно плечевого и тазового пояса; при биопсии под сарколеммой мышечных волокон гигантские, причудливой формы митохондрии.

**миотом** — дорсолатеральная часть сомита, образуется после выселения клеток склеротома, часть скелетной мускулатуры тела и конечностей.

**миотония врождённая** — наследственное заболевание (X, р, мутация гена *CLCN1*, кодирующего *Cl* хлорных каналов мышечного волокна), проявляется тоническим спазмом, возникающим при попытке произвольного движения ∞ *Тамсена* болезнь.

**миотуба** — мышечная трубочка; структура развивающейся или регенерирующей скелетной мышцы, образованная сжавшимися постмитотическими мюблестами; дифференцируется в мышечное волокно.

**миоген** — лиганд, активирующий пролиферацию клеток.

**миоаминоксидазы** — митохондриальные ферменты: тип А — изоформа, присутствующая преимущественно в нервной ткани; тип В — изоформа различных внутренних органов.

**миокины** — собирательное (и устаревшее) название для информационных факторов, выделяемых миеоцитами и регулирующих активность иммунокомпетентных клеток, см. Цитокины

**мирула** (лат., уменьшит. от *morus*, тутовая ягода [*Morus nigra*]) — группа blastомеров, возникших в ходе нескольких делений дробления и заключённых внутри прозрачной оболочки

**мирфоген** — паракринный химический фактор, вырабатываемый в ходе морфогенеза клетками-источниками и действующий на соседние клетки-мишени, влияющий на направление их дифференцировки; активирует или подавляет работу генов в клетках-мишенях.

**мирфогенез** — процессы формирования внешней и внутренней конфигурации зародыша.

**миуанксидоз** (кистозный фиброз) — наиболее распространённое заболевание (р) среди жителей Северной Европы (частота болезни — 1 на 2000 новорождённых). Дефект мембранного транспортера хлоридов приводит к нарушению секреции в дыхательных путях, появлению вязкой слизи и пониженной экзокринной функции поджелудочной железы.

**миуополисахаридоз** — одна из группы болезней, имеющих аномалии обмена мукополисахаридов; различные дефекты костной, хрящевой, соединительной тканей.

**типа I м.**, синдром *Хорлер*.

**типа VII м** — м., развивающийся в связи с дефектом β-глюкозидазы; серьёзные расстройства из-за нарушений расщепления в лизосомах дерматан-, гепаран- и хондритинсульфатов.

**миультиполярный** (лат. *multus*, много) — многоотростчатый

**миультиформный** (лат. *multus*, много) — различающийся по какому-то признаку (например, структуре, форме, размерам и т.д.) ∞ полиморфный

**миуральный** — пристеночный, связанный со стенкой полового органа.

**миузарин** — нейротоксин, выделенный из мухомора *Amanita muscaria* (присутствует и в других видах грибов); вещество с холинергическими свойствами, фармакологические эффекты сходны с эффектами ацетилхолина; постганглионарная парасимпатическая стимуляция (замедление ритма сердца, вазодилатация, слюно- и слёзотечение, бронхоспазм, стимуляция моторики кишечника).

**миуриоплегия** — истощающее неврологическое заболевание, характеризуется аномально фрагментированным ночным сном, интенсивная фаза которого сопровождается быстрым движением глаз и сновидениями, устойчивой сонливостью днём, даже когда больной передвигается или поддерживает разговор, случаями мышечной слабости в ответ на эмоциональную стимуляцию; нарушается передача возбуждающих сигналов с оксигнергических нейронов на мишени, расположенные в ядре дорсального шва, области нейтральной покрывки, туберома-

миллиарном ядре, голубоватом месте. Это угнетает активность моноаминергических нейронов с последующим снижением прихода возбуждающих сигналов в кору и повышенном активности холинергической нейронов, что нарушает баланс между ключевыми холин- и моноаминергическими системами мозга.

**Натрийуретические ф.** см. Фактор натрийуретический

**Нафтоловый жёлтый S** ( $C_{16}H_8N_2Na_2O_2S$ , мол. масса 358,20) — кислотный краситель, используют для окрашивания основных белков в микроспектротометрии ↔ цитронин А ↔ серый жёлтый S ↔ кислый жёлтый S.

**Невропатия** (гр. *pathos*, страдание, болезнь) — нарушение в нервной системе, в узком смысле — болезнь черепных или спинальных нервов

**Неvus I.** Очаговый порок развития кожи, окрашенный за счет гиперпигментации или повышенного количества сосудов ↔ родимое пятно. **2.** Доброкачественное очаговое разрастание меланообразующих клеток, возникающее в коже в первые годы жизни ↔ невусидная опухоль.

**Недостаточность**

**антитрипсина и.** (R) Умеренный или выраженный дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гликопротеина сыворотки крови. Существует множество вариантов умеренной и (40–60% нормальной активности) и тяжелой и. (менее 10% нормального содержания, сочетаются с эмфиземой лёгкого и/или циррозом печени).

**1 $\alpha$ -гидроксилаза кальцидиола** — монооксигеназа (25-гидроксихолестеролиферол 1 $\alpha$ -ста роксилаза), превращающая при участии  $O_2$  и НАДФН кальцидиол в кальцитриол, и. (p) приводит к дефициту витамина D (витами D-зависимый рахит).

**17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы и.** Мутация гена характеризуется нарушением синтеза тестостерона. В крови повышено содержание андростендиона (субстрата дефектного фермента);

**гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазы и** (R, рецессив). **1.** Полная недостаточность при синдроме *Леша-Надена* **2.** При неполной и — острый подагрический артрит, почечные камни;

**катепсина B и** приводит к нарушению бактерицидной активности нейтрофилов (например, при синдроме *Шеджа-Хигаши*);

**миелопероксидазы и.** (точечная мутация митохондриальной миелопероксидазы). Частота и около 1/5000, сниженные или отсутствие сопротивляемости организма к бактериальной и грибковой инфекциям.

**Нейробластома** — злокачественное новообразование, возникающее из клеток нервного гребня и их малодифференцированных клеточных потомков в составе ганглиев симпатического отдела нервной системы, мозгового вещества надпочечников и параганглиев.

**Нейрокристонатия** — аномалии развития или незрелости тканей, берущих начало из нервного гребня, результат нарушения миграции, дифференцировки и межклеточных взаимодействий производных нервного гребня. Н. часто сочетаются и проявляются в виде расщепления века, радужной оболочки или дефекта хрусталика, аномалий сердца, задержки физического и умственного развития, гипоплазии гениталий в мужском организме, аномалий органа слуха и глухоты.

**Нейромодулин (GAP-43)** — специфичный для аксона фосфопротеин, его экспрессия — признак начала дифференцировки нейронов. Нейроны сначала образуют отдельные короткие отростки, которые потенциально могут стать либо аксоном, либо дендритами. Отросток, в котором преимущественно накапливается GAP-43, в дальнейшем становится аксоном

**Нейропор** — незамкнутый участок нервной трубки.

**Нейротензин** — нейропептид, нейромедиатор и нейромодулятор в ЦНС.

**Нейрофизины I и II** кодируются генами окситоцина и АДГ соответственно. Их иверно иеуют транспортными белками этих гормонов, функция нейрофизинов неизвестна.

**Нейрофиламенты** — промежуточные нити в нейронах, один из элементов цитоскелета, образованный белками нейрофиламентного триплета. Н. состоят из трёх основных белков (М, 68, 125 и 200 кД, т.е. нейрофиламентный триплет): NF-L (light), NF-M (middle) и NF-H (high) в порядке возрастания молекулярной массы. NF-L входит в состав осевой нити, а NF-M и NF-H образуют боковые отростки. Тинкториальные свойства перикариона определяются количеством и. Дезорганизация и. может быть причиной дегенерации нейронов в условиях патологии (боковой амиотрофической склероза и др.). Увеличение плотности и. зарегистрировано при диабетической невропатии. Значительное усиление фосфорилирования белков и. отмечено в сенильных бляшках при болезни *Альцгеймера* и в тельцах *Леви* при болезни *Паркинсона*. Некоторые нейротоксические вещества (например, алкалоиды) увеличивают фосфорилирование белков и. и вызывают появление их аномальных скоплений.

**Нейроэктодерма** — часть дорсальной эктодермы — зачаток нервной ткани (системы).

**Нейруляция** — процессы закладки и развития нервной ткани.

**Нейтрофил** — полиморфно-ядерный лейкоцит, проявляющий высокую фагоцитарную активность в ходе воспалительных реакций. Выходу из сосуда предшествует фиксация и к эндотелию. Селектины [Е-селектин (CD62E) и Р-селектин (CD62P)] плазмолеммы эндотелиальных клеток способны связываться с гликопротеинами лейкоцитов и таким образом фиксировать эти клетки на поверхности эндотелия. Адезию к эндотелию стимулируют многие агенты: ангиотензин, ИЛ, тромбин, PAF, лейкотриены LTC<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub>, TNFα и др. Под влиянием факторов хемотаксиса из повреждённых тканей и бактериальных продуктов адгезия эндотелиальных клеток и лейкоцитов увеличивается вследствие появления на поверхности лейкоцитов молекул интегрина (CD18, CD11a, CD11b, CD11c), которые связываются со своими рецепторами в плазмолемме эндотелиальных клеток (молекулы межклеточной адгезии ICAM1 и ICAM2). Дипедез и. из посткапиллярных сосудов в ткань возможен только в результате взаимодействия между собой (гомофильное взаимодействие) молекул CD31, выставленных на поверхности эндотелиальных клеток и выселяющихся и. Направленную миграцию и. (хемотаксис) к области воспаления контролируют различные хемотактиваты (табл. 18-1).

Молекулярно активные соединения различного происхождения (например, содержащее гранул тромбоцитов, продукты распада бактериальных белков, белков митохондрий разрушенных клеток) стимулируют активность и. После выхода из сосуда активированные и. увеличиваются в размерах, удлиняются и становятся поляризованными, образуя широкий головной конец

Таблица 18-1. Факторы хемотаксиса нейтрофилов

Вещество	Источник
N-формил-метионил пептиды (например, N-Met-Leu-Phe)	Продукт распада бактериальных белков и белков митохондрий
C5a, C5a-des-Arg*	Продукты метаболизма компонентов комплемента
Фактор 4 тромбоцитов	Тромбоциты
PDGF	Тромбоциты
PAF	Тромбоциты, моноциты, макрофаги
Метаболиты арахидоновой кислоты (например, LTB <sub>4</sub> )	Активированные нейтрофилы и др. клетки крови
Фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF)	Тучные клетки
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (NCF)	Тучные клетки
Лимфокины	Стимулированные Ag или митогенами Т-лимфоциты

\* C5a-des-Arg — белок комплемента C5a без концевой аргинина

(ламеллоподию) и суженную заднюю часть. Н. мигрирует к источнику хемотаксанта, при этом в ламеллоподии происходит выброс содержимого гранул в окружающую ткань. Н. в течение первых секунд после стимуляции резко увеличивает поглощение кислорода и быстро расходует значительное его количество. Это явление известно как респираторный (поверхностный) взрыв. При этом образуются токсичные для микроорганизмов  $H_2O_2$ , супероксид  $O_2^-$  и гидроксильный радикал  $OH^\cdot$ . В активированном н. из мембранных фосфолипидов также мобилизуется арахидоновая кислота с последующим образованием простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов.

**Некроз** — гибель в результате необратимого повреждения клеток или участка ткани, органа, наиболее часто видны признаки разрушения ядра: пикноз, кариолизис и кариорексис.

**Некус (pexus)** ↔ целевой контакт

**Неошортекс** — кора больших полушарий головного мозга.

**Неоплазия** — патологический процесс образования и роста опухоли вследствие автономной пролиферации клеток и нарушения нормальных механизмов, контролирующей клеточную пролиферацию и рост ткани.

**Нефрин** входит в состав щелевых диафрагм, расположенных между ножками подошвы. Н. относят к сигнальным молекулам адгезии. Молекула имеет внеклеточную область, содержащую 8 Ig-последовательностей и один домен для связывания с фибронектином. Мутации гена н. ведут к развитию нефротического синдрома финского типа. Для синдрома характерны массивная протеинурия (след у мыши), истончение базальной мембраны клубочка (без нарушения ее строения), отсутствие островков у подошвы и отсутствие щелевых диафрагм.

**Нидоген, см.** Энтактин.

**Нефротом** — промежуточная мезодерма, расположена латеральнее сомита, участвует в развитии мочевыделительной и половой систем.

**Никотинамидадениндинуклеотид (НАД)** — связанная пирофосфатной связью рибозиникотинамид-5'-фосфат и аденозин-5'-фосфат; кофермент многих оксидоредуктаз (дыхательных ферментов), переносчик электронов и протонов.

**Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)** — кофермент многих оксидоредуктаз, переносчик электронов и протонов.

**Номотонный** — нормально присутствующий данной структуре (например, *номотонный* водитель ритма — синусно-предсердный узел).

**Норадреналин** — деметилированный предшественник адреналина (2-амин-1-(3,4-дигидрокси-фенил)этанол).

**Нуклеазы** — ферменты, расщепляющие фосфодиэфирные связи в цепях нуклеиновых кислот.

**Нуклеозид** — соединение сахара (обычно рибозы или дезоксирибозы) с пуриновым или пиримидиновым основанием с помощью *N*-гликозидной связи.

**Нуклеосома** — структурная единица хроматина. В н. конденсированного хроматина содержится по две копии гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Двойная спираль ДНК лежит на поверхности октамера гистонов и наврочена на него. В конденсированном хроматине дополнительно присутствует гистон H1, соединяющий нуклеосомы.

**Нуклеотид 1.** Соединение пуринового или пиримидинового основания, сахара (обычно рибозы или дезоксирибозы) и фосфатной группы; **2** В широком смысле любое соединение, содержащее гетероцикл, связанный с фосфорилированной молекулой сахара с помощью *N*-гликозидной связи. Н. — фосфатные эфиры нуклеозидов ↔ мононуклеотид ↔ нуклеозидфосфат.

**Нуклеотидил трансферазы** — ферменты, переносящие остатки нуклеотидов (нуклеотиды) с нуклеозидов и трифосфатов на димеры или полимеры нуклеотидов. Некоторые из них имеют специальные обозначения (например, аденилил трансферазы), тривиальные названия (пирофосфорилазы, фосфорилазы), или обозначаются по продукту синтеза (РНК- или ДНК-полимераза).

**оболочка**

**булениова о.**, передняя пограничная пластинка;

**десметова о.**, задняя пограничная пластинка;

**клатриновая о.** снаружи окружает мембрану окаймлённого пузырька. Главный её компонент — белок клатрин. Три его полипептидные цепи вместе с тремя цепями меньшего по размеру полипептида формируют структурный элемент оболочки — трёхвалентный белковый комплекс (трискеллон); 36 подобных комплексов образует многоугольный объёмный каркас, окружающий окаймлённый пузырёк;

**прозрачная о. (*zona pellucida*)** подразделяется на два слоя: внутренний, богатый нейтральными гликозаминогликанами, и наружный, содержащий преимущественно кислые гликозаминогликаны. В состав прозрачной оболочки также входят сульфатированные гликозаминогликаны, пилуросиловая и сиаловые кислоты, гликопротеины. Основную массу зрелой прозрачной оболочки — гликопротенины ZP-ZP1, ZP2 и ZP3 с  $M_r$  90–110, 64–76 и 57–73 кД соответствено. ZP3 состоит из полипептида (44 кД), цепей *N*-олигосахаридов и *O*-олигосахаридов. Синтез ZP прекращается в ходе или тотчас после овуляции. Прозрачная оболочка содержит примерно  $10^{12}$  молекул ZP3, вместе с ZP2 формирующих нити длиной 2–3 мкм и толщиной 7 нм. В составе этих нитей комплекс ZP2–ZP3 образует структурные повторы каждые 15 нм. Нерегулярным образом нити соединены при помощи ZP1, что и приводит к образованию трёхмерной сети — каркаса прозрачной оболочки. В петлях этого каркаса расположены углеводные компоненты *zona pellucida*. ZP3 — рецептор сперматозоида.

**краска мазков крови**

**Романовскому–Гимзе.** Компоненты смеси — эозинат метиленового синего, эозинат азур А, эозинат азур В, солинокислый метиленовый синий.

**Райту и Лейшману.** Используют смеси — соединения эозина Y с метиленовым синим, изменённые под действием щелочей, азур А, азур В, метиленовый фиолетовый.

Результаты окраски по **Романовскому–Гимзе, Райту и Лейшману:**

эритроциты. От розового через желтовато-розовый до розовато- или серовато-желтого (в зависимости от pH раствора);

гранулы, базофилов — интенсивный сине-фиолетовый; эозинофилов — оранжево-розовый;

нейтрофилов — от пурпурного до фиолетового. Ядра гранулоцитов красно-фиолетовые;

лимфоциты. Цитоплазма светло-синия, каро — от интенсивно пурпурного до фиолетового;

моноциты. Цитоплазма голубовато-серая, ядро светлое пурпурно-красное;

тромбоциты. Пурпурно-красные гранулы на голубом фоне.

**Май–Гриновальду.** Краситель — эозинат метиленового синего. Результат: эритроциты светло-красные, тромбоциты бледно-синие, ядра лейкоцитов синие; гранулы нейтрофилов — от светло-красного до пурпурно-красного, эозинофилов — яркого кирпично-красного, базофилов — тёмно-синего цвета

**оптическая окраска по Май–Гриновальду–Гимзе.** Красители: раствор **Май–Гриновальда**, смесь **Гимзе**. Результат: эритроциты розовые, полихромные формы синеватые. Ядра лейкоцитов красновато-фиолетовые. Гранулы нейтрофилов — от коричневатого до синева-розового; эозинофилов — от коричневатого-оранжевого до кирпично-красного; базофилов — ультрамариновые с фиолетовым оттенком. Цитоплазма лимфоцитов светло-синия.

**оксид азота (NO)** — бесцветный свободнорадикальный газ; реагирует с  $O_2$  (при этом образуются  $NO_2$ ,  $N_2O_3$ ,  $N_2O_4$ ), в итоге превращаясь в нитриты ( $NO_2^-$ ) и нитраты ( $NO_3^-$ ), NO — естественный вазодилататор (**эндотелием освобождаемый фактор вазодилатации**), образующийся в клетках эндотелия сосудов, макрофагах, нейтрофильных лейкоцитах, тромбоцитах. В гепатоцитах, купферовских клетках, макрофагах, ГМК оксид азота образуется при помощи NO-синтазы, индуцируемой эндотоксином. Как газообразный медиатор межклеточных взаимодействий (в ЦНС, сосудах, периферических нервах, скелетной мышце) NO

имеет многочисленные иные функции (*в частности*, вызывает эрекцию, блокирует рост аксонов нервных клеток, в скелетных мышечных волокнах NO модулирует сокращение, митохондриальное дыхание, обмен углеводом, нервно-мышечную передачу); недостаток NO вызывает повышение АД, образование атеросклеротических бляшек, избыток NO токсичен для нейронов, может привести к коллапсу.

**нитрогеназа оксида азота** — фермент, катализирующий реакцию L-аргинина с  $O_2$  и НАДФН с образованием NO, L-цитруллин, НАДФ<sup>+</sup> и  $H_2O$ ; различают три изоформы NO-синтазы, имеющие общие каталитические свойства, но отличающиеся по хромосомной локализации генов, экспрессией в различных клеточных типах и молекулярной регуляцией активности. Нейрональная и эндотелиальная изоформы фермента присутствуют постоянно и их активность зависит от кальмодулина. Индуцибельная форма регулируется на уровне транскрипции многочисленными факторами, образующимися при иммунном ответе или воспалительной реакции.

**Окситоцин.** Ген *OXT* кодирует последовательности пептида окситоцина и нейрофина-1. Экспрессия гена *o.* и гена АДГ происходит в многостроччатых нейронах надъядерного и околожелудочкового ядер гипоталамуса, но в отдельных группах нервных клеток. Регулятор секреции *o.* и АДГ — импульсная активность аксонов нейросекреторных нейронов. При этом *o.*, как и АДГ, отщепляется от нейрофина-1 и поступает в кровь. Мишень *o.* — ГМК миоэпителии и миоэпителиальные клетки молочной железы. *O.* стимулирует сокращение ГМК миоэпителии в родах, при оргазме, в менструальную фазу, стимулируется при раздражении соска и околососкового поля и стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток альвеол лактирующей молочной железы (рефлекса молокоотделения). Рецептор *o.* — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком.

**Олигемия** — пониженный объем крови в организме « гиповолемия.

**Олигодендроцит** — глиятиобразующая клетка в ЦНС. Предполагается существование предшественников *o.* в мозге взрослого организма, что открывает новые перспективы в лечении демиелинизирующих заболеваний.

**Онкоген. 1.** Один из генов, в обычных условиях кодирующих белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку в обычных условиях популяции (протениназа, ГТФазы, ядерные белки, факторы стероидов, ген *c-erbB* кодирует рецептор фактора роста элиндерма, а ген *erbA* — рецептор стероидных гормонов. У опухолевых ДНК-вирусов *o.* кодирует нормальные белки клетки *o.*, однако, могут спровоцировать — в случае их мутаций или активации ретровирусами — злокачественный рост. Идентифицировано множество *o.*, например, *ras* (опухоль мочевого пузыря), *p53*, мутантный ген хромосомы 17 (нормально принимает участие в репарации вызванных ультрафиолетовым облучением геновых дефектов). Мутации *p53* ответственны за развитие рака молочной железы, шейки матки, яичника, лёгкого; *RET*, вероятно, важен для морфогенетических процессов в эмбриогенезе, экспрессируется в озлокачествленных С-клетках (продуцирующих кальцитонин) щитовидной железы, клетках феохромоцитомы. Малигнизирующие эффекты *o.* могут быть усилены ретровирусами, т.е. прыгающими генами, мутациями. **2** Найдены в некоторых ДНК-овых опухолевых вирусах, необходимыми для репликации вируса « трансформирующий ген. **3.** Ген вызывает или ретровирус, вызывающий злокачественные перерожденные клетки-хозяина, но необходимый для репликации вируса.

**Онкостатин М (OSM)** — гликопротеин (M, 28 000), ингибирует пролиферацию и рост клеток опухолей и нормальных тканей, а также влияет на их морфологию. OSM экспрессируют CD45<sup>+</sup>-клетки эмбриональной печени, тогда как гепатоциты экспрессируют рецепторы OSM. Предполагают, что OSM выступает в роли паракриного медиатора, играющего центральную роль в развитии печени. OSM, с одной стороны, служит сигналом, прекращающим гемопоэз в печени и стимулирующим выселение из неё кровяных клеток, а с другой стороны — индуцирует дифференцировку (как морфологическую, так и функциональную) клеток печени.



**Онкосупрессоры** (например, p27, p53, PTEN, Rb)

**p53** — онкосупрессор, фактор транскрипции. Известен также как главный супрессор опухолей, активирует транскрипцию (связывается с последовательностью ТАТА ДНК): избыточная экспрессия данного типа p53 подавляет реализуемую разными промоторами транскрипцию, что приводит к блоку пролиферации клеток в фазе клеточного цикла G<sub>1</sub> (в опухолях часто обнаруживаются аллели p53 в мутантной форме [пролиферация не блокируется]); при повреждении ДНК индуцируют гибель клеток (апоптоз); существует множество ассоциированных с p53 белков, посредством которых p53 участвует во многих клеточных процессах: подавляет клеточный цикл в фазе G<sub>1</sub>, репликацию ДНК, спираллизующую активность и пролиферацию опухолевых клеток. Опухоли (практически в 50%) сопровождаются мутациями гена p53. При этом, несмотря на возможные нарушения генома (включая изменения в количестве хромосом), клетки не входят в апоптоз и вступают в непрерывный клеточный цикл. Репертуар мутаций гена p53 довольно широк. Они приводят к неконтрольному размножению клеток при раке толстой кишки, печени, лёгкого, пищевода, молочной железы, глиальных опухолях мозга, опухолях лимфатической системы. При синдроме *Li Fraumeni* врожденный дефект p53 является причиной высокой частоты поражения раком.

**Онтогенез** — процесс индивидуального развития от момента оплодотворения до смерти организма, в широком смысле — вся жизнь индивидуума.

**Осонизация** — феномен участия АТ в фагоцитозе. АТ усиливают фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов в отношении своих Аг.

**Орган** (гр. *organon*, инструмент) — часть организма, сложившаяся в филогенезе и представляющая комплекс тканей; выполняет определённые специфические функции, о. образуют системы; различают полые (мочевой пузырь, желудок, кишка и др.) и parenхиматозные (селезёнка, почка, печень и др.) о.

**Органелла** — одна из специализированных частей клетки, включая митохондрии, комплекс Гольджи, клеточный центр и цитриоли, гранулярный и гладкий эндоплазматический ретикулум (сеть), вакуоли, лизосомы, плазматическую мембрану и компоненты цитоскелета ⇔ органоид.

**Орексины** — пара нейропептидов, образующихся из общего предшественника, вырабатываются нейронами небольшого кластера в латеральном гипоталамусе, откуда их проекция направляется в ствол и базальные ядра, о. активируют рецепторы, связанные с G-белком; лигандом рецептора типа 1 служит о А, рецептор типа 2 связывается с обоими о. Начало сна сопровождается прогрессирующим угасанием деятельности обеспечивающих состояние бодрствования ядер в стволе мозга и гипоталамусе в комплексе с действием поддерживающих сон холинергических нейронов из ядер моста. Орексиnergические нейроны образуют связь с ядрами, контролирующими сон, переводя их в оптимальное состояние для регуляции системы сна на множественных уровнях. Приведя нарколепсия — нарушение сигнального пути, в котором задействованы о. Орексиnergические нейроны выявлены в стенке желудка, тонкого и толстого кишечника. О. стимулирует активность нейронов подслизистого сплетения и перистальтику кишки. Орексиnergические нейроны служат мишенью лептина, регулятора количества потребляемой пищи. В этой связи предполагается участие оо. в пищевом поведении ⇔ гипокретины.

**Основания**

**пуриновые** — аденин (А) и гуанин (G).

**пиримидиновые** — цитозин (С), тимин (Т), урацил (U).

**Остеогенез** — процесс образования кости.

**несовершенный о.** (O, p) — состояние патологической хрупкости костей, сопровождающееся частыми переломами после лёгких травм и деформацией длинных костей, иногда голубым цветом склер, часто развивается остеосклероз.

**Остеодистрофия** — дефектный остеогенез.



- Обрарта наследственная о.** — псевдогипопаратиреонизм с диабетом, гипертонией, артеритом, полиартрозом.
- почечная о.** — распространённое повреждение костей, сходное с остеомалицией, рахитом или фиброзным оститом; встречается при хронической почечной недостаточности «остеоцисты нефрогенная» о нефрогенная «о. уремическая.
- Остеокальцин** — небольшой белок в минерализованной матриксе кости, участвует в транс-се кальцификации; о — хемоаттрактант остеокластов.  $1\alpha,25$ -дигидроксихолекальциферол на уровне транскрипции контролирует экспрессию о.
- Остеомалиция** — постепенное и болезненное размягчение костей; обусловлено тем, что кости содержат остеоид, не подвергшийся кальцинозу из-за отсутствия витамина D или из-за нарушения функции почечных канальцев.
- Остеонектин** — гликопротеин (M, 32 кД) кости и дентина; характеризуется высоким содержанием одновременно к коллагену типа I и к гидроксипатиту, имеет  $\text{Ca}^{2+}$  связывающие домены; о поддерживает процесс осаждения  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  из растворов в присутствии коллагена.
- Остеопетроз (р)** — избыточное образование trabeculярной костной ткани (особенно в губчатых костях), приводящее к зарастанию костномозговых полостей, анемии с миелоидной метаплазией и гепатоспленомегалией; проявляется в раннем детском возрасте и сопровождается нарастающей глухотой и ухудшением зрения «Альберс-Шёнберга болезнь» «Лямаркская болезнь» «окаменелость костей.
- Остеопороз** (разрежение кости) — дистрофия костной ткани в виде уменьшения количества костных перекладин, их истончения, искривления и рассасывания. О. обусловлен повышенным метаболизмом кости и, возможно, ингибирующим эффектом кортизола на синтез коллагена и всасывание кальция.
- Остеосклероз** — увеличение количества костных перекладин, их утолщение, деформации и уменьшение костномозговых полостей (вилоть до полного их исчезновения).
- Отверстие**
- Люшка о** — апертура четвёртого желудочка латеральная
- Мажанди о** — апертура четвёртого желудочка срединная
- межжелудочковое о** — парное о., расположенное между столбом свода и передним концом таламуса; соединяет третий желудочек мозга с боковым «*Монро о*» «*foramen interventriculare*
- Монро о.**, см межжелудочковое о
- Относящиеся к кальцитониновому гену пептиды  $\alpha$  и  $\beta$  (37 аминокислот)** экспрессируются в ряде нейронов ЦНС и на периферии (особенно в связи с кровеносными сосудами). Их функции — участие в ингибции, пищевом поведении, а также в регуляции тонуса сосудов. Рецепторы к этим пептидам найдены в ЦНС, сердце, плаценте.
- Ототоксический** — угнетающий слух, токсически влияющий на волосковые клетки
- Паралич**
- Гипокальциемическая форма** семейного периодического п. — мутация гена рецептора дигидропиридина. Заболевание характеризуется генерализованной мышечной слабостью на фоне гипокальциемии.
- Паратиреокальцин** (паратирин, паратормон, гормон паращитовидной железы, паратиреоидный гормон, ППГ) — полипептид из 84 аминокислотных остатков. Ген *PTH* кодирует прогормон, процессируемый конвертазой (фури) до мРНК ППГ. Известно несколько мутаций гена *PTH*, приводящих к развитию гипопаратиреонизма. Регулятор экспрессии ППГ — ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , взаимодействующие с трансмембранными рецепторами ( $\text{Ca}^{2+}$ -сенсор) главных клеток паращитовидных желёз.  $\text{Ca}^{2+}$  сыворотки регулирует секрецию ППГ по механизму отрицательной обратной связи: гипокальциемия усиливает секрецию ППГ, гиперкальциемия уменьшает секрецию ППГ. Рецептор ППГ (гена *PTHr*) и подобного ППГ гормона — трансмембранный

глюкопротеин, имеющий выраженную гомологию с рецептором кальцитонина. При связывании ПТ с рецептором в клетках-мишенях (костная ткань и почка) происходит увеличение внутриклеточного содержания цАМФ. Мутации гена *PTHR* приводят к развитию метафизарной хондродисплазии.

**Паркинсонизм. 1.** Неврологический синдром, обычно обусловленный атеросклеротическими изменениями в базальных ганглиях и характеризующийся ритмическим мышечным тремором, ригидностью движений, семенящей походкой, согбенным положением тела, маскообразным лицом; часто сочетание с дисфункцией обонятельного анализатора; возможно постепенное развитие деменции; различают п. постэнцефалитный, идиопатический, симптоматический и наследуемый. В части случаев наблюдается выраженный полиморфизм митохондриального гена *P450 2D6*. Имеется положительный опыт купирования симптомов после трансплантации эмбрионального промежуточного мозга ⇔ болезнь (синдром) *Паркинсона* ⇔ дрожательный паралич. **2.** Синдром, сходный с п., возникающий как побочный эффект приёма антипсихотических лекарств (в т.ч. синтетического опиоида 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина [мерперидин]) ⇔ дрожательный паралич.

**Пемфигоид** — заболевание, напоминающее пузычатку, но значительно отличающееся гистологически (нет акантолиза) и клинически (в основном доброкачественное течение).

**пузычатый п.** — хроническое, преимущественно доброкачественное заболевание, наблюдающееся преимущественно у лиц пожилого возраста; характеризуется упругостью неакантолитических пузырей, в которых сыровоточные АТ локализованы в базальной мембране эпидермиса, что приводит к отслойке эпидермиса ⇔ пузычатка неакантолитическая ⇔ парапемфигоус.

#### Пептид

**вазоактивный интестинальный п. (VIP),**

**глюкагоноподобный п 1 (GLP-1)** — физиологический медиатор насыщения, активирует нейроны областей мозга, ответственных за пищевое поведение — околожелудочкового ядра гипоталамуса, миндалинного тела, установлено, что, г. вызывает отвращение к пище, что может объяснить механизм насыщения,

**глюкагоноподобный п. 2 (GLP-2)** стимулирует пролиферацию в кишечных криптах и вызывает значительный рост размеров крипт и ворсинок без каких-либо гистологических аномалий;

**опиоидный п.** — вещество, действующее как опиат (производное опия), но не полученное из опия;

**желудочный ингибирующий п. (GIP);**

**относящийся к кальцитонинному гену п., см.** Относящиеся к кальцитонинному гену пептиды,

**связанный с паратиреоидным гормоном п. (PTHrP)** — фактор роста, контролирующей дифференцировку хондробластов в эпифизарной пластинке трубчатых костей. Повышенная концентрация PTHrP подавляет дифференцировку хондроцитов в зоне гипертрофии эпифизарной пластинки;

**пептид YY** — представитель семейства пп., включающего нейропептид Y и панкреатический полипептид; гормон энтероэндокринной системы, поддерживает численность популяции энтероцитов и процесс всасывания в кишке. Один из нескольких регуляторных п. — модуляторов секреции поджелудочной железы; п. YY циркулирует в двух формах, PYY1-36 и PYY3-36, которые связываются с различными подтипами рецепторов. Нейрогенная регуляция секреции поджелудочной железы реализуется через рецепторы Y1, Y2 и/или Y5; агонисты Y2/Y5 рецепторов значительно снижают объём панкреатического сока и содержание в нём белка, а в больших дозах стимулируют секрецию белка. Эпителиальные клетки крипты толстой кишки активно экспрессируют связанный с G-белком рецептор подтипа Y1, через который действует п. YY и нейропептид Y.

**Переносчики**

**аминокислот п.** Всасывание аминокислот в кишечнике, их реабсорбция в каналах нефрона, и также поглощение аминокислот-нейромедиаторов нейронами и глииоцитами мозга реализуются при помощи не менее десяти переносчиков, специфичных по отношению к β-, двулиновым, нейтральным и отдельным аминокислотам. Так, белок-переносчик глутамата и аспартата (аминокислоты-нейромедиаторы) поглощает эти аминокислоты из межклеточного пространства в цитоплазму нейронов и глииоцитов, так как, накапливаясь в межклеточном пространстве ЦНС, эти нейромедиаторы могут оказывать цитотоксический эффект;

**глюкозы п** — интегральные гликопротеины *GLUT*. Инсулин увеличивает захват глюкозы клетками, вызывая быстрое перемещение этих гликопротеинов из цитоплазмы клетки в плазмолемму. Известно не менее 6 трансмембранных г.п. из внеклеточной среды. Органы и клетки, имеющие значительную потребность в глюкозе (*в первую очередь мозг*), содержат переносчик *GLUT3*. В кардиомиоцитах под действием йодсодержащих гормонов усиливается экспрессия гена, кодирующего *GLUT4*. *GLUT5* содержится в щеточной кайме энтероцитов тонкого кишечника (*также переносчик фруктозы*), *GLUT2* базолатеральной части энтероцитов реализует выход сахаров из клеток. Сочетанный транспорт глюкозы и  $\text{Na}^+$  — главный механизм почечной реабсорбции глюкозы, происходящей в начальном отделе проксимальных извитых канальцев нефрона.

**Перикарион** — околоядерная часть клетки.

**Пилоростеноз** (стеноз привратника) — утолщение и уплотнение привратника за счёт гиперрофии циркулярного слоя мышечной оболочки, приводящее к затруднению эвакуации пищи из желудка.

**Пирогены** — полипептиды, запускающие метаболические изменения в центре терморегуляции (гипоталамус), что приводит к повышению температуры тела. Критическую роль играет образование простагландина  $\text{PGE}_2$ . Образование эндогенных п. моноцитами/макрофагами (а также рядом других клеток) вызывают экзогенные п. — белки микроорганизмов, бактериальные токсины. К эндогенным п. относят ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, фактор некроза опухоли TNFα, α-ИФН. Кроме моноцитов/макрофагов, их выделяют другие клетки, включая кератиноциты, эндотелий, В-лимфоциты, мезангиальные, эпителиальные, глиальные клетки. Кроме повышения температуры, эндогенные п. обладают рядом других эффектов. Например, ИЛ1 активирует лимфоциты, вызывает образование ИЛ6 и CSF (клеткам стромы костного мозга); ИЛ6 индуцирует дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов; ИЛ8 вызывает хемотаксис и активацию нейтрофилов; α-ИФН ингибирует репликацию вируса и рост опухолей и т.д.

**Плазмин** — фермент, катализирующий гидролитическое расщепление пептидов и эфиров аргинина и гистидина, превращает фибрин в растворимые продукты; присутствует в плазме в виде плазминогена и превращается в плазмин под действием некоторых факторов «фибринолизин» «фибриназа».

**Плазминоген.** см. Плазмин.

**плазминогена активатор тканевый** — сериновая протеаза, секретируется конусом роста в аксонах развивающихся и регенерирующих нейронов, концентрируется в области конуса роста, п.а.т. ингибируется нейрогенным белком ньюросерпином, молекула участвует в регуляции миграции клеток, роста аксона, в активации химических факторов роста, в перестройке синапсов в процессе памяти; секретируемые п.а.т. не только связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней, при этом не теряя своей протеолитической активности, но и взаимодействуют с молекулами внеклеточного матрикса, включая фибронектин и ламинин.

**Плакода** — утолщенный участок эктодермы, источник развития ряда структур, например, обонятельная плакода — органа обоняния, нейрогенные плакоды — некоторых нейронов и т.д.

**Вискотомы** — динамичная актинсодержащая адгезионная структура макрофагов. Участвует в процессах миграции. Дефекты п. могут быть причиной клеточного иммунодефицита при синдроме *Вискотта-Олдрича*.

**Войкилоцит** — эритроцит неправильной формы, см. Эритроциты патологические

**Войкилоцитоз** — изменение формы эритроцита. Например, сфероцитоз (эллиптоцитоз, овалоцитоз) — присутствие в крови эритроцитов сферической или эллиптической (овальной) формы — сфероцитов. Чаще всего это макроциты. Одна из причин — дефектный спектрин с нарушенной способностью связываться с белком полосы 4.1. Акантоцитоз — патология, при которой большинство эритроцитов имеет множественные шиповидные выросты. Акантоцитоз возникает, например, при экспрессии дефектного трансмембранного гликопротеина полосы 3.

**Вялоплодность** — увеличение количества хромосом, кратное нормальному для данного вида количеству.

**Вялотемизация** — удвоение количества хромидом в интерфазных хромосомах без последующей их спираллизации.

**Вялка**

**первичная п.** — одна из наиболее важных структур в эмбриональном развитии, аналог бластопора амфибий. Определяет общий план строения тела. Из п.п. выделяются клетки энтодермы и мезодермы.

**сосудистая п.** образует наружную стенку каналов улитки; содержит до трех слоев эпителиальных клеток, различающихся по плотности цитоплазмы, в её эпителии присутствуют многочисленные «интраэпителиальные капилляры»; выполняет секреторную функцию, продуцируя эндолимфу.

**Полулуние Джануци** — скопление сероцитов, расположенное между мукоцитами и базальной мембраной концевой отдела серозно-слизистой слюнной железы (поднижнечелюстной или подъязычной), имеющее на среде полулунную форму.

