

# ГИСТО- ГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

А. А. КЛИШОВ



А. А. КЛИШОВ

611-018  
К 499

# ГИСТОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ



ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1984

Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей.— Л.: Медицина, 1984.— 232 с., ил.

Автор — проф., зав. кафедрой гистологии ВМедА им. С. М. Кирова. Монография посвящена методологическому анализу основных данных современной гистологии с позиций развиваемой автором теории тканей. В книге обсуждается проблема гистогенеза, концепция его системно-структурной организации, обоснованная новыми данными о механизмах детерминации, дифференцировки, пролиферации, гибели клеток, миграции и межклеточной интеграции. Сформулированы общие закономерности гистогенеза, большое внимание уделено историко-гносеологическому анализу понятия «ткань» и классификации тканей на основе данных об органоспецифической детерминации их развития, строения и функционального значения. С гистогенетических позиций и с позиций учения о структурных уровнях организации живого анализируются закономерности регенерации, обоснована гистогенетическая концепция регенерации тканей. Теоретические обобщения проиллюстрированы данными многолетних исследований автора по гистогенезу и регенерации скелетной мышечной ткани. Рассмотрены также вопросы регуляции процессов регенерации тканей. Монография предназначена для гистологов, биологов, патологов и клиницистов.

Книга содержит 16 рисунков, библиография — 440 названий.

Рецензент: зав. кафедрой гистологии I ЛМИ д-р мед. наук проф. *Катинас Г. С.*

К 2007020000—050 свод. пл. подписных изд. 1984 г.  
039(01)—84

© Издательство «Медицина», Москва, 1984 г.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Интенсивное развитие биологии и медицины на современном этапе научно-технической революции сопровождается все возрастающей дифференциацией наук. В наши дни даже в рамках одной научной дисциплины отмечается значительная дифференциация направлений, в основе чего лежит все более и более узкая специализация исследователей. Так, современная гистология подразделилась на ряд в известной мере обособленных направлений: эволюционная гистология, гистофизиология, нейрогистология, гистохимия, гистоавторадиография, многистология, гистоэмбриология, гистоиммунология, гистометрия и др. В связи с этим крайне редким явлением становятся обобщающие работы общебиологического и общегистологического характера.

С момента выхода классических в этом плане монографий А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина прошло около 40 лет. Как известно, А. А. Заварзин в «Очерках по эволюционной гистологии нервной системы» (1941) и «Очерках эволюционной гистологии крови и соединительной ткани» (1945, 1947) обосновал наиболее общие закономерности развития тканей, сформулировал основные теоретические положения гистологии как самостоятельной биологической науки. Н. Г. Хлопин также рассмотрел широкий круг гистологических проблем, обобщив огромный фактический материал, добытый с помощью методов световой микроскопии. В его монографии «Общебиологические и экспериментальные основы гистологии» (1946) дан глубокий анализ состояния проблем эволюционной гистологии 40-х годов, обоснована естественная система гистологических структур. По широте охвата и глубине анализа эти монографии не имеют себе равных.

В монографии А. Г. Кнорре «Эмбриональный гистогенез» (1971) обобщен большой фактический материал, на основе которого показаны эволюционная и гистогенетическая изменчивость и преемственность гистологических структур. Впервые в мировой литературе изложены в плане единой концепции автора теоретические основы эмбрионального гистогенеза. Переоценить эту книгу вряд ли можно, хотя автор ее и ограничился в основном сопоставлением морфологических фактов, полученных с помощью световой микроскопии.

Монография О. В. Волковой и М. И. Пекарского «Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека» (1976) содержит большой описательный материал о становлении структуры и функции внутренних органов. Написана она с учетом достижений электронной микроскопии органов и тканей.

Современные представления об общих закономерностях организации тканей многоклеточных животных в сравнительном аспекте отражены в книге А. А. Заварзина (1976).