**Популяция** клеток одного типа может быть рассмотрена как дифферон (гистогенетический ряд). Обновляющаяся клеточная популяция всегда имеет клетки следующих категорий зрелости: стволовые → предшественницы → зрелые.

**Посредник второй** — многочисленный класс соединений циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ),  $Ca^{2+}$ , диацилглицерол, инозитолфосфаты и др.; опосредуют действие внешнего сигнала (лиганда) на клетку, при этом подразумевается, что первый посредник — лиганд (например, пептидный гормон, фактор роста, цитокин, хемокин).

**Прегненолон** — 3 $\beta$ -гидрокси-5-прегвен-20-он — ключевое соединение для синтеза всех стероидных гормонов. Из п. образуются 17-гидроксипрегненолон (реакцию катализирует 17 $\alpha$ -гидроксилаза) и далее — дегидроэпандростерон (реакцию катализирует  $C_{17-20}$ -лиаза [17,20-десмолаза]), а также прогестерон (реакцию катализируют система 3 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы и  $\Delta^4$ -изомераза).

**Редентин** — неминерализованный матрикс дентина.

**Редсердный натрийуретический фактор**, см. Фактор натрийуретический.

**Рион** [proteinaceous infectious particle (белковоподобная инфекционная частица) + on; термин ввёл в 1982 г. С. Прузинер (Stanley Prusiner)]. Инфекционный агент (Pr<sup>Sc</sup>) т.н. прионозных болезней, белок Pr<sup>Sc</sup> кодируется в нормальном геноме, *вероятно* (в т.ч. при мутации гена Pr<sup>C</sup> в присутствии Pr<sup>Sc</sup>) возможна конформация Pr<sup>C</sup> в Pr<sup>Sc</sup>, устойчивого к действию протеаз; Pr<sup>Sc</sup> выделен из инфекционного начала скрепи, куру, *Кройцфельда-Якоба* болезни, губчатой энцефалопатии коров, на  $\beta$ -амилоида мозга, п., *возможно*, необходим для синаптической передачи; в литературе ещё можно встретить трактовку вышеуказанных нейродегенеративных болезней как т.н. медленных вирусных инфекций.

**Риогестерон** (4-прегнен-3,20-дион). Гидроксилирование п. и образующегося из него 17-гидроксириогестерона (реакцию катализирует 21-гидроксилаза и далее 11 $\beta$ -гидроксилаза) приво-

дит к образованию кортизола и кортикостерона. Из 17-гидроксипрогестерона формируется слабый андроген андростендион (4-андростен-3,17-дион).

**Пролактин.** Ген *PRL* кодирует полипептид, имеющий сходство аминокислотных последовательностей с СТГ и хорионическим соматотропным (плацентарный лактоген). Синтез п. происходит в пареофизальных аденоцитах (лактотрофы) передней доли гипофиза. Количество лактотрофов составляет не менее трети всех эндокринных клеток аденогипофиза. При беременности объем передней доли удваивается за счёт увеличения числа лактотрофов и гипертрофии. Пролактиностатин *подавляет* секрецию п. из лактотрофных клеток передней доли гипофиза, дофамин *ингибирует* синтез и секрецию п., а тироберин (как и стимуляеососка) *стимулирует* секрецию п. из лактотрофов. Главная функция п. — регуляторная функция молочной железы. Увеличение секреции п. происходит при различных стрессах. Гиперсекреция п. — один из важных симптомов аденом гипофиза (около половины всех гипофизарных аденом секретирует п.). Рецептор п. кодирует ген *PRLR* — мембранный полипептид семейства цитокиновых рецепторов. Рецептор п. *также связывает* СТГ, что объясняет лактогенный эффект при гиперсекреции соматотрофина (например, при акромегалии). При гиперсекреции п. у женщин возникают менструальные нарушения и галакторея (озаром галактореи-аменореи), у мужчин — галакторея, импотенция и снижение либидо, у детей — задержка полового созревания.

**Пролактиностатин**, см. Гонадотропин

**Проопиомедалокортин.** Полистронный ген п. *POMC* содержит последовательности для АКП и  $\beta$ -липотропина. Так называемый *большой АКП* содержит  $\alpha$ -меланотропин (аминокислотные остатки 1–13) и АКП-подобный пептид (18–39), а  $\beta$ -липотропин —  $\gamma$ -липотропин (в свою очередь содержащий  $\beta$ -меланотропин) и  $\beta$ -эндорфин.

**Простагландины.** 1 Биологически активные эндогенные алифатические кислоты, увеличивают проницаемость сосудистой стенки, влияют на сократимость ГМК сосудов и бронхов, изменяют порог болевой чувствительности. 2 Производные арахидоновой кислоты, образуемые при ее окислении циклооксигеназой. Всего известно 10 типов п., участвующих в регуляции многих функций организма (поддержание гемостаза, регуляция тонуса ГМК, секреция желудочного сока, при родах, в поддержании иммунного статуса и т.д.); развитие ряда патологических состояний также связано с действием п (вспаление, бронхиальная астма, рост опухолей). Так, п.  $PGE_2$  является мощным пирогеном и модулятором метастазирования раковых клеток.

**Простагландин** — простагландин  $PGI_2$ , образуемый клетками эндотелия по циклооксигеназному пути окисления арахидоновой кислоты; ингибирует агрегацию тромбоцитов, в связи с чем применяется в клинике при проведении операций с искусственным кровообращением; вызывает расслабление ГМК сосудов.

**Протеогликан** — разветвленная молекула, содержит связанные между собой белки и гликозаминогликаны, присутствует в тканевом матриксе, где структурирует воду (например, обуславливает упругость хряща).

**Проток**

**артериальный п.** — сосуд у плода, соединяющий лёгочный ствол с нисходящей аортой после рождения облитерируется, превращаясь в фиброзный тяж — артериальную связку; в редких случаях неполной облитерации возникает сердечно-сосудистая недостаточность, корректируемая хирургическим путём  $\Rightarrow$  *боталлов п.*;

**мезонефрический п.** — п. мезонефроса; у мужчин впоследствии становится соединяющим п.; у женщин — облитерируется = *вазифан п.* = первичный мочеоточник;

**парамезонефрический п.** — эмбриональная трубочка, тянущаяся вдоль первичной почки почти параллельно мезонефрическому п. и стьющаяся в клоаку; у женщин образует маточные трубы и часть влагалища; у мужчин редуцируется в предстательную маточку и придаток яичка  $\Rightarrow$  *миллеров п.*  $\Rightarrow$  женский в.

**Протоонкоген** — ген нормального генома человека, участвует в регуляции пролиферации клеток; продукты экспрессии п. во многих случаях важны для нормальной дифференцировки клеток, межклеточных взаимодействий, в результате соматических мутаций п. может стать онкогенным; к имени п. может быть добавлена приставка *c-* (от *cellular* клеточный), *вирусные гомологи маркируются приставкой v-* (от *viral* вирусный).

**Профилины** — активизирующие белки — регулируют полимеризацию актина

**Проционовый жёлтый** — коммерческое название реактива-красителя из большой группы проционовых красителей; применяют для инфлюориметрии липидов.

**Прочный зелёный** ( $C_{27}H_{34}N_2Na_2O_{10}S_3$ ; мол. масса 808,86) — тёмно-зелёный порошок или гранулы с металлическим блеском. Максимум поглощения 628 нм. Применяют как гистологический краситель. Разрешён для использования в пищевой промышленности, в лекарственных препаратах и косметических средствах с противопоказанием для применения в области глаз.

**Псориаз** — хронический воспалительный дерматоз, поражающий до 2% населения; характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и воспалением с инфильтрацией ткани активированными Т-хелперами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, клетками *Лангерханса* и макрофагами с активным выделением медиаторов воспаления; связь псориаза с определёнными аллелями HLA подтверждает гипотезу об его аутоиммунном генезе, 20-кратное увеличение риска возникновения псориаза установлено у носителей HLA-Cw6; при п. усиливается экспрессия нескольких низкомолекулярных белков, один из которых назван псориазином ( $M_r$  11 кД), белок содержит  $Ca^{2+}$ -связывающую последовательность и близок белку S100.

**ПТГ**, см. Паратиреокальцин.

**Пузырчатка** — хроническое заболевание, характеризующееся появлением пузырей [например, листовидная (экзофолликулярная) п., эритематозная (себорейная) п., вегетирующая п.]; используется с различными прилагательными для обозначения разнообразных заболеваний кожи с буллёзными поражениями ↔ обыкновенная п. ↔ вульгарная п.

**Пурпура** — состояние, характеризующееся кровоизлияниями в кожу, проявление которых зависит от типа п., длительности процесса и от остроты начала, цвет сначала красный, постепенно темнеющий до пурпурного и затем бледнеющий до коричнево-жёлтого и обычно исчезающий; цвет остаточной постоянной пигментации в значительной степени зависит от типа нерассосавшегося пигмента вышедшей из сосудов крови, выход крови из сосудов может происходить также в слизистые оболочки и внутренние органы;

**анафилактическая п.** — тромбоцитопеническая п. в ответ на пищу, лекарства и укусы насекомых ↔ анафлактоидная п. ↔ *Шенляйна-Геноха* болезнь;

**идиопатическая тромбоцитопеническая п.** (ИТП) — системное заболевание, характеризующееся обширными кровоизлияниями, геморрагиями в слизистые оболочки, дефицитом тромбоцитов, анемией и протромбицией ↔ болезнь *Верльхофа (Верльхофа)* ↔ п. геморрагическая ↔ тромбопеническая п. ↔ тромбоцитопеническая п. *В отечественной практике* — общее название группы болезней, характеризующихся тромбоцитопенией и проявляющихся геморрагическим синдромом (например, болезнь *Верльхофа*), в т.ч. аутоиммунная тромбоцитопеническая п.

**Радиксин** — белок семейства *ERM* (*Ezrin, Radixin, Moesin*). Белки призматического цитоскелета эзрин, радиксин, мозин, таллин, мерлин, полосы 4.1 высокоомологичны по структуре и функции, связывают плазмолемму с актином цитоскелета, участвуют во многих клеточных событиях (адгезия, миграция, митоз, регуляция роста и дифференцировки).

**Рахит** — болезнь, связанная с дефицитом витамина D, недостатком кальция в костной ткани, с деформацией скелета;

**витамин D-резистентный р.** (р. дефекты рецептора кальцитриола) — наследственная форма р. с гипофосфатемией из-за нарушенной канальцевой реабсорбции фосфата и снижения всасывания кальция, поступающего с пищей;

**X-сцепленный гипофосфатемический р.** — витамин D-резистентная форма рахита, характерно прогрессирующее анкилозирование суставов, нефрокальциноз, уменьшение всасывание фосфатов в кишечнике, гипофосфатемия.

#### Реакция

**акросомная р** — взаимодействие гликопротеина ZP3 прозрачной оболочки с цитосомой сперматозоида приводит к массивному транспорту внутрь головки сперматозоида  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  в обмен на  $H^+$ . Увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  активирует  $Ca^{2+}$ -зависимую фосфолипазу, в результате изменяется уровень вторых посредников — циклических нуклеотидов. Вслед за этим активируется протонная АТФаза, что приводит к увеличению внутриклеточного pH. Увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле и повышение pH в головке сперматозоида запускают акросомную реакцию.

**PAS-р.** см. ШИК-р.

**Миллона р** используют для выявления тирозина;

**Сакамуши р** — метод выявления аргинина и других гуанидинов, используют в цитофлуориметрии и хроматографии;

**ШИК-р.** — р обнаружения оснований *Шиффа* после окисления периодной кислотой

**Релаксин** — пептидный гормон жёлтого тела и плаценты, предупреждающий сокращения ПМЖ матки.

**Ренин** — протеаза, синтезируемая в околопочечковом комплексе; секретируется в кровь, субстрат — ангиотензиноген, от которого р. отщепляет декапептид ангиотензин I. **Регуляция синтеза и секреции р.** 1. Опосредуемая  $\beta$ -адренорецепторами симпатическая иннервация (стимуляция секреции р.). 2. Ангиотензины (по принципу отрицательной обратной связи). 3. Рецепторы *плотного пятна* (регистрация содержания  $NaCl$  в дистальных канальцах нефрона). 4. Барорецепторы в стенке приносящей артериолы почечных телец.

**Рецептор 1.** Белковая молекула на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре, специфически связывающая вещества-лиганды (гормоны, Аг, нейромедиаторы, факторы роста, токсоины). 2. Нервное окончание или специализированная клетка; термин *пёрл Шеррингтона* (C. Sherrington)  $\approx$  р. сенсорный, различают первично- и вторичночувствующие сенсорные окончания. **первичночувствующий р.** — сенсорный р., в котором первичный трансформационный процесс осуществляется в нервной терминали; **вторичночувствующий р.** — сенсорный р., в котором первичный трансформационный процесс осуществляется в специализированных клетках, от которых возбуждение через синапсы передаётся на отростки чувствительных нейронов.

**IgE р.** — р., регистрирующей присутствие  $IgE_2$ , различают р. с низкой ( $Fc\epsilon RII/CD23$ ) и высокой ( $Fc\epsilon RI$ ) аффинностью;  $Fc\epsilon RI$  экспрессируются в клетках тучных и *Лангерганса*, эозинофильных и базофильных лейкоцитах (опосредуют дегрануляцию содержащего гранул этих клеток);  $Fc\epsilon RII$  найдены на поверхности этих же клеток, а также моноцитов (опосредованный  $IgE$  фагоцитоз иммунных комплексов), В-лимфоцитов (часть системы презентации Аг, взаимная адгезия В-клеток), дендритных клеток лимфатических фолликулов (хемкин В-лимфоцитов); растворимые фрагменты  $Fc\epsilon RII$  стимулируют развитие клонств Т- и В-лимфоцитов, а также базофильных лейкоцитов;

**адренергические р.** — реактивные элементы эффекторных тканей, значительная часть которых иннервируется адренергическими постганглионарными нервными волокнами симпатической нервной системы; могут быть активированы норадреналином, адреналином и другими адренергическими препаратами, делятся на  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы в зависимости от типа активирующих (адреномиметки) и блокирующих (адреноблокаторы) агентов  $\approx$  адренорецепторы. Различают  $\alpha_1$ - (постсинаптические в симпатическом отделе вегетативной нервной системы),  $\alpha_2$ - (пресинаптические в симпатическом отделе вегетативной нервной системы и постсинаптические в головном мозге),  $\beta_1$ - (кардиомиоциты) и  $\beta_2$ -адренорецепторы



(другие структуры, иннервируемые симпатическими нервными волокнами) Адренорецепторы связаны с G-белками,  $\beta$ -р. обычно активируют,  $\alpha_2$  — ингибируют аденилатциклазу;  **$\gamma$ -аминомасляной кислоты р.** Тормозной эффект ГАМК достигается за счёт увеличения проводимости  $Cl^-$  при связывании ГАМК с рр. (ГАМК<sub>A</sub> рр.). рр. — димеры, состоящие из изоформ SE 5 классов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\rho$ ). ГАМК-р. подразделяют на ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-р. Через ГАМК<sub>A</sub> рецепторы реализуется эффект активации хлорных каналов, а через ГАМК<sub>B</sub> рецепторы — увеличение уровня цАМФ. ГАМК-р. состоит из  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - и  $\rho$  SE.  $\beta$ -SE содержит участок связывания  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. На участок связывания лиганда с рецептором оказывают влияние другие участки связывания, которые в свою очередь взаимодействуют с бензодиазепинами, барбитуратами, пикротоксином, мусцимолом. Взаимодействие лиганда с рецептором усиливается под влиянием бензодиазепинов. Описаны варианты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, характеризующиеся избирательной чувствительностью к  $\gamma$ -аминомасляной кислоте и бензодиазепинам. ГАМК<sub>A</sub> р. опосредуют эффект постсинаптического торможения в 30% синапсов ЦНС;

**вапаллоидные р.** присутствуют в периваскулярных афферентных волокнах сосудистой стенки и опосредуют вазодилаторный эффект и секрецию из волокон пептидов, связанного с кальцитониновым геном; агонистом является анандамид;

**витамина D3 р** относится к надсемейству ядерных гормональных рецепторов, активируемых лигандом факторам транскрипции;

**гемопоза р.** для (факторов) **класса I.** Семейство р., имеющих близкие аминокислотные последовательности внеклеточного домена; включает р. интерлейкинов, интерферонов, коллениммулирующих факторов, пролактина, соматотропина;

**глицинового р.** — погружённый в мембрану нейронов пентамер  $\alpha$ - и  $\beta$ -СЕ, связывается с глицином в тормозных синапсах ЦНС; прикрепляется к цитоплазматическим микротрубочкам при помощи гефрина;

**глутаминовой кислоты возбуждающие р.** подразделяют на рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), кинквалата и канната. Рецепторы N-метил-D-аспартата имеют на транспорт  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ . Рецепторы кинквалата и канната контролируют трансмембранные потоки  $Na^+$  и  $K^+$ . L-глутаминовая кислота — главный возбуждающий нейромедиатор в ЦНС;

**AMPA р.** — разновидность р. глутаминовой кислоты, связывает  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовую кислоту, участвует в передаче быстрых синаптических сигналов в большинстве возбуждающих синапсов мозга;

**NMDA р.** (N-метил-D-аспартата р) — разновидность р. глутаминовой кислоты; участвует в передаче медленных синаптических ответов в большинстве возбуждающих синапсов мозга, влияет на транспорт  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ . NMDA-р. в нейронах гиппокампа интенсивно изучают для установления механизмов т.н. долговременной потенциации, входящейся, как полагают, в основе обучения и памяти;

**канната р.** — разновидность широко распространённых в мозге р. глутамата, контролирует трансмембранные потоки  $Na^+$  и  $K^+$ , за синтез и.р. отвечает группа генов (GluR5-7, KA-1 и KA-2), имеет отношение к злокачественности и процессу гибели клеток, физиологическая функция неизвестна, но установлено, что к.р. активируются в ходе синаптической передачи;

**дигидропиридиновый р.** — потенциалозависимый р. мембраны T-трубочек скелетного мышечного волокна, см. риканодиновый р.;

**дофаминовый р.** (дофамин р.) — мембранный белок, лигандом которого являются дофамин, а также его агонисты и антагонисты; в зависимости от кинетики связывания лигандов различают 4 типа р. (тип 4 — подтип типа 2):  $D_1$ ,  $D_2$  и  $D_3$ .  $D_1$ -р. активируют аденилатциклазу через  $G_s$ -белок, а через  $D_2$ -рецепторный вход и  $G_i$ -белок активность аденилатциклазы подавляется.  $D_3$ -р. встречаются в 4 раза чаще, чем  $D_2$ -рецепторы. И те и другие в большом количестве экспрессируют нейроны лимбической системы и базальных ганглиев.  $D_3$ -р. не



влияет на активность аденилатциклазы и также сосредоточен в клетках лимбической системы. При шизофрении увеличено количество р. типа 4, это наблюдение, а также то, что амфетамины могут приводить к развитию шизофреноподобных психозов (нейролептики блокируют эффект амфетаминов, выступая как антагонисты рр. дофаминна типа 2) привело к появлению «дофаминовой гипотезы» генеза шизофрении.

**инозитол 1,4,5-трифосфата р** — семейство мембранных белков (IP<sub>3</sub>R1a, IP<sub>3</sub>R1b, IP<sub>3</sub>R2-4), тетрамеры которых формируют Ca<sup>2+</sup>-канал в мембране внутриклеточных Ca<sup>2+</sup>-лещи при взаимодействии со вторым посредником (инозитол 1,4,5-трифосфат); модулируются цАМФ-зависимым фосфорилированием;

**каннабиноидов р.** связаны с G-белком, экспрессируются преимущественно в в ЦНС;

**мембранные р.** подразделяют на каталитические, связанные с ионными каналами и оперирующие через G-белок;

**каталитические р** — трансмембранные белки, наружная часть которых содержит связывающий лиганд участок, а цитоплазматическая часть функционирует как протеиназа (тирозин киназа). Так организованы, например, рецепторы инсулина, факторов роста. Эти рецепторы кодируются онкогенами

**Лигандзависимые каналы** подразделяют на две группы: (1) р. *per se* — канал (например, и-холинорецепторы, рецепторы глицерина, γ-аминомасляной и глутаминовой кислот), (2) р. влияет на проницаемость ионных каналов через вторые посредники (например, алдринорецепторы, м-холинорецепторы, р. серотонина, дофамин).

**Рецепторы, связанные с G-белком.** Система второго посредника (через G-белки) передаёт сигнал от р. к находящемуся в связи с мембраной эффектору (например, ионный канал, фермент).

**мускариновые р.**, см. холинэргические р.;

**некроза опухолей фактора р.** Различают р. двух типов (TNF-R55 и TNF-R75). TNF-R55 экспрессируют разные типы клеток (включая злокачественные). TNF-R75 имеют преимущественно миелиные и лимфоидные клетки (*в особенности* активированные Т- и В-лимфоциты);

**обонятельные р** — встроены в клеточную мембрану обонятельных рецепторных нейрон белки, специфически реагирующие на молекулы пахучих веществ; в этих клетках транскрибируется мРНК, синтезируются связанные с G-белком белки, *in vitro* реагирующие на присутствие пахучих веществ;

**опиатные р.** — нервных клеток, способные связывать морфин; расположены вдоль синапса волоконновода;

**опиоидные р** (эндорфинов и энкефалинов рр.) подразделяют на μ<sub>1</sub> и μ<sub>2</sub> (сенсомоторная интеграция, анальгезия), δ (двигательная интеграция, когнитивная функция), κ<sub>1</sub> и κ<sub>2</sub> (регуляция водного баланса, анальгезия, пищевое поведение);

**ретиноидов р.** — р. семейства ядерных гормональных рецепторов, различают р. типа RAα (retinoic acids r., RARα, RARβ, RARγ и множество их изоформ — специфически связывают *all-trans*-ретиноевую кислоту) и RXR (X-r., RXRα, RXRβ, RXRγ — связывают 9-*cis*-ретиноевую кислоту);

**рианодина р.** Идентифицированные при помощи алкалоида ррианодина р. (4 р. формируют мембранный кальциевый канал), регулирующие выброс Ca<sup>2+</sup> из внутриклеточных депо Ca<sup>2+</sup> р. активирует ррианодин и кофеин; различают 3 типа (изоформы) р;

**сенсорные р.**, см. Рецептор;

**сиротские р.** относятся к семейству ядерных р., лиганд или биологические функции которых остаются неизвестными не полностью; идентифицировано около 40 с.р., кодируемых различными генами. Стратегия «реверсивной эндокринологии» (путём клонирования с.р. и поиска их естественных и/или синтетических лигандов) позволила установить новые сигнальные пути для ретиноидов, жирных кислот, энкозаноидов, стероидов; идентифицирова-

ны активируемые пролифератором р. пероксисом (PPARs), X-р. леченн (LXR), X-р. прегна-на (PXR), андростана р. (CAR), X-р. фарнезоидов (FXR), X-р. ретинноидов (RXR);

**сперматозоида р. (ZP3 и ZP2)**, см. Оболочка прозрачная;

**стероидных гормонов р.** — цитоплазматические и ядерные р., лигандами которых являются стероидные гормоны; конечный эффект состоит в изменении спектра транскрибируемых генов, некоторые р. — онкопротенины (например, *erbA*);

**тиреоидных гормонов р.** — р. семейства ядерных гормональных рецепторов, лиганд-зависимые транскрипционные факторы, специфически связываются с  $T_3$  и  $T_4$ , различают TR $\alpha$  и TR $\beta$ ; дефекты TR $\beta$  вызывают нарушение калцевой проницаемости во внутренних волосковых клетках;

**N-формилметионилпептидов р.** Связывание с этими р. их лигандами приводит к активации нейтрофилов (дегрануляция нейтрофилов, образование супероксидных радикалов). Стимуляция р. N-формилметионилпептидов, представителей семейства р., связанных с G-белком, приводит к активации фосфолипазы C и увеличению уровня вторых посредников диацилглицерина и инозитолтрифосфата, которые активируют протеинкиназу C и мобилизуют  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо;

**холинэргические р.**, холинорецепторы. Мембранный р., чувствительный к ацетилхолину, представлен белковыми макромолекулами нескольких типов. Различают мускариновые холинорецепторы (м-холинорецепторы), преимущественно расположенные в эффекторных клетках, иннервируемых постганглионарными холинэргическими (парасимпатическими) волокнами, и никотиновые холинорецепторы (н-холинорецепторы), локализованные в скелетной мышце, ганглиях вегетативной нервной системы и хромаффинных клетках мозговой части надпочечников. В свою очередь н-холинорецепторы подразделяют на  $n_1$ - (нейроны ганглиев вегетативной нервной системы и хромаффинные клетки мозговой части надпочечников) и  $n_2$ -холинорецепторы (волокна скелетной мышцы). м-Холинорецепторы также подразделяют на несколько типов. Наиболее изучены  $m_1$ - (нейроны вегетативной нервной системы, полосатое тело, кора больших полушарий, гиппокамп) и  $m_2$ -холинорецепторы (нейроны вегетативной нервной системы, кардиомиоциты, ГМК стенки пищеварительного тракта, ромбовидный мозг, мозжечок);

**эндорфинов и энкефалинов рр.**, см. опиоидные р.;

**эндотелина р.** — белок семейства рецепторных тирозин киназ, различают подтипы А (опосредуют вазоконстрикцию при связывании с эндотелином-1 и В (некоторые агонисты могут вызвать вазодилатацию);

**ядерные р.** — р. семейства ядерных гормональных рецепторов, факторы транскрипции, взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК в виде гомодимеров (р. 9-*cis*-ретиноевой кислоты [ретиноидов р.] и витамина  $D_3$  [витамина  $D_3$  р.]) или гетеродимеров (один мономер — всегда р. ретиноидов типа RXR [ретиноидов р.], второй — р. 9-*cis*-ретиноевой кислоты или витамина  $D_3$ ,  $T_3$ , all-*trans*-ретиноевой кислоты).

**Рианодин** — алкалоид *Ryania speciosa* (семейство *Flacourtiaceae*), обладающий разрушающим эффектом на саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов (фибриляция желудочков) и скелетных мышечных волокон (тетанус)

**Рибофорин** — резидентные мембранные гликопротеины цистерн гранулярной эндоплазматической сети, связанные с большой СЕ рибосом. Рибофорин — рецептор большой СЕ рибосом.

**Рилин** — матричный гликопротеин, молекула адгезии клеток, контролирует направленный рост аксонов; участвует в формировании связей в коре большого мозга (пирамидные нейроны) и в мозжечке (у мышей описана мутация *reeler*); р. экспрессируют временно живущие нейроны — клетки *Кахала-Ретцигуса* краевой части коры (молекулярный слой), а также гиппокампа, находящиеся тотчас под формирующейся корковой пластинкой, необходимы для установления таламо-кортикальных связей.

**Ритм околосуточный.** Изменения освещённости через зрительный тракт оказывают влияние на разряды нейронов надперекрёстного ядра (*n. supraclasmaticus*) rostro-вентральной части гипоталамуса. Надзрительное ядро содержит т.н. *эндогенные часы* — неизвестной природы генератор биологических ритмов (включая околосуточный), контролирующей продолжительность сна и бодрствования, пищевое поведение, секрецию гормонов и т.д. Сигнал генератора — гуморальный фактор, секретируемый из надзрительного ядра (в т.ч. в цереброспинальную жидкость). Сигналы от надзрительного ядра через нейроны окложелудочкового ядра активируют претангионарные симпатические нейроны боковых столбов спинного мозга (*columna lateralis*). Симпатические претангионарии активируют нейроны верхнего шейного узла. Посттангионарные симпатические волокна от верхнего шейного узла секретируют норадреналин, взаимодействующий с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами плазмолеммы ганглиоцитов. Активация адренорецепторов приводит к увеличению внутриклеточного содержания цАМФ и экспрессии гена *CREM*, а также к транскрипции арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы, фермента синтеза мелатонина. Суточная периодичность содержания цАМФ, изоформы *CREM*, активности арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы — результат функционирования эндогенных часов и их модуляции освещённостью.

**РНК (рибонуклеиновая кислота)** — макромолекула, состоящая из остатков рибонуклеотидов, соединённых фосфатом в направлении от 3'-гидроксила одного остатка к 5'-гидроксилу следующего, присутствует во всех клетках (в ядре и цитоплазме как в растворённом состоянии, так и в виде агрегатов), а также во многих вирусах;

**гетерогенная РНК** — ядерная РНК с большим разбросом молекулярной массы, никогда не покидающая ядра; по-видимому, предшественник мРНК  $\leftrightarrow$  гетерогенная ядерная РНК;

**матричная РНК (мРНК)** — РНК, в точности отражающая нуклеотидную последовательность генетически активной ДНК и представляющая собой матрицу, по которой в цитоплазме синтезируется аминокислотная последовательность белка, первичная информация с которой закодирована в ДНК;

**рибосомная РНК (рРНК)** — РНК, входящая в состав рибосом и полирибосом;

**растворимая РНК** — транспортная РНК, растворимая в растворах солей;

**транспортная РНК (тРНК)** — низкомолекулярная РНК, присутствующая в клетке по крайней мере в виде 20 различных молекул, каждая из которых способна связываться с одной из аминокислот; соединяясь своими антикодонами с определёнными участками (кодонами) на мРНК и неся на другом конце аминокислоту  $\leftrightarrow$  растворимая РНК;

**ядерная РНК** — РНК, находящаяся в ядре клеток, может быть связана с ДНК или с ядерными структурами.

**Рост** — увеличение массы и, как правило, линейных размеров за счёт увеличения количества клеток, морфо-функциональных единиц органов, самих органов, систем органов и т.д. Увеличение массы без клеточных делений наблюдается при гипертрофии клеток в нормальных (например, гипертрофия хрящевых клеток, гипертрофия миомерия при беременности) и патологических условиях. В организме вырабатываются многочисленные гуморальные факторы, стимулирующие рост, а также пролиферацию различных клеточных типов, — факторы роста.

**Рутениевый красный** ( $Ru_2(NH_3)_4O_2Cl_4$ , мол. масса 786,35) — коричнево-красный порошок, растворим в воде; применяют для окрашивания гистологических препаратов и в ЭМ для выявления полисахаридов, ингибитор связывания циклической аденозин дифосфат рибозы с рецепторами рибонина.

**Ряд гистогенетический**, см. Дифферон.

**Свищ трахеопищеводный** возникает в результате неполного расщепления первичной кишки на глотковод и трахею. Обычно сочетается с другими аномалиями (атрезия глотковод, дефекты позвоночника, атрезия ануса, почечная дисплазия, пороки сердца).

**Связка цининова** — система волокон, идущих от ресничных отростков к капсуле хрусталика и прикрепляющихся в области его экватора; натяжение связей при сокращении ресничной мышцы приводит к уменьшению кривизны хрусталика « ресничный поскос « ресничная связка.

**Семафорины** — представители одноименного семейства молекул, которые вместе с нетринами контролируют направленный рост аксона, специфически взаимодействуют со своими рецепторами (нейропидин-1 и плексин); с D — хемореpellент аксонов мотонейронов; с A и E — мощные репелленты симпатических аксонов и антагонисты репеллентного действия с D на сенсорные волокна; с. закодированы в геноме некоторых литических вирусов, присутствуют на поверхности лимфоцитов (CD100) и гемопозитивских клеток.

**Синаптобrevин** — белок синапсом, связанный с экзоцитозом синаптических пузырьков, расщепляется эндопептидазами — столбичным и ботулиническим токсинами серотипов B, D, F « VAMP/s.

**Синаптоджанин** — белок нервной терминали ( $M_r$  — 145 кД). Вместе с динамином участвует в рециклировании синаптических пузырьков.

**Синаптофизин** — интегральный мембранный белок мелких синаптических пузырьков в нейронах и секреторных гранул эндокринных клеток.

**Синдром 1** Относящаяся к болезни совокупность симптомов патологического процесса « симптомокомплекс **2** Нозологическая единица.

**Rh null с. (Rh-ноль с.)** — отсутствие всех резусных Ag, компенсированная гемолитическая анемия, стоматодитоз, Ag Rh группы крови (D, Cc, Ee), трансмембранные белки с  $M_r$  30–32 кД, Rh-белки имеют строгую эритроидную специфичность. Гены *RHD* и *RHCE* кодируют Rh-белки (D и Cc/Ee соответственно). Генная модель для всех RhD<sup>+</sup> и большинства RhD<sup>-</sup>-таллотипов: экспрессия двух (*RHD* и *RHCE*) или только одного (*RHCE*) гена. Ген *RHD* кодирует D-белок, ген *RHCE* кодирует белки C/c и E/e (вероятно в альтернативным сплайсингом про-мРНК).

**адаптационный с.** — неспецифическая реакция организма на органическую и психическую травму или стресс: 1) реакция тревоги; 2) защитная реакция, включающая все неспецифические системные адаптационные реакции, высвобождающие энергию при продолжении воздействия повреждающего стимула; 3) состояние истощения с невозможностью дальнейшей адаптации « *Селье с.*

**антифосфолипидный с. [9]** — артериальные и венозные тромбозы с иммунной тромбоцитопенией (спектр аутоантител к клеточным фосфолипидам, например, к кардиолипину). Термин *патогенный* антикоагулянт относится к группе AT (преимущественно IgG) с ингибиторным эффектом по отношению к коагуляционно активным фосфолипидным компонентам в *in vitro* тестах изучения свертывания крови. Встречается при СКВ, аутоиммунной тромбоцитопении;

**аутоиммунный лимфопрлиферативный с. [8]** — иммунодефицит, недостаточность естественных киллеров, отсутствие лимфоцитов в тимусе и тимусзависимых зонах лимфатических узлов и селезенки, инфильтрация ЦНС и других органов лимфоцитами, плазмозитами и макрофагами;

**Барттера с.** — наследственная форма гиперальдостеронизма с гипертрофией и гиперплазией юстагломерулярных клеток, ассоциированных с гипокальциемическим алкалозом. Гипокальциемия вызвана избыточной секрецией  $K^+$ , обусловленной дефектом реабсорбции  $Cl^-$  в восходящей толстой части петли *Ханли*. ГМК сосудов утрачивают чувствительность к ангиотензину II, АД остаётся в норме. Вследствие нарушенного механизма обратной связи нарастает продукция ренина, ангиотензина II и альдостерона. Ухудшается способность почки концентрировать мочу;

**Вольфа-Харшорна с.** (делеция короткого плеча 4-й хромосомы) — выраженная задержка умственного развития, пороки сердца, дефекты развития лица;

**Гийена-Барре с.** [Я. семейная форма] — демиелинизирующая neuropathia (предположительно вирусной этиологии) в виде парестезии конечностей, слабости мышц или вялой параличей, характерно увеличение содержания белка в спинно-мозговой жидкости при нормальном количестве клеток; при лечении эффективен плазмаферез ⇨ острый крайний идиопатический полирадикулоневрит ⇨ *Гийена-Барре-Штроя с.*;

**Гиттельмана с.** — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся гипокальциемическим алкалозом, потерей натрия, гипотензией и гипонатриемией (снижением содержания Mg в плазме), гипокальциурией (повышенной экскрецией кальция с мочой), проявляется в раннем детском возрасте;

**Губасчера с.** — гломерулонефрит с образованием АТ к коллагену 4 (α3. *Губасчера Ic*) базальной мембраны в сочетании с лёгочным гемосидерозом;

**Дауна с.** У 50% больных выявляются пороки сердца. Наиболее часто обнаруживаются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, утолщение миокарда (фибролиз); у половины больных эти пороки приводят к летальному исходу;

**Золлингера-Эллисона с.** — опухоль островковых клеток, вырабатывающая гастрин и сопровождающаяся гиперсекрецией кислоты в желудке и пептическими язвами. В 60% случаев опухоли злокачественные, чаще поражают поджелудочную железу; прочие места локализации опухоли — желудок, двенадцатиперстная кишка, селезёнка и лимфатические узлы;

**Иова с.** — иммунодефицит, высокий уровень IgE, дефекты хемотаксиса лейкоцитов, стойкие стафилококковые инфекции кожи и слизистых оболочек, кандидоз ⇨ гипериммунную лобулиномию Е с. [Иов — библейский персонаж, в книге Иова (2:7) сказано «Сатана поразила Иова язвами от стоп до макушки»];

**Картагенера с.** [p] — полная инверсия внутренних органов (*situs viscerum inversus*) в сочетании с бронхоэктазами и хроническим синуситом;

**Колмена с.**, см. Гемалибери;

**Костманна с.** развивается при точечной мутации гена рецептора CSF G (колониестимулирующего фактора гранулоцитов), что ведёт к угнетению созревания нейтрофилов на уровне промиелоцита, и, как следствие, почти полному их отсутствию в периферической крови;

**Кушинга с.** — гиперфункция коры надпочечников (в основном, в связи с опухолью), ожирение, гирсутизм, атрофические полосы кожи, артериальная гипертензия, остеопороз, мышечная слабость ⇨ *Иценко-Кушинга с.*;

**ленивых лейкоцитов с.** — дефект направленной миграции нейтрофилов;

**Леша-Найена с.** — наследственный дефект (связанный с X-хромосомой) рецессивное наследование, с, встречается только у мальчиков) образования гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы, проявляющийся повышенной экскрецией мочевой кислоты, камнями из мочевого, хоросагетозом, умственной отсталостью, спастическими центральными парезами, приступами агрессивного поведения с членовредительством (например, пальцы и губы) *Lesch Michael (Lewy Майкл)*, американский педиатр обнаружил в моче у двух мальчиков-братьев с необычными неврологическими и поведенческими знаками кристаллы мочевой кислоты; дальнейшие исследования Леш проводил со своим сотрудником Найеном: синдром, получивший их имя, был описан в 1964 г., дефект фермента — в 1967 г.

**Лидда с.** [Я] — дефект натриевых каналов почечного эпителия; проявляется гипертензией, гипокальциемией, гипокальциемическим алкалозом, снижением концентрации ренина и ангиотензина ⇨ псевдоальдостеронизм;

**ломкой X-хромосомы с.** — наиболее частая (после с. *Дауна*) причина (встречается у 1 из 1.250 мальчиков) наследуемой умственной отсталости, обусловленной дефектами гена *FMR-1*; ломкая X-хромосома несёт нестабильный сайт в конце длинного плеча, ведущий к образованию практически свободного фрагмента; для дефектного гена *FMR-1* характерна амплификация повторности CGG (количество повторностей у больных значительно увели-

чено) и гиперметилирование области CpG; идентифицированы цитоплазматические белки, кодируемые г. (у больных не транскрибируется мРНК этих белков).