В последние годы опубликован еще ряд монографических и обзорных работ по многим частным разделам гистологии отдельных органов и тканей. И все же основную массу публикаций по гистологии по-прежнему составляют работы, посвященные частным, иногда очень узким вопросам, в которых фактический материал недостаточно глубоко анализируется с широких теоретических позиций. Между тем необходимость теоретического осмысливания фактов в современной гистологии ощущается со все возрастающей силой в связи с наметившейся тенденцией рассматривать гистологию как микроскопическую анатомию, а не как самостоятельную научную дисциплину. Важность обобщения фактического материала на основе диалектического материализма и общегистологических концепций обусловлена известным положением В. И. Ленина: «...кто берется за частные вопросы без предварительного решения общих, тот неминуемо будет на каждом шагу бессознательно для себя «натывать» на эти общие вопросы»<sup>1</sup>. В настоящее время возрос интерес к системно-структурному анализу развития биологических систем. Пристальное внимание уделяется изучению специфических закономерностей динамики структур различных иерархических уровней организации. Эти новые методологические подходы как составные части диалектико-материалистического метода исследования нуждаются в более широком применении для анализа гистологического материала.

Предлагаемая читателям книга имеет цель обобщить основные данные современной гистологии с позиций развиваемых автором теорий ткани, гистогенеза, реактивности и регенерации тканей и тем самым противостоять процессу дробления гистологии как цельной научной дисциплины на многочисленные направления и частные разделы. В ней сделана попытка обосновать общие закономерности гистогенеза с учетом современных данных, полученных с помощью новых методов исследования. Обсуждается ряд актуальных вопросов гистологии, включая понятие «ткань» и классификацию тканей. С гистогенетических позиций анализируется регенерация структур различного уровня. Конкретное проявление действия общих закономерностей гистогенеза рассмотрено на примере скелетной мышечной ткани.

---

<sup>1</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 15, с. 368.

## ВВЕДЕНИЕ

В решениях XXVI съезда КПСС указано на необходимость сосредоточить усилия на познании механизма физиологических, биохимических, генетических и иммунологических процессов жизнедеятельности человека. Реализация этой обширной программы научных исследований предполагает как само собой разумеющееся глубокое изучение морфогенетических процессов и структурных основ организации живых существ.

Постановление совместной сессии АН СССР и АМН СССР «О дальнейшем развитии фундаментальных исследований для медицины» (1980) ставит как одну из важнейших задач изучение роли межклеточного взаимодействия в нормальном функционировании тканей и в развитии патологических процессов [Фундаментальные науки — медицине, 1981].

Академик В. А. Энгельгардт (1965) писал, что было бы заблуждением считать, что с возникновением молекулярной биологии должны в какой-то мере отмереть те разделы естествознания, которые именуется «классической биологией», т. е. зоология, гистология и др. Ясно, что за ними сохраняется ведущая роль в познании живого мира на иных, более усложненных уровнях развития, но можно не сомневаться, что новые концепции, фактические сведения, которые черпаются из успехов молекулярной биологии, будут приняты на вооружение классическими ветвями биологической науки, расширят и углубят их и откроют новые пути. Стремительное развитие биологии в целом в эпоху научно-технического прогресса определило значительные достижения и одной из фундаментальных медико-биологических наук — гистологии.

В последние годы ведущим аспектом стало изучение тканей не только в составе взрослых организмов, но и в процессе их развития. Гистогенез как одна из актуальных проблем гистологии служит базой для понимания возрастной динамики тканей. С гистогенетических позиций возможно более глубокое изучение реактивности и регенерации тканей.

Как и прежде, гистологи интенсивно разрабатывают проблемы физиологической и репаративной регенерации органов и тканей. Активизация этих исследований имеет место в связи с запросами практической медицины. Благодаря электронно-микроскопическим исследованиям выявлены некоторые закономерности внутриклеточной регенерации и особенности механизмов

регенерации структур различных уровней организации (молекулярного, субклеточного, клеточного, тканевого). Оформились интересные направления исследований регенерации патологически измененных тканей и органов, биоритмов на клеточном и тканевом уровнях и др.

Наряду с разработкой проблем прикладного характера, имеющих несомненное значение для практической медицины, продолжаются исследования общегистологического плана. В ряде работ была развита теория А. А. Заварзина о параллелизме эволюции тканей. При этом установлено, что принцип параллелизма является более общим принципом эволюционного усложнения многоклеточных животных. Он проявляется и на клеточном уровне, о чем свидетельствует наличие общих закономерностей в филогенетической дифференцировке специализированных структур, обусловленных общностью функциональной задачи и общими закономерностями морфобioхимической организации клеток [Заварзин А. А., 1976].

Теория дивергентного развития тканей Н. Г. Хлопина нашла дальнейшее обоснование в исследованиях органной специфичности тканей. Попытку синтеза теорий А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина сделали А. А. Браун и В. П. Михайлов (1958). В работах В. П. Михайлова (1972), А. А. Клишова (1972, 1975б) представлены новые варианты классификации тканей с учетом современных данных о степени детерминированности и метаплазии тканей.

Всякая зрелая наука представляет собой систему теорий. Понятия, гипотезы, законы сводятся к единому объединяющему началу, представляющему собой исходный концептуальный базис теории, с которым по определенным правилам связывается все остальное содержание теории [Раджабов У. А., 1982]. Теория — это высшая, самая развитая форма организации научного знания, дающая целостное представление о закономерностях и существенных связях объекта.

Гистологию как науку составляет система научных теорий, среди которых определенное место занимают теории ткани, эволюции тканей, гистогенеза, клеточной дифференцировки, детерминации и метаплазии тканей, тканевой регуляции, реактивности и регенерации тканей, межтканевых корреляций и др.

Несмотря на имеющиеся достижения в разработке теории предмета и определенную степень зрелости гистологии как самостоятельной научной медико-биологической дисциплины, многие актуальные теоретические проблемы учения о тканях продолжают оставаться еще окончательно не решенными.

До сих пор в гистологии нет общепризнанного определения ткани. Широко известное определение ткани по А. А. Заварзину как исторически сложившейся системы гистологических элементов, имеющих общность строения, функции и развития сохраняет свое значение, однако, и оно нуждается в уточнении в

учетом новой научной информации. Вопрос этот специально обсуждался в статьях В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса (1977), А. А. Базитова (1982), А. А. Клишова (1982), Н. Н. Кочетова (1984). Этому чрезвычайно важному вопросу гистологии посвящена отдельная глава в данной монографии, в которой выдвинуто положение о необходимости перехода от определения понятия «ткань» к обоснованию теории ткани.

Одним из важнейших достижений гистологии является учение о том, что ткани высших животных и человека обладают исторически сложившейся детерминацией, в связи с чем взаимопревращения дифференцированных тканей у этих организмов не происходит ни при каких условиях как в норме, так и в патологии. Однако все еще встречаются высказывания о широкой метаплазии тканей.

Недостаточно четко определены также такие понятия, как система (группа) тканей, тип и вид тканей. Нет общепризнанной классификации тканей. Между тем классификация тканей нужна не только для преподавания гистологии и смежных медико-биологических дисциплин. Классификация тканей необходима и для анализа научной гистологической информации.

Не все ясно также в отношении трактовки гистогенеза. Некоторые исследователи к гистогенезу относят все процессы онтогенеза, начиная с оплодотворения, выделяя при этом начальный, зачатковый и собственно тканевый этапы. Такое широкое толкование гистогенеза неоправданно. На мой взгляд, гистогенез надо понимать в традиционном смысле как развитие ткани из материала эмбриональных зачатков, а все предшествующие процессы (дробление, гастрюляцию) отнести к прогистогенезу. Гистогенез — это не ряд «составных компонентов» или «ингредиентов», а комплекс координированных во времени и в пространстве процессов детерминации, пролиферации, дифференциации, интеграции и адаптации клеток. Гистогенез нельзя свести только к дифференцировке клеток, равно как и дифференцировку тканевых клеток нельзя рассматривать вне гистогенеза.

Объем, содержание и соотношение понятий «детерминация», «дифференциация», «специализация» и ряда других по-разному определяются разными авторами. Поэтому порой возникает путаница.

В зарубежной, да и в нашей, особенно патологоанатомической, литературе имеется тенденция рассматривать некоторые клетки и их системы вне тканей. В последние годы выделяются внетканевые клеточные системы — макрофагальная, APUD-система, нейросекреторная, лимфоцитарная. Однако в действительности эти клеточные системы являются частями соответствующих тканей и выделяются они в качестве самостоятельных систем лишь условно на основе некоторых, чаще всего функциональных, признаков.