**мальабсорбции с** — сочетание гиповитаминоза, анемии и гипопroteinемии, обусловленное нарушением всасывания в тонкой кишке  $\leftrightarrow$  мальабсорбция;

**Марфана с.** встречается с частотой 1 на 20 000 новорождённых. Причина — мутация гена фибриллина, структурного белка соединительной ткани. Характерны нарушения обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) типа хондритинсерной и гиалуроновой кислот как в волокнах, так и в основном веществе соединительной ткани, что приводит к избыточному накоплению гликозаминогликанов в организме и выделению их с мочой. Нарушен также обмен оксипролина — существенного компонента коллагена. Поражаются соединительнотканые компоненты кожи, лёгких, почек, мышц, сосудов, глаза, а также хрящи и сухожилия. Проявления синдрома — арахнодактилия, волчья пасть, *xpina bifida*, сколиоз и кифоз, гипоплазия мускулатуры и жировой ткани, перерастяжимость сухожилий и суставов, врождённые пороки сердца, уменьшенное число долей лёгких и др.,

**неподвижных ресничек с.** — наследуемая патология в виде рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей и лёгких, стерильности у мужчин, пониженной фертильности у женщин; с. развивается из-за отсутствия движений ресничек зрительного (отсутствие одной или обеих двиненных ручек); при сочетании с *situs viscerum inversus* называют с. *Кармагенера*;

**нефротический с.** — клиническое состояние в виде отёка, альбуминурии, снижения альбумина плазмы, телца с двойной рефракцией в моче и обычно увеличение в крови холестерина; в клетках почечных канальцев могут присутствовать липидные включения, но главные нарушения состоят в повышении проницаемости базальных мембран клубочковых капилляров

**Опорма с.** Классический с., описан Alport [Alport, A.C. *Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis*. Brit. Med. J. 1927, 1:504–506], проявляется у лиц обоего пола в виде нефрита, часто с прогрессирующей почечной недостаточностью, при анализе мочи определяются гематурия, лейкоцитарные клетки, гипофосфатемия, нефрокальциноз, протенурия, азотемия; отмечено нарушение структуры базальной мембраны фильтрационного барьера с чередующимися утолщёнными и истонченными участками; невросенсорная глухота, хрупкость переднего отдела капсулы хрусталика, лентиконус, полириная катаракта (передний полюс), миопия, появление АТ против щитовидной железы; причина с. — доминантное наследование связанного с Х-хромосомой дефектного гена, кодирующего синтез  $\alpha_3$ -цепи коллагена типа IV,

**осмотической демиелинизации с** — ограниченное разрушение миелина в области основания моста мозга; может быть связан с голоданием, алкоголизмом, гипотонической дегидратацией  $\leftrightarrow$  центральный мостовой миелинолиз;

**Прадер-Вилли с.** — заболевание, вызванное делецией 15q, которую удаётся выявить с помощью анализа хромосом в прометафазе. Для этого синдрома характерны дисморфические признаки, ожирение, низкий рост и задержка умственного развития;

**Хорлер с.** — дефект обмена мукополисахаридов в виде недостаточности  $\alpha$ -L-идуронидазы (p); накопление значительного количества дефектного межклеточного вещества, выделение с мочой хондритинсульфата В и гепарансульфата, множественные дефекты хондро- и остеогенеза, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, умственная отсталость, причудливые черты лица  $\leftrightarrow$  дисостоз множественный  $\leftrightarrow$  гаргонизм (p)  $\leftrightarrow$  Хорлер болезнь  $\leftrightarrow$  липохондродистрофия  $\leftrightarrow$  мукополисахаридоз типа I;

**Шегрена Хейрика с.** — иммунное нарушение, сухой кератоконъюнктивит, сухость слизистых оболочек, телеангиоэктазии или пурпурные пятна на лице, двустороннее увеличение околоушных желёз; часто сопровождается ревматоидным артритом, кариосом зубов, инфильтрацией паренхимы почек лимфоцитами  $\leftrightarrow$  Шегрена с.  $\leftrightarrow$  Сёгрена с.;

**Шедьха-Штайнбрикка-Хигаши (Хигаши) с.** [p] Первичный дефект фагоцитоза, частичный иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия, нейтропения, тромбоцитопения. Характер-

ны функциональный дефицит миелопероксидазы и торможение гемостаза. Патологические изменения гранул и ядер всех типов лейкоцитов, дефекты гранул с положительной пероксидазной реакцией, цитоплазматические включения, тельца Делё; светлая радужная оболочка, альбинизм, возможна гиперпигментация кожи, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения, изменения в костях, лёгких, сердце, а также некоторые дефекты и предрасположенность к инфекциям ↔ *Шедьяка-Штайнбринка-Хигаси* аномалия ↔ *Шедьяка-Хигаси* болезни;

**Шейтхауэра-Мари-Ситтона с.** (ключично-черепная дисплазия, или дисостоз) — дефект развития (Ж), обусловленный, как полагают, дефектами экспрессии *Cbfa1* — фактора транскрипции, необходимого для дифференцировки остеобластов. Характеризуется отсутствием или rudimentарным развитием ключиц, ненормальной формой черепа с вдавлением затылочного шва, аплазией или гипоплазией зубов

**Элерса-Данло (Русакова) с.** — группа наследственных системных заболеваний соединительной ткани; клинические проявления: гиперэластичность и ранность кожи, разболтанность суставов, травматизация сосудов кожи и различных крупных артерий; заболевания вызваны количественными или качественными дефектами коллагена ↔ гиперэластическая кожа ↔ эластическая кожа ↔ десмогенез несовершенный ↔ *Русакова* несовершенный десмогенез;

**Ясена с.** (остеондродистрофия, дисостоз) — патология развития костной ткани (непропорциональный низкий или карликовый рост); морфология эпифизарных пластинок нарушена (искривление линии и пятнистые утолщения). Обусловлен мутациями рецепторов пептида, относящегося к паратиреоидному гормону (PTHrP).

**Синапсин** — интегральный белок в плазматической мембране, служит посредником между  $Ca^{2+}$ -каналом и местом секрета нейромедиатора в пресинаптической мембране

**Система экстрапирамидная** включает двигательные пути, которые не проходят через пирамиды продолговатого мозга; оказывает регулирующее влияние на связи двигательной системы спинного мозга, мозжечка и коры больших полушарий; старейшая в филогенетическом отношении система, осуществляет высшие безусловные рефлексы; включает стriaрия (*n. caudatus + putamen*) и паллидарную системы, зрительный бугор, чёрное вещество, красное ядро, подбугорье, мозжечок со своими ядрами, оливы продолговатого мозга, сегменты вещества продолговатого мозга и варолиевого моста; экстрапирамидные проводящие пути, подобно пирамидным, являются центробежными проекционными путями

**Складка головная** — структура между передним концом нервных складок; место соединения амниона с желточным мешком; отделяет головную часть зародка от внезародышевых тканей

**Склероз. 1** Уплотнение, связанное с хроническим воспалением. **2** Уплотнение нервов и других (каких-либо) структур из-за гиперплазии интерстициальной, фиброзной или глиальной тканей.

**Боковой амиотрофический с. (БАС)** — заболевание двигательных путей боковых столбов и передних рогов спинного мозга, вызывающее прогрессирующую мышечную атрофию, повышение рефлексов, фибриллярные подергивания и спастическую возбудимость мышц. Для семейной формы (Ж) характерна мутация гена *CE 5* глутаматного рецептора; в части случаев зарегистрирован дефект супероксиддисмутазы 1 (*SOD1*; БАС-1); выделены ювенильная форма БАС (БАС-1, р) и форма БАС с прогрессирующей деменцией и булбарными параличами (Ж). У части больных БАС обнаружены АТ к ганглиозиду GM<sub>2</sub> и моноклональные парепротейнемия;

**множественный с.** [многофакторное наследование] — демиелинизирующее заболевание ЦНС в виде появления склеротических бляшек в головном и спинном мозге; характерно начало в молодом возрасте, параличи и парезы различной выраженности, тремор, нистагм, диплопия, потеря зрения, нарушения речи, слабость, парестезии, изменения настроения, расстройства функций тазовых органов; течение интермиттирующее, симптомы варьируют и зависят от области поражений; М.с. — аутоиммунное, воспалительного характера забо-



левание, опосредуемое CD4<sup>+</sup> Т-хелперами; факторы предрасположенности — аллель MHC класса II, полиморфизм рецепторов Т-лимфоцитов; модель м.с. — экспериментальный аллергический энцефаломиелит, возникающий при иммунизации животных основным белком миелина) ◊ **рассеянный с.**;

**прогрессирующий системный с.** — системное заболевание, характеризующееся образованием особенно на кистях рук и на лице гиалинизированной и уплотненной коллагеновой и фиброзной ткани, с утолщением кожи и образованием сращений с подлежащими тканями ◊ склеродермия.

**Селеротом** — часть сомита; выселяющиеся из него клетки окружают хорду и ventральную часть нервной трубки, дифференцируются в клетки скелетных тканей для позвонков, ребер, лопаток

**Скрининг** (англ. *screening to screen*, просеивать, сортировать) — массовое исследование, отыскание нужного из большой совокупности

**Соматолиберин** (соматокринин) — пептид, содержащий 44 аминокислотных остатка, синтезируется нейросекреторными нейронами гипоталамуса, некоторыми опухолями островковых клеток поджелудочной железы (соматолибриномы); с. стимулирует секрецию гормона роста в передней доле гипофиза. При избыточной стимуляции секретирующих СТГ аденоидов развивается врожденный гигантизм (например, имеются сообщения о мальчиках ростом 182 см в возрасте 7 лет и 208 см в 12 лет). С. применяют в педиатрии при отстаивании в росте тела. Рецептор соматокринина относят к семейству связанных с G-белком рецепторов.

**Соматомаммографии хорионический** экспрессируется только в клетках синцитиотрофобласта (гены принадлежат геному плода, на гаплоидный геном приходится 6 копий гена). Этот гормон известен также как плацентарный лактоген (содержит 190 аминокислот, мол. масса 22 125).

**Соматомедины** (инсулиноподобные факторы роста IGF-I, IGF-II) опосредуют эффекты СТГ. По этой причине диагностика недостаточности СТГ (например, существуют формы гипофизарной карликовости при нормальном уровне СТГ) требует определения в крови не только содержания СТГ, но и соматомединов

**Соматостатин** — циклический тетрадекапептид  $C_{77}H_{104}N_{18}O_{19}S_2$  (мол. масса 1637,9) — синтезируется многими нейронами ЦНС,  $\delta$ -клетками островков *Лангерганса* поджелудочной железы, эндокринными клетками ЖКТ и ряда других внутренних органов С. — мощный ингибитор функций, подавляет синтез и секрецию гормона роста, АКГГ, тиротропина, инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, секретина, ренина, подавляет желудочную секрецию С. реализует эффекты через связанные с G-белком мембранные рецепторы

**Соматотрофин** (СТГ, соматотропин, соматотрофный [соматотропный] гормон, гормон роста) — полипептид (191 аминокислотный остаток,  $C_{997}H_{1329}N_{252}O_{219}S_7$ , мол. масса 22 124). СТГ нормально экспрессируется только в аденофильных клетках (соматотрофы) передней доли гипофиза. Секрецию СТГ стимулирует соматолиберин и подавляет соматостатин. Пик секреции СТГ приходится на третью и четвертую фазы сна. СТГ — анаболический гормон, стимулирующий рост всех тканей (наиболее очевидны эффекты СТГ на рост длинных трубчатых костей). Эффекты СТГ опосредуют соматомедины. Мутации гена СТГ (первичная недостаточность) приводят к развитию различных форм недостаточности гипофизарного гормона роста (гипофизарная карликовость). Избыток СТГ, как правило, развивается при СТГ-секретирующих аденомах. По завершении окостенения точек роста развивается акромегалия; у детей (до завершения остеогенеза) — гипофизарный гигантизм. Рецептор СТГ относят (вместе с рецептором пролактина, интерлейкинов 2–4, 6, 7 и эритропоэтина) к семейству цитокиновых рецепторов. СТГ связывается также с рецептором пролактина. В медицинской практике применяется только рекомбинантный СТГ, содержит полную последовательность нативного соматотропина и N-концевой метионина ( $C_{998}H_{1337}N_{252}O_{221}S_7$ ).

**Сомитомер** — потенциальный сомит; скопление клеток в виде утолщения по бокам от нервной трубки и хорды.



- Спайки** (мн. число от англ. *spike*, нервный импульс) — нервные импульсы
- Спектрин** — белковый компонент цитоскелета, состоит из двух полипептидных цепей с  $M_r$  220 и 240 кД; вместе с актином и другими белками цитоскелета формирует на цитоплазматической поверхности клеточной мембраны сеть; поддерживает, например, двояковогнутую форму эритроцита и в то же время даёт возможность изменять форму при прохождении через капилляры.
- Сплетение**
- аурбаховское нервное с.** — интрамуральное вегетативное сплетение, расположенное между слоями мышечной оболочки пищеварительной трубки;
- майснеровское нервное с.** — интрамуральное вегетативное сплетение, расположенное в подслизистой основе пищеварительной трубки.
- Спонгиозный** — губчатый
- Статин** — рилонин-гормон, в отличие от либеранов ингибирующий синтез и секрецию гормонов в клетках-мишенях.
- Статмокинетик** — антимитотическое вещество, или цитостатик (например, колхицин, винбластин и др.); блокирует митозы и внутриклеточный транспорт, включая аксонный
- Стебелёк желточный** — проток между кишкой и желточным мешком
- Стеноз**
- пищевода** встречается на уровне верхней (реже), средней и нижней (чаще) трети пищевода. Развивается за счёт включения в стенку пищевода фиброзного или хрящевого кольца, гипертрофии мышечной оболочки, гипертрофии атлантично расположенной слизистой оболочки кишечного типа. Перепонка (пищеводная мембрана) из слизистой оболочки перекрывает просвет полностью или частично;
- привратника с.** см. Пилоростенит
- Стереоцилия** присутствует в эпителиальных клетках канальцев придатка и в чувствительных волосковых клетках органа равновесия и слуха.
- Стероиды анаболические** — стероидные гормоны (например, тестостерон), а также фармакологические препараты-аналоги мужских стероидных гормонов.
- Стоматоцитоз**, см. Эритроциты патологические.
- Стриатум** (от *corpus striatum*, полосатое тело) — скопление серого вещества в глубине полушарий переднего мозга, состоит из хвостатого и чечевицеобразного ядер, участвует в координации двигательных актов, процессе памяти, эмоциональном поведении и т.д.; повреждение дофаминергических нейронов стриатума вызывает развитие синдрома *Паркинсона*.
- Строма** — основа, остов, основная опорная структура, поддерживающая орган.
- Суданы** — красители для выщелачивания жиров.
- Суперантиген** — Ag, взаимодействующий с рецептором Т-лимфоцитов или стандартного для Ag-детерминанты сайта (V $\beta$ -последовательность), с. активирует значительное количество Т-лимфоцитов (поликлональная стимуляция); молекулы с. (токсины, вирусные белки) также взаимодействуют (до связывания с рецепторами Т-клеток) с белками МНС класса II.
- Сурфактант** — эмульсия фосфолипидов, белков и холестерина, покрывающая поверхность альвеол лёгкого в виде мономолекулярного слоя; снижает поверхностное натяжение, препятствуя спадению альвеол, а также выполняет ряд защитных функций.
- Таксол** — дитерпеноид из тиса тихоокеанского *Taxus brevifolia* и его грибового эндопарзита *Taxomyces andreaeae*, мощный ингибитор клеточного цикла в поздней фазе G<sub>2</sub> (формирует стабильные микротрубочки), получают синтетически, применяют при терапии рака яичника, грудной железы, лёгкого и меланом.
- Талассемия** — одно из нескольких наследуемых по рецессивному типу расстройств обмена Hb (снижен синтез глобина без изменений в его структуре, но транскрибируются гены ралла

глобинов); клинические признаки варьируют от едва заметных гематологических нарушений до смертельной анемии ⇔ мишеневидно-клеточная гемолитическая анемия.

**Таурин** — 2-аминоэтансульфоная кислота. Т. транспортирует специальный белок-переносчик. Активность белка-переносчика определяют концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

**Тафтсин** (от названия университета в Тафте, США, где впервые был выделен этот фрагмент тяжёлой цепи IgG); синтезируется в селезёнке, активирует фагоциты, обладает слабым иммуностимулирующим свойством.

**Тельце**

**Барра** т. Во всех соматических клетках генетически женского организма одна из X-хромосом инактивирована и известна как *половой хроматин* (тельце *Барра*). Инактивация X-хромосомы — лайонизация.

**малышесвы** т. селезёнки — лимфатические фолликулы селезёнки;

**мультивезикулярное** т. Органелла, скопление везикул;

**направительное** т. — часть цитоплазмы, образующаяся в результате неравного деления клеточного материала в ходе первого (первое направительное тельце) и второго (второе направительное тельце) делений мейоза при овогенезе; первое направительное тельце дегенерирует;

**Хайнца-(Эриха)** т. Округлые эозинофильные или тёмно-фиолетовые включения в эритроцитах, состоящие из дефектных Hb; регистрируются при метгемоглобинемиях;

**Хаули-Жали** т. Сферические или овальные эксцентрично расположенные гранулы; встречаются в циркулирующих эритроцитах, чаще и в большем количестве после спленэктомии.

**Тенасцин** (гексабрахтон, дитотактин, мышечно-сухожильный Ag) — белок внеклеточного матрикса — гексамер, содержащий соединённые дисульфидными связями SE с M, от 190 до 240 кД. Особенно велико количество т. в тканях во время внутриутробного развития. У взрослого т. в основном сохраняется в сухожилиях, в соединениях сухожилья и мышц, в гладкомышечной ткани, а также экспрессируется многими опухолями.

**Теория иммунитета клонально-селекционная** Основные постулаты: 1) лимфоциты — заранее запрограммированные клетки, Ag производит отбор клеточного клона, который его узнаёт; 2) отбор, осуществляемый Ag, стимулирует пролиферацию клеток одной специфичности; 3) существует столько различных клонов В-лимфоцитов, сколько имеется типов АТ. Краткая историческая справка: немецкий врач *Пауль Эрлих* в 1905 г. выдвинул предположение о том, что АТ существуют в виде специфичных рецепторов на поверхности клеток. Эта идея легла в основу клонально-селекционной теории. В 50-х годах произошло воскрешение селекционной теории. Лауреат Нобелевской премии 1960 г. *М. Бернет* (Австралия) предположил, что каждая клетка, способная синтезировать АТ, производит только один их вид. Это предположение нашло подтверждение в эксперименте. Датскому ученому *Ерне*, лауреату Нобелевской премии 1984 г., принадлежит идея о том, что Ag является селективным агентом, т.е. именно Ag производит отбор компетентной клетки для последующего образования клона. *Талмейдж* (США) предположил, что связывание Ag вызывает размножение клеток.

**Тератоген** — фактор или агент различной физико-химической природы, вызывающий аномальное развитие.

**Тератокарцинома. 1.** Злокачественная тератома, чаще возникает в яичках; опухоль из первичных половых клеток, не достигших места окончательной локализации; клетки т. — аналоги клеток эмбриобласта, дифференцируются в эпителиальные, хрящевые, костные, мышечные, нервные и другие клетки. **2.** Злокачественная эпителиальная опухоль, возникающая в тератоме ⇔ рак эмбриональный ⇔ тератобластома.

**Тератология** — наука об аномалиях развития.

**Тератома** — опухоль, состоящая из различных тканей, включая те, которые в норме в этом органе не обнаруживаются ⇔ тератонная опухоль.

**Терминаль** — концевая часть отростка нейрона, специализированная для передачи возбуждения или секреции веществ, в т.ч. нейромедиаторов (двигательная), или для восприятия раздражения (чувствительная).

**Тестостерон** — основной циркулирующий андроген, синтезируется в клетках *Лейдига*. Ключевые ферменты синтеза — 17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназа,  $\Delta^4$ -изомераза, 17 $\alpha$ -гидроксилаза,  $C_{17-20}$ -лиаза (17,20-десмолаза), 3 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназа — локализованы в гладкой эндоплазматической сети. 5 $\alpha$ -Редуктаза катализирует превращение т. в дигидротестостерон. Эта реакция — ароматизация т. — ведёт к образованию эстрадиола. Рецептор андрогенов относится к ядерным, содержит ДНК-связывающую область; известно множество мутаций рецептора, приводящих к полной или частичной нечувствительности мишеней к андрогенам. В эмбриогенезе андрогены контролируют развитие плода по мужскому типу. В период полового созревания они стимулируют становление признаков мужского пола (оволосение по мужскому типу, огрубение голоса, рост мышечной массы). С наступлением половой зрелости т. необходим для поддержания сперматогенеза. Т. стимулирует рост и секреторную активность предстательной железы и семенных пузырьков.

**Тетрамерный** — состоящий из четырёх частей; способный существовать в четырёх формах.

**Тетродотоксин** — сильный нейротоксин, выделяемый из печени и икрая японской рыбы-собака (*фугу*) *Spheroïdes rubripes*, других скелетных рыб и некоторых тритонов; блокирует потенциалозависимые  $Na^+$ -каналы.

**Тигролиз** — аксон-реакция, дезинтеграция *тигроидного* вещества (шероховатая эндоплазматическая сеть) при повреждении нейрона.

**Тимовозитин** — полипептидный гормон вилочковой железы с многочисленными эффектами, влияет на протимоциты, зрелые Т-лимфоциты, и-холинорецепторы, кортикотропный гипофиз. Вырабатывается эпителиальными клетками тимуса и кератиноцитами.

#### Тип

**клеточный т.** характеризуется реальной экспрессией (фенотип) или потенциальной возможностью (сумма фенотипов) экспрессировать конкретный спектр генов, что и выделяет данный тип клетки (эритроидный, макрофаги и т.д.) из других типов. К т. — по критерию обновляемости — классифицируют как *разные леблонские* популяции: эмбриональные, статическая, растущая, обновляющаяся.

**Тироксин** ( $\beta$ -[3,5-дигидро-4-гидрокситироксин]-3,5-дигидрофенилэтанамин, или 3,5,3',5'-тетрайодтиронин,  $C_{15}H_{11}I_4NO_4$ ,  $T_4$ , мол. масса 776,87) образуется из пары дигидротирозинов. Т. — основной йодсодержащий гормон, на долю  $T_4$  приходится не менее 90% всего содержащегося в крови йода. Не более 0,05%  $T_4$  циркулирует в крови в свободной форме, практически весь т. находится в связанной с белками плазмы форме. Главный транспортный белок — т-связывающий глобулин (связывает 80%  $T_4$ ), на долю т-связывающего преальбумина, а также альбумина приходится 20%  $T_4$ . Время циркуляции в крови (время полужизни)  $T_4$  около 7 дней, при гипертиреозидизме — 3–4 дня, при гипотиреозидизме — до 10 дней. L-форма т. физиологически примерно вдвое активнее рацемической (DL-т.), D-форма гормональной активности не имеет. Дейодирование наружного кольца т., частично происходящее в щитовидной железе, осуществляется преимущественно в печени и приводит к образованию  $T_3$ . Дейодирование внутреннего кольца т. происходит в щитовидной железе, преимущественно в печени и частично в почке, в результате образуется *реверсивный* (обратный)  $T_3$  (3,3',5'-трийодтиронин,  $rT_3$  [от англ. reverse]), имеющий незначительную физиологическую активность.

**Тиролизберин** — трипептид, синтезируется многими нейронами ЦНС (в т.ч. нейросекреторными нейронами околожелудочкового ядра). Мишени т. — тиротрофы и лактотрофы передней доли гипофиза. Т. стимулирует секрецию пролактина из лактотрофов и тиротропина из тиротрофов, может стимулировать секрецию гормона роста из соматотрофов. Связываясь т. с рецепторами активирует синтез инозитолтрифосфата в клетках-мишенях.

**Тиротропин** (тиротропный гормон, ТТГ). Ген *TSH $\alpha$*  кодирует  $\alpha$ -цепь, ген *TSH $\beta$*  кодирует специфичную для ТТГ  $\beta$ -цепь. Синтез ТТГ происходит в базофильных клетках (тиротрофы) передней доли гипофиза. Соматостатин *подавляет* секрецию ТТГ, а тиролбербин *стимулирует* синтез и секрецию ТТГ. Гормоны щитовидной железы ( $T_3$  и  $T_4$ ), циркулирующие в крови, *регулируют* секрецию ТТГ по принципу отрицательной обратной связи (увеличение содержания свободных  $T_4$  и  $T_3$  *подавляет* секрецию ТТГ, а уменьшение содержания свободных  $T_4$  и  $T_3$  *стимулирует* секрецию тиротропина). Т. стимулирует дифференцировку эпителиальных клеток щитовидной железы (кроме т.н. светлых клеток, синтезирующих кальцитонин) и их функциональное состояние (включая синтез тироглобулина и секрецию  $T_3$  и  $T_4$ ). Рецептор т. — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком. Внеклеточный домен рецептора ТТГ имеет участки связывания с т.н. стимулирующими щитовидную железу Ig (в т.ч. аутоантигеном СКВ). Экспрессия гена рецептора т. происходит в фолликулярных клетках щитовидной железы, а также в ретробульбарных тканях, что объясняет офтальмопатию при болезни Грейвса. Мутации гена рецептора многочисленны, их последствия — синдромы резистентности щитовидной железы к эффектам ТТГ. Эндокринная функция щитовидной железы при этих синдромах может быть увеличена (гипертиреозизм), уменьшена (гипотиреозизм) или нормальна (эутиреозизм).

### Токсины

**ботулинический т.** — нейротоксин *Clostridium botulinum*, белок с  $M_r$  150 кД, Zn-зависимая эндопептидаза, при протеолизе фрагментируется на два связанных дисульфидной связью фрагмента (L- и H-цепи); процесс интоксикации состоит в связывании H-цепи с мембраной, интернализации б.т., формировании пор в пузырьках (каждая пора формируется 4 молекулами б.т.), что приводит к блокированию синтеза синаптических пузырьков с мембраной; серотипы б.т. В, D, F расщепляют синаптобrevин, А и Е — SNAP-25, С — синапсин, D и F — целлюбрвин  $\leftrightarrow$  ботулотоксины;

**столбнячный т.** — нейротропный термолabileный экзотоксин *Clostridium tetani*, вызывающий tetanus; Zn-зависимая эндопептидаза, расщепляющая мембранные белки; синаптосом нейронов — синаптобrevин, эндочитозных пузырьков всех клеток — целлюбрвин; ингибитор экзоцитоза, в т.ч. секреции нейромедиаторов.

**Тохсоплазмоз** — заболевание, обусловленное инфицированием *Toxoplasma gondii*; проявления многообразны, но общими являются хориоретинит и увеит; при пренатальных инфекциях возможны значительные поражения головного мозга и глаз или смертельный исход; может развиться острая форма заболевания, особенно у лиц с иммунодефицитами, приводящая к генерализованной инфекции.

**Толерантность иммунологическая** — естественное или индуцированное отсутствие (или ослабление) иммунного ответа на конкретный Ag при сохранении иммуореактивности на все прочие Ag.

**Толуидиновый синий O** ( $C_{15}H_{16}N_3SCl$ ) — синий основной краситель; используют как антибактериальный агент, ядерный и метахроматический краситель; также применяют для окрашивания РНК, РНКазы и мучкоподобных зародков; антагонист антикоагуляционного эффекта гепарина.

**Тотипотентность** — способность отдельных клеток, образующихся в результате нескольких первых делений после оплодотворения, формировать целый организм.

**Трабекула** — перегородка (например, в лимфатическом узле, селезенке), образована плотной волокнистой соединительной тканью.

**Транскобаламин II** — глобулин плазмы, транспортирует витамин  $B_{12}$  из кишечника в органы кроветворения; врожденное отсутствие — причина тяжелой мегалобластической анемии.

**Транскортин** —  $\alpha$ -глобулин плазмы, связывает и транспортирует кортикостероиды.

### Трансплантат

**аллотрансплантат** — орган или ткань, пересаженная генетически отличающемуся представителю того же вида  $\leftrightarrow$  гомотрансплантат.

- аутотрансплантат** — ткань, пересаженная в пределах одного организма;
- гетеротрансплантат** — орган или ткань, пересаженная от представителя одного вида представителю другого вида «ксенотрансплантат» «ксеногенный трансплантат»;
- изотрансплантат** — орган или ткань, пересаженные генетически идентичному (сингенному) организму — однойцовому близнецу или животному той же гибридной линии «сингенный трансплантат».

**Транспозиция** 1. Перенос с одного места на другое. 2. Расположение после переноса, противоположное нормальному (например, органа относительно сагиттальной плоскости). 3. Внутренняя (внутрихромосомная) транслокация.

**Трансфекция** — метод введения в клетку клонированных генов путём её инфицирования нуклеиновой кислотой (например, посредством рекомбинантного [содержащего нужной ген] ретровируса); репликация вируса в заражённой клетке приводит к экспрессии введённого гена. Например, для лечения гомозигот с семейной гиперлипопroteinемией клетки печени пациента культивировали *in vitro* в присутствии рекомбинантного ретровируса, содержащего нормальный ген рецептора ЛПНП; суспензию трансфицированных клеток ввели в брыжечную вену пациента, через 4 месяца в биоптате печени найдены клетки с трансгеном.

**Трансферазы** — ферменты, переносящие различные химические группировки: одноуглеродные группы, ацильный радикал, гликозил-радикал, алкил- или арил-группу, азотную группу, фосфорсодержащие группы, серосодержащие группы.

**Трансферрин** — негеминный  $\beta_2$ -глобулин плазмы, способен обратимо связывать до 1,25 мкг железа на грамм белка; транспортный белок железа. В связи с двувалентным Fe<sup>2+</sup> взаимодействует с поверхностно-клеточным рецептором трансферрина TfR, что ведёт в опосредованном рецептором эндоцитозу и включению комплекса «трансферрин-Fe» в специализированные эндосомы. Эндосомальное окисление ведёт к высвобождению Fe, которое транспортируется из эндосом при участии транспортера бивалентных металлов 1 (DMT1) — трансмембранного переносчика Fe, функционирующего только при низких pH. T. и TfR возвращаются на клеточную поверхность для повторного использования.

**Трансформация** — генетическая модификация, индуцированная введением в клетку ДНК, выделенной в чистом виде из других клеток или вирусов.

**Триодотиронин** [3,5,3'-трийодтиронин, или 4-(3-йодо-4-гидроксифенокси)-3,5-дибромфениламин, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>I<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, мол. масса 650,98] образуется из моноидотиронина и диодотиронина. На долю T<sub>3</sub> приходится лишь 5% содержащегося в крови йода, но T<sub>3</sub> не менее важен, чем тироксин, для реализации эффектов йодсодержащих гормонов. Не более 0,5% T<sub>3</sub> циркулирует в крови в свободной форме, практически весь т. находится в связанной форме. Физиологическая активность T<sub>3</sub> примерно в четыре раза выше, чем тироксина, но время полужизни вдвое меньше. В щитовидной железе образуется около 15% циркулирующего в крови T<sub>3</sub>. Остальной т. образуется при монодеiodировании наружного кольца тироксина, происходящего преимущественно в печени. **реверсионный т. (rT<sub>3</sub>)**, см. Тироксин.

**Триплет нейрофиламентный** — три различных белка (M<sub>r</sub> 68–70, 150–160 и 180–200 кД) в составе промежуточных нитей нейронов.

**Трисомия** — наличие в клетке лишней хромосомы; вместо обычной пары гомологичных хромосом имеются три одинаковые хромосомы.

**хромосомы 13 т.** Краниоцефальная дисплазия, анофтальм, микрофтальмия, колобома, заячья губа, волчья пасть, морщинистая кожа, полидактилия, пороки сердца, капиллярные гемангиомы, дефекты внутренних органов; дети доживают до 2 лет «трисомия D» «трисомия 13–15» «*Patau (Patau)* синдром»;

**хромосомы 18 т.** Умственная отсталость, ненормальная форма черепа, низкорасположенные и уродливые ушные раковины, пороки сердца, короткая грудина, диафрагмальные и

пиховые грыжи, *мекхелев дивертикул*, приведённые пальцы, аномалии рисунка кожи; *больные доживают до 2–3 лет* «*Эдвардс синдром*»;

**хромосомы 21 т.** — синдром *Дауна*.

**Тромб** — сгусток в сердечно-сосудистой системе, образованный прижизненно из компонентов крови, может быть как окклюзивным, так и прикрепленным к стенке сосуда или сердца без закупорки просвета.

**Тромбастения Глицманна**, см. *Болезнь Глицманна*.

**Тромбоксаны** — группа соединений, биохимически связанных с простагландинами; образуются при циклооксигеназном окислении арахидоновой кислоты; влияют на агрегацию тромбоцитов, вызывают сокращение ГМК сосудов.

**Тромбопластин** (тканевый фактор) — трансмембранный гликопротеин; молекула т. имеет три домена: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический. Т. инициирует внешний путь свёртывания крови посредством связывания с плазменным фактором VII. Образовавшийся комплекс конвертирует факторы IX и X в активные формы, которые в свою очередь запускают каскад реакций, приводящих к образованию фибрина.

**Тромбопэтин** — белковый фактор (М, 35 кД) пролиферации предшественников мегакариоцитов, их созревания и увеличения количества кровяных пластинок; синтезируется главным образом в печени; т. — фактор не только пролиферации и дифференцировки тромбоцитов, но и выживания и пролиферации стволовых кроветворных клеток.

**Тромбоспондин** — многофункциональный белок, имеет участки связывания с тромбином, фибриногеном, гепарином, плазминогеном, активатором плазминогена, фибронектином, коллагеном, ламинином и др. молекулами, вырабатывается многими клетками; впервые обнаружен в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов; участвует в агрегации тромбоцитов и клеточной адгезии и как таковой регулирует миграцию клеток (например, миграцию предшественников клеток-зёрен в коре мозжечка).

**Тромбостенин** — актомиозин тромбоцитов.

**Тромбоцитопоэз** — процесс образования тромбоцитов, происходящий в красном костном мозге: стволовая кроветворная клетка  $\rightarrow$ ... $\rightarrow$  мегакариобласты (пролиферация и дифференцировка)  $\rightarrow$  мегакариоциты (гигантские клетки)  $\rightarrow$  отщепление тромбоцитов и их поступление в кровоток; регуляторы т.: тромбостенин, интерлейкины 3, 6, 11. Различают мегакарицитопоэз и тромбоцитопоэз (отщепление от мегакариоцитов кровяных пластинок [тромбоциты]).

**Трубка нервная**. Признаки нейроляции могут быть прослежены с 16-го дня развития и проявляются в виде утолщения дорсальной эктодермы в области срединной линии. На 18-й день чётко определяется нервный желобок. На 18–22-й день происходит постепенное приподнимание краёв нервной пластинки и образование нервных валиков, растущих в медиальном и дорсальном направлениях, а затем соединяющихся по срединной линии. Замыкание нервной трубки происходит не одновременно по длине зародыша: сначала — на уровне третьей пары сомитов, т.е. ствола будущего мозга (на 22-е сутки), а вслед за этим — и в других отделах. В эмбриональной нервной системе имеется ещё одна область, где достаточно рано происходит замыкание нервной трубки — уровень формирования зачатков глаз. К 6-й неделе заканчивается процесс реорганизации каудальной части нервной трубки, а к 8-й неделе образуется *конский хвост*, что означает окончание нейроляции.

**Убиквитин**. Этот полипептид присутствует во всех клетках, регулирует множество внутриклеточных процессов, в том числе таких ключевых, как сортировка белков и их деградация, репарация ДНК, регуляция транскрипции, клеточное деление, эндоцитоз, аутофагия и апоптоз. У. играет ведущую роль в процессе деградации белков, служит в качестве метки в ходе расщепления белков протеасомой. При этом подлежащие деградации белки модифицируются при помощи присоединения у. (убиквитинизация).

**Увоморулин** — белок адгезии (M, 120 кД), присутствует на поверхности эпителиальных клеток, а также бластомеров, начиная с 8-клеточной стадии. Уменьшение экспрессии этого белка адгезии или экспрессию дефектного увоморулина рассматривают как один из механизмов прорастания карцином в окружающие ткани в метастазировании рака.

**Узел** — ограниченная масса относительно однородных элементов

**предсердно-желудочковый у** — небольшое скопление атипичных кардиомиоцитов в правом предсердии; проводит импульсы от синусно-предсердного у. по предсердно-желудочковому пучку Гиса к желудочкам ⇔ атриовентрикулярный (АВ) у. ⇔ *Ашофа-Тавары* у.  
**синусно-предсердный у.** — скопление атипичных кардиомиоцитов под эпикардом верхнего конца пограничной борозды, между ушком правого предсердия и местом впадения верхней полой вены; начальная часть проводящей системы сердца, ведущий центр автоматизации сердца, главный водитель ритма сердца ⇔ синатриальный у. ⇔ синоаурикулярный у. = синусный у. ⇔ *Кифа-Флекса* у.

**Узелок тензионовский** — утолщение на головном конце первичной полоски

**Фактор**

**В-лимфоциты стимулирующий ф. 2** — ИЛ6;

**агрегации тромбоцитов ф.** (ФАТ, PAF) — вещество, выделяющееся из тучных клеток и других клеток воспаления; важный медиатор аллергической реакции немедленного типа, вызывает агрегацию тромбоцитов ⇔ 1-О-глицерил-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолин ⇔ фактор активации тромбоцитов;

**активации нейтрофилов ф.** — ИЛ8;

**анафилаксин медленно реагирующий ф.** [от англ. slow-reacting substance (of anaphylaxis), SRS, SRS-A] — продукты расщепления арахидоновой кислоты —  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{D}_4$  и  $\text{E}_4$ , вырабатываются тучными клетками при аллергической реакции, в том числе при анафилактическом шоке; вызывают медленное, но более продолжительное, чем гистамин, сокращение ГМК.  
**анафилаксин эозинофильный хемотаксический ф.** — пептидный ф. хемотаксиса эозинофильных лейкоцитов, выделяемый тучными клетками;

**антиядерный ф.** — содержащийся в сыворотке крови ф., обладает строгим сродством к ядрам клеток; обнаруживают с использованием флюоресцирующих АТ при ревматическом артрите, СКВ;

**внешний ф.** — витамин  $\text{B}_{12}$ ;

**внутренний ф.** (*Касла*) — мукопротеин, секретируемый париетальными клетками желудка; необходим для адекватного всасывания витамина  $\text{B}_{12}$ ; для пернициозной анемии характерен дефицит ф. ⇔ гастромукопротеид;

**колониестимулирующие ф.** — белковые факторы, необходимые для выживания, пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. Они носят имя клеток, на которые оказывают стимулирующее влияние. Это к.ф. гранулоцитов (G-CSF), к.ф. гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и к.ф. для многих клеточных типов (ИЛ3). Эти факторы вырабатывают макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелий, фибробласты.