Дискуссионным вопросом продолжает оставаться возможность дедифференцировки клеток и роль этого явления в процессах регенерации тканей. После открытия стволовых клеток ряд исследователей все процессы регенерации связывают лишь с камбиальной ролью стволовых клеток как источников регенерации. Между тем стволовые клетки показаны не во всех тканях. Многократно описанные факты дедифференцировки (в том числе и под другими названиями — мноцитоллизис, реорганизация и др.) нуждаются в дальнейшем изучении.

Перечень примеров нерешенных и дискуссионных вопросов гистологии можно продолжить, но и сказанного достаточно, чтобы составить представление о современном неудовлетворительном состоянии теоретических аспектов учения о тканях. Каковы причины недостаточной разработки ряда актуальных теоретических проблем гистологии?

Главная причина, на мой взгляд, состоит в диспропорции между прикладными и фундаментальными исследованиями, проводимыми на кафедрах и в лабораториях гистологии. Теоретические вопросы гистологии разрабатываются лишь на единичных кафедрах гистологии отдельными гистологами. Во многих же работах, содержащих гистологические и электронно-микроскопические данные, отсутствует достаточно глубокий анализ фактов в свете закономерностей, присущих тканям как исторически обусловленным клеточным системам определенного уровня структурно-функциональной организации. Но, как справедливо писал В. П. Петленко (1968), факты, взятые сами по себе, как бы они ни были важны и ценны для науки, без теории и вне теории еще не составляют науки. Наука имеет дело не просто с фактами, а с их теоретическим обобщением. Ползучий эмпиризм — не самый эффективный способ достижения истины. Отсюда следует, что, наряду с получением новых фактов, необходимо усиление внимания к разработке теоретических вопросов, к расширению фундаментальных исследований, ибо лишь на их основе открываются широкие возможности не только осмыслить имеющийся фактический материал, но и двинуться дальше по пути научно-технического прогресса. Опыт анализа развития многих научных идей и школ показывает, что понижение роли научных фундаментальных исследований (при увлечении преимущественно узким практицизмом) приводит к упадку научных школ и перспективных направлений [Елисеев Э. Н. и др., 1982].

Широко известно, что нет ничего более практичного, чем хорошая теория. В связи с этим ошибочно понимать связь теории с практикой в области гистологии как непосредственное участие гистологов в разработке практических вопросов патологии и клиники. У гистологов слишком много общегистологических нерешенных проблем. Представляет интерес мнение известного патологоанатома Д. С. Саркисова: «...в настоящее вре-

мя нет ясности по ряду основных вопросов физиологической регенерации, решение которых в значительной мере определяет успех дальнейшей разработки многих актуальных проблем патологии. Так, нам еще неизвестны источники непрерывного обновления клеточного состава некоторых тканей и органов, сведения об онтогенезе клеток многих тканей пока являются самыми приблизительными или даже совсем отсутствуют и, широко пользуясь термином «дифференцированная клетка», мы, по существу, не имеем никаких опорных пунктов для суждения о том, какая, например, из клеток печени уже закончила дифференцировку, а какая близка к этому и насколько; остается открытым вопрос об особенностях реактивности клеток на разных стадиях их индивидуального развития; особенно актуален для клиники совсем еще не изученный вопрос о структурных эквивалентах широкого диапазона колебаний рабочей активности органов, т. е. о «нормальной» функциональной морфологии. Все эти важные и слабо разработанные вопросы должны, по-видимому, быть предметом научных изысканий в первую очередь гистологов..., последние, однако, в силу каких-то причин отдают сейчас все большее предпочтение исследованиям в сфере малознакомой им патологии»<sup>1</sup>.