**комплемента хемотаксический ф.** — активированный комплекс из пятого, шестого и седьмого компонентов системы комплемента (C5,6,7), вызывает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов. Аналогичную активность проявляет и третий компонент системы;

**красной волчанки ф.** — антиядерные Ig в крови больных СКВ, подтвержденной волчаночно-клеточным феноменом — образованием LE-клеток в присутствии LE-фактора;

**миллеров ингибирующий ф.** (МИФ). Клетки *Сертоли* яичек плода секретируют пептидный ф., вызывающий регрессию парамезонефрических протоков у плода мужского пола;



**натрийуретические ф.** — мощные гипотензивные ф., кодируются 3 генами. *ANP* кодирует атриопептин, *BNP* — и.ф. мозга, *CNP* — и.ф. типа С. Атриопептин и и.ф. мозга синтезируют кардиомиоциты правого предсердия, кардиомиоциты желудочков сердца у плода и в послеродовом периоде, кардиомиоциты желудочков сердца при его гипертрофии, а также некоторые нейроны ЦНС. И.ф. типа С синтезируется в мозге, а также клетками эндотелия кровеносных сосудов. Мишени натрийуретических пептидов — клетки почечных телец, клетки собирательных трубочек почки, клетки клубочковой зоны коры надпочечников, ГМК сосудов. Рецепторы трёх типов для и.ф. — мембранные белки, активирующие гуанилатциклазу, экспрессируются в ЦНС, сосудах, почке, коре надпочечника, плаценте. В почке синтезируется специфичная только для этого органа атриопептидаза. Функции и.ф. — контроль объема внеклеточной жидкости и гомеостаза электролитов (угнетение синтеза и секреции альдостерона, ренина, вазопрессина). И.ф. оказывают сосудорасширяющее воздействие. Предсердный и.ф., синтезируемый кардиомиоцитами правого предсердия, усиливает экскрецию натрия почками; синтез ф. и содержание его в крови увеличено при сердечной недостаточности;

**нейтрализующий ф.**, см. Индукция нейтральная,

**нейротрофические ф.** — группа ф., образующихся в нейронах, а также в др. клетках нервной системы и влияющих на др. клетки (чаще всего на нейроны);

**главный нейротрофический ф.** (*GDNF* — *glial-cell-line-derived neurotrophic factor*) — представитель семейства *TGF*, но взаимодействует с рецептором другой группы. *GDNF* оказывает влияние на тирозин киназу через рецептор *GDNFRα* — внеклеточный белок, прикрепленный к мембране при помощи гликозилфосфатидилинозитола. Открытие *GDNF* как мощного ф. выживания дофаминергических нейронов в среднем мозге и мотонейронов спинного мозга породило надежду на возможность его применения для лечения болезни Паркинсона и стимулировало поиск его рецепторов;

**нейротрофины** — нейротрофические ф., действующие через рецепторы, связанные с тирозин киназами *trk*; семейство нейротрофинов включает ф. роста нервов (*NGF*), мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*), нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, нейротрофин-6;

**мозговой нейротрофический ф.** (*BDNF*) поддерживает выживание 50% от всей популяции мотонейронов спинного мозга, чувствительных нейронов промежуточных размеров, ответственные за тактильную чувствительность; в нейроонтогенезе вместе с *NGF* предотвращает гибель вегетативных и чувствительных нейронов; в ЦНС взрослого организма транспортируется актероградно и участвует в процессе модуляции синтеза, метаболизма и секреции нейромедиатора, ионных токов в постсинаптической мембране, импульсной активности нейронов, долговременной синаптической потенциации;

**нейротрофин-3** поддерживает терминальное и претерминальное ветвление двигательных волокон и увеличивает выживание 30% от всей популяции мотонейронов спинного мозга;

**нейротрофин-4/5.** Чувствительные нейроны промежуточных размеров, ответственные за тактильную чувствительность, реагируют на *BDNF* и *NT-4* и экспрессируют *trkB*;

**нейротрофический ресниччатый (цилиарный) ф.** (*CNTF*) вырабатывается в шванновских клетках периферических нервов и в астроцитах; известен как «ф. повреждения», т.к. синтезируется при повреждении нерва и мозга; регулирует регенерацию аксонов поврежденных мотонейронов;

**нейтрофилов активации ф.** — ИЛ8;

**нейтрофилов хемотаксиса ф.** — ИЛ8;

**некроза опухолей ф.** (*TNF*) — многофункциональный цитокин, реализующий эффекты посредством рецепторов двух типов (*TNF-R55*, *TNF-R75*); поскольку *TNF* имеет выраженные штатостатический и штатотоксический эффекты по отношению к злокачественным клеткам, а также стимулирует иммунную систему, было предложено использовать *TNF* как



противоопухолевое средство; *однако*, токсические эффекты TNF сдерживают применение этой терапии; разрабатывают молифицированные формы TNF, имеющие преимущественно противоопухолевый эффект;

**некроза опухолей  $\alpha$  ф. (TNF $\alpha$ )** — вырабатываемый активированными моноцитами и макрофагами цитокин; связанный с мембраной предшественник ф. состоит из 233 аминокислотных остатков, активная форма — из 157 (процессинг предшественника катализирует металлопротеиназа межклеточного матрикса); мощный иммуномодулятор и воспалительный агент, провоцирующий развитие ревматоидного артрита, множественного склероза, эндотоксического шока, колексии при раке и инфекции вирусом иммунодефицита человека. ф. стимулирует также кладку яиц шистосомами в воротной системе печени  $\leftrightarrow$  колексии;

**некроза опухолей  $\beta$  ф. (TNF $\beta$ )**, см. Лимфотоксин;

**оксид азота (NO)**, см. эндотелием освобождаемый ф. вазодилатации;

**плазменные свёртывания крови ф. свёртывания (крови) ф.** — различные компоненты плазмы, реализующие образование сгустка крови [например, фибриноген (ф. I), протромбин (ф. II), тромбоцитин (ф. III), ионы кальция (ф. IV), всего 13 ф.];

**подавляющий миграцию макрофагов ф. (MIF)** — растворимый фактор с  $M_r=12,5$  кД. вырабатываемый лимфоцитами сенсibilизированного организма в ответ на антигенную стимуляцию; тормозит миграцию моноцитов/макрофагов;

**роста ф.**

**роста гепатоцитов ф.** продуцируется стромальными клетками костного мозга. Осеределованно (иницируя образование цитокинов) стимулирует пролиферацию стволовых кровяных клеток;

**роста глии ф. (GGF)**. Представитель семейства нейрорегулина, экспрессируется в чувствительных и двигательных нейронах, предотвращает апоптоз шванновских клеток *in vivo* (например в нервно-мышечном синапсе);

**роста инсулиноподобные ф. (IGF)**, см. Соматомедин;

**роста нервов ф. (NGF)**. Относится к семейству нейротрофинов; контролирует развитие постганглионарных симпатических и чувствительных нейронов;

**роста сосудистый эндотелиальный ф. (VEGF)**. VEGF — гликопротеин, митоген (в особенности эндотелиальных клеток), экспрессию ф. (как и его рецепторов) стимулирует гипоксия. VEGF, в отличие от другого ангиогенного фактора — ангиопетина-1, участвует в ранних стадиях развития сосуда. Через свои рецепторы VEGF контролирует ангиогенез в ходе эмбрионального развития. Клетки многих опухолей экспрессируют VEGF, стимулируя таким образом ангиогенез с последующим разрастанием опухоли и её метастазированием. В эндохондральном остеогенезе VEGF — необходимый фактор, координирующий, с одной стороны, гибель хондроцитов, а с другой — ангиогенез и формирование костной ткани в эпифизарной пластинке;

**роста трансформирующие ф. (TGF)** — два полипептидных ф. роста;

**роста трансформирующий ф.  $\alpha$  (TGF $\alpha$ )** — цитокин, стимулирующий пролиферацию эпителиальных клеток, включая эпидермальные; получен из кондиционированных трансформированными клетками сред; продуцируется клетками нормальных тканей в эмбриогенезе и некоторыми клетками во взрослом организме;

**роста трансформирующий ф.  $\beta$**  — один из множества цитокинов семейства трансформирующих ф. роста, выделен из почек и тромбоцитов; подавляет рост клеток эндотелия, стимулирует заживление ран;

**роста тромбоцитарный ф. (PDGF)** обладает митогенными свойствами, вызывает пролиферацию эндотелия и других клеток мезенхимного происхождения;

**роста фибробластов ф. (ФРФ, FGF)**. ФРФ относится к семейству связывающих гепарин ФРФ, различают: кислый ФРФ (acidic FGF, FGF-1, aFGF) и основной ФРФ (basic FGF, FGF-2, bFGF); FGF-2 — мощный стимулятор ангиогенеза;

противоопухолевое средство; *однако*, токсические эффекты TNF сдерживают применение этой терапии; разрабатывают модифицированные формы TNF, имеющие преимущественно противоопухолевый эффект;

**некроза опухолей ф.  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )** — вырабатываемый активированными моноцитами и макрофагами цитокин; связанный с мембраной предшественник ф. состоит из 233 аминокислотных остатков, активная форма — из 157 (процессивит предшественника катализирует металлопротеиназы межклеточного матрикса); мощный иммуномодулятор и воспалительный агент, провоцирующий развитие ревматоидного артрита, множественного склероза, эндотоксического шока, какехсии при раке и инфекции вирусом иммунодефицита человека, ф. стимулирует также клапду яиц шистосомами в воротной системе печени = калектин; **некроза опухолей ф.  $\beta$  (TNF $\beta$ )**, см Лимфотоксин;

**оксид азота (NO)**, см. эндотелием освобождаемый ф. вазодилатации;

**плазменные свёртывания крови ф., свёртывания (крови) ф.** — различные компоненты плазмы, реализующие образование сгустка крови (например, фибриноген (ф. I), протромбин (ф. II), тромбластин (ф. III), ионы кальция (ф. IV), всего 13 ф.);

**подавляющий миграцию макрофагов ф. (MIF)** — растворимый фактор с  $M_r = 12,5$  кД, вырабатываемый лимфоцитами сенсibilизированного организма в ответ на антигенную стимуляцию; тормозит миграцию моноцитов/макрофагов;

**роста ф.**

**роста гепатоцитов ф.** продуцируется стромальными клетками костного мозга. Опосредованно (иницируя образование цитокинов) стимулирует пролиферацию стволовых проветворных клеток;

**роста глии ф. (GGF)**. Представитель семейства нейрорегулина, экспрессируется в чувствительных и двигательных нейронах, предотвращает апоптоз шванновских клеток *in vivo* (например в нервно-мышечном синапсе);

**роста инсулиноподобные ф. (IGF)**, см Соматомедины;

**роста нервов ф. (NGF)**. Относится к семейству нейротрофинов; контролирует развитие постганглионарных симпатических и чувствительных нейронов;

**роста сосудистый эндотелиальный ф. (VEGF) VEGF** — гликопротеин; митоген (в особенности эндотелиальных клеток), экспрессию ф. (как и его рецепторов) стимулирует гипоксия. VEGF, в отличие от другого ангиогенного фактора — ангиопоэтина-1, участвует в ранних стадиях развития сосуда. Через свои рецепторы VEGF контролирует ангиогенез в ходе эмбрионального развития. Клетки многих опухолей экспрессируют VEGF, стимулируют таким образом ангиогенез с последующим разрастанием опухоли и её метастазированием. В эндохондральном остеогенезе VEGF — необходимый фактор, координирующий, с одной стороны, гибель хондроцитов, а с другой — ангиогенез и формирование костной ткани в эпифизарной пластинке;

**роста трансформирующие ф. (TGF)** — два полипептидных ф. роста;

**роста трансформирующий ф.  $\alpha$  (TGF $\alpha$ )** — цитокин, стимулирующий пролиферацию эпителиальных клеток, включая эпидермальные; получен из кондиционированных трансформированными клетками сред; продуцируется клетками нормальных тканей в эмбриогенезе и некоторыми клетками во взрослом организме;

**роста трансформирующий ф.  $\beta$**  — один из множества цитокинов семейства трансформирующих ф. роста; выделен из почек и тромбоцитов; подавляет рост клеток эндотелия, стимулирует заживление ран;

**роста тромбоцитарный ф. (PDGF)** обладает митогенными свойствами, вызывает пролиферацию эндотелия и других клеток мезенхимного происхождения;

**роста фибробластов ф. (ФРФ, FGF)**. ФРФ относится к семейству связывающих гепарин ФРФ, различают: кислый ФРФ (acidic FGF, FGF-1, aFGF) и основной ФРФ (basic FGF, FGF-2, bFGF), FGF-2 — мощный стимулятор ангиогенеза,

**роста фибробластов ф 8 (FGF8)** играет ключевую роль в развитии среднего мозга; **эпидермальный роста ф. (EGF)** стимулирует рост эпидермиса и процесс ороговения; в больших дозах тормозит рост организма, развитие волос и вызывает жировую инфильтрацию печени;

**стволовых клеток ф. (SCF)** поддерживает выживание, пролиферацию и миграцию раковых клонов стволовых клеток ◊ *c-kit*-лиганд;

**стимуляции В-лимфоцитов ф.** — ИЛ6;

**транскрипции ф.**, специфически связываясь с генами, индуцируют (активаторы) или подавляют (репрессоры) синтез мРНК; имеется огромное количество т. ф. ◊ ф. транскрипции;

**тромбоцитов активации ф. (PAF)** ◊ тромбоцитов агрегации ф., см. агрегации тромбоцитов ф.;

**фон Виллебранда ф.** — крупный белок крови, гетерогенная популяция гликопротеиновых мультимеров ( $M_r$  от 500 до 10 000 кД), синтезируется в мегакариоцитах и эндотелиальных клетках. В основном сосредоточен в гранулах тромбоцитов и в эндотелиальных клетках, частично присутствует в плазме, базальной мембране эндотелия. Клетки эндотелия содержат наиболее крупные мультимеры ф.ф В в удлиненных органеллах — тельцах *Вайбелл-Паладе*. Ф.ф.В. преимущественно связывается с гликопротеинами P<sub>1</sub> и P<sub>2</sub>-IIIa тромбоцитов, содержит центры связывания с коллагеном базальной мембраны и подэндотелия. Ф.ф.В. способствует адгезии тромбоцитов к поврежденному участку стенки сосуда; образует нековалентный комплекс с ф. VIII, предохраняя его от протеолиза;

**хемотаксиса нейтрофилов ф.** — ИЛ8;

**хемотаксиса эозинофилов ф.** — пептидный фактор хемотаксиса эозинофильных лейкоцитов, выделяемый тучными клетками;

**элонгации ф.** — белки, катализирующие удлинение полипептида при синтезе белка;

**эндотелием освобождаемый ф. вазодилатации** — вызывающий сокращение ГМК сосудов ф., происходящий из эндотелиальных клеток ◊ оксид азота (NO)

**Фаллоидин** — блокирующий полимеризацию активных микрофиламентов циклический пептид бледной поганки (*Amanita phalloides*);

**Фасцин** — активизирующий белок, соединяет микрофиламенты в микроворсинках.

**Фенестра (окоце)** — отверстие в анатомической структуре, часто прикрытое диафрагмой.

**капилляра фенестрированного типа ф.** — источенный округлый участок эндотелиальной фенестры диаметром 60–80 нм (в эндотелии капилляров коры надпочечника — до 166 нм), в большинстве случаев прикрытый диафрагмой. Диафрагма ф. тоньше плазмолеммы и не имеет видимой под ЭМ трёхслойной структуры, характерной для плазмолеммы. В диафрагме ф. имеется центральное утолщение размером 10–15 нм. В одной клетке ф. довольно многочисленны; в некоторых органах (например, в коре надпочечника) ф. образуют направленные вдоль клетки ряды;

**Капилляра клубочка почки ф.** — источенные полигональной формы участки эндотелиальных клеток диаметром 70–90 нм, не затянутые диафрагмой (фактические поры). Ф. занимают примерно 30% всей поверхности клетки.

**эндотелия синусоидов печени ф.** — отверстия овальной формы диаметром 100 нм, не затянутые диафрагмами. Ф. занимают 10% поверхности эндотелиальной клетки. Ф. — динамичный барьер, контролирующий интенсивность обмена между кровью и гепатоцитом. Активные микрофиламенты формируют кольцо по внутреннему краю ф. При участии миеозина и внутриклеточного кальция контролируется диаметр ф. Изменение количества или диаметра ф. лекарственными препаратами, гормонами, токсинами могут привести к серьезным изменениям функции печени. Дефенестрация встречается при спиллах печени, циррозе, злоупотреблении алкоголем.

**Фенилкетонурия** — наследственная болезнь (недостаточность фенилаланин 4-монооксигеназы, иногда дигидроферрин редуктазы или дигидробиоптерин синтетазы); дефект образования

Л-тирозина, повышенное содержание фенилаланина в крови, моче (также повышенная экскреция фенилгликувата), накопление в организме фенилаланина и его метаболитов; ф. проявляется поражением мозга, что приводит к тяжелым расстройствам развития, умственной отсталости, нарушениям движений и мышечного тонуса, судорожным припадкам, дефектам миелинизации, язвеме; имеется несколько форм заболевания (все — р); близка по картине и последствием недостаточность гуанидин трифосфат циклогидролазы I = фенилгликувативная олигофрения

- Фенилэтаноламин N-метилтрансфераза** катализует образование адреналина из норадреналина.
- Фенотип** — совокупность всех признаков особи (клетки), формируется в результате совместного действия генотипа и окружающей среды.
- Феохромоцитома** — опухоль, состоящая из хромоаффинных клеток, синтезирующих катехоламины. Ф. обнаруживают примерно у 0,5% больных с гипертонией. Значительная часть ф. — одиночные опухоли надпочечников, 10–20% расположено вне надпочечников, а 1–3% — в грудной клетке или в области шеи. Около 20% ф. множественные, а 10% — злокачественные. Ф. может сочетаться с нейрофиброматозами, семейным полиэндокринным аденоматозом = опухоль хромоаффинная = феохромобластома = хромоаффин(цит)ома
- Ферритин** — белок, образующийся из апоферритина при соединении с Fe(III), обнаружен в слизистых оболочках кишечника, селезенке, печени (подрастворимые мицеллы железа, гидроксидные ионы и кислород, заключенные в оболочку из апоферритина). Каждая мицелла содержит более 4000 атомов железа. Основной запас железа для синтеза гема.
- Феррохелатаза** — лиаза, катализирующая гидролиз гема, образуя протопорфирин и три кола железа.
- Фертильность** — способность к оплодотворению.
- α-Фетопротенин** — плодный белок (также встречается у взрослых), аналог сывороточного альбумина, содержание α ф. повышается в крови во время беременности; также (при аминокетозе) является важным индикатором дефектов нервной трубки; синтезируется печенью плода и определяется у взрослых пациентов при заболеваниях печени, обнаруживается при различных злокачественных опухолях = фетоглобулин.
- Фибродисплазия** — патологическое развитие волокнистой соединительной ткани
- ф. прогрессирующая костеобразующая** — генерализованная патология соединительной ткани с оссификацией сухожилий, фасций и связок — редкое заболевание, вызванное нарушением экспрессии BMP-2A (9X)
- Фиброз** — репаративное или реактивное образование фиброзной ткани.
- клеточный ф.** ; см. Муковисцидоз;
- лёгких ф.** — склероз лёгочной ткани, развивающийся в исходе хронического воспалительного или дистрофического процесса = пневмосклероз
- Фиброматоз 1.** Множественные фибромы. **2.** Патологическая гиперплазия волокнистой ткани
- Филаггрин** — белок кератиноцитов, его предшественник профилаггрин является компонентом гранул кератиолина; образуется в результате протеолитического расщепления профилаггрина на отдельные молекулы ф., tandemо входящие в состав предшественника.
- Филамин** — белок (250 кД); как и α-актинин, образует гибкие спивки актиновых филаментов.
- Филоподия** — тонкий пальцевидный вырост клетки, отходящий от ламеллоподия
- Фимбрин** — активсвязывающий белок, соединяет параллельные активные филаменты (например, в составе микроворсинок).
- Фитогемагглютинаин**, см. Лектин.
- Фоллиotropин** (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ). СЕ этого гликопротеина кодируют разные гены, Ген *FSHA* кодирует α-цепь. α-СЕ ФСГ, ЛГ, ХГТ, ТГГ идентична ( $M_r$  14 000). Ген *FSHB* кодирует специфичную для ФСГ β-цепь. Гонадотропин стимулирует синтез и

секрецию ФСГ и ЛГ в базофилах (гонадотрофы) передней доли гипофиза. ФСГ, как и ЛГ, существенно важен для регуляции овариального цикла. у мужчин мишенью ФСГ — клетки *Сертоли* (регуляция сперматогенеза). Рецептор ФСГ — трансмембранный гликопротеин, связанный с G-белком.

**Фосфолипид** — липид, содержащий фосфор; в класс фосфолипидов входят лецитины, фосфатидовые кислоты, сфингомиелины и плазмалогены; основной компонент биологической мембран.

**Фрагмент**

**Fab-ф.** (от antigen-binding fragment, Ag-связывающий ф.) — ф. молекулы Ig, взаимодействующий с Ag, различают Fab<sub>1</sub> и Fab<sub>2</sub> фф. ⇔ вариабельный участок Ig.

**Fc-ф.** (произносят эф си, от fragment crystallizable, кристаллизующийся ф.) — ф. молекулы Ig взаимодействующий (обычно) с мембранным Fc-рецептором ⇔ константный ф. Ig.

**Хемоаттрактант** — вещество, по градиенту концентрации которого происходит миграция клеток (например, нейтрофилов).

**Хемокины** — небольшие секреторные белки, в первую очередь регулирующие перемещение лейкоцитов. Эти хемоаттрактанты имеют структурное сходство, в т.ч. в расположении остатков цистеина, образующих дисульфидные мостики X. (на основании расположения первых двух цистеиновых остатков) подразделяют на 4 семейства: CC, CXC, C и CX3C. У человека идентифицировано 23 CC-х., 14 — CXC, по одному (фракталлин — CX3CL1) CX3C- и C-семейств (лимфотактин — XCL1). Современная классификация (Keystone, CO, 18-23 января 1999 г.) предусматривает практически те же семейства хемокинов и их рецепторов: CCL1—CCL27, CXCL1—CXCL14, CX3CL1, XCL1 и XCL2. Большинство генов х. расположено в кластере 17q11.2 в следующей последовательности (приведены не все гены): NF1, MCP3, MCP1, NCC1, I-309, RANTES, LD78-γ, AT744.2, LD78-β, NCC3, NCC2, AT744.1, LD78-α, NCC4, RARA. Среди х. нашли место многие факторы хемотаксиса моноцитов и ИЛ8. Значение х. для иммуногенеза, иммуномодуляции, воспаления и патогенеза исключительно велико.

**Хемокinez** — спонтанное увеличение подвижности клеток (гранулоцитов).

**Хемотаксис** — передвижение организмов, клеток (в том числе крови) по градиенту концентрации химических стимулов (различают положительный и отрицательный хемотаксис).

**Химаза** — сериновая протеаза химотрипсинового типа. Локализуется главным образом в тучных клетках. При дегрануляции тучной клетки х. вызывает разрушение элементов внеклеточного матрикса, апоптоз клеток, активирует коллагеназу, процессирует цитокины воспаления и индуцирует секрецию цитокинов лейкоцитами. Х. непосредственно участвует в опосредованной IgE секреции гистамина. Секрция х. происходит в комплексе с гепарином, регулирующим и активирующим субстратную специфичность х., маскируя позитивно заряженные участки молекул х. и её субстратов, снижая их электростатическое отталкивание.

**Холекальциферол** — 9,10-секохолестерин-5,7,10(19)-ол-3β; жирорастворимый витамин, источник — печень млекопитающих, рыб, птиц, яичный желток, рыбий жир; при недостаточности х. возникает рахит ⇔ кальциол ⇔ витамин D<sub>2</sub>.

**Холестерол** [холестерин, (3β)-холест-5-ен-3-ол, C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O, мол. масса 386,66] поступает клетки из крови и аккумулируется в виде его эфиров в липидных каплях. При стимуляции АКТФ эстераза отщепляет эфирную группировку, и х. поступает в митохондрии, где цитохром P-450 (20,22-десмолаза), отщепляя боковую цепь, превращает его в прегненолон.

**Холецистокнинин** — пептид, стимулирует перистальтику кишечника, но подавляет моторику желудка; стимулирует поступление желчи в кишечник и секрецию в поджелудочной железе, усиливает высвобождение инсулина, х. имеет значение для процесса медленной эвакуации содержимого желудка, расслабления сфинктера *Одди*, участвует в контроле роста поджелудочной железы и в генезе опухолей; клетки саркомы *Юинга* и нейровитомы экспрессируют ген х.

**Холин** — ион (2-гидроксиэтил)триметиламмония, присутствует в большинстве тканей в микроорганизмах либо в свободном состоянии, либо в составе лецитина (фосфатидилхолин).

ацетата (ацетилхолин), либо в виде цитидин дифосфохолина; входит в состав цитановой группы В; некоторые его соли используют в медицине

- Холинэргический 1.** Относящийся к нервным клеткам или волокнам, использующим ацетилхолин в качестве нейромедиатора. **2.** Относящийся к реагенту, действующему как ацетилхолин
- Холинотропический** — противобойствующий эффекту ацетилхолина
- Холиномиметический** — оказывающий действие, сходное с эффектом ацетилхолина
- Холинореактивный** — реагирующий на ацетилхолин и родственные соединения
- Холинорецептивный** — относящийся к структурам эффекторных клеток (холинорецептор), взаимодействующих с ацетилхолином ⇔ холинорецепторный
- Хондрогенез несовершенный** — врожденная болезнь, характеризующаяся дефектами хондрогенеза и, как следствие, нарушениями развития костного скелета ⇔ гиперпластическая хондропластрофия ⇔ *Русакони* н.х.
- Хондродистрофия (р)** — патология энхондрального окостенения (особенно эпифизарных хрящей), приводящая к остановке роста костей в длину ⇔ хондродисплазия ⇔ аплазия диафизарная ⇔ ахондроплазия плода ⇔ х. врожденная ⇔ х. гиперпластическая ⇔ *Парро-Мари* болезнь; **кальцифицирующая х.** — врожденная болезнь, характеризующаяся карликовостью; развивается вследствие наличия у новорожденных обызвествлённых очагов некролиза хряща ⇔ *Корроди* болезнь ⇔ *Копради-Хонерманна* синдром.
- Хондронтинсульфат** — сильно сульфатированное соединение, состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилгалактозамина и D-глюкуроновой кислоты. Приблизительно 60 повторяющихся единиц ковалентно объединяются в молекулу с  $M_r$  около 30 кД. В большом количестве присутствует в хряще, кости, коже и роговице.
- Хондронектин** — гликопротеин хрящевого матрикса, обеспечивает прикрепление хондроцитов к коллагену типа II; молекула х. имеет несколько различных активных центров для связывания с молекулами коллагена типа II, протеогликанами и рецепторами х. в клеточной мембране хондроцитов; связывается с хондронинсульфатом и гепарином; по структуре и функции х. аналогичен фибронектину; х. имеет значение для развития и поддержания хряща, контролируя консистенцию хрящевого матрикса
- Хорда** Одной из ранних функций х. является индукция дифференцировки клеток ventральной части нервной трубки, в том числе мотонейронов ⇔ нотохорд.
- Хорея** — беспорядочные судорожные непроизвольные движения мышц конечностей и/или лицевых мышц
- наследственная х.** — наследственная болезнь (SC, ген хромосомы 4, кодирующий хантингтин), дегенерация нейронов полосатого тела, атрофия коры большого мозга; клинически — хореическое и атетоидное гиперкинезы, нарастающее слабоумие ⇔ дегенерация х. ⇔ *Хантингтона* х. ⇔ прогрессирующая хроническая х. ⇔ *Хантингтона* болезнь.
- Сиденгама (Сиденхэма) х.** — острое токсическое или инфекционное заболевание нервной системы, обычно связанное с острой ревматической лихорадкой, появляется в молодом возрасте и характеризуется непроизвольными беспорядочными отрывистыми движениями мышц лица, шеи и конечностей; они исчезают во время сна ⇔ х. малая ⇔ *Сиденхэма* болезнь.
- Хроматин** — генетический материал в ядре, образован дезоксирибонуклеопротеином; в фазе между митотическими делениями — гетерохроматин (хорошо различимые конденсированные глыбки) или как эухроматин — диспергированный, плохо или совсем не окрашивающийся материал.
- Хромогранин А.** Белок хранится вместе с катехоламинами в электронплотных гранулах хроматинных клеток и симпатических нейронов и секретируется вместе с катехоламинами. **ХА** — кислый гликопротеин, составляет половину белкового содержимого гранул.

- Целом** — полость между париетальным и висцеральным листками спланхнотомы *intraembryonic coelom*, внутризародышевый целом *extraembryonic coelom*, внезародышевый целом, экзоцилом, экзоцелимическая полость
- Церулоплазмин** —  $\alpha_2$ -гликопротеин, *голубой белок*, наряду с трансферрином является металлопротеином плазмы, связывает 90–95% меди плазмы, на одну молекулу  $\alpha_2$  приходится 6 или 7 атомов меди,  $\alpha_2$  обладает ферментативными свойствами, катализируя окисление  $Fe^{2+}$ -трансферрина в  $Fe^{3+}$ -трансферрин (поэтому  $\alpha_2$  называют феррооксидазой); количество  $\alpha_2$  и меди в плазме снижены при болезни накопления меди (болезни Уилсона-Коновалова) и при вялой коже (*cutis laxa*)  $\leftrightarrow$  феррооксидазы.
- Цикл**
- клеточный  $\alpha$**  состоит из митоза (M-фаза [от англ. mitosis, mitosis]) и интерфазы. В интерфазе последовательно различают фазы  $G_1$  (от англ. gap, промежуток), S (от англ. synthesis, синтез) и  $G_2$ .
- Циклины** — регуляторные СЕ р34-протеинкиназы, играют важную роль в регуляции клеточного цикла. Идентифицировано шесть классов  $\alpha$ : А, В, С, D, Е, F. Название этих белков отражает цикличность процессов сборки и разборки макромолекулярного комплекса в процессе каждого клеточного цикла.  $\alpha$  различаются экспрессией на определенных стадиях клеточного цикла и соответственно на различных стадиях регулируют деление клетки. К середине M-фазы концентрация  $\alpha$  в клетке резко уменьшается с последующим нарастанием синтеза на протяжении всего цикла.
- Cdk** (cyclin dependent protein kinase, циклинзависимые протеинкиназы) — комплекс циклинов с циклинзависимыми протеинкиназами играет центральную роль в клеточном цикле. Последовательная активация циклинзависимых протеинкиназ и последующее фосфорилирование ими критических субстратов контролируют клеточный цикл, переключая его с одной фазы на другую (с  $G_1$  на S или  $G_2$  на M). Белки, связывающиеся с этим комплексом и ингибирующие его каталитическую активность, блокируют клеточный цикл в ответ на антипролиферативные сигналы (TGF $\beta$ , факторы дифференцировки миелиных, миелиных и нервных клеток).
- Белок p27** связывается с циклином и Cdk и блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла. Определение p27 используют в диагностике рака молочной железы. Снижение уровня p27 является плохим прогностическим признаком.
- Цилиндр зародышевый** — удлиненная структура, сформированная быстро растущими клетками внутренней клеточной массы.
- Цирроз** — фиброзное и бугристое уплотнение какого-либо органа (в т.ч. печени); прогрессирующая болезнь печени, характеризующаяся диффузным повреждением клеток печеночной паренхимы с узелковой регенерацией, фиброзом и нарушением нормальной архитектоники,  $\alpha$  сопровождается недостаточностью функции печеночных клеток и изменением кровотока печени, что часто приводит к желтухе, портальной гипертензии и асциту.
- Цитовидин**, см. Видлин.
- Цитокератины** — белки промежуточных филаментов эпителиальных клеток; известно более 20  $\alpha$  с  $M_r$  от 48 до 68 кД; все многообразие  $\alpha$  подразделяют на два типа  $\alpha$  типа I (K10–K19) — небольшие (40–56,5 кД) полипептиды;  $\alpha$  типа II (K1–K9) — более крупные (53–68 кД) и более щелочные молекулы ( $pI = 5,5–7,5$ ). При образовании промежуточных филаментов объединяются по одному представителю обоих типов  $\alpha$ .
- Цитокины** (известно не менее 70) — межклеточные медиаторы, осуществляют через специфические рецепторы взаимодействия между клетками, вовлекаемыми в защитный (в т.ч. иммунный и воспалительный) ответ, регулируют дифференцировку, пролиферативную активность и экспрессию фенотипа клеток-мишеней. Образуют семейство, в которое входят факторы роста, ИЛ, факторы некроза опухолей, колониестимулирующие факторы, интерфероны,



факторы супрессии и другие. *Общий термин для всего класса* — цитокины, *устаревшие наименования подклассов*: лимфокины, монокины;

**малые индуцибельные ц** — медиаторы воспаления — состоят примерно из 70 аминокислотных остатков и содержат по 4 остатка цистеина, отнесены к хемокинам. Среди них: A1 (I-309); A3 (белок воспалительный макрофагов Ia, MIP1A, LD78-a); A3-подобный (LD78-β); A4 (белок воспалительный макрофагов Ib, AT744.1, LAG1); A5 (RANTES); A11 (Эотаксин); A19 (белок воспалительный макрофагов 3β, Exodus 3, MIP3B); A20 (белок воспалительный макрофагов 3α, Exodus 1, MIP3A; LARC.), A21 (Exodus-2); A25 (TECK), D1 (фракталнин, нейротактин).

**Цитостатки** блокируют митоз и внутриклеточный транспорт. Это их свойство широко используют для блокады пролиферации клеток (преимущественно в онкологии). Так, алкалоид колхицин связывается с СЕ тубулина и препятствует их присоединению к (+)-концу микротрубочки. Такие же эффекты имеют алкалоиды винбластин и винористин.

**Цитохалазины** — группа веществ, вырабатываемых плесневыми грибами, препятствующих делению и подвижности клеток за счёт блокирования полимеризации активных микрофиламентов.

**Шизофрения** — наиболее общая форма психоза в виде нарушений мыслительного процесса (например, бред и галлюцинации, снижение интереса к другим людям и внешнему миру, сосредоточение интереса только на самом себе); термин скорее относится к группе психических заболеваний, а не одному заболеванию.

**Шок анафилактический** — форма аллергической реакции немедленного типа, проявляющаяся тяжёлым, часто смертельным ш., характеризующаяся сокращением гладкой мускулатуры и расширением капилляров, опосредуется цитотропными (класса IgE) АТ ↔ генерализованная анафилаксия ↔ системная анафилаксия.

**Экзон** — кодирующая последовательность нуклеотидов, определяющая последовательность аминокислот в полипептиде.

**Экзоцелом** — полость, образующаяся путём слияния небольших полостей в мезодерме амниотических складок и содержащая аллантоис.

**Экзоцитоз** (гр. *exo*, из, *kytos*, клетка) — выделение веществ из клетки; подлежащий экзоцитозу материал находится в секреторных пузырьках (гранулах), их мембрана сливается с клеточной мембраной.

**Экспортин**, см. Кариофертин

**Экспрессия** — проявление, выражение

**Экстрамуральный** — расположенный вне стенки полового органа.

**Эктопия почки** — аномалия расположения органа, при этом почка чаще обнаруживается в области таза. Аномалия связана с нарушением миграции фетальной почки из таза в поясничную область. Сопровождается нарушением проходимости мочеточника и инфекциями мочевых путей.

**Элендия** — преломляющее свет и слабо окрашивающееся вещество, родственное кератину, содержится в клетках блестящего слоя эпидермиса кожи на ладонях и подошвах.

**Эмфизема. 1** Присутствие воздуха в интерстиции внутреннего органа. **2** Состояние лёгких, характеризующееся увеличением сверх нормальных размеров воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол, с деструктивными изменениями их стенок и уменьшением их количества.

**Эндосома** — *собирательное понятие*, относится либо к идентифицированным мембранным пузырькам цитоплазмы, либо к органеллам типа лизосом, синцитических пузырьков и т.д. Это понятие применяют также по отношению к онлаймвльным пузырькам после освобождения их от клятрина; в таких пузырьках лизид отщепляется от рецептора, а при включении в их состав гидролитических ферментов такие эндосомы становятся лизосомами.



**периферические (равные) э.** расположены по периферии клетки и содержат комплексы рецептора с лигандом. Они формируют компартмент неразделённых рецептора и лиганда (CURL — compartment of uncoupling of receptor and ligand). В мембране э. сохраняется работающая  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза плазмолеммы, создающая внутри э. кислую среду (рН 6,0), что способствует расщеплению комплекса лиганда с рецептором;

**перинуклеарные э.** (эндолизомеры) содержат лизосомные гидролазы и лизосомные мембранные белки, поступающие из комплекса *Гольджи*, имеют рН 5,5 и могут получать лиганд от периферических э. лизосом, при слиянии с которыми образуют мультивезикулярные тельца.

**Эндостатин** — фрагмент локализованной в базальной мембране молекулы коллагена типа XVIII — мощный ингибитор ангиогенеза и опухолевого роста, тормозит выживание и миграцию эндотелиальных клеток. Э. подавляет прорастание через базальную мембрану эндотелиальных и трансформированных клеток

**Эндотелин** — пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, мощный вазоконстриктор, вырабатываемый эндотелиальными клетками; семейство э. представлено тремя изоформами — э.-1, э.-2 и э.-3; все они имеют общий рецептор, но характеризуются разной аффинностью; только э.-1 синтезируется эндотелиальными клетками и является наиболее важным вазоконстриктором из семейства э.; участвует в аутокринной регуляции эндотелиальных клеток, индуцируя выработку NO и простагличина; стимулирует секрецию ангиотензина и альдостерона, подавляет секрецию ренина, в наибольшей мере способность синтезировать э.-1 проявляют эндотелиальные клетки вен, коронарных артерий и артерий мозга; э.-2 обладает более выраженной вазоконстрикторной активностью; дефекты гена рецептора эндотелина сопряжены с нарушением дифференцировки клеток нервного тубера, приводящим к болезни *Хиршпрунга* и нарушениям пигментации

**Эндцитоз** (гр. *endon*, внутри, *kytos*, клетка) — поступление в клетку веществ, частиц, бактерий и т.д.

**опосредуемый рецепторами э.** — разновидность эндоцитоза, ЛНП (переносчики холестерина в клетку), трансферрин и другие крупные молекулы связываются со своими рецепторами, встроенными в клеточную мембрану, накапливаются в окаймлённых ямках, поступают в клетку и транспортируются в ней в составе окаймлённых пузырьков, окружённых плотной оболочкой из клитрина.

**Энкефалины** — пептиды, обнаруженные в ЦНС; связываются со специфическими сайтами опиатных рецепторов, обладают обезболивающим действием; предполагается, что они являются эндогенными нейромедиаторами и анальгетиками, к которым не возникает привыкания.

**лейцин-энкефалин** (лейэнкефалин) Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu;

**метионин-энкефалин** (метэнкефалин) Tyr-Gly-Gly-Phe-Met,

**пролин-энкефалин** (проэнкефалин) Tyr-Gly-Gly-Phe-Pro.

**Эпигангин** (видоген) — сульфатированный гликопротеин (150 кД) — компонент всех базальных мембран, образует устойчивый комплекс с ламинином и соединяет его с коллагеном типа IV в *lamina densa*. В эмбриогенезе, а также при метастазировании злокачественных опухолей происходит перестройка и/или разрушение базальных мембран. Это обусловлено повреждающим действием протеаз эмбриональных или опухолевых клеток на N-терминальную глобулярную часть молекулы э. и, следовательно, нарушением связей э. с ламинином.

**Эпигеральный** (гр. *enteron*, кишка, внутренности) — относящийся к пищеварительному тракту.

**Эпигерокиназа** — энтеропептидаза, протеолитический фермент из группы эндопептидаз, гликопротеид, синтезируется в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, инициирует активацию трипсиногена.

**Эпифаллоцеле** — грыжа головного мозга, врождённое расхождение костей черепа, обычно с грыжевым выпячиванием вещества головного мозга.