С основными положениями Д. С. Саркисова, адресованными гистологам, следует согласиться. По сути дела, им высказан научный заказ патогистологам гистологам, изучающим нормальное строение, развитие и функции тканей. Основные направления этой программы совершенно правильно сформулированы. Однако для их разрешения гистологи проводили, проводят и впредь вынуждены будут проводить исследования не только нормальных тканей, но и тканей, находящихся в состоянии, пограничном между нормой и патологией, что составляет экспериментальную патологию тканей. Эта сфера исследований для гистологов традиционна и, на мой взгляд, достаточно им знакома. Вызывает серьезное опасение другое, а именно: наметившаяся тенденция к снижению уровня требований к контролю при постановке опытов как экспериментаторами-гистологами, так и патогистологами и особенно клиницистами. Многие экспериментаторы ошибочно полагают, что норма и так хорошо изучена и потому нет смысла тратить время и силы на ее изучение. Между тем вариабельность строения нормальных клеток и тканей так велика, границы между нормой и патологией настолько нечеткие, что без тщательно поставленного контроля в каждом случае опытов выводы о патологических изменениях при экспериментальных воздействиях делать нельзя. Разумеется, в экспериментальных исследованиях необходимо учитывать возрастные, половые и видовые особенности подопытных

---

<sup>1</sup> Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. М. «Медицина», 1977, с. 171—172.

животных. Достижения в изучении биологических ритмов на клеточном и тканевом уровнях заставляют считаться с особенностями структурно-функциональных изменений клеток, тканей и органов с учетом циклов различного порядка (суточных, месячных, сезонных). Все это изучено еще недостаточно.

Следует признать совершенно правильной и своевременной постановку вопроса в работах А. А. Королькова и В. П. Петленко (1977), а также В. П. Петленко и Г. И. Царегородцева (1979) о необходимости создания целостной теории нормы. Проведенный авторами анализ философских проблем теории нормы в биологии и медицине, диалектики нормологии и патологии служит основой для дальнейшей разработки таких понятий, как «норма реакции» и «адаптивная норма» применительно к структурам различного иерархического уровня организации живых систем.

Существенное значение для обоснования представлений об уровненом принципе организации живого имеют работы философов В. И. Кремянского (1969), М. И. Сетрова (1971), М. Ф. Веденова, В. И. Кремянского и А. Т. Шаталова (1972), П. П. Бобровского и В. П. Петленко (1977) и др. Особенности проявления закономерностей, специфичных для тканевого уровня, обстоятельно показаны в работах ведущих гистологов А. Г. Кнорре (1971), В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса (1977), С. И. Щелкунова (1977) и др.

Стирание границ между анатомией и гистологией, затушевывание специфики закономерностей структур органного, тканевого и клеточного уровней организации отнюдь не способствуют углублению теоретических основ гистологии. Во многих работах не видно четких различий в употреблении таких терминов, как «клетка», «ткань», «орган», его «часть» или «система органов». Неправильными, с методологических позиций, следует считать высказывания некоторых морфологов о целесообразности объединения анатомии и гистологии в единую науку морфологию подобно тому, как это имеет место на Западе. От такого объединения гистология из самостоятельной биологической научной дисциплины превращается в микроскопическую анатомию, ее придаток. Недаром зарубежная гистология никак не выберется из эмпирического тупика и до сих пор остается описательной дисциплиной, не имеющей своей теории.

В этой связи уместно напомнить слова А. В. Румянцева о А. А. Заварзине: «Мы можем с полным основанием утверждать, что именно А. А. Заварзин вывел советскую гистологию из того эмпирического тупика, в который она зашла на путях подражания зарубежным гистологическим школам; он первый понял необходимость эволюционного подхода для правильного понимания развития тканевого строения организмов и первый

создал стройную эволюционную концепцию»<sup>1</sup>. Развитие эволюционной гистологии, разработка общетеоретических проблем гистологии являются важными задачами, стоящими перед современной гистологией.

\* \* \*

Выражаю глубокую благодарность всем сотрудникам кафедр гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Куйбышевского медицинского института им. Д. И. Ульянова и Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, вместе с которыми в разное время разрабатывались актуальные проблемы гистологии, отраженные в этой книге. Особо признателен соавторам исследований по гистогенезу и регенерации скелетной мышечной ткани Р. К. Данилову и В. Н. Виноградовой за помощь при изготовлении электронных микрофотографий, а также Г. Я. Графовой, Г. Д. Королевой, Ю. К. Хиловой и Л. В. Шляевой за помощь при оформлении рукописи.

Благодарю участников ежегодно проводимых Военно-медицинской академией им. С. М. Кирова совместно с Ленинградским научным обществом анатомов, гистологов и эмбриологов научных совещаний, посвященных обсуждению фундаментальных и прикладных проблем современной гистологии. На этих совещаниях апробированы основные теоретические положения автора, изложенные в данной монографии.