- Эозины** — натриевые соли 2',4',5',7'-тетрабромфлюоресцина или 4',5'-дибром-2',7'-диантрофлюоресцина; также известны под названиями — **Э**, **э**, **YS**, **э. I** (голубоватый) соответственно, кислотные красители, используемые для приготовления гистологических препаратов и препаратов крови по *Романовскому*.
- Эозинофил** — зернистый лейкоцит, участвующий в аллергических, воспалительных и антипаразитарных реакциях. Э. активируются множеством факторов. Это цитокины, секретируемые различными клетками: факторы из Т-лимфоцитов (например, ИЛ2); факторы, происходящие из моноцитов и макрофагов; цитокины GM-CSF, G-CSF, ИЛ3, ИЛ5, факторы, происходящие из эндотелия, фактор активации тромбоцитов PAF, фактор некроза опухолей TNF, интерфероны, паразитарные факторы. Активированные э. перемещаются в ответ на химические сигналы, исходящие из эндотелия, от макрофагов, паразитов, повреждённых тканей. Особенно эффективны в качестве хемотактантов вещества, выделяемые базофилами и тучными клетками, — гистамин и фактор хемотаксиса э. ECF. Активированные э. продуцируют метаболиты арахидоновой кислоты (например, лейкотриен LTC<sub>4</sub>) и фактор активации тромбоцитов PAF. В зависимости от того, какие рецепторы э. стимулированы, активированная клетка выделяет преимущественно те или иные медиаторы. Например, активация рецепторов Fc-фрагмента IgG вызывает реакцию преимущественно катионного белка ECP; при активации рецепторов Fc-фрагмента IgE выделяется в основном пероксидаза э. ЕРО.
- Эотаксин** (цитокин малый индуцибельный А11) — СС-хемокин — мощный хемотактант для эозинофилов, экспрессирующих в большом количестве рецептор э. CCR3. Экспрессия мРНК э. выявлена во многих нормальных тканях, включая тонкую и толстую кишку, в меньшей степени — в сердце, селезёнке, печени, тимусе. В лёгком источником э. могут быть эпителий воздухоносных путей, альвеолярные макрофаги, ТМК, хондроциты.
- Эпидима** [гр. *ependyma*, верхняя одежда] — слой клеток, находящийся на границе с центральным каналом спинного и содержимым желудочков головного мозга.
- Эпибласт** — часть внутренней клеточной массы, оставшаяся после формирования гиндобласта, из э. через первичную полосу мигрируют клетки для экто- и мезодермы, оставшиеся клетки эпибласта образуют эктодерму.
- Эпигенез** — конденция, выдвинутая Вольфом в XVIII веке. В её основе лежит идея развития путём прогрессивного роста и дифференцировки.
- Эпигенетика** — представление, сформулированное Уоллунгином и объясняющее развитие как результат причастных взаимодействий между различными частями зародыша. Признаёт приоритет генетических факторов в развитии.
- Эпигенетический 1.** Относящийся к эпигенезу. **2.** Не имеющий генетической природы.
- Эпидермолиз** — состояние, при котором эпидермис слабо связан с дермой, легко слущивается или образует пузыри.
- Эпилепсия** — хроническое заболевание с пароксизмальными приступами дисфункции деятельности мозга, обусловленное избыточными нейрональными, функциональными и/или электрофизиологическими различиями различной степени нарушением сознания; приступы могут ограничиваться простыми или сложными нарушениями поведения или прогрессировать до генерализованных судорог.
- Эргокальциферол** — витамин D<sub>2</sub>, активированный эргостерол, витамин D растительного происхождения (образуется при облучении эргостерола ультрафиолетом) ⇔ кальциферол.
- Эритропоэз.** Эритроидные клетки — все ядросодержащие клетки эритроидного роста (кроме ушлетного предшественника), как нормальные (нормобластические), так и патологические (мегалобластические [мегалобластные] при пернициозной анемии), а также эритроциты. Термин «мегалобласт» также применяют для обозначения первой генерации эритроидных клеток (*т.о.*, термин относят как к нормальным, так и к патологическим эритроидным клеткам). *Нормобластический эритропоэз:* проэритробласт (проэритробласт) → базофильные и полихроматофильные нормобласты (эритробласты) → ортохромные (оксифильные) нормо-

бласти (эритробласты) → после выталкивания ядра молодые эритроциты (нормоциты) именуется *ретикулоцитами* (зернистость окрашивается бриллиантовым кризоловым синим) → эритроциты. *Мегалобластический эритропоэз* — промегалобласт → базофильный мегалобласт → полихроматофильный мегалобласт → ортохроматический (оксифильный) мегалобласт.

**Эритропоэтин** — белок (содержащий сialовую кислоту), усиливающий эритропоэз; стимулирует образование проэритробластов, освобождает ретикулоциты из костного мозга; секретируется почками, *возможно*, другими органами (печень), присутствует в плазме крови и моче; получен методами генной инженерии (например, *эпоэтин альфа* используют при анемиях, хронических заболеваниях почек (особенно при их трансплантации) для стимуляции эритропоэза).

**Эритроцитоз** — повышенное содержание эритроцитов. Может быть первичным (истинным, или полицитемия *rubra vera*) — то есть обусловленным повышенным образованием эритроцитов в костном мозге, и вторичным — возникающим как реакция на гипоксию. При ряде заболеваний крови изменяются размеры и форма эритроцитов. Причины — дефекты некоторых ферментов (например, аденониндезаминазы и 4-гидроксибензилсульфатгидроксилазы) или элементов примембранного цитоскелета в эритроците. « Эритроцитозия » полицитемия.

**Эритроциты патологические.** *drepanoцит* — серповидный (серповидно-клеточный) э., *макроцит* — крупные э. [ $>8 \mu\text{m}$ ] (наследуемая гемолитическая несфероцитарная анемия); *макроэллиптоцит* — овальный или эллиптической формы э., встречаются у одного из 2000 обследуемых при наследственном эллиптоцитозе и в меньшем количестве при талассемии и железодефицитной анемии; *менискоцит* — серповидный (серповидно-клеточный) э., *микрофероцит* — малый диаметр, большая толщина, гомогенное окрашивание без центрального просветления (наследственный сфероцитоз, гемолитические анемии); *микроцит* — мелкие э. диаметром менее 7 мкм (железодефицитные анемии); *мишеневидный э.* — небольшое содержание Hb, центральное расположение Hb, бледная окраска, плоская форма (талассемии); *овалоцит* — эллипсоидная форма (овалоцитарная гемолитическая анемия, наследственные эллиптоцитозы); *серповидный э.* (drepanoцит, менискоцит, серповидно-клеточный э.) — э. формы серпа (серповидно-клеточная анемия, анемии с экспрессией HbS и HbF). *стomatоцитоз* — центрально расположенное просветление в виде стомы, щели (наследственный сфероцитоз, Hb-ноль синдром); *фероцит* — форма близка к шарообразной (микрофероцит); *шизоцит* — выраженная фрагментация, фрагменты э. (гемолитические анемии); *шпороклеточный э.* — многочисленные мелкие острия (тяжелый цирроз печени, гемолитические анемии); *эллиптоцит* — см. овалоцит, см. также эритроцитарный индекс.

## Ядро

**грудное я.** — тяж, расположенный в боковом столбе серого вещества спинного мозга, простирающийся от первого грудного до второго поясничного сегмента; даёт волокна заднему спинно-мозжечковому пути своей стороны « грудной столб » *n. thoracicus* « Кларка я.

**Дейтса я.** см. преддверное латеральное я.

**преддверное латеральное я.** — ядро, расположенное в латеральной части преддверного поля ромбовидной ямки и содержащее нейроны, на которых заканчиваются волокна преддверной части улитково-преддверного нерва « Дейтса я.;

**преддверное медиальное я.** — ядро, расположенное в медиальной части преддверного поля ромбовидной ямки и содержащее нейроны, на которых заканчиваются волокна преддверной части улитково-преддверного нерва « Швальбе я.;

**студенистое я.** — фибрино-хрящевая центральная часть межпозвоночного диска « *nucleus pulposus*;

**Швальбе я.** см. преддверное медиальное я.

**Ямки окаймлённые** — вычлнения плазматической мембраны, окружённые клатрином; участвуют в поглощении конкретных макромолекул путём опосредуемого рецепторами эндоцитоза.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1 Веги клеточной биологии

P. Nurse The Incredible Life and Times of Biological Cells *Science*, 2000, 289, 5485 (с дополнениями)

---

**1609**

Ханс Липперш и Захарияс Янсен независимо изобретают микроскоп.

**1665**

Роберт Хук издает «*Micrographia*», где даёт первое описание клетки из среза пробки.

**1675**

Марчелло Мальпиги издает «*Anatomia Plantarum*», первую фундаментальную работу по морфологии, основанную на микроскопическом наблюдении.

**1676**

Антон Левенгук наблюдает в водной пене крошечные организмы, которые он называет «*анималькулями*».

**1682**

Неземля Гру публикует «*Анатомию Растений*», в которой показывает, что растительные ткани построены из небольших ячеек, или клеток.

**Конец XVII века**

Левенгук, Мальпиги и Ян Сваммердам дают первые описания клеток крови.

**1766**

Абрахам Трамбле приводит картину деления клетки.

**1804**

Мари-Франсуа Биша в труде «*Общая анатомия*» высказывает мысль о единстве морфологического состава животных организмов, закладывает основы учения о тканях, приводит первую классификацию тканей — подлинных носителей жизни организма.

**1805**

Лоренц Окен формулирует представление о том, что все растительные и животные органы состоят из элементарных единиц — клеток.

**1812**

Джонс Берцелиус вводит термин «катализ» для описания химических реакций.

**1828**

Фридрих Уоллер синтезирует в пробирке мочевину, опровергая представление о необходимости «живого начала» для создания молекул живых организмов.

1830

Ян Пуркинэ и Габриэль Валенти́ни отмечают, что животные ткани, как и растительные, состоят из клеток.

1831

Роберт Броун идентифицирует в растительной клетке структуру, названную «ядром».

1832

Черльз Каньяр-Латур показывает, что в живых организмах протекают ферментативные реакции.

1839

Теодор Шванн и Маттас Шлейден формулируют клеточную теорию.

1856

Луи Пастер сообщает, что ферментацию вызывают микроорганизмы.

1858

Рудольф Вирхов публикует «Клеточную патологию», в которой формулирует принцип «*Omnis cellula e cellula*», всякая клетка от клетки».

1859

Черльз Дарвин публикует «Происхождение видов» — эпохальный труд по эволюции путём естественного отбора.

Начало 60-х

Грегор Мендель формулирует законы наследственности.

1861

Рудольф Кёлликер и другие начинают интерпретировать эмбриологию в терминах клеточной теории.

1882

Вальтер Флеминг и Эдуард Страсбургер описывают удлинение хромосомных нитей в начале митоза.

1892

Август Вейсманн предполагает, что хромосомы — основа наследственности.

1897

Эдуард и Ханс Бюхнер показывают, что дрожжевой экстракт, содержащий каталитическое вещество зимазу, поддерживает ферментативные реакции. Представление о белковых катализаторах, или ферментах, поддерживающих химию жизни, явилось краеугольным камнем биохимии.

1912

Жак Лёб публикует эссе «Механистическая концепция жизни», в котором обосновывает представление о клетках как химических машинах.

1920-е

Александр Александрович Максимов формулирует концепцию о стволовой клетке и создает унитарную теорию цветкования.

1925

Эдмунд Уилсон записывает: «Ключ к любой биологической проблеме находится в клетке».

1935

Ханс Шпеманн устанавливает значение организатора и индуцирующих влияний для эмбрионального развития.

1939

Владимир Александрович Энгельгардт и Милица Николаевна Любимова открывают АТФазную активность миозина.

1945

Первые электрограммы интактных клеток (Кэйт Портер, Альберт Клод и Эрнст Фуллам) опубликованы в *The Journal of Experimental Medicine*

**1950-е**

Открытие S-фазы (синтез ДНК) клеточного цикла, определяющей подразделение его на фазы, известные как G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, и M.

**1953**

Фрэнсис Крик и Джеймс Уотсон публикуют статью о структуре ДНК.

**1956**

Артур Корнберг характеризует ДНК-полимеразу.

**1960-е**

Жак Моно и Франсуа Жакоб формулируют концепцию оперона. Роберт Холл, Хар Гобина Корана и Маршалл Ниренберг получают сведения по интерпретации генетического кода и его значению для синтеза белка.

**1970**

Питер Дьюсберг и Питер Фогт открывают первый онкоген, названный *src*. Впоследствии этот ген обнаруживается во многих раковых опухолях человека.

**1971**

Альберт Кнудсен предлагает концепцию опухолевых супрессоров.

**1971**

Йошио Масуи идентифицирует в овоцитах цитостатический фактор, способствующий наступлению M-фазы.

**1972**

Эндрю Уэли и коллеги впервые применяют термин «апоптоз» для обозначения гибели клеток, наблюдаемой в ходе развития и при болезнях.

**1970-е**

Дж. Мишель Бишоп и Харольд Вармус устанавливает связь между клеточными онкогенами и раком. Арнольд Левин, Лайонел Кроуфорд и Дэвид Лейн открывают ген *p53*, наиболее часто мутирующий при раке у человека.

**1970-е и 1980-е**

Джордж Келлер и Цезар Мильштейн обосновывают принцип и разрабатывают метод получения моноклональных АТ. Ли Хатвел получает мутанты клеточного цикла, Пол Нэс открывает циклин-зависимую киназу *cdc2*, контролирующую деление клеток.

**1983**

Тим Хант открывает циклины.

**1984**

Марк Киришер и Том Метчисон описывают динамическую нестабильность микротрубочек.

**1986**

Боб Хорвиг предполагает существование запрограммированной гибели клеток в ходе развития.

**1990-е**

Альфред Джилман и Мартин Родбел открывают G-белки и устанавливают их значение для передачи сигналов в клетке. Начало исследований механизмов инициации репликации ДНК.

**2000**

В июне объявлено о почти полной расшифровке генома человека.

## Приложение 2

### CD-маркёры

- CD1** экспрессируют кортикальные тимоциты, клетки *Лангерханса*. В-лимфоциты плода, клетки Т-лимфобластной лимфомы, имеется высокая гомология последовательности аминокислот α-цепей CD1 с белками MHC I.
- CD2** — Ag дифференцировки Т-лимфоцитов (взаимодействие Т-клеток с антигенпредставляющими клетками), экспрессируют Т-лимфоциты, 95% тимоцитов, зрелые Т-клетки (80% всех циркулирующих лимфоцитов), субпопуляция NK.
- CD3** — Ag, связанный с рецептором Т-лимфоцитов, экспрессируют 25% тимоцитов (медуллярные), зрелые Т-клетки периферической крови (70% всех лимфоцитов); молекула ассоциирована с рецептором Т-клеток, содержит 5 CE (CD3-γ, CD3-δ, CD3-ε, CD3-ξ, CD3-ζ).
- CD4** экспрессируют тимоциты, Т-хелперы/индукторы (40% всех лимфоцитов периферической крови), моноциты/макрофаги, корецептор в MHC II-рестригированном распознавании Ag.
- CD5** — Т-лимфоциты, В-лимфоциты, тимоциты, зрелые Т-клетки периферической крови (65% всех лимфоцитов), 3% В-клеток периферической крови здоровых доноров.
- CD7** (рецептор IgM Fc<sub>γ</sub>R, самый ранний маркёр Т-клеточной линии дифференцировки) — 100% тимоцитов, 85% зрелых Т-клеток (67% всех лимфоцитов периферической крови); клетки острого лимфолейкоза.
- CD8** (β1-интегрин) — 80% тимоцитов, цитотоксические, супрессорные Т-лимфоциты (30% всех лимфоцитов периферической крови), субпопуляция NK, обеспечивает узнавание по MHC I.
- CD10** (CALLA, нейтральная эстераза) — пре-В-клетка, гранулоциты, лимфобласты при остром лимфолейкозе, бластном кризе хронического лимфолейкоза, почечный эпителий, фибробласты.
- CD11c** — α-цепь интегрина, рецептор компонента C3b; экспрессируют гранулоциты, моноциты, NK-клетки, клетки волосатоклеточного лейкоза, слабо экспрессирован на субпопуляциях Т- и В-клеток.
- CD13** (аминоэстераза-N) — моноциты, гранулоциты, субпопуляция макрофагов.
- CD14** (одноцепочечный мембранный гликопротеин) — 75–90% моноцитов, гранулоциты (преимущественно активированные); дендритные ретикулярные клетки, субпопуляция тканевых макрофагов.
- CD16** (низкоаффинный рецептор IgG Fc<sub>γ</sub>RIII) — NK-клетки, гранулоциты и макрофаги.
- CD18** (CD11b, α-цепь интегрина, рецептор C3bi компонента комплемента) — 100% гранулоцитов, 71% моноцитов, NK-клетки, ретикулярные дендриты).
- CD19** — дендритные клетки фолликулов, В-клетки всех этапов дифференцировки; 8–20% лимфоцитов периферической крови экспрессирует CD19; отсутствует на плазматических клетках, опосредует активацию и пролиферацию В-лимфоцитов.
- CD20** (трансмембранный ионный канал) — В-клетки со второго по пятый этапы дифференцировки (пре-В-лимфоцит–В-лимфобласт), поддерживает пролиферацию В-лимфоцитов и тормозит их дифференцировку; не экспрессирован на плазматических клетках.
- CD21** (рецептор компонента C3d и вируса *Эпштейна–Барр*) — В-клетки с третьей стадией созревания до ранних этапов конечной дифференцировки и плазматическую клетку (7,6% лимфоцитов периферической крови); дендритные ретикулярные клетки; молекула отсутствует на активированных нормальных или опухолевых В-клетках.
- CD22** обеспечивает адгезию В-лимфоцитов с клетками других типов, цитоплазматическая экспрессия на про-В и пре-В стадиях, мембранная экспрессия зрелыми В-клетками (7% лимфоцитов периферической крови), исчезает незадолго до конечной дифференцировки в плазматическую клетку.

- CD23** (низкоаффинный рецептор IgE FcεR11) — появляющиеся (слабая экспрессия) и пролиферирующие (выраженная экспрессия) зрелые В-клетки, слабая экспрессия на моноцитах, эозинофилах и линиях Т-клеток.
- CD24** — гликозиллированная молекула адгезии, связанная с гликозилфосфатидилинозитолом, экспрессируется кроветворными клетками, нейронами и клетками глиобластомы человека.
- CD25** (α-цепь рецептора IL2) — активированные Т-клетки, NK-клетки; в меньшей степени активированные В-клетки и моноциты.
- CD27** — Ag, принадлежащий семейству рецепторов фактора некроза опухоли.
- CD28** — 20% тимоцитов, 50% периферических Т-клеток (предшественники Т-цитотоксических лимфоцитов имеют CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> фенотип), активированные В-клетки.
- CD30** — Ag, принадлежащий семейству рецепторов фактора некроза опухоли.
- CD31** — Ag на поверхности лимфоцитов и нейтрофилов.
- CD33** (одноцепочечный трансмембранный гликопротеин) — родоначальные клетки эритроидного и миелоидного рядов, миелобласты, промиелоциты, миелоциты (в костном мозге 30% CD33<sup>+</sup>-клеток в норме), моноциты, клетки миелолейкозов, слабая экспрессия на некоторых гранулоцитах.
- CD34** — маркер раннего предшественника, общего для лимфоидных и миелоидных клеток.
- CD36** — гликопротеин тромбоцитов GP-IV — рецептор тромбоспондина.
- CD38** — плазматические клетки (в цитоплазме), пре-В-клетки, В-лимфобласты (клеточная мембрана), 70% тимоцитов, 15% периферических Т-клеток.
- CD39** — Ag свободной поверхности эндотелиальных клеток.
- CD40** — В-лимфоциты, трансформированные В-клетки, пре-В-лимфоциты, дендритные клетки; посредством CD40 активируется ядерный фактор NFκB. Молекула участвует в эффективном предъявлении Ag Т-лимфоцитам Ag-представляющими клетками. Мутации CD40L приводят в В-лимфоцитах к переключению синтеза с одного класса Ig на другой, аномальному их уровню и неспособности клеток отвечать на некоторые бактериальные инфекции. При лимфоме в ответ на введение АТ против CD40 развивается независимый от Т-хелперов быстрый ответ цитотоксических Т-лимфоцитов, сопровождающийся десятикратным нарастанием количества CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. В области атеросклеротического повреждения сосудов выявлена экспрессия сигнальных молекул CD40/CD40L в эндотелиальных клетках, макрофагах, ГМК и Т-лимфоцитах. Блокирование взаимодействий клеток через CD40 сдерживает начало и ранние стадии образования атеросклеротической бляшки.
- CD41** — маркер мегакарицитов и тромбоцитов (гликопротеин GP-IIb).
- CD43** — маркер подсосом макрофагов.
- CD44** — слизистая оболочка ЖКТ и ряда других трубчатых органов содержит скопления лимфоцитов. Вены в этих областях, а также в лимфатических узлах имеют высокий эндотелий, экспрессирующий на своей поверхности т.н. сосудистый адрессин, узнаваемый молекулой CD44 циркулирующих в крови лимфоцитов. В результате лимфоциты фиксируются в этих областях (хоминг).
- CD45** — T200 гликопротеин, или интегральная мембранная протеин-тирозин фосфатаза. Известен также как Ag, общий для лейкоцитов LCA. Экспрессируется всеми клетками-участницами гемопоэза, за исключением эритроцитов и их непосредственных предшественников. Изоформу CD45 — трансмембранный гликопротеин CD45RA — экспрессируют все В-клетки, NK-клетки, 10% моноцитов, субпопуляции Т-клеток (непримированные CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты).
- CD47** — связанный с интегралом полипептид поверхности эритроцита.
- CD48** — гликопротеин лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток.
- CD53** — моноциты, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки.



- CD56** (изоформа молекулы адгезии N-CAM) — NK-клетки, субпопуляция периферических Т-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), 14% лимфоцитов периферической крови экспрессирует CD56.
- CD58** — гликопротеин лимфоцитов, лиганд CD2.
- CD59** — регуляторный гликопротеин комплемента (протектин), экспрессируется всеми лейкоцитами периферической крови, эритроцитами (подавляет образование цитолитического мембранного комплекса атаки, предотвращает лизис эритроцитов и лейкоцитов гомологичным комплементом, но не вызываемое перфоринном уничтожение клеток), *шванновскими* клетками (демиелинизация и дегенерация аксонов при экспериментальном аллергическом неврите сопровождается усилением экспрессии CD59 в *шванновских* клетках, что связывают с их защитой от действия мембранного комплекса).
- CD62** — селектины.
- CD69** — Т-лимфоциты, NK-клетки, тромбоциты.
- CD71** (рецептор трансферрина) — активированные Т- и В-клетки, моноциты.
- CD72** — В-клетки всех этапов дифференцировки, отсутствует на плазматических клетках.
- CD74** — полипептид, кодируемый генами MHC II.
- CD95** — рецептор из семейства фактора некроза опухоли (TNF), также называемый Fas или Apo-1, опосредует сигнал к апоптозу. Взаимодействие Fas и FasL (лиганд CD95) имеет решающее значение для поддержания гомеостаза иммунной системы, в т.ч. для иммунопривилегированных органов (глаз, яичко) и для патогенеза аутоиммунных болезней; в частности, разрушение гепатоцитов при гепатитах происходит именно при взаимодействии CD95 и CD95L.
- CD100** — семафорин лейкоцитов.
- CD117** — маркер дифференцировки В-лимфоцитов.
- CD120** — рецептор из семейства фактора некроза опухоли (TNF), также называемый p55.
- CD154** — неидентифицированный Ag, принимающий участие в реакции отторжения трансплантата.



## Приложение 4

### Авторский справочник

Составлен с дополнениями по: «Англо-русский медицинский энциклопедический словарь» (Stedman's Medical Dictionary), М.: ГЭОТАР, 1995; «Merriam Webster's Medical Desk Dictionary», Springfield: Merriam-Webster Inc., 1995; <http://www.Britannica.com>

- Аддисон** Томас (Addison T.), английский врач (1793–1860); его называют отцом эндокринологии. В 1855 г. опубликовал монографию, содержащую, в частности, классические описания злокачественной анемии и хронической надпочечниковой недостаточности; вскоре французский врач Арман Труссо предложил называть их *аддисоновой анемией* и болезнью *Аддисона*.
- Алибэр** (Alibert J.L.), французский врач (1768–1837). Описал аномально развития кожи, проявляющуюся в атрофии, пастозности, лёгкой оттяжимости, образовании больших дробных складок.
- Альцхаймер** Алоис (Alzheimer A.), немецкий врач-невролог (1864–1915). Опубликовал массу статей (алкогольный психоз, шизофрения, эпилепсия, сифилис мозга, хорея Хантингтона, артеросклеротическая атрофия мозга [1894], пресенильный психоз [1907, немецкий психиатр Эмиль Крейлин позднее назвал эту болезнь именем Альцхаймера]); в 1904–1908 гг. в соавторстве с Францем Нисселем выпустил шеститомную энциклопедию «Гистология и гистопатология коры мозга».
- Ауэрбах** Леопольд (Auerbach L.), немецкий анатом (1828–1897). Научные исследования посвящены морфологии периферической нервной системы. В 1862 г. впервые описал верные межмышечные сплетения в кишечной стенке.
- Барр** Ивонн (Barr Y.M.), канадский вирусолог (р. 1932). Вместе с Майклом Эпштейном в 1964 г. выделил герпесвирус, в настоящее время называемый *Эпштейн–Барр вирус* (Epstein-Barr virus — EBV); причинный фактор развития лимфомы *Беркетта* и ряда других злокачественных опухолей человека.
- Барр** Мюррей (Barr Murray), канадский анатом (р. 1908); в 1949 г. обнаружил в ядрах нейронов скопление хроматина — темные *Барра*, служащее признаком принадлежности исследуемых клеток *генетически* женской особи.
- Баррэ** Жан (Barré J.A.), французский невропатолог (1880–1967). Занимался исследованиями патологии мозга и её проявлениями. Ему принадлежит описание спазмов, наблюдаемых при сдавлении спинного мозга (*Барре* болезнью синдром). Изучил и описал характер изменений позы тела и движения различных его частей при поражении одного полушария головного мозга (*Барре* дистармонический синдром). Совместно с Жоржем Гийеном (1876–1961) описал полирадикулоневрит (синдром *Гийена–Барре*).
- Бартолин** Каспар-младший (Bartolin Caspar junior), датский учёный-энциклопедист, анатом, физик, философ (1655–1738). Известен работами в области описательной анатомии, в 1677 г. впервые описал большие железы преддверия влагалища, в 1685 г. — подъязычную слюнную железу.
- Барттер** Фридрих Кросби (Bartter F.C.), американский врач-эндокринолог (1914–1983). Изучил и охарактеризовал одну из форм гиперальдостеронизма, сопровождаемого гипернатриемией, юкстагломерулярного комплекса и обусловленного нарушением реабсорбции ионов в почке (синдром *Барттера*).
- Беккер** Петер Эмиль (Becker P.E.), немецкий генетик (р. 1908). Описал одну из форм миопатии, по своим проявлениям сходной с псевдогипертрофической миопатией (Дюшенна), но характеризующейся более доброкачественным течением; болеют только лица мужского пола.
- Бергманн** Готтлиб (Bergmann G.H.), немецкий невролог и анатом (1781–1861). Занимался изучением нервной ткани; описал в мозжечке отростчатые клетки, окружающие клетки *Пуркине* в ганглионарном слое коры (*бергманновская глия*).

- Бец** Владимир Александрович, отечественный гистолог (1834–1894). В 1874 г. открыл и описал гигантские пирамидные нейроны в двигательной коре больших полушарий головного мозга.
- Биша** Мари Франсуа Ксавье (Bichat M.F.X.), французский анатом и врач (1771–1802). Основоположник учения о тканях. По Биша, организмы состоят из тканей, которых он насчитал 21 тип. Создатель общей анатомии нервной системы, физиологического направления в медицине. Ввёл термин «ткань», «вегетативная нервная система».
- Боталло** Леонардо (Botallo L.), итальянский хирург и анатом, француз по происхождению (1530–1600). Ученик Габриелло Фаллоппи, работал в Париже (лейб-медик Карла IX) и Павии в 1564 г. дал описание артериального протока (несколько раньше этот проток был описан Джулио Аранци).
- Ббумен** сэр Уильям (Bowman Sir William), английский офтальмолог, анатом и физиолог (1816–1892). В 1840 г. впервые детально охарактеризовал морфологию поперечнополосатой мышцы, в 1847 г. описал переднюю пограничную мембрану глаза, внёс вклад в исследование почек и процесс фильтрации, в 1842 г. опубликовал описание капсулы почечного тельца.
- Бруннер** Йохан (Brunner J.C.), швейцарский анатом (1653–1727). Известен работами по поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке, в 1672 г. открыл железы двенадцатиперстной кишки.
- Бурдах** Карл (Burdach K.F.), немецкий анатом и физиолог (1776–1847). Совместно с М. Ратке и К.М. Бэрром основал анатомический институт и музей в Кёнигсберге. Изучал историю и философию естествознания и медицины, анатомию головного мозга. Именем Бурдаха назван клиновидный пучок в составе заднего канатика спинного мозга.
- Бюнгнер** Отто (Buegner O.), немецкий хирург и морфолог (1858–1905). Изучал периферическую нервную ткань; дал описание картины регенерации периферических нервов; его именем названы появившиеся в ходе регенерации цитоплазматические включения *цитоювских* клеток (*бюнгнеровские ленты*).
- Вальдейер-Гартц** Вильгельм, фон (Waldeyer [Waldeyer-Hartz] W., von), немецкий анатом и патолог (1836–1921). Основатель Германского анатомического общества (1886 г.). Ввёл в гистологию термины «хромосома», «нейрон», «плазматическая клетка», «пузыль», «моторная концевая пластинка» и т.д. Его именем назван ряд анатомических образований: «дорожка *Вальдейера*» в желудке, лимфопитательное кольцо *Вальдейера-Пирогова* в толще и др.
- Вароли** Констанцо (Varolio [Varofius] C.), итальянский анатом (1543–1575). С 1573 г. — профессор анатомии в Риме и лейб-медик папы Григория XIII. Занимаясь исследованиями морфологии мозга и черепных нервов.
- Вартон** (Уортон, Wharton Th.), английский анатом (1614–1673). Ему принадлежит описание поднижечелюстного протока (*ductus submandibularis*).
- Вегенер** Ф. (Wegener F.), немецкий патолог (р. в 1907 г.). Дал характеристику одной из форм узелкового периаортита, характеризующегося злокачественным течением (*гранулематоз *Вегенера**).
- Вестфаль** Карл Фридрих Отто (Westphal K.F.O.), немецкий психиатр и невропатолог (1833–1890). Большинство научных работ посвящено изучению анатомии ЦНС и её изменениям при психических заболеваниях. В 1871 г. привёл первое описание агорафобии, в 1877 — нарколепсии.
- Виллебранд** Ерик Адольф, фон (Willebrand E.A., von), финский врач (1870–1949). В 1926 г. опубликовал описание наследственного заболевания крови, характеризующегося недостаточностью факторов свёртывания и кровотечениями (болезнь *фон Виллебранда*).
- Вильмс** Макс (Wilms M.), немецкий хирург (1867–1918). Разработал ряд операций. В 1899 г. описал злокачественную опухоль почки (*опухоль *Вильмса**).
- Вирзаун** Йоганн (Virszung J.G.), немецкий анатом и ботаник (1600–1643). В 1642 г. опубликовал описание открытого им выводного протока поджелудочной железы.
- Вирхов** Рудольф (Virchow R.), немецкий врач и патолог (1821–1902). Основатель современной патологической анатомии, внёс неоценимый вклад в развитие клеточной теории.
- Вольф** Каспар (Wolff K.F.), анатом, физиолог и эмбриолог (1733–1794). Родился и учился в Германии, работал в России. Опубликовал многочисленные труды по сравнительной анатомии и тератологии, один из основоположников научной эмбриологии. Выдвинул концепцию энгенеза.

- Гаймор** (Хаймор) Натаниел (Pughtone N.), английский врач и анатом (1613–1685). Изучал анатомическую анатомию человека, в 1651 г. опубликовал капитальный труд «Анатомическое исследование человеческого тела», имевший большое значение для развития анатомии как науки.
- Гельвег** Ханс (Helweg H.K.S.), датский психиатр (1847–1901). Его именем назван оливо-спинномозговой путь (пучок трёхгранный *Gelwega, tractus olivospinalis*).
- Гийен** Жорж Шарль (Guillain G.C.), французский невропатолог (1876–1961). В 1916 г. вместе с Ж. Барре описал острый периферический полирадикулоневрит.
- Гимза** Густав (Giemsa G.), немецкий химик и фармацевт (1867–1948). В 1902 г. предложил метод окрашивания для выявления плазмодиев малярии, в 1905 г. — спирохет, в 1909 г. — метод фиксации тканей смесью хлорида ртути и этанола.
- Хиршпрунг** Харолд, также Хиршпрунг Харалд (Hirschsprung H.), датский педиатр (1830–1916). Дал подробное описание симптомов врожденной патологии толстой кишки, проявляющейся в её атонии и гипертрофии стенки (болезнь *Хиршпрунга*) и возникающей вследствие нарушения нормальной иннервации дистального отдела кишки.
- Гис** Вильгельм, мл. (His W., Jr), немецкий врач (1863–1934). Один из пионеров кардиологии; изучал проводящую систему сердца, в 1893 г. привёл описание атриоventрикулярного пучка (пучок *Гиса*).
- Гилссон** Френсис (Gilsson F.), английский врач и анатом (1597–1677). Один из основателей Королевского общества хирургов. Занимался изучением сердечно-сосудистой системы, строения внутренних органов. Описал строение и кровоснабжение печени («Анатомия печени», 1654 г.).
- Глицциани** (Глицциани) Эдвард (Glanzmann E.), швейцарский педиатр (1887–1959). Описал наследственное заболевание из группы геморрагических диатезов, обусловленное дисфункцией тромбоцитов (тромбастения *Глицциани*); совместно с Паулем Риннером также изучил и описал наследственный прогрессирующий лимфоцитоз у грудных детей.
- Гольджи** Камилло (Golgi C.), итальянский гистолог (1843–1926). Разработал метод окрашивания тканей, основанный на импрегнации соединениями металлов. Метод был развит Рамон-и-Кахалем и его учениками, что позволило описать строение практически всех отделов нервной системы. За разработку этого метода Гольджи в 1906 г. был удостоен Нобелевской премии по медицине вместе с Сантьяго Рамон-и-Кахалем.
- Гормаггиз** Норберт (Gormaghtigh N.), бельгийский врач (1890–1960). Его именем названы впервые им описанные клетки почечного тельца (юкставазальные клетки *Гормаггиза*).
- Грааф** Ренье, де (Graaf R. de), голландский врач и анатом (1641–1673). В 1672 г. опубликовал «Новый трактат о женских органах, служащих деторождению», где представил описание структуры (ошибочно принятой им за яйцо), известной как *граафов* пузырь — зрелый фолликул в яичнике. Ввёл термин «ovarium».
- Грейвс** Роберт Джекс (Graves R.J.), британский врач (1796–1853). В 1835 г. детально описал клинику гипертиреозидизма (названа болезнью *Грейвса*).
- Гудпасчер** Эрнст Уильям (Goodpasture E.W.), американский патолог (1886–1960). Известен своими работами в области вирусологии; развил и внедрил в практику метод культивирования вирусов на аллантоисе куриного эмбриона, что позволило длительно сохранять чистые вирусные культуры и изучать их. Описал комплекс симптомов гломерулонефрита в сочетании с лёгочным гемосидерозом (синдром *Гудпасчера*).
- Данло** Анри (Danlos H.A.), французский врач (1844–1912). Описал синдром наследственной мезенхимальной дисплазии с провисаниями в коже и опорно-двигательном аппарате (синдром *Эверса-Данло-Русакова*).
- Дейтерс** Отто (Deiters O.), немецкий анатом и гистолог (1834–1883). Занимался изучением строения головного мозга, органа слуха и равновесия. Ему принадлежит описание наружных фаллоговых клеток в спиральном органе и преддверного латерального ядра мозга. Впервые ввёл термин «ретикулярная формация».

- Денди** Уолтер Эдвард (Dandy W.E.), американский нейрохирург (1886–1946). Совместно с Артуром Уокером описал врожденную аномалию мозга в области четвертого желудочка с расстройствами циркуляции спинномозговой жидкости (болезнь *Денди-Уокера*).
- Дессемэ** Жан (Descemet J.), французский врач (1732–1810). В 1759 г. дал первое подробное описание задней пограничной мембраны в роговице глаза.
- Джануцци** (Gianuzzi), итальянский анатом (1839–1876). При изучении слюнных желез описал секреторные серозиты, имеющие на срезе полулунную форму и расположенные между мукоцитами концевой отдела серозно-слизистой слюнной железы.
- Диссе** Йозеф (Disse J.), немецкий анатом (1852–1912). Изучив строение печени, впервые описал пространства между гепатоцитами и эндотелием синусоидных капилляров долики печени (пространство *Диссе*).
- Догель** Александр Станиславович (1852–1922), отечественный гистолог, один из основоположников нейрогистологии. Основные научные работы посвящены гистологии нервной системы и органам чувства. Впервые описал концевые нервные аппараты почти во всех тканях, положив начало изучению связей автономной нервной системы.
- Дюшэин** Гийом (Duchenne G.-B.-A.), французский невропатолог (1806–1875). Основатель электрогалики, изобрел прибор для электростимуляции нервов и мышц. Также известен классическими описаниями ряда патологий, в том числе мышечной атрофии или паралича.
- Евстахий** Бартоломео (Eustachii [латинское Eustachio, Eustachius] B.), анатом эпохи Возрождения (1510–1574). Ему принадлежат описания заднего нижней носовой вены (*евстахийев клапан*) и слуховой (*евстахийев*) трубы. Другие работы Евстахия посвящены анатомии органов слуха, зубов, нервов и век.
- Жоли** Жюстен (Jolly J.M.J.), французский гистолог-гематолог (1870–1953). Независимо от Хауэлла в серии статей 1905–1907 гг. привел описание найденных им в циркулирующих эритроцитах сферических как овоидных гранул; часто и в большом количестве эритроциты, содержащие тела *Хауэлла-Жоли*, появляются после спленэктомии.
- Золлингер** Роберт Милтон (Zollinger R.M.), американский хирург (р. 1903). Совместно с Эдвином Эллисоном впервые описал комплекс симптомов пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки и adenoma островков *Лангерганса* поджелудочной железы, развивающейся из  $\alpha$ -клеток (синдром *Золлингера-Эллисона*).
- Ито** (Ито Т.), японский врач XX века. Его именем названы отростчатые жирокаплевидные клетки печени (*липоциты*).
- Иценко** Николай Михайлович, отечественный невропатолог (1889–1954). В 1925 г. привел описание симптомокомплекса (болезнь *Иценко-Друшинга*) при поражении гипоталамуса.
- Картагенер** Макс (Kartagener M.), швейцарский врач (р. 1897). В 1933 г. описал наследуемый комплекс признаков, известный как триада (комплекс, синдром) *Картагенера*. Опубликовал также ряд статей, посвященных болезням легких и гемоциркуляции.
- Келликер** Рудольф Альберт, фон (Kölliker R.A. von), немецкий анатом и гистолог, работавший в Швейцарии (1817–1905). Основоположник современной гистологии, автор капитального руководства по гистологии (1852 г.) и современной классификации тканей.
- Киф**, сэръ Артур (Keith Sir Arthur), шотландский антрополог и анатом (1866–1955). Занимался изучением проводящей системы сердца; открыл и описал центр автоматии сердца (главный водитель ритма), называемый также узлом *Кифа-Флека*.
- Клара** Макс (Clara M.), австрийский анатом (р. 1899). Его именем названы бесреснитчатые клетки эпителия терминальных бронхов.
- Кларк** Якоб Августин Люкарт (Clarke J.A.L.), английский врач и анатом (1817–1880). Описал крупные нейроны, тела которых лежат в грудном (дорсальном) ядре спинного мозга (ядро *Кларка*), в аксоны входят в состав заднего спинно-мозжечкового пути.
- Клаудиус** Фридрих (Claudius F.M.), немецкий анатом (1822–1869). В 1852 г. в спиральном органе описал клетки, носившие его имя.

- Колмен Франц Йозеф** (Kallman F.J.), американский генетик и психиатр, профессор Колумбийского Университета (1897–1965). Изучал влияние наследственных факторов на развитие психозов и гомосексуализма.
- Коновалов Николай Васильевич**, отечественный невропатолог (1900–1966). Изучал причины и расширил характеристику описанной ранее Вестфалем и Уилсоном гепатоленгикулярной дегенерации — наследственной болезни, обусловленной нарушением обмена белков и меди (болезнь *Вестфала-Уилсона-Коновалова*).
- Корты Альфонсо** (Corti A.G.G.), итальянский анатом (1822–1876). Изучал улитку млекопитающих, ввёл в микроскопию метод окрашивания кармином, при помощи которого впервые описал строение спирального органа. Известен также работами по гистологии глаза.
- Костмани Ролф** (Kostmann R.), шведский педиатр (р. 1909). В 1956 г. описал наследственную болезнь, характеризующуюся торможением созревания нейтрофилов на уровне промиелоцита, что приводит к почти полному их отсутствию в периферической крови (синдром *Костманна*).
- Краузе Вильгельм** (Krause W.J.F.), немецкий анатом (1833–1910). Описал найденные им в сегчатом слое кожи инкапсулированные механорецепторы (концевые колбы *Краузе*).
- Кребс, сэр Ганс Адольф** (Krebs Sir Hans Adolf), англо-немецкий биохимик (1900–1981). В 1937 г. открыл цикл трикарбонных кислот (лимонной кислоты), известный как цикл *Кребса*, за что в 1957 г. был удостоен Нобелевской премии.
- Кройцфельд Ханс Герхард** (Creutzfeldt H.G.), немецкий невропатолог и психиатр (1885–1964). Опубликовал описание прогрессирующей деменции, сочетающейся с нарушениями мышечных функций (1920); годом позже А. Якоб дал углублённую характеристику этого заболевания, позднее названного в их честь и отнесённого к группе прионовых заболеваний.
- Крон Бэррил Бернард** (Cron B.V.), американский врач (1884–1983). В 1934 г. опубликовал наблюдения о регионарном элите (заболевание позднее названо его именем).
- Кумбс Роберт Ройстон Амос** (Coombs R.R.A.), английский иммунолог (р. в 1921 г.). Совместно с Мораном и Райсом разработал метод идентификации белков (особенно АТ) на поверхности эритроцитов (1945), известный как реакция *Кумбса*. Широко принята классификация *Джелла* и *Кумбса* подразделяет аллергические реакции (гиперчувствительности) на 4 основных типа (в зависимости от механизмов, участвующих в их реализации).
- Купер Уильям** (Cower W.), английский хирург и анатом, член Королевского общества хирургов (1666–1709). Автор ряда книг по анатомии — «Анатомия человеческого тела», «Описание некоторых только что открытых желёз и их выводящих протоков» и др., в которых впервые описал бульбоуретральные железы.
- Купффер Карл фон** (Kupffer K. von), немецкий анатом (1829–1902). Описал макрофаги в перипортальной области печени, позднее названные его именем.
- Күшинг Харн Уильямс** (Cushing H.W.), американский нейрохирург (1869–1939). В 1930 г. привёл полное описание болезни, названной его именем (точнее, симптомокомплекс при базофильной аденоме гипофиза)
- Лаврентьев Борис Иннокентьевич**, отечественный гистолог (1892–1944), член-корр. АН СССР. До 1926 г. работал в Казанской нейрогистологической лаборатории. Ввёл экспериментально-морфологический метод в исследование вегетативной нервной системы. Основные работы — по морфологии вегетативной нервной системы, организации межнейронных контактов, двигательной и чувствительной иннервации внутренних органов, гистопатологии нервной системы, нервной трофики
- Лайон Мэри Ф** (Lyon M.F.), английский генетик (р. 1925). В 1962 г. предложила названную её именем гипотезу инактивации X-хромосомы (лайонизация). Согласно гипотезе, инактивация X-хромосомы происходит в раннем эмбриогенезе, осуществляется случайным образом (инактивированной может быть либо отцовская, либо материнская X-хромосома), затрагивает целиком всю X-хромосому и характеризуется устойчивостью, передаваясь клеточным потомкам.
- Лангерханс Пауль** (Langerhans P.), немецкий патолог (1847–1888). Под руководством Вирхова изучал строение поджелудочной железы и в 1869 г. описал в ней островки, позднее названные

его именем. Также занимался изучением строения и иннервации роговицы, эпидермиса, вегетативных ганглиев.

- Лангханс** Теодор (Langhans T.), немецкий патолог и анатом (1839—1915). В 1870 г. описал щитовидную железу и образующие ее клетки (*Лангханса*), поджидотельную соединительную ткань кровеносных сосудов (слои *Лангханса*), а также гигантские клетки при туберкулезе (1867) и болезни *Ходжкина* (1872).
- Ландштайнер** Карл (Landsteiner C.), австрийский патолог и иммунолог (1868—1943). Выявил наличие различных групп крови у человека (1900 г.); установил наличие холодовых АТ (совместно с Донатом, 1904 г.); доказал вирусную природу полиомиелита (совместно с Поппером, 1909); внес значительный вклад в исследование структуры Аг, в том числе различных тканей организма человека; совместно с Ливайном обнаружил резус-фактор (1927 г.); лауреат Нобелевской премии 1930 г. за открытие групп крови у человека.
- Лебер** Теодор (Leber T.), немецкой офтальмолог (1840—1917). Описал наследственную атрофию зрительных нервов, проявляющуюся быстрым развитием двусторонней центральной слепоты; чаще встречается у мужчин (синдром *Лебера*).
- Лейдиг** Франц фон (Leidig F. von), немецкий специалист по сравнительной анатомии, гистологии и физиологии (1821—1908). В 1850 г. открыл интерстициальные клетки семенников (назые *Лейдига* клетки), в 1892 г. — мезонефрический проток. В 1857 г. выпустил руководство по гистологии.
- Лиссауэр** Хаинрих (Lissauer H.), немецкий невролог (1861—1891). В 1885 г. опубликовал описание дорсолатерального тракта.
- Литтрé** (Литтр) Алексис (Littre A.), французский хирург и анатом (1656—1725). Изучал анатомию различных органов. В 1719 г. дал подробное описание мочеиспускательного канала и уретральных желез.
- Лэнгли** Джон (Langley J.), английский физиолог (1852—1925). Занимался изучением парасимпатической нервной системы пищеварительного тракта; по Лэнгли, парасимпатический двигательный путь состоит из двух нейронов. Его именем назван подъянничелюстной парасимпатической ганглий.
- Люшка** Губерт (Luschka H.), немецкой анатом (1820—1875). Автор многих работ по анатомии («Анатомия шеи человека», «Анатомия груди человека» и др.); описал парное отверстие в сосудистой основе четвертого желудочка мозга.
- Мажанди** Франсуа (Magendie F.), французский физиолог (1783—1855). Научную известность приобрел благодаря работам по строению и физиологии центральной нервной системы. Его именем названо отверстие в сосудистой основе четвертого желудочка, связывающее желудочек с полупутильным пространством.
- Май** Рихард (May R.), немецкой патолог (1863—1936). В 1902 г. совместно с Людвигом Грюнвальдом опубликовал пропись смеси красителей, и ныне с успехом применяемой в гистологии.
- Майсснер** Георг (Meissner G.), немецкой гистолог (1829—1905). Описал осязательное тельце (*Майсснера*) и подслизистое (*Майсснеровское*) нервное сплетение в стенке кишечника, содержащее вегетативные ганглии.
- Макнилл** Уорд (MacNeal W.J.), американский бактериолог (1881—1946). Разработал красящую смесь, применяемую в бактериологических и гистологических исследованиях.
- Максимов** Александр Александрович, отечественный гистолог (1874—1928), сформулировал представление о предшественниках клеток крови и считал, что они по морфологии сходны с лимфоцитами.
- Марй** Пьер (Marie P.), французский невропатолог (1853—1940). Ученик Шарко, в 1886—1891 гг. дал классическое описание акромегалии, в 1886 г. — мышечной атрофии периферического типа, в 1898 г. — анкилозирующего спондилита.
- Мартиноцци** Джованни (Martinozzi G.), итальянский врач (1857—1928). В 1889 г. описал клетки коры больших полушарий с аксонами, направленными вертикально к поверхности коры и отходящими коллатерали во всех слоях (клетки *Мартиноцци*).
- Марфан** Антуан Б. (Marfan A.B.), французский педиатр (1858—1942). Описал наследственную болезнь, обусловленную аномалией развития соединительной ткани и характеризующуюся сочетанием пере-



- жений спорно-двигательного аппарата (чрезмерно длинные конечности, арахнодактилия и др.), подвывиха или вывиха хрусталика и вегетативно-сосудистых расстройств (синдром *Марфана*).
- Мациони** Витторно (*Mazzoni V.*), итальянский врач (1823—1885). Нашёл и описал лувковидобразное тельце (тельце *Гольджи-Мациони*) — инкапсулированное чувствительное нервное окончание, состоящее из разветвления чувствительного нервного волокна, глиальной внутренней колбы и соединительнотканной капсулы.
- Меккель-младший** Йоганн-Фридрих (*Meckel J.-F.*), немецкий врач, анатом и эмбриолог (1781—1833). Основоположник научной гератологии, специалист по врождённым дефектам и уродствам, автор многотомного руководства по патологической анатомии; дивертикул подвздошной кишки описан им в 1809 г.
- Мендель** Грегор (*Mendel G.J.*), естествоиспытатель и монах (1822—1884). В 1865 г. открыл законы наследования отдельных признаков. Сформулировал и обосновал идею о существовании наследственных факторов, названных впоследствии генами; сформулировал принципы доминантности и рецессивности. В 1906 г. Бэтсон предложил называть новую науку о наследственности генетикой.
- Меркель** Фридрих (*Meckel F.S.*) немецкий анатом и физиолог (1845—1919). Обнаружил в эпидермисе и соединительной ткани клетки, участвующие в механорецепции (окислительные клетки, тельца *Меркеля*).
- Мерцбахер** Людвиг (*Merzbacher L.*), немецкий психиатр и патологоанатом (1875—1942). В 1908 г., независимо от Фридриха Пельдауса, описал заболевание, носящее имя этих учёных.
- Миллон** Огюст (*Milpon A.-N. E.*), французский химик и врач (1812—1867). В 1849 г. предложил реактив, содержащий нитрат ртути, в настоящее время известный как реактив *Миллона*, используемый для выявления тирозина.
- Монаков** Константин, фон (*Monakow C., von*), шведский невролог, анатом и физиолог (1853—1930). Основатель Института по изучению мозга и клиники нервных болезней (Шюрик, 1891 г.). Область научных исследований — анатомия и физиология мозга. Его именем назван красноядерно-спинномозговой путь (пучок *фон Монакова*, *tractus rubrospinalis*) — нисходящий проекционный путь экстрапирамидной системы.
- Монро** Александр (*Monro A. Jr.*), шотландский анатом (1733—1817). Изучал строение и функцию головного мозга. Его имя носит межполушарное отверстие.
- Моргagni** Джованни (*Morgagni G.B.*), итальянский анатом и патолог (1682—1771); ученик Вальсальвы, профессор анатомии в Падуе. Известен исследованиями в области анатомии, основатель патологической анатомии как науки; создал Музей уродств, аномалий и опухолей.
- Мюллер** Йоганн Петер (*Müller J.P.*), немецкий физиолог и анатом (1801—1958). Научная деятельность посвящена эмбриологии, анатомии, физиологии, палеонтологии, общей патологии. Парамезонефрический проток назван его именем.
- Мюллер** Хайнрих (*Müller H.*), немецкий анатом (1820—1864). Его именем названы описанные им впервые крупные клетки радиальной глии сетчатки, циркулярные волокна ресничной мышцы.
- Ниссл** Франц (*Nissl F.*), немецкий гистолог (1860—1919). В 1884 г., будучи студентом Мюнхенского университета, впервые предложил и использовал метиленовый синий для окрашивания структур нервной ткани, что фактически ознаменовало начало новой эры в нейроанатомии и нейропатологии.
- Нитабух** Раиса (*Nitabuch R.*), немецкий врач XX в. Область научных интересов — развитие человека; описала зоны коагуляционного некроза в плаценте (слои *Нитабух*).
- Нойманн** Эрнст (*Neumann E.*), немецкий гистолог, анатом и патолог (1834—1918). Занимаясь изучением строения зуба, обнаружил и описал околованальцевый *дентин* (*нейманновские впадины*).
- Ноарски** Жорж (*Noelard G.*), французский разработчик оптических устройств.
- Одди** Руджеро (*Oddi R.*), итальянский хирург (1854—1913). Впервые (1887 г.) описал сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктер *Одди*).
- Олпорт** (Альпорт) Артур (*Alport A.C.*), английский врач, работавший в Южной Африке (1880—1959). Впервые опубликовал описание семейного наследственного нефрита, обусловленного патологией базальных мембран (синдром *Олпорта*).

- Оуэн Ричард** (Owen R.), английский анатом (1804–1882). Ему принадлежит подробное описание строения зубов.
- Папаниколэу** Джордж (Papanicolaou G.N.), американский анатом и цитолог (1883–1962). В 1943 г. опубликовал книгу «Диагностика рака матки путём изучения ацетицированных мазков (Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear)», написанную на материале изучения 179 случаев рака (шейки) матки, аменореи, гиперплазии слизистой оболочки матки и др.; предложенный метод диагностики рака (Пап-мазок) быстро завоевал популярность. Миллионы женщин должны быть ему благодарны. В 1996 г. Национальный Институт Здоровья США указал, что отсутствие регулярного проведения этого простого исследования — основная причина позднего обнаружения рака шейки матки.
- Панет** Иозеф (Paneth J.), немецкий анатом (1857–1890). Впервые описал расположенные на дне крипт кишечника клетки, содержащие многочисленные базофильные гранулы в апикальной части (клетки *Панета*).
- Паркинсон** Джеймс (Parkinson J.), английский хирург (1755–1824). В 1817 г. выпустил книгу о дрожательном параличе.
- Парро** Жюль (Parrot J.M.J.), французский педиатр (1829–1883). Описал врождённые патологии формирования хряща (атрофия *Парро*) и костей (болезнь *Парро-Мари*). Наблюдал и опубликовал описание проявлений врождённого сифилиса у детей первых месяцев жизни в виде поражения костной ткани (болезнь *Парро*).
- Пачини** Филиппо (Pacini F.), итальянский анатом (1812–1883). В разных тканях и органах обнаружил и описал инкапсулированные чувствительные нервные окончания (пластичное тело *Пачини*).
- Пеллицеус** Фридрих (Pellicaus F.), немецкий невропатолог (1850–1917). Независимо от Мерцбахера в 1885 г. описал семейную болезнь, поражающую белое вещество головного мозга.
- Пейер** Иоханн (Peuer J.), швейцарский морфолог (1653–1712). Профессор логики, риторики и медицины, опубликовал «Анатомо-медицинское рассуждение о железах кишок и их значении и функции», в котором впервые описал скопления лимфоидных фолликулов в подвздошной кишке.
- Пельгер** К. (Pelger K.), голландский врач (1885–1931). Описал наследственную аномалию, при которой ядры нейтрофилов не сегментированы.
- Пирогов** Николай Иванович, отечественный хирург (1810–1881). Основатель отечественной хирургии; значительный вклад в науку внесли его исследования в области анатомии и топографической анатомии (первым предложил замораживать трупы для сохранения анатомической дислокации органов); заложила основы современной военно-полевой хирургии; всемирную известность получил предложенный им в 1854 г. метод ампутации нижних конечностей. Описал клиническую картину большинства форм анаэробной раневой инфекции; возглавлял департамент хирургии и хирургическую клинику в Санкт-Петербурге.
- Плэммер** Генри (Plummer H.S.), американский терапевт (1874–1936). Внёс весомый вклад в изучение щитовидной железы, разработал новую классификацию болезней железы; в 1926 г. опубликовал монографию, посвящённую этому органу.
- Подвысоцкий** Владимир Валерьевич, отечественный патолог, микробиолог и эндокринолог (1857–1913). Известен исследованиями закономерностей развития инфекционного процесса и формирования защитных реакций; под его руководством И.Г. Савченко и Д.К. Заболотный доказали возможность перорального введения вакцин.
- Прадер** Андреа (Praeder A.), швейцарский педиатр (р. 1919). Вместе с Хайнрихом Вилли описала в 1956 г. синдром, названный их именем, — врождённую патологию, проявляющуюся дисморфическими признаками, ожирением, низким ростом, задержкой умственного развития.
- Пуркинье** Ян Эвангелиста (Purkinje J.E., 1787–1869), работавший в Брно (Моравия). Открыл волокна проводящей системы сердца, ганглиозные нейроны мозжечка.
- Райт** Джеймс (Wright J.H.), американский цитолог, профессор Медицинской школы в Гарварде (1869–1928). Окраска мазков крови предложена им в 1902 г.
- Рамо́н-и-Каха́ль** Сантьяго (Ramon y Cajal Santiago), испанский нейрогистолог. 1852–1934, философ и эссеист, лауреат Нобелевской премии по медицине 1906 г. (вместе с Камилло Гольджи).

создатель нейронной теории, автор фундаментальных работ по нейроэмбриологии, микроскопической анатомии центральной и периферической нервной системы, один из создателей теории цветной фотографии. История его жизни, научных поисков, методологических воззрений и этических взглядов изложена в ряде книг (имеется перевод на русский язык «Автобиография»). В 1981 г. испанское телевидение выпустило восьмисерийный фильм о Кахале (экранизация книги Лорена), иногда показываемый телеканалом «Культура» в хорошем русскоязычном переводе.

**Ранvier Луи (Ranvier L.)**, французский патолог (1835–1922). Занимался изучением нервной ткани с применением азотнокислого серебра и хлорного золота. Его именем названы безмятежные участки (узловые перехваты) миелинового нервного волокна.

**Рашке Мартин Хайнрих (Rathke M.H.)**, немецкий анатом (1793–1860). Известны его работы по эмбриологии; в 1838 г. опубликовал материалы по развитию эпителиальной части гипофиза.

**Реншоу Бардсли (Renshaw B.)**, американский нейрофизиолог (1911–1948). Ему приписывают описание вставочных нейронов спинного мозга, названных позднее его именем (*клетки Реншоу*).

**Ретциус Мартинус (Retzius M.)**, шведский анатом и антрополог (1842–1919).

**Рефсум Сигвалд (Refsum S.B.)**, норвежский невропатолог (р. 1907). Занимался исследованиями генетических аспектов неврологии. Впервые дал описание наследственной болезни, обусловленной нарушением обмена фитановой кислоты (болезнь *Рефсума*).

**Ривиниус (Rivinius A.Q.)**, немецкий анатом и ботаник (1652–1723), описал малые подъязычные протоки (*ductuli sublinguales minores*).

**Роландо Лунджи (Rolando L.)**, итальянский анатом (1773–1831). Профессор анатомии в Турине; автор работ, посвящённых строению головного и спинного мозга.

**Романовский Дмитрий Леонидович**, отечественный врач (1861–1921). В 1891 г. в монографии по паразитологии и лечению малярии предложил смесь возина и метиленового синего для окрашивания мазков крови.

**Русакон АВ.** отечественный патологоанатом (1885–1953) Создал реактив, применяемый в гистологической практике (*Русакон* карболовый спирт). Описал врождённые патологические состояния, характеризующиеся нарушением формирования соединительной (*синдром Эмерса-Данло*), хрящевой (*Русакон* несовершенный хондрогенез) тканей, пазушной резорбцией костей.

**Руффини Анжело (Ruffini A.)**, итальянский гистолог (1864–1929). Многие исследования посвящены афферентной иннервации кожи и суставов.

**Сакс Бернард (Sachs B.)**, американский невропатолог (1858–1944). Независимо от Тзя изучил и опубликовал подробное описание наследственной амавротической idiotии (1887 г.).

**Селье Ганс (Selye H.)**, австрийский эндокринолог в Канаде (1907–1982). Его имя связано с адаптационным синдромом.

**Сертоли Энрико (Serlohi E.)**, итальянский физиолог (1842–1910). В 1865 г. описал в извитых семенных каналах особый тип клеток, ныне известных как клетки *Сертоли*.

**Сильвий (Сильвиус) Франциск (Sylvius F., он же Dubois [De Le Voë])**, голландский анатом, врач и химик (1614–1672). Профессор медицины в Лейдене, основатель витрохимической медицинской школы; труды опубликованы в 1671 г.; в частности, описал водопровод мозга, *сильвиеву* бороду.

**Стенон**, также Стёнсен Нильс (Steno Nicolaus, Stensen [Steensen] Niels), датский анатом и геолог. (1638–1686); открыл проток околоушной железы в 1660 г.

**Стюлл**, сэр Джордж (Still, Sir George F.), английский педиатр (1868–1941). В 1897 г. опубликовал описание хронического ревматоидного артрита у детей (болезнь *Стюлла*).

**Сулье Жан Пьер (Soulier J.P.)**, французский гематолог (р. 1915). Описал редкую форму врождённой тромбопатии, проявляющуюся многочисленными кровоизлияниями в коже и различных органах (*синдром Бернара-Сулье*).

**Тавара Сунао (Tawara S.)**, японский анатом и патолог (1873–1952). Учился и работал в Марбурге у Ашоффа, совместно с которым изучал проводящую систему сердца.

- Тимофеев** Дмитрий Александрович, отечественный гистолог (1859–1921), профессор кафедры гистологии Казанского университета. В 1903–1921 г. заведовал этой кафедрой. Основные работы — по морфологии чувствительных нервных окончаний. Впервые описал дополнительное нервно-волокну в составе инкапсулированных механорецепторов.
- Томсен** Юлиус (Thomsen A. J. T.), датский врач (1815–1896). В 1876 г. привёл полное описание врождённого тонического спазма, от которого страдал сам.
- Тэй Уоррен** (Tay W.), английский врач (1853–1927). Специализировался в офтальмологии, гелиологии, дерматологии. В 1881 г. описал дегенеративное состояние сосудистой оболочки глаза при амаротической идиотии (*Тэй-Сокса синдром*).
- Уилсон** Сэмюэл (Wilson S. A. K.), английский невролог (1877–1937). В 1912 г. выпустил книгу о прогрессирующей гепатолиентикулярной дегенерации.
- Уоллер** Августус (Waller A. V.), английский физиолог (1816–1870). В 1849 г. при перерезке нерва пыка описал картину дегенерации дистального отрезка аксона и заключил, что жизнедеятельность аксона зависит от периферии.
- Фаллопио** (Фаллопий) Габриэлло (Fallopio [Faltrius] G.), итальянский анатом (1523–1562). Известен своими исследованиями органа слуха и равновесия, а также репродуктивной системы человека.
- Фельген** Роберт (Feulgen R. J.), немецкий биохимик (1884–1955). Совместно с Россенбеком предложил реакцию для гистохимического выявления ДНК (1914 г.).
- Флексинг** Пауль (Flechsig P.), немецкий невролог (1847–1929). Предложил метод окраски миелиновых оболочек нервных волокон в гистологических препаратах осмиевой кислотой и гематоксилином, а также метод вскрытия головного мозга, заключающийся в его рассечении разрезом, проведённым в горизонтальной плоскости. Описал задний спинномозжечковый путь (пучок *Флексиго*).
- Фолькманн** Альфред (Volkman A. W.), немецкий физиолог, профессор физиологии в Галле (1800–1877). Многочисленные научные труды посвящены изучению нервной системы, физиологии глаза, сердечно-сосудистой системе, кровоснабжению органов.
- Хаверс** Клодтон (Havers C.), голландский остеолог (1655?–1702). Автор первого детального описания микроскопической структуры пластинчатой кости.
- Хаксли** Томас (Huxley T.), английский биолог, врач, анатом (1825–1895). В 1845 г. опубликовал результаты микроскопического исследования корня волоса.
- Хаксли** Хью (Huxley H. E.), английский биолог. В 1954 г. выдвинул теорию скользящих нитей, объясняющую механизм мышечного сокращения.
- Хантер** Джон (Hunter J.), шотландский хирург, анатом, физиолог и патолог (1728–1793). Известен работами по гистологии зуба; его именем названы полосы в эмали, видимые в поляризованном свете и описанные также Шрегером.
- Хассел** Артур (Hassall A.), английский врач и химик (1817–1894). В 1846 г. в «Микроскопической анатомии здорового и больного тела человека» впервые описал слоистые эпителиальные телаца в тимусе.
- Хауэлл** Уильям (Howell W. H.), американский физиолог-гематолог (1860–1945). Описал выявленные им в циркулирующих эритроцитах эксцентрично расположенные сферические или овоидные гранулы, такие эритроциты часто и в большом количестве обнаруживались в крови больных после спленэктомии (тельца *Хауэлла-Жоли*).
- Хашимото** (Хасимото) Хазару (Hashimoto H.), японский хирург и патолог (1881–1934). В 1912 г. описал форму тиреоидита, позднее названного его именем.
- Хегглин** (Хегглин) Роберт (Hegglin R.), швейцарский терапевт (1907–1965). Впервые дал характеристику наследственной аномалии крови, проявляющейся тромбоцитопенией, гигантскими тромбоцитами, а также нейтрофилами с базофильными включениями (*синдром Хегглина*).
- Хенсен** Виктор (Hensen V.), немецкий физиолог и биолог (1835–1924). В 1863 г. в улитке человека описал клетки, носящие его имя.

- Хейле** Фридрих Густав Яков (Heide F.G.J.), немецкий анатом и гистолог (1809–1885). Описал петлю нефрона (в 1862 г.), паховый серп, переходный эпителий, а также углублённые участки эпителия, расположенные между главиомерным краем хряща века и переходной складкой конъюнктивы.
- Хёринг** Хайнрих Эвальд (Hering H.E.), немецкий физиолог (1866–1948). Изучал барорецепторы каротидного синуса и волокна, проходящие в составе синусного нерва (*Херинга*).
- Хёртинг** Перси (Herting P.T.), английский физиолог (1872–1967). В задней доле гипофиза описал локальные утолщения нервных окончаний, заполненные пузырьками и гранулами с гормонами (тельца *Хертинга*).
- Хигаши** (Хигаси) Ототака (Higashi O.), японский врач. Описал редкое нарушение обмена веществ, сопровождаемое дефектами лейкоцитов и расстройством пигментации (*Шедьяка–Хигаси* болезнь).
- Ходжкин** Томас (Hodgkin T.), английский врач (1798–1866). В 1826 г. описал зоргальную регургитацию, в 1832 г. — лимфому (по предложению сэра Сэмюэля Уилкса в 1865 г. называемую болезнью Ходжкина).
- Хоушип** Джон (Howship J.), английский анатом и хирург (1781–1841). В 1820 г. в работе по патологии анатомии костей описал костные полости, известные как лакуны *Хоушипа*.
- Хофбауэр** Исфред (Hofbauer J.H.), американский врач-гистолог (1878–1961). Занимался исследованием плаценты, выявил и описал среди клеточных элементов стромы третичных ворсинок клетки с фagosаривной активностью (клетки *Хофбауэра*).
- Хук** (Гук) Роберт (Hooke R.), английский врач и биолог (1635–1703). Автор первого описания клетки в 1667 г.
- Хёрлер** Гертруда (Hurler G.), австрийский педиатр; в 1920 г. описала один из мукополисахаридозов, названный её именем.
- Хюртля** (Гюртля) Карл (Hürthle K.W.), немецкий гистолог (1860–1945). При изучении лимфатических фолликулов обнаружил и описал так называемые *окиоциты* (клетки *Хюртля* или *Гюртля*, а также *Асканала–Хюртля*) — крупные клетки с зернистой оксифильной цитоплазмой, содержащие много митохондрий.
- Цинн** Иоганн (Zinn J.G.), немецкий анатом и ботаник, директор ботанического сада в Геттингене и Берлине (1727–1759). Его основной труд — «Анатомическое описание человеческого глаза, иллюстрированное рисунками».
- Шарко** Жан-Мартен (Charcot J.-M.), французский невропатолог (1825–1893). В 1886 г. вместе с Пьером Мари привёл описание наследственной нейральной амиотрофии, в том же году и независимо болезнь была описана Говардом Туттом в Англии; болезнь названа их именами.
- Шарпей** Уильям (Sharpey W.), английский анатом и физиолог (1802–1880). Пучки прорывающих коллагеновых волокон (волокна *Шарпей*), заостряющиеся по направлению к кости и уходящие в её матрикс из надкостницы.
- Швальбе** Густав (Schwalbe G.A.), немецкий анатом и антрополог (1844–1916). Занимался гистологией и физиологией мышц, морфологией лимфатической и нервной систем, органов чувств. Автор «Учебника по неврологии» (1881).
- Шванн** Теодор (Schwann T.), немецкий гистолог и физиолог (1810–1882), вместе с М. Шудле со-создал клеточную теорию (1839 г.), в 1836 г. открыл пепсин, в 1838 г. опубликовал первую работу по строению миелиновой оболочки.
- Шедьяк** Муазе (Chediak A.M.), французский врач, работавший на Кубе. Описал комплекс симптомов редкого заболевания обмена веществ, сопровождаемого дефектами лейкоцитов и расстройством пигментации (*Шедьяка–Хигаси* болезнь).
- Шёгрэн** Хейрик (Sjögren H.S.C.), шведский офтальмолог (1899–1986). Сконструировал ряд офтальмологических инструментов. В 1933 г. впервые описал хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся сухим кератоконъюнктивитом, сухостью слезистых оболочек, телеангиэктазией или пурпурными пятнами на лице и двусторонним увеличением окружающих желез (*синдром Шёгрена*).

Патология чаще встречается у женщин в период менопаузы и часто сопровождается ревматоидным артритом, феноменом *Рейно* и кариесом зубов.

**Шифф** Гуго (Schiff H.J.), немецкий химик (1834—1915). В 1864 г. им открыт продукт конденсации альдегидов и аминов (основание *Шиффа*), в 1864 г. предложена реакция обнаружения альдегидов бесцветной фуксин восстаивающей окраской в присутствии альдегида.

**Шлемм** Фридрих (Schlemm F.), немецкий анатом (1795—1858). Профессор анатомии в Берлине, ряд лет работал с И. Мюллером. Именем Шлемма назван венозный синус склеры (*шлеммов канал*).

**Шмидт** Генри (Schmidt H.), американский анатом и патолог (1823—1888). В миелине периферических нервов присутствуют небольшие просветления — *насеки Шмидта-Лантермана*.

**Шпёманн** Ганс (Spemann H.), немецкий эмбриолог (1869—1941). Основная область научных исследований — экспериментальная эмбриология животных. Предложил ряд микроинструментов для эмбриональных трансплантаций и нанесения дефектов зародышам. Сформулировал теорию «организационных центров», открыл феномен первичной эмбриональной индукции, за что в 1935 г. удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.

**Шрегер** Христиан (Schreger C.), немецкий анатом и химик (1768—1833). Ему принадлежит подробное описание строения зуба.

**Шульце** Макс (Schulze M.J.), немецкий гистолог и зоолог (1825—1874). Занимался изучением анатомии ЦНС; его имя носит пучок в форме запятой (*fasciculus interfascicularis Шульце*).

**Шумлянский** Александр Михайлович (1748—1795), отечественный врач, в диссертации о строении почек описал капсулу сосудистого клубочка.

**Эбнер** Виктор фон (Ebner V. von), австрийский гистолог (1842—1925). С его именем связаны описания строения зуба (линии *Эбнера* в дентине), слюнных желез (*железы Эбнера* языка), синцитиев в семенных извитых канальцах (ретikulum Эбнера).

**Элерс** Эдвард (Ehlers E.L.), датский дерматолог (1863—1937). Представил расширенное описание комплекса симптомов наследственной мезенхимной дисплазии с проявлениями в коже, спориодвигательном аппарате, нарушениями интеллекта (синдром *Элерса-Данлоу*, типы I—V).

**Эллисон** Эдвин Гомер (Ellisson E.H.), американский хирург (1918—1970). Совместно с Робертом Золлингером описал комплекс симптомов пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки и аденомы островков *Лангерганса* поджелудочной железы. Симптомомкомплекс был назван синдромом *Золлингера-Эллисона*.

**Энгельгардт** Владимир Александрович, отечественный биохимик, академик АН СССР и АМН СССР (1894—1984). Организатор и директор Института молекулярной биологии АН СССР. Открыл дихотомное фосфорилирование на уровне клетки (1931 г.), совместно с женой М.Н. Любимовой в 1939 г. — миозиновую АТФазу (в комнате, где располагалась лаборатория биохимиков, в настоящее время находится практикум кафедры гистологии Казанского медицинского Университета, а на здании в восьмидесятые годы в ознаменование этого события открыта мемориальная доска).

**Эрстайн** Майкл (Erstëin M.A.), английский вирусолог (р. 1921). Совместно с канадским вирусологом Ивойной Барр выделил вирус семейства *Herpesviridae*, обнаруживаемый в клеточных культурах лимфомы *Беркитта* (1964), позднее была доказана этиологическая роль этого вируса в заболеваемости инфекционным мононуклеозом, а возбудитель был назван в их честь.

**Эрлик** Пауль (Ehrlich Paul), немецкий химик, иммунолог и бактериолог (1854—1915); основоположник химиотерапии, разработал знаменитый препарат 606 (сальварсан) для лечения сифилиса, в 1897 г. предложил концепцию образования АТ (теория боковых цепей); разработал метод титрования, количественно определяющий АТ и Аг, вступивший в реакцию нейтрализации; в 1905 г. высказал предположение о том, что АТ существуют в виде специфических рецепторов на поверхности клеток, что впоследствии легло в основу клонально-селекционной теории иммунитета. Основываясь на собственных результатах изучения АТ, «испрямляющих» микробы и их токсины, но не собственные клетки организма, Эрлик разработал постулат о «волшебной пуле» (*die Zauberkegel*), ставший основным принципом поиска новых химиотерапевтических средств и определивший принципы межклеточных ин-

формационных взаимодействий; организовал Институт им. Кайзера Вильгельма и был первым его директором; лауреат Нобелевской премии 1908 г. за исследование иммунитета

**Якоб** Альфонс (Jakob A.), немецкий невропатолог (1884–1931). Дал углублённую характеристику прогрессирующей деменции, сочетающейся с нарушениями мышечных функций, — заболевания, впервые описанного в 1920 г. Кройцфельдом (болезнь *Кройцфельда-Якоба*)

**Янг** Томас (Young T.), английский врач и физик (1773–1829). Предложил теории цветного зрения (1802 г.)

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Автобиография (вспоминания о моей жизни) Сантьяго Рамон-и-Кахаль. М.: Медицина, 1965.
- 2 Англо русский медицинский энциклопедический словарь (Stedman's Medical Dictionary). М.: ГЭОТАР, 1996.
- 3 Англо русский толковый словарь генетических терминов. Арефьев ВА, Лисовенко ЛА, М.: ВНИРО, 1995.
- 4 Биохимия человека Марри Р, Гретюер Д, Мейес П, Родуэлл В. М.: Мир, 1993.
- 5 Биохимия. Мейлер Д. М.: Мир, 1980.
- 6 Введение в генетику развития Корочкин ЛП, М.: Наука, 1999.
- 7 Гистогенез соединительной ткани Хрущов НГ, М.: Наука, 1976.
- 8 Гистология. Афанасьев ЮН, Юрина НА, М.: Медицина, 1999.
- 9 Гистология: введение в патологию. Улумбеков ЭГ, Челашев ЮА, М.: ГЭОТАР, 1997.
- 10 Гистология и эмбриология органов полости рта человека Быхов ВЛ, СПб.: Специальная литература, 1996.
- 11 Гистология и эмбриология полости рта и зубов Фалин ЛП, М.: Медиц, 1963.
- 12 Гистология Хэм А, Керман Д, М.: Мир, 1983.
- 13 Гистология, цитология и эмбриология Атлас Волкова ОВ, Елещой ЮК, Дубовая ТК и др., М.: Медицина, 1996.
- 13а Гистологическая и микроскопическая техника Руководство Смоленск.: САУ, 2000.
- 14 Клеточная теория и её историческом развитии. Кашельсон ЗС, Л.: 1963.
- 15 Краткий очерк эмбриологии человека Кюрре АГ, Л.: Медиц, 1959.
- 16 Международная гистологическая номенклатура Семченко ВВ, Самусев РП, Моисеев МВ, Колосова ЗЛ, Омск. Омская государственная медицинская академия, 1999.
- 17 Молекулярная биология клетки. Альбертс Б, Брей Д, Льюис Дж и др., М.: Мир, 1994.
- 17а Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования. Зубинов ДМ, Казань: ФЭН, 2000.
- 18 Морфологические основы иннервации сердца Швалёв ВП, Сосунов АА, Гуски Г, М.: Наука, 1992.
- 19 Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование Коллова СИ, Демьякова ИС, Семенова Е, Блаженникова ОЕ, М.: Практика, 1996.
- 20 Основы гистологии животных и человека Кульчицкий НК, Харьков, 1912.
- 21 Основы эмбриологии по Пэттену Карсон Б, М.: Мир, 1983.
- 22 Патолофизиология лёгких Гриппи МА, М.: Биом, 1997.
- 23 Плацента и её роль при беременности Федорова МВ, Калайчикова ЕП, М.: Медицина, 1986.
- 24 Практикум по гистологии, цитологии и эмбриологии Юрина НА, Радошняк АИ, М.: Издательство Университета дружбы народов, 1989.
- 25 Практикум по частной гистологии Кирилличенкова ЕС, Ленинский ЛБ, М.: Высшая школа, 1960.
- 26 Руководство по гистологии. Заварзин АА, Щелкунов СИ, Л.: Медиц, 1954.
- 27 Словарь по гистологии Новиков ВД, Правоторов ГВ, Труфанов ВА, Новосибирск: Новосибирский медицинский институт, 1998.
- 28 Словарь физиологических терминов М.: Наука, 1987.
- 29 Справочник клинических симптомов и синдромов Лазовские ИР, М.: Медицина, 1981.
- 30 Физиология человека Шмидт Р, Тевс Г М.: Мир, 1985.
- 31 Функциональная морфология и гистохимия волокон скелетной мышечной ткани. Кузнецов СЛ, М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 1999.
- 32 Функциональная морфология тканей Шубинова ЕА, М.: Издательство МГУ, 1981.
- 33 Цитология и общая гистология Быхов ВЛ, СПб.: СОТИС, 1998.
- 34 Частная гистология человека Быхов ВЛ, СПб.: СОТИС, 1997.
- 35 Энциклопедический словарь медицинских терминов М.: Советская Энциклопедия, 1962-1984.
- 35а 2000 болезней от А до Я Справочник-путеводитель. М.: ГЭОТАР, 1998, 1999, 2000.
- 36 Эпителии в морфологии Самусев РП, Гончаров НИ, М.: Медицина, 1989.
- 36а Airway epithelial receptors Barnes PJ, Eur Resp Rev, 1994, 4:371-379.