---

<sup>1</sup> Румянцев А. В. Академик Алексей Алексеевич Заварзин. В кн.: Памяти академика Алексея Алексеевича Заварзина. М., Л., Изд-во АН СССР, 1948, с. 22.

## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

БМ — базальная мембрана

МВ — мышечное волокно

МСц — мiosателлитоцит

МТ — мышечная трубочка

Мф — миофибриллы

ЯМ — ядро мiosателлитоцита

ЯМТ — ядро мышечной трубочки

ЯПмб — ядро промиобласта

# Часть I. ГИСТОГЕНЕЗ

## Глава 1

### МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СООТНОШЕНИЙ ОНТОГЕНЕЗА, ОРГАНОГЕНЕЗА И ГИСТОГЕНЕЗА

Методологической основой разработки проблемы гистогенеза является материалистическая диалектика как общая теория развития. По К. Марксу, «Всякое развитие, независимо от его содержания, можно представить как ряд различных ступеней развития, связанных друг с другом таким образом, что одна является отрицанием другой»<sup>1</sup>.

В. И. Ленин в фрагменте «К вопросу о диалектике» писал: «Две основные... концепции развития (эволюции) суть: развитие как уменьшение и увеличение, как повторение, и развитие как единство противоположностей... При первой концепции движения остается в тени *само* движение... При второй концепции главное внимание устремляется именно на познание *источника „само“* движения»<sup>2</sup>.

Более подробно общая концепция развития была сформулирована В. И. Лениным: «Развитие, как бы повторяющее пройденные уже ступени, но повторяющее их иначе, на более высокой базе («отрицание отрицания»), развитие, так сказать, по спирали, а не по прямой линии; — развитие скачкообразное, катастрофическое, революционное; — «перерывы постепенности»; превращение количества в качество; — внутренние импульсы к развитию, даваемые противоречием, столкновением различных сил и тенденций, действующих на данное тело или в пределах данного явления или внутри данного общества; — взаимозависимость и теснейшая, неразрывная связь *всех* сторон каждого явления (причем история открывает все новые и новые стороны), связь, дающая единый, закономерный мировой процесс движения, — таковы некоторые черты диалектики, как более содержательного (чем обычное) учения о развитии»<sup>3</sup>.

Разработка теории гистогенеза в свете диалектико-материалистической концепции развития тесно связана с построением общей теории онтогенеза. Поэтому целесообразно вначале

---

<sup>1</sup> Маркс К., Энгельс Ф. Соч. 2-е изд., т. 4, с. 296.

<sup>2</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 29, с. 317.

<sup>3</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 26, с. 55.

рассмотреть некоторые теоретические аспекты индивидуального развития.

Как известно, история изучения индивидуального развития характеризуется борьбой двух противоположных философских трактовок сущности онтогенеза: преформизма и эпигенеза. В истории учения об онтогенезе выделяют следующие этапы: эпигенетический, генетический, синтетический. Не останавливаясь на анализе каждого из этих этапов, следует отметить, что для создания синтетической теории онтогенеза надо выяснить конкретные проявления и взаимодействие в процессе развития организма явлений преформации и эпигенеза.

Обобщая достижения молекулярной биологии, П. С. Карако (1974) отмечает, что биологическое явление преформации, характеризующее собой предопределенность развития, обусловлено специфическими биологическими структурами — молекулами ДНК, а явление эпигенеза, характеризующее способность организма к порождению нового, т. е. развитие в полном смысле слова, находит свое выражение в биосинтезе эпигеномных структур. В развивающемся организме преформация и эпигенез находятся в диалектическом единстве. Этим самым все развитие предстает как диалектическое единство преформации и эпигенеза при ведущей роли преформации.

По современным представлениям, соотношение преформации и эпигенеза в развитии структуры живой системы проявляется в виде двух типов детерминации — генетической и эпигенетической. Диалектическое единство генетической и эпигенетической детерминации приводит к тому, что весь процесс развития представляется в виде последовательных качественных изменений, связанных таким образом, что каждая стадия развития вызывает дальнейшее развитие в соответствии с общим планом строения организма и теми новыми причинными связями, которые складываются между элементами структуры организма и факторами среды. Через множество таких связей осуществляется необходимый характер развития [Карако П. С., 1974].