- 37 **Aquaporins in health and disease**. LS King et al. *Molecular Medicine Today* 2000, №6, с. 60-65.
- 37a **Anatomy**. April E. Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1990.
- 38 **Atlas der Elektronenmikroskopie**. Kopl-Mayer P, Merker HJ, Wien, Berlin: *Ueberreuter-Wiss.*, 1989.
- 39 **Basic histology**. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO, Stamford: *Appleton & Lange*, 1998.
- 40 **Basic histology**. Paulsen DF, London: *Prentice-Hall International Inc*, 1993.
- 41 **Best and Taylor's physiological basis of medical practice**. West JB ed. Baltimore. *Williams and Wilkins*, 1990.
- 41a **Biologie cellulaire**. Maillet M, Paris: *Masson*, 2000.
- 42 **Bloom and Fawcett's Textbook of Histology**. Fawcett DW, Philadelphia: *WB Saunders Co*, 1969, 1986.
- 43 **Bone Marrow as a Potential Source of Hepatic Oval Cells**. BE Petersen et al., *Science* 1999, т. 284, № 5417, с. 1168-1170.
- 44 **Butterworths Medical Dictionary**. McDonald Critchey ed, London-Boston: *Butterworths*, 1980.
- 45 **Cell biology and histology**. Gartner LP, Hatt JL, Strum JM, Baltimore: *Harwal Publishing*, 1993.
- 46 **Cell line structure. An atlas of drawing of whole cell structure**. Lentz TL, Philadelphia: *Saunders Co*, 1971.
- 47 **Chemokines in allergy**. Horney B, Zlotnik A. *Current Opinion in Immunology* 1999, т. 11, с. 626-634.
- 48 **Core text of neuroanatomy**. Carpenter MB, Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1991.
- 49 **Cytologic Identification of Oocytes in Ovarian-Cyst Aspirates**. E Greenebaum, New England J. Med. 1968, т. 339, № 9.
- 50 **Das Nervensystem des Menschen**. Clara M, Leipzig: *Barth Verlag*, 1959.
- 51 **Dental embryology, histology, and anatomy**. Bath Balogh M, Fehrenbach MJ, W.B. Saunders Co, 1997.
- 52 **Developmental biology**. Gilbert S, Sunderland: *Sinauer*, 1985.
- 53 **Developmental neurobiology**. Jacobson M, New York: *Plenum Press*, 1979.
- 54 **Dictionnaire des termes de medicine**. Gartner M, Delamare V, Delamare J, Delamare Th, Paris: *Maloine*, 1995.
- 55 **Embryology Oklahoma Notes**. Coabson RE, New York: *Springer*, 1987.
- 56 **Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease**. SM Rankin et al., *Molecular Medicine Today* 2000, №6, с. 20-27.
- 57 **Essential Cell Biology**. Widnell CC, Pfefferinger KH. Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1990.
- 58 **Functional Histology**. Borysenko M, Berringer T. Boston: *Little and Brown*, 1984.
- 59 **Functional partnership between amphiphysin and dynamin in clathrin-mediated endocytosis**. Kohji Takeda et al., *Nature Cell Biol* 1999, т. 1, №1, 33-39.
- 60 **Fundamentals of immunology**. Rier OG, Dias da Silva W, Gotze D, Mota I, Berlin: *Springer*, 1986.
- 60a **Gilbert CW, Lajtha LG** The importance of cell population kinetics in determining response to irradiation of normal and malignant tissue. In: *Cellular Radiation Biology*. Baltimore: 1965 p. 474-497.
- 61 **Grundriss der normalen Histologie und mikroskopischen Anatomie**. Voss H, Leipzig: *G.Thieme*, 1957.
- 62 **Handbook of sensory physiology**. Loewenstein WR ed, Berlin: *Springer*, 1971.
- 63 **Hematology (National Medical Series for Independent Study)**. Besz ES et al, Philadelphia. *Harwal Publishing*, 1992.
- 64 **Histologie**. Hees H, Sinowatz F, Heidelberg: *Deutscher Arzte Verlag*, 1992.
- 65 **Histologie**. Junquera LC, Carneiro J, Berlin: *Springer*, 1991.
- 66 **Histologie**. Stevens A, Lowe J, Weinheim: *VCH*, 1992.
- 66a **Histologie moleculaire**. Pottier J et al, Paris: *Masson*, 1999.
- 67 **Histology and cell biology**. Johnson KE, Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1991.
- 68 **Histology and embryology notes**. Kaplan SH, *Stanley Kaplan Educational Center Ltd*, 1987.
- 69 **Histology, Oklahoma notes**. Feedback D, New York: *Springer*, 1987.
- 70 **Histology**. Gartner LP, Hatt JL, Strum JM, Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1988.
- 71 **Histology**. Ham AW, Cornuck DH, New York: *Lippincott Co*, 1974, 1979.
- 72 **Histology Review Glossary**. Thomas G, Fawad A, 1998 <[http://www.medinfo uil edu/year1/histo/GLOSSARY](http://www.medinfo.uil.edu/year1/histo/GLOSSARY)>
- 73 **Human developmental anatomy**. Johnson KE, Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1986.
- 74 **Illustrated encyclopedia of human histology**. Kratic RV, Berlin: *Springer*, 1984.
- 75 **Immunology (National Medical Series for Independent Study)**. Hyde RM ed, Philadelphia: *Harwal Publishing*, 1992.

76. **Introduction to immunohistochemistry: current techniques and problems.** Polak JM, Van Noorden S, London. *Oxford University Press*, 1984
77. **Investigating and managing infertility in general practice.** TB Hargreave, JA Mills. *British Med. J* 1996, т. 316, с. 1438-1441.
- 77a. **Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules.** Vassiladeu J, Ravel O, Denizutter-Dambuyant C et al. *Immunity* 12 71-81, 2000.
78. **Langman's medical embryology** Sadler TW, Baltimore. *Williams and Wilkins*, 1990
- 78a. **Leblond CP** Classification of cell population on the basis of their proliferative behavior. In: International symposium control of cell division and the induction of cancer. Nat. Cancer Inst. Monograph, Bethesda, Maryland: 1964, 14, p. 119-150.
79. **Mechanoreceptors and free nerve endings.** Malinovsky L, in: *Biology of the Integumentum. Vertebrates*, Heidelberg. *Springer*, 1986, 2: 534-559
80. **Mendelian Inheritance in Man** McKusick VA, Baltimore: *Johns Hopkins University Press, Aris System Corporation*, 1996, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Cmisc/>>.
81. **Merck Index/** Whitehouse Station, NJ: *Merck & Co., Inc.*, 1996; version: 12:1 for Microsoft Windows by *Chapman & Hall*, 1996.
82. **Merck Manual of Diagnosis and Therapy**, 17th ed., Rahway, *Merck Res Lbs*, 2000 <<http://www.merck.com>>.
83. **Molecular biology of the cell** Alberts B et al, New York. *Garland*, 1983, 1989.
84. **Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes.** V Ruotsalainen et al. *PNAS*, 1999, т. 96, № 14, с. 7962-7967.
85. **Neuroanatomy.** DeMyer W, National Medical Series, Baltimore. *Williams a. Wilkins*, 1988
86. **Patten's foundations of embriology** Carlson BM, *McGraw-Hill Book Company*, 1981.
87. **The dynamics of dystroglycan** J Chamberlain, *Nature Genetics* 1999, т. 23 №3 с. 256-258.
88. **Physiological basis of medical practice** Best CH, Taylor NB, Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1985
89. **Stedman's Medical Dictionary.** Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1998
90. **Stem cells: Breaking the brain-blood barrier** A Bjorklund, C Svendsen. *Nature* 1999, т. 397, с. 569-570.
91. **Textbook of Histology.** Maximow AA, Bloom W, *WB Saunders Co*, 1934.
92. **Textbook of Histology.** Windle WF, New York: *McGraw-Hill*, 1960
93. **The basis of polarity in neurons.** Black MM, Bass PW, *Trends in Neuroscience*, 1989, №12, 211-214.
94. **The development of the brain.** Cowan WM, *Sci. Amer*, 1979, 241, p. 108
95. **The Incredible Life and Times of Biological Cells.** P Nurse. *Science*, 2000, т. 289, №5485, с. 1711-1716
96. **The little devil of death.** V De Laurenzi, G Melino, *Nature* 2000, т. 406, №6792, с. 135-136.
97. **The Machinery of Mitochondrial Inheritance and Behavior.** MP Yaffe. *Science* 1998, т. 283, № 5407, с. 1493-1497.
98. **The WebPath CD** (The Internet Pathology Laboratory for Medical Education), by Edward C Klatt (*University of Utah*), 1999. <<http://www.medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#MENU>>
99. **Tissues and organs. a text-atlas of scanning electron microscopy.** Kessel RG, Kardon RH, *Freeman Co*, 1979
100. **Visible Embryo** <<http://www.visembryo.com>>.
101. **Webster's Medical Desk Dictionary.** Springfield: *Merrim-Webster Inc.*, 1995
102. **Wheater's functional histology. A text and colour atlas.** Barlett HG, Young B, Heath JW, Hong Kong: *Longman Group Ltd*, 1963.

## УКАЗАТЕЛЬ ИЛЛЮСТРАЦИЙ

Перед номером рисунка на вклейке проставлено «в»; например, в34, в56

- Аденоиды: в30  
 Акваприн: 18-1  
 Аксон: 8-3, 8-10  
 Аксонема: 2-14  
 Альвеола легкого: 13-6, 13-7  
 Аппарат  
   жаберный: 12-5  
   паллиальный: 16-7, 16-8  
 Артерия: в35 и в37  
 Астроцит: 8-6  
 Баофил: 6-4, в6  
 Барьер  
   азотематический: 13-7  
   гематоэнцефалический: 10-2  
   фильтрационный: 14-11  
 Бластоциста: 3-14, 3-15  
 Близнецы: 3-22, 3-23  
 Брюсок: в51  
 Бронхиола: 13-4, 13-5, 13-8  
 Валик уrogenитальный: 14-3, 15-1  
 Вези: в35  
 Везикулчатый: 3-2, 3-3  
 Веретено мышечное: 8-17  
 Включения клетки: 2-8  
 Волокно  
   клагеновое: 6-18, 6-19, 5-20  
   миелиновое: 8-7, 8-8, в21  
   мышечное: 7-6, в16  
   эластическое: 6-21  
   дополнительное: 8-15  
 Волос: 16-4, 16-5, 16-6, 16-7  
 Ворсинка  
   клеточная: 12-28  
   хорнива: 3-18  
 Гастрала: 3-17  
 Гастралция: 3-7, 3-8  
 Гемоглобин: 6-10, 6-13  
 Гепатодерма: 12-42  
 Гипофиз: 9-2, 9-3, 9-4  
 Глаз  
   передний отдел: 8-34  
   развитие: 8-32, 8-33  
 Големиды, развитие: 15-3, 15-4, 15-5  
 Гранулоцитоз: 5-16  
 Гребешок: 8-47, в29  
 Дендриты: 8-3  
 Дени камаля: 2-10  
 Десмосома: 4-5, 12-25, 16-2  
 Жгуты: 2-16  
 Железа  
   вилочковая: в38  
   маточная: 15-17  
   молочная: 15-18, в63  
   паращитовидная: в33  
   поджелудочная: 12-36, 12-37, 12-38, 12-39, в47  
   предстательная: 15-13, в59  
   сальные: 16-4  
   слюнная: 12-33, 12-34, 12-35, в46  
   фузальная: 12-24  
   щитовидная: в32  
   эктодермальная: 5-3, 5-4, 5-5  
   эндокринная: 5-3, 5-4  
 Желобок нервный: 3-10  
 Желудок: 12-17, 12-18, 12-25, 12-26, в42  
 Зуб: 12-16  
   развитие: 12-8, 12-9, 12-10,  
 Иммуноглобулин: 11-1, 11-2, 11-3  
 Имплантация: 3-14, 3-15  
 Канал перепончатый: 8-42  
 Каналец извитой семенной: в57  
 Капилляр: 10-1, 10-3  
 Кардиомиоцит  
   атриальный: 7-11  
   рабочий: 7-10  
 Карион глоточный: 12-6  
 Кишка  
   двенадцатиперстная: 12-26, 12-30  
   подвздошная: 12-31  
   толстая: в45  
   тонкая: 12-27, 12-28  
   тощая: в44  
 Клетка  
   волосковая: 8-44, 8-48  
   гладкомышечная: 7-12, 7-13  
   глиальная: 8-6  
   дендритная: 13-9  
   клетчатая: 5-1  
   Лангерханса: 13-9  
   Лейдига: в57  
   матричная: 8-1

- Меркель: 8-12  
 мезэнхимальная: 7-14  
 париетальная: 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, в43  
 плазматическая: 6-25  
 плоская перчаточная: 15-2  
 реснитчатая: 18-4  
 Сертоли: 15-8, 15-10  
 стволовая хроматофильная: 18-5  
 стволовая нейтральная: 4-1, 18-5  
 тучная: 6-24, 11-4  
 фаллопиева: 8-44  
 фоторецепторная: 8-36, 8-37  
 хроматофильная: 9-10  
 ивановская: 8-9  
 энтерохроматофильная: 12-20  
 Клон сперматогенных клеток: 15-9  
 Клабочка  
 капиллярная: в54  
 мозжечковая: 8-28  
 Кожа: 16-1, 15-10, 16-11  
 Комплекс  
 Гольджи: 2-12, 2-13  
 конгломератный: 14-13  
 Контакт  
 адгезивный: 4-4  
 щетинный: 4-6, 12-29  
 щелевой: 4-2, 4-7  
 Концетус: 3-5, в5  
 Кора  
 большого мозга: 8-29, 8-30  
 мозжечковая: 8-27, в25  
 Кость трубчатая: в13  
 Крапва пластинчатая: 12-28  
 Кровь: в8  
 Легкое: 13-4, 13-5, 13-6, в52  
 развитие: 13-1, 13-2, 13-3  
 Лейкоциты: 2-17  
 Лимфоциты: 6-6, в8  
 Листки зародышевые: 3-9, 3-12  
 Липиды, развитие: 12-2  
 Мазок крови: в8  
 Макрофаги: 6-23, 13-8  
 Матка: в61  
 Меланоциты: 6-17, в9  
 Мезанксон: 8-7  
 Мезенхимы: 6-28  
 Мезодерма промежуточная: 14-2  
 Мезонефрос: 14-2  
 Мейоз: 2-23, 15-6  
 Меланоциты: 16-3  
 Мембрана  
 плазматическая: 2-1  
 постплазматическая: 18-3  
 Мезонефрос: 14-1, 14-2, 14-4, 14-5  
 Метод иммуноцитохимический: 1-3  
 Миграция нейронов: 8-2  
 Микроверсина: 5-1  
 Микроглия: 8-6  
 Микроскоп: 1-2  
 Микротом: 1-1  
 Микротрубка: 2-19, 8-4, в3  
 Миндалевидная железа: в41  
 Мозг  
 Мозжечок: в17  
 Митоз: 2-22  
 Митохондрии: 2-11, в3  
 Мозг  
 головной, развитие: 8-23, 8-24  
 костный красный: 6-12, 6-15, в9  
 спинной: 8-25, 8-26, в24  
 Мозжечок: 8-27, 8-28, в25  
 Моноциты: 6-5, в8  
 Морюла: 3-6  
 Меланоциты: в56  
 Мышца  
 гладкая: в18  
 сердечная: в17  
 скелетная: 7-1, в15  
 Надпочечник: 9-8, 9-9, в34  
 Насечка Швидта-Латермана: 8-7  
 Нёбо: 12-4  
 Нейрогенез: 3-10  
 Нейрофилия: в31  
 Нейрон  
 двигательный: 8-10  
 мультиполярный: 8-3, в19  
 псевдоуниполярный: в20  
 Нейтрофилы: 6-2, в8  
 Нефрон: 14-6, 14-8, 14-12  
 Нить  
 толстая: 7-4  
 тонкая: 7-5  
 Ноготь: 16-9  
 Оболочка  
 дендритная: 3-20  
 мозговые: 8-31  
 прозрачная: 3-2, 3-3  
 ядра: 2-7  
 Оводит: 3-2, 3-3, в4  
 Овоцеление нервные свободные: 8-11  
 Олигодендроглиозиты: 8-6  
 Оплодотворение: 3-3  
 Орган  
 кортикальный: 8-42, 8-43, в28  
 обонятельный: 8-38  
 преддверно-улитковый: 8-45  
 слуха, развитие: 8-40  
 спиральный: 8-42

- сухожильный: 8-18
- Органиды клетки: 2-8
- Остеогенез эндохдральный: 6-42
- Остеокласт: 6-37, 6-38
- Остеон: 6-39, 6-40, 6-41, 6-45, в13
- Остеоцит: 6-35, 6-36
- Островок  
кровоносный: 6-11  
Лангерханса: в48  
эритробластный: 6-15
- Отросток червеобразный: 12-32
- Палочка сетчатая: 8-36, 8-37
- Перестройка костной ткани: 6-44
- Печень: 12-40, 12-41, 12-42, в49
- Пищевод: 12-17
- Пластина  
нервная: 3-10  
эпифизарная: 6-43, в14
- Плацента: 3-20, в6 и в7
- Половые: 14-10
- Полость ротовая: 12-1, 12-4
- Полудесмосома: 16-2
- Пора ядерная: 2-7
- Почка: 14-7, 18-1, в53  
кусочная: 8-39
- Преобразователь  
актомиозиновый: 7-7, 7-8  
тубулин-кинезиновый: 2-20
- Придаток яичка: 15-7, в58
- Пронифрос: 14-2
- Простата: 15-13, в59
- Проток  
мезонефрический: 15-5  
парамезонефрический: 15-5  
семьяноносный: 15-12
- Пузырек  
окаймленный: 2-3, 2-4  
слуховой: 8-41
- Рана кожная: 16-13
- Реакция агросомная: 3-3, 3-4
- Резервации нервного волокна: 8-8, 8-9
- Ресничка: 2-15, 2-16
- Рибосома: 2-9
- Роговица: в26
- Руслло микродиркуляторное: 10-3
- Саркомер: 7-2, 7-9
- Секрция, см. эндоцитоз
- Селезенка: 11-10, 11-11, 11-12, в40
- Сердце, развитие: 10-6, 10-7
- Сетчатка: 8-35, в27
- Сеть эндонизматическая: 2-10
- Спинас  
меланефронный: 8-5  
нервно-мышечный: 8-19, в23
- Синус каротидный: 10-4
- Синцитиотрофобласт: в6
- Система  
нервная вегетативная: 8-20, 8-21, 8-22  
проводящая серая: 10-9
- Слизист: 3-11
- Сосонки  
грибовидный: 12-14  
желобоватый: 12-15  
листовидный: 12-13  
интенильный: 12-12
- Сперматозоид: 3-1
- Срастание перелома кости: 6-46
- Ствол нерва: в21
- Стоматодонт: 12-1
- Сухожилие: 6-27
- Тело желтое: 15-16
- Тельца  
базальное: 2-15  
каротидное: 10-4, 10-5  
Майсснера: 8-16  
Пашава: 8-14, 8-15, в22  
почечное: 14-9, в55  
Руффинга: 8-13
- Тимус: 11-7
- Тимус: в38
- Тиреоид: 9-6
- Ткань  
ретиккулярная: 6-29  
соединительная рыхлая: 6-26
- Тракт гиподермо-гипофизарный: 9-5
- Трансплант кожный: 16-12
- Трахея: в50
- Тромб: 6-9
- Тромбозит: 6-7, 6-8
- Тромбоцитопоз: 6-17
- Труба маточная: в62
- Трубка  
нервная: 3-10, 8-1, 8-2  
пищеварительная: 12-11
- Узел лимфатический: 11-8, 11-9, в39
- Ули внутреннее: 8-46
- Фагоцитосома: 2-17
- Фагосома: 2-17
- Фагоцитоз: 11-2
- Фибробласт: 6-22, в3
- Фиброцит: 6-22
- Фоликлула  
волосной: 16-4, 16-5, 16-6  
яичника: 15-14
- Хондротел: 6-31
- Хориста: 3-18

- Хроматин: 2-6  
 Хромосома Y: в1  
 Хрящ  
   волоконный: 6-34, в12  
   гладкий: 6-30, 6-32, 6-33, в10  
   эластический: в11  
 Цитла  
   клеточный: 2-21, 2-22  
   овариально-менструальный: 15-15  
 Цитоскелет примембранный: 6-1, 6-18  
 Челюсть верхняя: 12-3  
 Эндостоз: 2-2, 5-6  
 Эмбрион шестидельный: 3-13  
 Эндостоз: 2-2  
   опосредуемый рецепторами: 2-2, 2-4, 2-18, 18-2  
 Эозинофил: 6-3, в8  
 Эписима: 4-1, 8-1  
 Эпидермис: 16-2, 16-3, в64  
 Эпифиз: в21  
 Эпителий: 5-2  
   переходный: 5-2, 14-14, 14-15  
   плоский: 15-11  
   сперматогонный: 15-8, 15-9  
 Эритропоэз: 6-14  
 Эритроцит: в8  
   цитоскелет: 6-1  
 Ядрышко: в2  
 Язык, развитие: 12-7  
 Яичко: 15-7  
 Яичник: 15-14, в60  
 Яйцеклетка: в62  
 Ямка овальной: 2-3, 18-2

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Указатель составлен в алфавитном порядке терминов (цифры, греческие символы, латиница, кириллица).
- Для составных терминов на первом месте стоит существительное (например, «Сеть эндоплазматическая», но не «Эндоплазматическая сеть»; «Гипотеза сигнальная», но не «Сигнальная гипотеза»).
- Вслед за термином указан номер страницы, на которой (в составе текста, таблицы) находится указанный термин; рисунки отражены в «Указателе иллюстраций».
- В Указателе включены отсылки на термин, содержащие дефиницию термина или значительную по важности или объёму информацию о термине.

### А

- Аберрация  
 сферическая 537  
 хроматическая 537
- Авидин 537
- Агнин 537
- Аденоцифиз 268  
 ацидофилы 270  
 базофилы 271  
 классификация эозинофилов УГФ
- Адгезия 82, 192  
 молекулы 83
- Аденоцит 140
- Адреналин 286, 538
- Адреноблокатор 538
- Адренорецептор 598
- Акварин 519, 538, 539
- Акроян 539
- Акростава 52, 54, 539
- Аксон 198  
 дегенерация 211  
 коллатерали 214  
 регенерация 212  
 рост направленный 196, 540  
 спрутинг 213  
 транспорт аксонный 210
- Аксонема 36, 38, 52
- Актин 172, 540
- Активия 84, 540
- Аллаптоин 70
- Альвеолы 412, 413, 414
- Альвеолоцит  
 типа I 415  
 типа II 415
- Альдостерон 441, 442, 490, 526, 540, 578
- Амвон 68
- Амфибиян 541
- Анафаза 46
- Антигенез 301
- Антикоагулянты 542
- Антистафин 542
- Антигистамин 542, 578, 598
- Антиотеканноген 598
- Андрогены 456
- Анемия физиологическая 127
- Анионообменник 17, 543  
 Cl на HCO<sub>3</sub> 415, 543  
 Na<sup>+</sup> на Ca<sup>2+</sup> 181  
 Na<sup>+</sup> на H<sup>+</sup> 543  
 NHE 543
- Аноризм 543
- Антителы 311, 543  
 аутоантитела 489, 503, 544, 603  
 менее 10  
 моноклональные 544
- Апoptоз 34, 90, 545, 628, 631  
 FAS 536  
 p53 591  
 белки 90, 546  
 лимфоцитов 326
- Апoptосома 34, 44, 545, 546
- Аппарат  
 жаберный 335, 336  
 палисальный 495
- Ароматаза 467, 470, 471, 475
- Артериола 290  
 капиллярная 329  
 терминальная 291
- Артерия 288  
 мышечная 290  
 оболочки 290  
 оболочки 288  
 эластическая 289  
 оболочки 289
- Артериякт 44, 545  
 оптический 8, 537
- Астма бронхиальная 189, 545
- Астроцит 205
- Атриопептин 182, 442, 524, 526, 540, 552, 615
- АТФаза 537  
 кальцевая 17, 537  
 плазмолеммы 17, 537  
 ретикулы 17, 31, 537

- каприй, калиевая 17, 537  
 протоки, мелкие 17, 538
- Ацетилхолин 203
- Ацетилхолинэстераза 203, 222, 546
- Аланус  
 легочный 412, 413  
 печени 395  
 поджелудочной железы 392
- Аутофагия 39
- Аутофагосома 40
- Б**
- Базофил 108, 109  
 гранулы 109  
 дегрануляция 109
- Барьер  
 эмбриогенетический 415, 416, 529  
 гематотестикулярный 457, 529  
 гематотимический 323, 529  
 гематотканевый 248, 292, 300  
 гематоэнцефалический 292, 293, 528  
 периметральный 211  
 плацентарный 72, 75, 313  
 при оплодотворении 52, 53, 55  
 проницаемости 85, 87, 207  
 слизисто-бикарбонатный 367, 369, 370  
 фолликулярный 432, 433, 434, 435, 529, 605
- Белок  
 Arp1-1 546  
 Bcl2 546  
 BMP 150, 159, 547, 566, 618  
 C 172, 547  
 G 185, 189, 253, 257, 547, 554, 570, 600  
 GFAP 548  
 GMP 114, 548  
 S-100 548  
 SNAP-25 202, 548, 611  
 SNARE 202, 545  
 ZP 53, 54, 55, 520, 548, 589, 598  
 воспалительный 103  
 глиальной фибриллярный кислый 548  
 дробления сигнальный 55  
 кальцийсвязывающий 31, 547  
 мембранный 15  
 миелин 549  
 морфогенетический 159, 547, 549, 566  
 плотных контактов 549  
 волоса 105  
 системы свертывания 103  
 транспортный 103  
 центральный протеогликана, 128  
 Ras 547, 548, 555
- Белтубулин 103, 399, 549
- Биотин 549
- Бластема мезенхимогенная 426
- Бластоциста 59
- Бластомер 56
- Бластоциста 57, 58, 59, 68  
 имплантация 67
- Бластоциты 58, 74  
 одновольевые 74, 76, 612  
 разнотипные 74, 75
- Бляшка пейерова 331, 383
- Борозда деления 46
- Брахионии 350, 420, 442, 490, 527, 552
- Бронх 410
- Бронхиола 408, 411, 412  
 респираторная 412  
 терминальная 407, 411
- В**
- Вазодилататор 298
- Вазоконстриктор 298
- Вазоконстрикция 190
- Вазопрессия 203, 268, 273, 439, 442, 552
- Вагина  
 нервная 62  
 урогенитальная 424, 425, 447, 448
- Вена 293, 295  
 клапаны 295  
 оболочки 295  
 полиморфизм 295
- Венец лунчатый 52, 53
- Венула 293  
 мышечная 294  
 посткапиллярная 293  
 собирательная 294
- Веретено  
 митотическое 36, 45, 46, 48, 57  
 мышечное 219, 220
- Вещество  
 белковое 18  
 основное 128  
 полужирное 18
- Вещество Р 203, 205, 234, 297, 350, 392, 553
- Взрыв респираторный 107, 108, 553, 588
- Вибротом 6
- Виллин 68, 93, 553
- Вишентин 43, 553
- Вишблестин 42, 608, 622
- Вишкрестин 622
- Вишкулит 43, 84, 85, 553
- Витамин  
 А 163, 164  
 В<sub>12</sub> 126, 553  
 С 132, 163, 164  
 D 163, 164, 554
- Включение 44
- Влагалище 476, 480
- Возмещение срединное 272
- Волокно  
 дополнительное 219



- коллагеновое 129, 130, 131  
 мышечное 169, 173  
   белое 179  
   быстрое 178  
   глобулитическое 179  
   красное 178  
   медленное 178  
   окислительное 178  
   сжатие 176, 177  
   типы 177, 179  
   тоническое 178  
   фазное 178  
 нервное 208  
   белково-липидное 209  
   классификация 208  
   липидное 209, 210  
   регенерация 212, 213  
 Пурпуре 183, 307  
   ретикулярное 133  
   тоническое 178  
   фазное 178  
   хрустальное 245  
   эластическое 132  
   ядренное 134  
 Волос 491, 492  
   интервалы 495, 496  
   пигментация 495  
   развитие 492  
 Ворсинки  
   вспечная 379  
   хорнона 71  
   вторичная 71  
   первичная 71  
   третичная 72  
**Г**  
 Гаметогенез 453  
 Гамма-аминокапроновая кислота 204  
 Гаструдин 257, 554  
 Гастрин 349  
 Гастринин 58, 60, 62  
 Гемоглобин 104, 555  
 Гемопоза 116, 119  
   гелатозлеотническая стадия 118  
   интерлейкины 126  
   костномозговой 118  
   мегабластическая стадия 117  
   мегабластический 117  
   постнатальный 118  
   факторы 126, 126  
   эмбриональный 117  
 Гемоксидин 104, 398, 555  
 Ген 24, 555  
   CFTR 411  
   CREM 555  
   газ 555  
   гомеостатический 51, 555, 558, 560  
   инвариантный 556  
 Генотип 26  
   митохондриальный 26  
   хвостный 26  
 Гепарансульфат 128, 556  
 Гепарин 114, 128, 138, 556  
 Гепатоцит 393, 396, 397  
 Гетерофазия 39  
 Гетерохроматин 23  
 Гибель клеток 34, 44, 50, 81, 82, 89, 303  
   апоптоз 90, 545  
   выполнение функции 89  
   запрограммированная 89  
   некроз 85, 558  
   физиологическая 196  
 Гибридоген in situ 11  
 Гидроксизидит 150, 359, 361, 556  
 Гидроцефалия 556  
 Гиперкальцемия 540, 556  
 Гиперкальциемия 280  
 Гиперлазия 557  
   кормящих животных 286, 556, 557, 579  
 Гипертрофия 276, 557, 610, 611, 635  
 Гипобласт 59  
 Гиповолемия 439, 567  
 Гипокальцемия 540, 557  
 Гипокальциемия 280, 557  
 Гипоплазия 557  
   легочная 557  
 Гишотамус 268, 272  
 Гишотеза  
   клеточная реакция 66  
   позиционная информация 558  
   сигнальная 558  
 Гишотрикс 276, 558  
 Гишотрикс 268  
   задняя доля 271  
   кровообращение 270, 271  
   передняя доля 268  
   развитие 269  
   средняя доля 271  
   туберальная доля 271  
 Гистамин 38, 189, 293, 350, 372, 373, 406, 558, 576  
 Глаз  
   задняя камера 246  
   передний отдел 246  
   передняя камера 248  
   развитие 244, 245  
 Гликоген 396, 551, 553  
 Гликозаминогликан 128, 129  
   гепарансульфат 556  
   дерматансульфат 561  
   хондроитинсульфат 572  
   хондроитинсульфат 620  
 Глюкокаликс 16, 112

плазматических клеток 381  
 эндотелия 192  
 эпителиотом 378, 379  
 Гликопротеин 128  
 Гликофори 103, 104, 559  
 Глиобласт 195  
 Глионы 206  
 Гломус 297, 559  
 Глотка 357  
 Глутаральдегид 5, 559  
 Глюкагон 348  
 Глюкокортикоид 284, 287, 481, 559  
 Гонда  
   индифферентная 448  
   развитие 447, 450  
 Гондоломберия 460, 473, 560  
 Гондотролин  
   гипофизарный 460  
   хориональный 560  
 Гоносомис 560  
 Гонощит перичаый 448, 449  
 Гормон 266  
   стероидный 284  
   тропный 269  
 Горгань 409  
 Гринула  
   кортивальная 55  
   секреторная 21  
 Гринулоцитогенез 122, 123  
 Гребень верный 62, 63, 275  
   производные 63  
 Гребешок 264  
 Губа 352  
   полная  
     большая 477  
     малая 477

## Д

Дегенерация уоллеровская 211  
 Дегидроэпандростерон 542, 561, 566  
 Дезоксикортизол (11-) 561  
 Дезоксикортикостерон (11-) 561  
 Дендрит 198  
 Дентин 361  
 Десмин 43  
 Десмосома 85, 86  
 Десна 356  
 Дено кальций 18, 30, 31, 34, 186, 547  
 Дерматом 65  
 Детерминация 50, 562  
   пола 448, 449  
 Дефексыс 562  
 Деформация 77  
 Диапа 181  
 Диантез 48  
 Дивертикул

Меккала 70  
 метанефрический 426  
   респираторный 401  
 Дигидротестостерон 453, 563  
 Дисрупция 77  
 Динатрионин 563  
 Дюшанн 541  
 Дюени 37  
 Диуретики 206  
 Диплотена 48  
 Диск  
   восточный 182  
   зрелый 59, 60  
 Дисплазия 77  
 Дистрофия 169, 517, 528, 530, 563, 564, 577  
 Дистрофия мышечная 577  
 Дисэмбриогенез 75  
 Дифференцировка 11, 45, 50, 81, 564  
   половая 448, 449  
   полярная 93  
 Дифферон 80, 81, 150, 486, 521, 564, 595  
 Диффузия  
   газов 16  
   облегченная 17  
 ДНК 23  
 Долька  
   лёгкого 413  
   классическая 394  
   лечная 394  
   портальная 395  
   почечная 429  
 Доля почечная 429  
 ДОФА 564  
 ДОФА-декарбоксилаза 565  
 Дофамин 442, 564  
 Дофамин-бета-гидроксилаза 564  
 Дробление 51, 56, 57, 58  
   асинхронное 57  
   второе 57  
   глоблестическое 57  
   первое 57  
   третье 57  
 Дуга жаберная 337  
 Дыхательная система  
   воздухоносные пути 406  
   респираторный отдел 412

## Е

Единичная  
   нейромоторная 174  
   пролиферативная 486

## Ж

Железа  
   бархатистая 477

бульбоуретральная 454  
 молочковая 322  
   развитие 323  
 млочная 479  
 молочная 450  
   лактующая 481  
   развитие 480  
   ювенильная 480  
 околословидная 279  
   развитие 279  
 поджелудочная 390, 391, 392  
 половая  
   индифферентная 448  
   развитие 447, 450  
 потовая 490  
   апокринная 490  
   иннервация 490  
 предстательная 453, 454  
 слюнная 491  
 слезная 253  
 слюнная 386  
   околоушная 389  
   подчелюстная 357, 386, 389  
   подъязычная 389  
 уретральная 464  
 шашковидная 274  
 щитовидная 275, 276  
   коллоид 277  
   развитие 275  
   фолликулы 276  
 экзокринная 98  
   классификация 100, 101  
 эндокринная 98  
 Желобок нервный 62, 63  
 Желудок 366, 367, 375, 376  
   дно 374  
   железы 370  
   кардинальная часть 374  
   пилорическая часть 374, 375  
   развитие 367  
   слизистая оболочка 367, 368  
 Жгуты 38, 39, 192  
 Жидкость  
   аиноцитическая 69  
   внеклеточная 79  
   внутриклеточная 79  
   интерстициальная 79  
   синовиальная 165, 166  
   тканевая 128  
   трансклеточная 80  
 Жир 140  
   бурый 34, 145

**З**

Зигота 55  
 Зиготен 47

Зуб 357, 358  
   иннервация 364  
   молочный 342  
   развитие 340  
   смена 342  
   постоянный  
   защелка 341  
   развитие 339, 340, 341

**И**

Иммунитет  
   гуморальный 318  
   клеточный 319  
 Иммуноглобулин 312  
   и фагоцитоз 313  
   классы 312  
 Имплантация 56, 67, 68, 70, 71, 73  
 Импортин 27  
 Инволюция 565  
 Ингибины 565  
 Индукция 51, 565  
   нейральная 62, 565  
 Иннервация  
   двигательная 221  
   полинейронная 175  
   чувствительная 214  
 Инсульттрифосфат 32, 255  
 Инсулин 348  
 Интегрин 84, 129, 521, 528, 629  
   GP IIb-IIIa 113, 522, 566  
 Интерлейкины 566  
   и гемопоз 126  
 Интерстициальный  
   легких 415  
   почек 428  
 Интерфаза 44  
 Интерфероны 568  
 Интоксикация алкогольная 32  
 Интрон 24, 568  
 Ионифор 17, 568

**К**

Кавеола 186  
 Кадгерин 83, 569  
 Карбоангидраза 153  
 Кардиомиоцит 180  
   атипичный 182, 183  
   желудочковый 182  
   предсердный 182  
   проводящий 183  
   рабочий 180, 181  
   секреторный 182  
 Карноферин 27, 571  
 Кератин 487  
 Кератиноцит 484  
   региональная экспрессия 485

- слои 486  
 Кальмодулин 188, 569  
 Кальретинулин 569  
 Кальсеквестрин 569  
 Кальцидөл 554, 569  
 Кальций  
   белки связывающие 31, 547  
   лепо 18, 30, 31, 34, 186, 547  
   сыворотки 280  
 Кальцитонин 569  
 Кальцитриол 442, 554, 569  
 Камера  
   задняя 248  
   передняя 248  
 Канал  
   водный 538  
   контексона 88  
   остеона 155  
   переключательный 259, 260  
   Фольмана 155  
   хаверсова 155  
   центральный 229  
   шлеммов 247, 248, 571  
 Канал новый 569, 600, 629  
   воротный 255  
   каменный 569, 572  
   кальциевый 31, 570, 600  
     потенциалозависимый 31  
   литандриновый 570, 600  
   механизмчувствительный 261, 570, 572  
   натриевый 570  
   рецепторзависимый 570  
   хлорный 570, 585, 599  
 Каналец  
   кристалльный 439  
   клетки семенной 456  
   проксимальный 437  
 Кандидоз 571, 604  
 Капилляризация 52, 53, 571  
 Капилляр 291  
   желчный 396  
   типы 291  
 Капсула суставная 165  
 Карман  
   глоточный 275, 337  
   Ратке 268  
 Каротион 205, 571  
 Каспазы 34, 571  
 Катакалин 571  
 Катехоламины 286  
 Кинезин 42, 210  
 Кинетохор 46  
 Кинотилин 572  
 Кислота  
   арахидоновая 572  
   аспарагиновая 205  
   гамма-аминомасляная 204  
   гидрохлорная 572  
   глутаминовая 205  
   гомованилиновая 203, 572  
   дезоксирибонуклеиновая 23  
   ретиноевая 572  
   рибонуклеиновая 25  
   фолевая 572  
 Кишка  
   двенадцатиперстная 375, 376, 381  
     развитие 376  
   повздошная 383  
   прямая 385  
   толстая 384  
     развитие 384  
   тонкая 376, 377, 379  
     развитие 376  
   тощая 383  
 Клетки 572, 589  
 Клетка 14, 79  
   адгезия клеток 82  
   антигенпредставляющая 138, 165, 311, 317, 318,  
     320, 418, 420, 572, 573, 629  
   апоптоз клеток 90  
   бокаловидная 385  
   взаимодействия межклеточные 18  
   вкусовая 256, 257  
   волосковая 260, 261, 262, 264, 265, 523, 572  
   гладкомышечная 186, 187, 188, 298  
   вискеральная 190  
   сокращение 187  
   сосудистая 190  
   типы 190  
   тоническая 190  
   фагная 190  
   гибель клеток 89  
   гигантская 137, 561, 572, 638  
   глиальная 205, 206  
   Гольджи 239, 240  
   дендритная 318, 326, 327, 405, 418, 419,  
     420, 573  
   дисцидуальная 74  
   Догеля 346, 347  
   жировая 140, 141, 145  
   жиронакапливающая Ито 398  
   звездчатая 238, 240, 241, 242, 394, 398  
   иммунокомпетентная 315  
   интерстициальная Кахана 345  
   интерстициальная почка 428  
   Ито 398  
   каймчатая 377, 378, 379, 380  
   Кларк 407, 411  
   клон 82  
   коммитированная 80  
   коричневая 238  
   костная 151

- купферовская 398
- Лангерханса 137, 318, 418, 419, 420, 488, 502, 573
- Лейдига 456
- М-клетка 381
- Мартинотти 242
- матричная 194
- мезэнхимальная 435
- мезэнхимная 143, 144
- Меркеля 215, 217, 496
- миграция адресная 195
- миелообразующая 206
- микровиляная 207
- миогенная 168
- микровиляная 191
- МНФ 185, 309, 573
- некротизированная 89
- нервная 197
- нейроглияльная 205, 206
- нейросекреторная 272, 517, 527
- нейроэндокринная 408
- обонятельная 254
  - регенерация 255
- овальная 397, 573
- остеогенная 151, 159
- островковая, бета 348
- островковая, альфа 348
- островковая, G 349
- островковая, PP 349
- Панета 380, 381, 385, 640
- парафолликулярная 276
- паривалярная 370, 371, 372, 373
- пейсмейкерная 182
- Пирогова-Лангерханса 572
- плазматическая 139, 140, 189, 319, 381
- половая
  - первичная 448, 449
- популяция клеток 80, 81
- предшественная 80
- Пуркина 32, 237, 238, 239, 240, 640
- Реншоу 233, 641
- ретикулярная 407, 410, 411, 574
  - рецепторы 574
- ретиккулярная 144
- С-клетка 275, 278
- сателлит 168
- Сертоли 457
- синовальная 166
- сократительная незлащечная 191
- стволовая 80, 521, 574, 595, 627
  - гематоциты 397, 573
  - кровообразующая 117, 118, 119, 120, 574, 581
  - коры надпочечника 286
  - костная 159
  - меристемального эпителия 410
  - нейральная 81, 575
  - при регенерации 91
  - при метаплазии 584
  - скелетномышечная 167, 168
  - сперматогенная 458
  - хромаффинных клеток 286
  - эмбриональная 51, 575
  - эндермиса 485, 486, 494
  - энтероцитов 381
- тип клеточный 80
- тучная 138, 139, 314, 405, 407, 520, 576
  - гепарин 138
  - гистамины 138
  - фолликулярная 276, 277
  - фон Купфера 137, 398
  - фоторецепторная 250, 251
  - Хофбауэра 74, 137, 576, 643
  - Хюртля 278
  - хромаффинная 224, 225, 285, 525, 618, 620
  - хрящевая 146, 159
  - шванновская 207, 209, 210, 213
  - эпидермальная 207
  - эндотелиальная 259
  - энтероэндокринная 348, 350, 371, 373, 379, 380, 385, 576
  - юстас-какулярная (Гормаггига) 440, 441
  - костномедуллярная 440, 441, 442
  - яичевая 53
  - ямочная 398
- Клитор 477
- Клон 50, 66, 82
- Клубочек
  - капиллярный 432
  - капсула 432
- Кожа 483
  - развитие 483
  - регенерация 500
  - иннервация 498
  - кровообращение 489
  - собственно кожа 489
    - слои 489
  - трансплантация 500
  - толстая 484
  - функция 501
- Кодон терминирующий 29
- Колба Краузе 499
- Коллаген 115, 129, 132, 143, 147, 489
  - проколлаген 130
  - тропоколлаген 132
  - типы 129, 130, 132
- Коллоид 277
- Колхицин 42, 577, 608, 622
- Компактизация 57, 58, 577
- Компартменты
  - клеточный 14
  - комплекса Гольджи 35
- Комплекс
  - МНС 314

Голджи 35  
 транс-сет 36  
 окололюбовичевый 440  
 кокстагломерулярный 440  
 Комплемент 577  
 Конданвалли А 10, 580  
 Комплексы 577  
 Контакт  
 адгезивный 84, 85  
 межклеточный 85, 380, 391  
 промежуточный 85, 380  
 плотный 87, 88, 370, 378, 380  
 щелевой 88, 577  
 Конхустус 51, 55, 56, 57, 58, 578  
 Конус роста 196  
 Кора  
 мозга 241  
 модули 243  
 нейроны 241, 242  
 слои 242  
 цилиндры 243  
 мозолика 237  
 Кортизол 578  
 Кортизон 578  
 Кортиколиберин 578  
 Кортикостероиды 578  
 Кортикостерон 578  
 Кортикостронин 578  
 Кость 149  
 минерализация 164  
 перелом 162, 163  
 резорбция 164  
 Котиледон 72  
 Краситель  
 кислый 7  
 стандартный 7  
 щелевой 7  
 Креатин 579  
 Креатинфосфокиназа 178  
 Криостат 6  
 Криофиксация 5  
 Крипта кишечная 379, 381  
 Крипторхизмы 450, 579  
 Кристаллины 246  
 Кровь 102  
 возрастные изменения 126  
 клетки 103  
 мазок 589  
 плазма 102  
 свёртывание 116, 300  
 сыворотка 102  
 Культура  
 клеточная 12  
 органическая 12  
 тканевая 12  
 Кэмпнер 15

## Л

Лайонизация 579, 609, 637  
 Лактазин 481  
 Лактоферрин 579  
 Ламеллоповия 579  
 Лавин 26, 43  
 Лавины 132, 579  
 Лейкотриены 580  
 Лейкоцит 105  
 базофильный 108, 109  
 нейтрофильный 106, 107  
 эозинофильный 107, 109  
 Лектины 10, 16, 580  
 Лекта биогенеросная 212  
 Лептин 126, 581  
 и гемипоза 126  
 Лептогена 47  
 Либерины 581  
 Лисилоксидаза 132, 133  
 Лизоцим 39  
 Лимфотактин 581  
 Лимфоцит 110  
 В-лимфоцит 111, 316, 318  
 НК-лимфоцит 110, 111, 316  
 Т-лимфоцит 111, 316  
 Т-лимфоцит шитотоксический 321  
 Т-хелпер 318  
 большой 111  
 малый 111  
 тимокит 322, 324  
 Лимфоцитопоза 126  
 Лимфотоксин 581  
 Липиды  
 минерализации 363  
 новорожденности 360, 363  
 Омега 363  
 Ретикуса 360  
 Эбнера 363  
 Липолизация 6  
 Липиды мембранные 14  
 Липопротеины 15  
 Липофобробласт 582  
 Липофузин 44, 198, 207, 283, 284, 582  
 Листки  
 зародышевые 58, 61, 62  
 производные 65  
 Личо, развитие 333, 334  
 Лоригран 582  
 Лоханка 444  
 Люлиберин 460, 473, 560  
 Лютропин 461, 474, 582  
 М  
 М-белок 172  
 Макрофаг 136, 137, 405  
 альвеолярный 418, 419

- Мальформация 77  
 Матка 476  
   десidualная оболочка 73  
   шейка 476  
 Матрикс  
   внеклеточный 128  
   востный 150, 154  
   тканевый 79  
   хрящевой 147, 148  
   ядерный 27  
 Мегакариобласт 124  
 Мегакариоцит 124, 583  
 Мегалобласт 583  
 Медиатор воспаления 583  
 Мезаксон 209  
 Мезенхима 144  
 Мезодерма  
   визеродышевая 61  
   зародышевая 61  
   латеральная 64, 66  
   пресомитная 64  
   примочутная 64  
 Мезок 7, 582, 589  
   ПАП 5, 582  
 Маркёры 13, 582  
   CD-маркёры 13, 629  
 Мезонефрос 424  
 Мейоз 47, 48, 53, 55, 454, 609  
 Меланин 488  
 Меланокортин 488  
 Меланосома 487, 583  
 Меланостатин 583  
 Меланоцит 487, 488  
 Мелитонин 274, 583  
 Мембрана  
   базальная 94, 133, 435, 583  
   пресинаптическая 223  
   плазматическая 14, 15  
   белок 15  
   диффузия 16  
   липиды 14  
   липопротеины 15  
   проницаемость 16  
   сфинголипиды 15  
   углеводы 16  
   холестерин 15  
   фосфолипиды 15  
   постсинаптическая 223  
   фибриная 143  
 Менингомиелоцеле 63  
 Меролин 583  
 Меролинин 583  
 Металлопротеиназы матриксные 583  
 Метанефрос 425, 426  
 Метамеланоцит 124  
 Метафаза 46  
 Методы исследования 5  
 Мешок желточный 69  
 Мешочек зубной 340  
 Миастения тяжёлая псевдопаралитическая 223  
 Миелобласт 123  
 Миелобластин 107, 513, 561  
 Миелопероксидаза 107  
 Миелоплаз 122, 123  
 Миелодит 123  
 Микроворсинка 93, 94, 378  
 Микроглия 195, 207, 584  
 Микроскопия  
   интерференционная 8  
   ламинесцентная 8  
   поляризационная 8  
   световая 7  
   темнопольная 8  
   фазово-контрастная 8  
   электронная 9  
 Микротом 6  
 Микротрубочки 42, 199  
   клеточные 46  
   полосные 46  
   триплет 36  
 Микрофит 584  
 Микрофиламенты 43  
 Миндалина  
   глочная 356  
   лёбная 355  
   трубная 356  
   язычная 355  
 Минерализация 164  
 Миобласт 168  
   гладкомышечный 166  
   постмитотический 168  
 Миогенез 168  
 Миоглобин 584  
 Миозин 171  
   гладкомышечный 187  
   немышечный 192  
   сердечный 181  
 Миокард 306  
 Миомезин 172  
 Миотом 65, 168  
 Миогуба 168, 585  
 Миофибрилла 169, 170  
 Миофибробласт 136, 191  
 Митоген 585  
 Митоз 44, 45  
   анафаза 46  
   метафаза 46  
   прометафаза 45, 46  
   профаза 45  
   телофаза 46  
 Митохондрия 32, 33  
 Модель скользких нитей 176

## Мозг

головной 237  
 развитие 227, 228  
 кора 241

нейроны 241, 242  
 модули 243  
 слои 242

цилиндры 243

## костный

желтый 120

красный 119

## спинной 229, 230

вещество белое 234

вещество серое 229

нейроны 233

пластинок 229

пути восходящие 234

пути нисходящие 236

пути смешанные 237

столбы 233

ядра 229, 231

## Мозжечок 237, 238

афференты 239

глия 240

клубочки 239

кора 237

связи 240

связки 240

слои 237

## Моноамины 585

## Моноцит 110, 111

активация 110

## Моноцитопокс 124

## Морула 56, 57, 58, 585

## Морфоген 585

## Морфогенез 50

## Мотор молекулярный

автономный 176

диеноновый 37

капезиновый 42

## Мочеточник 444

## Мушкетеры 585

## Мышца

гладкая 185

тонизация 189

сокращение 187

сердечная 180

иннервация 184

светлота 167, 169

иннервация 174

регенерация 179

сокращение 175

## Н

## Надкостница 156

## Надпочечник 281, 282

развитие 281

регенерация 286

кора 283, 284

дефинитивная 282

зоны 283

фетальная 282

могловая часть 285

## Надхрящница 146

## Насечка Швидта-Лантермана 209, 210

## Небо 356

мягкое 356

развитие 335, 336

твёрдое 356

## Небулин 172

## Неврома ампутированная 212

## Нейробласт 195

## Нейроглия 205

## Нейрошифоз 271

## Некроз 588

## Нейрон 197

вегетативный 226, 233

классификация 199

## Нейромедиатор 200, 202, 203

аспарагиновый кислоты 205

ацетилхолин 203

вещество Р 205

гамма-аминомасляная кислота 204

глицерин 205

глутаминовая кислота 205

диорфин 205

дофамин 203

норадреналин 204

серотонин 204

эндорфин 204

энкефалин 204

## Нейромедулла 586

## Нейропор 63

## Нейротоксин

## Нейротрофин 615

## Нейротрубочка 199

## Нейрофиламенты 587

ботулинической 223, 611

столбчатый 223, 611

## Нейруляция 62, 63

## Нейтрофил 106, 107, 587

гранулы 106, 107

миграция 192

респираторный взрыв 107, 588

## Неокортекс 241

## Нerve 210

дегенерация 211

вестибулярный 265

регенерация 211, 212

## Нефрит 433, 588

## Нефрон 424, 431, 432, 435, 436

дистальный каналец 442



- развитие 427
- звездный 435
- Нефротом 66, 423, 588
- Нить
  - промежуточная 43
  - толстая 171
  - тонкая 172, 175
- Ноготь 497
- Норадреналин 204, 286, 588
- Нормобласт 122
- Нуклеосома 588
- О**
- Обезвоживание 6
- Обмен
  - кальция 280
  - фосфатов 281
- Оболочка
  - вируса 93
  - десидуальная 73, 74
    - базальная 73
    - капсулярная 73
    - пристеночная 73
  - клатриновая 589
  - мелановая 15
  - мозговая 243
    - мягкая 243
    - паутинная 244
    - твёрдая 244
  - мшечная 345
    - минерализация 345
  - нерва 210
    - наружная 345
    - оплодотворения 56
    - отпадающая 73
    - полосчатая 344
    - прозрачная 52, 53, 589
    - радужная 190, 247
    - серозная 92
    - сетчатая 249, 250
      - глиз 252
      - нейроны 251
      - слиз 249
    - слизистая 344
      - ЖКТ 91
      - мозговая 143
      - ткани 344
    - сосудистая 247
    - ядерная 23, 26, 46
  - Овгенез 453
    - стадии 454
  - Овоцит 52, 53
  - Овуляция 53, 56, 472
  - Олионание
    - нервное 214
    - двигательное 221
    - свободное 215, 216, 498
    - чувствительное 214
  - Окисл азота 589
    - синтаза 590
  - Окситоцин 590
  - Олигемия 590
  - Олигодендроглицит 206, 590
  - Онкоген 590
  - Онкостати M 590
  - Онкосупрессор 47, 591
    - p27 47
    - p53 47, 556, 590, 591
    - PTEN 47
    - Rb 47
  - Оплодотворение 51, 55
  - Орган
    - вкуса 256
    - Гольджи 221
    - зрения 244
    - кортикс 259, 260, 261
    - обоняния 253, 254
    - преддверно-улитковый 263
    - равновесия 258, 263
      - развитие 258
    - слуха 258, 269
      - развитие 258
    - спиральный 259, 260, 261
    - сухожильный 221
    - эмалевый 339, 341
  - Оргanelла 28, 591
  - Органогенез 66
  - Органод 28
  - Органы
    - пронизорные 67
    - чувств 244
  - Орексин 273, 591
  - Остеогенез 157
    - интрамембранный 157
    - эндохдральный 158
  - Остеобласт 151
  - Остеонд 150, 155, 157, 161
  - Остеокальцин 164, 592
  - Остеокласт 152, 153, 154, 157, 159, 160, 161, 164
  - Остеон 155, 156, 162
  - Остеонектин 592
  - Остеоцит 151, 152
  - Островок
    - кровенной 118
    - Лангерганса 348
    - эритробластный 122, 123
  - Отросток червеобразный 385
  - П**
  - Паратиреоидин 592
  - Пахителла 47

- Пептид  
   УУ 593  
   глюконоподобный 593  
   натриуретический 308  
   относящийся к кальцитониновому гену 592  
   связанный с паратиреоидным гормоном 593
- Передача синаптическая 202
- Перелом кости 162, 163
- Переносчик трансмембранный 17  
   GLUT 594  
   аминокислот 17, 378, 438, 594  
   аспартата 594  
   глюкозы 17, 93, 94, 378, 594  
   железа 612  
   глутамата 594  
   нейромедиаторов 203  
   пирувата 33
- Перезварт Райне 209, 210
- Перикард 308
- Перилимфа 260
- Периневрий 211
- Периоды пренатального развития 51
- Перист 156
- Перистит 139
- Пероксисома 39
- Перфорин 321
- Петля Хенле 438
- Печень 393, 394, 395  
   кровенок 395  
   функция 399
- Пилоростеноз 594
- Пинцеллоит 274
- Пироген 594
- Пищевод 354, 366  
   развитие 365
- Плазма 79, 102
- Плазмин 594
- Плазмодема 14, 15
- Пластида 594  
   нервная 62  
   нейрогенная 63  
   эктодермальная 333
- Пластина  
   зубная 339  
   костная 154  
   нервная 62, 63, 565  
   метафазная 46  
   эпифазная 159, 160
- Плацента 70, 72  
   котиледоны 72  
   функция 74  
   барьерная 75  
   детоксикационная 75  
   обменная 74  
   транспорт АТ 74  
   эндоринная 74
- хормон 71
- Плевра 421
- Плен. кровоснабжение 304, 305
- Плососома 595
- Почка 428  
   вкусная 256  
   клетки 257  
   кровоснабжение 429, 430  
   кормовое вещество 428  
   новорожденного 427  
   моговое вещество 428  
   постоянная 425  
   развитие 423, 424, 425  
   функция 441  
   регуляция 442
- Подолит 432, 434, 435
- Пол генетический 55
- Поле морфогенетическое 91, 558, 560
- Полиспермия 55, 56
- Полоса Хантера-Шреера 361
- Полость  
   носовая 408  
   ротовая 352  
   развитие 333, 336
- Полуцистоосома 87
- Пору эвлекная 27
- Порки врожденные 75  
   причины 76
- Посредник второй 19, 595
- Прегненолон 595
- Преобразователь хемомеханический  
   актомиозиновый 176  
   тубулин-димерный 37  
   тубулин-кошелевый 42
- Придаток яичка 455, 461
- Прион 595
- Прогестерон 474, 595
- Прогестины 467
- Прокollaген 130
- Пролактин 269, 482, 596
- Проллиферация 50
- Прометафаза 45, 46
- Промеллоит 123
- Пронефрос 423
- Проницаемость избирательная 16
- Пронуклеусы 52, 55, 56
- Проолиомеланоцитин 269, 596
- Проктагландин 442, 596
- Простата 463, 464
- Простатилин 596
- Пространство  
   Диссе 398  
   межклеточное 58, 79  
   паранителлиновое 55
- Протеогликан 128, 147
- Протеосома 44

- Проток  
   артериальный 596  
   мезонефрический 424, 426, 451, 596  
   парамезонефрический 452, 596  
   семявыносящий 462
- Протоонкоген 19, 597
- Профаза 45
- Профилин 597
- Процесс морфогенетический 50, 193, 195
- Псевдоподия 192
- Пузырек  
   графов 471  
   клеточный 39  
   окаймленный 21, 39, 41, 589  
   секреторный 21  
   семенной 463  
   синаптический 202, 223  
   слуховой 258
- Пузырь  
   глазной 244  
   желчный 399  
   мочевой 446
- Пулыла зуба 363
- Пучок Гиса 183, 307
- Пятно плотное 440
- Р**
- Радонин 597
- Радиоавтография 13
- Развитие  
   внутриутробное 50  
   пренатальное  
     периоды 51  
     причины 50
- Рана кожная 601
- Рахит 154, 597
- Реакция  
   акросомная 53, 54, 55, 56, 598  
   гиперчувствительности 573, 637  
   иммуногистохимическая 11  
   кортикальная 55
- Регенерация  
   репаративная 91  
   физиологическая 91
- Регуляция  
   аутокринная 266  
   паракринная 266  
   эндокринная 266
- Реабсорбция кости 164
- Релаксин 598
- Ренди 441, 442, 598
- Ресничка 38, 39
- Ретикулонит 105, 122
- Ретикулум саркоплазматический 172, 181
- Рецептор 598  
   IgE 598
- адренергический 598  
   ацетилхолин 223, 601  
   амилоидный 599  
   витамина D, 599  
   гамма-аминомасляной кислоты 599  
   гистамина H1 189  
   глициновый 599  
   глутаминовой кислоты 599  
   дигидропиридина 31  
   дофамина 599  
   инозитолтрифосфата 600  
   кальция 599  
   каннабиноидов 600  
   мембранный 600  
   обонятельный 600  
   опиатный 600  
   опиоидный 600  
   ретиноидов 600  
   риалдин 600, 602  
   сиротский 19, 600  
   сперматозоида 589  
   стероидных гормонов 601  
   тиреоидных гормонов 601  
   фактора некроза опухоли 600  
   формилметилпептидов 601  
   холинэргической 601  
   эктодина 601  
   эотаксина 624  
   ядерный 601
- Рибондлин 601
- Рибозимы 26
- Рибосома 29
- Рибофлавин 30, 558, 601
- Рилин 601
- Ритм  
   водитель 182  
   околосуставный 274, 602
- РНК 25, 602  
   информационная 25  
   ферментативная 26
- Роговица 246
- Родонин 252, 253
- Рост 50, 602
- Русло микроциркуляторное 293, 294
- С**
- Связка 142  
   голосовая 409  
   щитовидной 603
- Сердце 302, 306  
   интервалы 184, 308  
   афферентная 309  
   парасимпатическая 309  
   симпатическая 309  
   развитие 303, 304
- Саркомер 170

- Сниц трахеопищеводный 365, 404, 545, 602
- Селезенка** 328
- золь 329
  - кровообращение 329, 330
- Селектив** 575, 587
- E 575, 587
  - L 575
  - P 114, 575, 587
- Секрция** 21, 22
- регулируемая 23
  - спонтанная 23
  - типы 23
- Семифорны** 603
- Серотонин** 204, 274
- Сетчатка** 249, 250
- глии 252
  - нейроны 251
  - палочки 251
  - слонк 249
- Сель**
- саркоплазматическая 172, 181, 569
  - эндоплазматическая 30
  - гранулярная 30
  - гладкая 30
- Семпласт** 79
- Семпакс** 88, 200
- алкогезальный 271
  - классификация 200
  - нервно-мышечный 221, 222
- Сематодинами** 603
- Сематобреши** 548, 603
- Сематопфим** 603
- Семталия** 55
- Семдесмос** 165
- Семдран** 55
- Семостоз** 165
- Семтавлин** 548, 606
- Семтез**
- конститутивный 30
  - на экспорт 30
- Семус каротидный** 296
- Семусид** 331
- Семондроз** 165
- Семидитий** 79
- Семидитрофобласт** 68
- Семстема**
- гипоталамо-гипофизарная 268
  - дыхательная 401
  - иннервация 422
  - кровообращение 421
  - лимфоотток 422
  - развитие 401, 403, 404
  - клеточная 311
  - лакунарно-капиллярная 152
  - моноклеточных фагоцитов 136
  - мочеисделительная 423
  - развитие 423, 424, 425
  - нервная 193
  - вегетативная 224, 225, 226
  - периферическая 208
  - центральная 227
  - энтеральная 346
  - пищеварительная 332
  - иннервация 346
  - половая 447
  - женская 466
  - мужская 455
  - развитие 447
  - проводящая сердца 306, 307
  - репин-адреналин-альдостерон 441
  - сердечно-сосудистая 288
  - экстрапиримидная 606
  - эндокринная 266
  - классификация 267
  - агтерозидокринная 348
- Семдидна эмбриотическая** 68
- Семлера** 247
- Семлеротом** 64, 607
- Семтолиберин** 607
- Семтомедин** 163, 164, 607
- Семтомамнотрофин хоронический** 607
- Семтогестин** 349, 607
- Семтотропин** 164, 607
- Семнты** 64
- Семприжение**
- монное 577
  - метаболическое 86
  - окисления и фосфорилирования 34
  - хемосмотическое 34
  - электрическое 298, 391, 577
- Семочек**
- грибовидный 354
  - желобчатый 355
  - зубной 339
  - листовидный 354
  - нитевидный 353
- Семосуд**
- кровеносный
  - афференты 296
  - иннервации 296, 298
  - эфференты 298
- Семотрин** 608
- Семратогенез** 453, 458
- регуляция 459, 460
  - стадии 454
- Семратогонин** 458
- Семратозонд** 34, 38, 52, 53, 54, 55, 79, 192, 539, 598
- рецептор 53, 56, 589
- Семлеин** 331
- Семраунт** 213
- Семтмокетик** 42, 608
- Семноз пищевода** 608

- Связь трахеопищеводный 365, 404, 545, 602
- Селезенка 328  
зоны 329  
кровообращение 329, 330
- Селектин 575, 587  
E 575, 587  
L 575  
P 114, 575, 587
- Сердечная 21, 22  
регулируемая 23  
спонтанная 23  
типы 23
- Семафоры 603
- Серотонин 204, 274
- Сетчатка 249, 250  
глиа 252  
нейроны 251  
палочка 251  
слои 249
- Сеть  
саркоплазматическая 172, 181, 569  
эндоплазматическая 30  
гранулярная 30  
гладкая 30
- Симплекс 79
- Синапс 88, 200  
исковязальный 271  
классификация 200  
нервно-мышечный 221, 222
- Синаптоджангион 603
- Синаптобrevин 548, 603
- Синаптофизин 603
- Сингамия 55
- Синдром 165
- Синкардион 55
- Синостаз 165
- Синтаксин 548, 606
- Синтез  
континутивный 30  
на экспорт 30
- Синус каротидный 296
- Синусоид 331
- Синдроз 165
- Синцитий 79
- Синцитиотрофобласт 68
- Система  
гипоталамо-гипофизарная 268  
дыхательная 401  
иннервация 422  
кровообращение 421  
лимфоток 422  
развитие 401, 403, 404  
извнутря 311  
лакунарно-канальцевая 152  
моноклеярных фагоцитов 136  
мочевыделительная 423  
развитие 423, 424, 425  
нервная 193  
вегетативная 224, 225, 226  
периферическая 208  
центральная 227  
эпителиальная 346  
пищеварительная 332  
консервация 346  
половая 447  
женская 466  
мужская 455  
развитие 447  
проводящая сердца 306, 307  
ренин-ангиотензин-альдостерон 441  
сердечно-сосудистая 268  
экстрапиримидная 606  
эндокринная 266  
классификация 267  
экстероидокринная 348
- Складка амниотическая 68
- Склер 247
- Склеротом 64, 607
- Соматолиберин 607
- Соматомедин 163, 164, 607
- Соматоминотрофин хронический 607
- Соматостатин 349, 607
- Соматотропин 154, 607
- Соматы 64
- Сопряжение  
ионное 577  
метаболическое 88  
окисления и фосфорилирования 34  
хемосенсорное 34  
электрическое 298, 391, 577
- Сосочек  
грибовидный 354  
желобчатый 355  
зубной 339  
листовидный 354  
нитчатый 353
- Сосуд  
кровеносный  
афференты 296  
иннервация 296, 298  
эфференты 298
- Спектрин 608
- Сперматогенез 453, 458  
регуляция 459, 460  
стадии 454
- Сперматоциты 458
- Сперматозоид 34, 38, 52, 53, 54, 55, 79, 192, 539, 598  
рецептор 53, 56, 589
- Спленин 331
- Спрутинг 213
- Статмокинетики 42, 608
- Стеноз пищевода 608

Стероиды 608  
 Стомодеум 333  
 Стригум 608  
 Суперантин 608  
 Сульфастат 404, 415, 416, 417, 608  
 Сустая 165  
 Сфинголипиды 15  
 Сухожилие 143  
 Сыворотка, кальций 280

## Т

Таксол 42, 608  
 Тацитит 207  
 Таурин 609  
 Тафтом 331, 609

## Тело

белое 473  
 желтое 472  
   беременности 473  
   менструальное 473  
 стекловидное 249  
 щитовидное 247

## Телофаза 46

## Тельце

Амато 543  
 апоптозное 90  
 базальное 36, 38, 42, 250, 255, 572  
 Барра 5, 23, 582, 609, 633  
 Гольджи-Мациони 219  
 Дэле 543, 606  
 инкапсулированное 215  
 изростное 296, 297, 298, 559  
 Леви 587  
 Пачони 218, 219, 498, 499  
 печиноподобное 221  
 Майсснера 219, 220, 498, 499  
 мальпигиево 609  
 мультивезикулярное 41, 215, 609, 623  
 направляющее 609  
 остаточное 40  
   цитокинеза 46  
 пластинчатое 207, 415, 417  
 плотное 186, 187, 188  
 почечное 432, 433  
 полярное 53, 55  
 Руффини 215, 217, 221, 498, 499  
 Херрига 271  
 Хайнса 609  
 Хассела 325  
 Хауэлла-Жоли 609

## Тенасин 609

## Теплопродукция 34, 145

## Тератология 75

## Тератома 609

## Термогенин 141

## Тестостерон 610

## Тетродотоксин 610

## Техника

гистологическая 5  
 гистохимическая 9  
 иммуногистохимическая 10

## Тимопоэтин 610

## Тимоцит 322, 324

## Тимус 322

развитие 323

## Титин 172

## Тирозиназа 487

## Тироллиберин 610

## Тироксин 560, 610

## Тиротропин 611

## Ткани

классификация 90  
 определение 90

## Ткань

внутренней среды 102  
 жировая 144  
 лимфоидная 331  
 костная 149  
   грубоволокнистая 153  
   перестройка 161  
   пластинчатая 154, 155  
 нервная 193  
 мышечная 167  
   гладкая 185  
   сердечная 180  
   скелетная 167  
 ретикулярная 144  
 скелетная 145  
 соединительная 127  
   плотная 142  
   рыхлая 141, 142  
   эмбриональная 143  
 хрящевая 145  
 эпителиальная 92

## Тракт гипоталамо-гипофизарный 272, 273

## Транскобаламин 611

## Транскортин 611

## Трансплантат 611

## Транспорт

аксонный 210, 212  
 активный 17  
 пассивный 16

## Трансферрин 612

## Трахей 409

## Триада 174, 394

## Трифосфатирован 612

## Тромб 115

## Тромбоз 299

## Тромбосан 613

## Тромбопластин 613

## Тромбопоэтин 126, 613

## Тромбосподин 613

- Тромбоцит 112  
 гранулы 114  
 гликокаликс 112  
 рецепторы 113  
 цитоскелет 113
- Тромбоцитопоза 124
- Тропоколлаген 132
- Тропонин 172, 175
- Тропозоин 172, 175
- Трофобласт 57, 58, 67
- Труба маточная 475
- Труба нервная 62, 63, 194, 613
- Трубочка  
 мышечная 168  
 поперечная 174, 181  
 собирающая 439  
 Т-трубочка 174, 181
- Тубулин 36, 42, 577
- У**
- Убиквитин 613
- Увомерулин 58, 614
- Углеводы мембранные 16
- Узел  
 лимфатический 325, 326  
 зоны 327  
 предсердно-желудочковый 307  
 синусно-предсердный 307  
 спинномозговой 213, 214  
 черепной 214
- Улитка 259
- Уретра женская 446
- Уретра мужская 465
- Ухо  
 внутреннее 259  
 наружное 259  
 среднее 259
- Ф**
- Фагоцитозомма 40
- Фасома 40
- Фасциета 107, 110, 137, 313
- Фактор  
 агрегации тромбоцитов 614  
 активации тромбоцитов 614  
 аутогенный 301  
 анафилактики медленно реагирующей 614  
 внутренней 371, 553, 614  
 гемопоэза 125  
 детерминации пола 448, 449  
 индукции 51  
 количественно стимулирующей 126, 614  
 моллеровской ингибирующей 451  
 натрийуретический 615  
 нейротрофический 615  
 некроза опухоли 615  
 поаплавающий миграцию макрофагов 616  
 роста 616  
 свертывания крови 616  
 стволовых клеток 126, 617  
 транскрипции 617  
 хемотаксиса  
 нейтрофилов 617  
 эозинофилов 617  
 фон Виллебранда 617
- Фаллодия 617
- Фасцин 617
- ФАТ 614
- Фенестры 617
- Ферритин 618
- Фетопротектин 618
- Фибриллин 129, 133
- Фибробласт 135  
 перикрипталый 136
- Фибронектин 129, 132
- Фибронит 135, 136
- Фиксация 5
- Филатрин 618
- Филамент  
 промежуточный 43, 527, 528
- Филламин 618
- Филоподия 618
- Фимбри 618
- Фитогематтаглютинин 581
- Фолликул  
 волосной 493, 494  
 вторичный 471  
 зреющий 471  
 лимфатический 326, 328, 384  
 первичный 468  
 примордиальный 468
- Фоллитропин 474, 618
- Фосфорилирование 25  
 АДФ 34  
 окислительное 34  
 разобщение 34
- Фосфофреатин 178
- Фосфолипиды 15
- Фотовосприятие 252
- Фрагмент  
 Fab 312, 619  
 Fc 312, 619
- Х**
- Хемокин 266, 619  
 BANTES 622  
 хотаксин 622
- Хемотаксис 587
- Химоза 619
- Холангиома 396
- Холангиоцит 397
- Холекальциферол 619

Холестерин 15, 619  
 Холестирамин 619  
 Холин 619  
 Холнорецептор 223, 601  
 Холмак аксонный 198  
 Хонинг 192  
 Хондронинсульфат 620  
 Хондронектин 132, 147, 148, 620  
 Хондронит 146  
 Хорини 71  
   ворсочный 71, 74  
   предворсочный 71  
 Хроматида 46  
 Хроматин 23, 25, 620  
   гетерохроматин 23  
   половой 582, 609  
   эухроматин 23  
 Хромогранин 620  
 Хромосома 26  
   X 55, 579  
   Y 55  
   дочерняя 46  
   полная 55  
 Хрусталик 248  
   развитие 245  
 Хрящ 145, 146  
   всплывший 149  
   гнатиновый 146  
   суставной 160, 165  
   эластический 149

**Ц**

Целом 621  
 Цемент 363  
 Центр  
   оногенная 159  
   митотический 46  
 Центриоль 36, 42, 45, 52  
 Центромера 45  
 Церулоплазмин 621  
 Цикл  
   клеточный 44, 621  
   блокада 47  
   регуляторы 46, 47  
   фаза 36, 44, 45, 185  
   фазы 45  
   менструальной 467, 470, 478  
   фазы 478  
   овариально-менструальный 470  
   овариальный 467, 468, 470, 473  
   стадии 473  
 Циклины 46, 621  
   зависимые протеинознамы 46  
 Цилиндры осевой 210  
 Цитозоль 28, 44  
 Цитокератин 95, 484, 527, 621

Цитокин 266  
 Цитокинез 45, 46, 49  
 Цитомыны 621  
   малые индуцибельные 622  
 Цитоглазма 28  
 Цитоскелет 40  
   призматический 103, 104  
 Цитостатик 42, 608, 622  
 Цитотрофобласт 68  
 Цитокаллины 622  
 Цитоцром с 34  
 Цитофотометрия 12

**Ч**

Частица ядерная 27  
 Чашка почечная 444  
 Член половой 464

**Ш**

Шейка матки 476  
 Шок анафилактический 190

**Щ**

Щека 352  
 Щель  
   жаберная 337  
   синаптическая 224

**Э**

Экзоцитоз 20, 21  
 Экспортин 27  
 Эктодерма  
   везикулярная 61  
   зародышевая 61  
 Эластин 133  
 Элеидин 622  
 Элементы гистологические 78  
 Эмаль 358  
 Эмбриобласт 57, 58  
 Эндорфин 203, 204, 269, 596, 600  
 Эндокорд 306  
 Эндоллизосома 623  
 Эндолимфа 260  
 Эндометрий 478  
 Эндоневрий 211  
 Эндосома 21, 22, 23, 39, 622  
   перинуклеарная 41, 623  
   периферическая 41, 623  
 Эндост 156  
 Эндостатин 623  
 Эпителий  
   непрерывный 292  
   прерывистый 292  
   фенестрированный 292, 429, 435, 617  
 Эпителин 623  
 Эпицитоз 19, 20, 623



- опосредуемый рецепторами 21, 22, 41
- Экзофалл 204, 623
- Эктактил 623
- Эктеродит 378
- Эктодерма
- зародышевая 61
  - первичная 59
- Эндофаллоцеле 63, 623
- Эозинофил 107, 109, 624
- гранулы 108
  - кристаллоид 108
- Эотаксин 622, 624
- Эпобласт 60, 624
- Эпидермис 484, 485
- слой 486
- Эпидерм 308
- Эпидемия 194, 207, 624
- Эпимезрий 211
- Эпителый 92
- многослойный 96
  - обонятельный 253
  - регенерация 255
  - однослойный 96
  - переходный 444, 445
  - пламенный 462
  - власт 95, 97
  - регенерация 95
  - рядность 96
  - слоистость 96
  - сперматогенный 457
- Эпифиз 274
- Эргокальциферол 624
- Эритробласт 121
- базофильный 121
  - оксифильный 122
  - полюхромотофильный 122
- Эритропоэз 120, 121, 624
- кровообразующая единица 120
- Эритропоэтин 120, 126, 442, 625
- Эритроцит 103
- анисоцитоз 542
  - гемоглобин 104
  - гемолиз 105
  - глюкофорин 104
  - пойкилоцитоз 595
  - разрушение 105
  - формы патологические 625
  - эритроцитоз 625
- Эстрогены 467, 474
- Эухроматин 23
- Я**
- Яблоко глазное 246
- влага водянистая 248
  - задняя камера 248
  - передняя камера 248
  - радужная оболочка 247
  - сосудистая оболочка 247
  - стекловидное тело 249
  - трабекула 248
- Ядро 23
- матрикс 27
  - оболочка 26
  - хроматин 23
- Ядрышко 27
- Язык 353
- развитие 338
  - сосочки 353
- Янчо 455
- Яичник 467
- Яйцевод 475
- Яйцеклетка 50, 52, 53, 54, 55, 519
- изолцитарная 57
- Яма окаймленная 21, 625

## СОДЕРЖАНИЕ

От авторов .....	3
Глава 1. Методы и маркёры .....	5
Глава 2. Клетка .....	14
Глава 3. Внутриутробное развитие .....	50
Глава 4. Ткани .....	78
Глава 5. Эпителиальные ткани .....	92
Глава 6. Ткани внутренней среды .....	102
Кровь .....	102
Соединительные ткани .....	127
Скелетные ткани .....	145
Глава 7. Мышечные ткани .....	167
Глава 8. Нейрогистология .....	193
Нервная ткань .....	193
Периферическая нервная система .....	208
Центральная нервная система .....	227
Органы чувств .....	244
Глава 9. Эндокринная система .....	266
Глава 10. Сердечно-сосудистая система .....	288
Глава 11. Иммунная защита .....	311
Глава 12. Пищеварительная система .....	332
Глава 13. Дыхательная система .....	401
Глава 14. Мочевыделительная система .....	423
Глава 15. Половая система .....	447
Мужская половая система .....	455
Женская половая система .....	466
Глава 16. Кожа и её производные .....	483
Глава 17. Тестовый экзамен .....	503
Справочный раздел .....	531
Указатель иллюстраций .....	649
Предметный указатель .....	653

Учебное издание

Серия «XXI век»

## ГИСТОЛОГИЯ

Под ред. проф. Э.Г. Улумбекова, проф. Ю.А. Чельшева

Зав. редакцией

*О.В. Кириллова*

Корректоры

*Д.И. Григорьев, М.В. Луковская*

Подготовка оригинал-макета

*С.И. Евдокимов, Г.Е. Рахматулина, Р.А. Рябов*

Дизайн обложки

*А.Н. Якушев*

Техническая группа

*З.С. Люманова*

Изд. лиц. ИД № 03104 от 26.10.2000

Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»

119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а.

Подписано в печать 15.07.2002

Формат 70×108  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 60,2.

Тираж 3000 экз. Заказ № 3013

ОАО «Типография Новости»

107005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46.

ISBN 5-9231-0228-5



9785923102284



Протокол (Удмурт)



50450-210456-9874

24.900=