Под развитием понимаются устойчивые изменения качественного состояния систем, связанные с переходом к новому уровню целостности и с сохранением их эволюционных возможностей. Понятие развития фиксирует в общем виде связь изменений: преемственность, повторяемость, накопление нового, необратимость, которые в конечном итоге представляют структуру и направленность процесса развития [Миклин А. М., Подольский В. А., 1980].

По J. Ebert (1968), развитие есть единый процесс, который складывается из возникновения упорядоченной своеобразной структуры как результата (или побочного продукта) образования новых компонентов, соединения этих компонентов в более крупные единицы и их пространственной реорганизации. Ch.

Vodemer (1971) также считает, что весь процесс развития представляет собой ряд последовательных изменений, связанных таким образом, что каждый этап дифференцировки вызывает дальнейшую дифференцировку до тех пор, пока процесс не завершится. Это напоминает цепную реакцию, в которой каждая реакция запускает следующую.

При построении теории развития, по мнению П. Г. Светлова (1978 а, б), следует за основу взять 3 принципа: комплексную целостность организма на любой стадии развития; развитие — реактивный процесс; фазность развития. Согласно взглядам П. Г. Светлова, обобщенным в теории критических периодов индивидуального развития, онтогенез состоит из небольшого числа этапов, характеризующихся морфофизиологически: каждый из них начинается относительно коротким критическим периодом с высокой чувствительностью к действию среды, что является следствием пониженной способности к репарациям; в течение этого периода совершается детерминация морфогенетических процессов. За критическими периодами следуют периоды, в течение которых совершаются видимые процессы развития, дифференциация и рост. Повышение чувствительности зародышей и их частей к внешним воздействиям в период детерминации обеспечивает восприятие ими раздражений, ответом на которые являются акты онтогенеза.

Формообразовательные процессы в онтогенезе высших организмов определяются унаследованными нормами реакции и в меньшей степени зависят от факторов внешней среды. При этом механизмы авторегуляции переходят в более или менее выраженное автономное развитие [Шмальгаузен И. И., 1968 а].

А. Г. Кнорре (1981 а) справедливо отмечал, что развитие есть не изменение вообще, не превращение чего угодно во что угодно, а однонаправленный процесс, в котором имеет место закономерная последовательность морфологических событий. При этом в соответствии с принципом преемственности развития та или иная структура может возникнуть не из любой другой, а лишь из определенной предшествующей структуры.

Как полагал В. И. Кремьянский (1977), для понимания того, каким образом возникает сложный многоклеточный организм из одной клетки без всякого вмешательства каких-либо потусторонних сил, очень существенно то обстоятельство, что каждый из шагов на этом пути относительно невелик и требует в сущности довольно простых изменений. Размножение элементов (прежде всего исходной клетки и бластометров), их объединение, рост пластов клеток, изгибания, создающие при ограниченности объема впячивания и выпячивания, различия формативных реакций клеток и тканей — все это, взятое порознь, — простые изменения и соотношения. Однако трудность заключается в том, чтобы объяснить как чрезвычайно сложную согласованность всей совокупности этих внутренних и внешних



взаимодействий и соотношений, так и приспособительный характер отклонений, неизбежно возникающих в развитии дискретных признаков, но вместе с тем тоже predetermined (по крайней мере в своих амплитудах) в генотипе.

Л. И. Корочкин (1982) выделяет триаду особенностей индивидуального развития: целесообразность, закономерность и квантованность. Все процессы в онтогенезе организованы и направлены к достижению конкретной цели — формированию организма с однозначно характеризующимся фенотипом. Всякое индивидуальное развитие закономерно и состоит в строго последовательном и направленном развертывании генетической информации в соответствии с программой. Для онтогенеза характерна квантованность, поскольку в ходе его имеет место чередование быстрых качественных преобразований (критические периоды) и медленных количественных изменений, проявляющихся в росте, увеличении массы, количества клеток и т. д. Факторами регуляции индивидуального развития являются генетические, эпигенетические и средовые. Проявляются они через определенные уровни, среди которых Л. И. Корочкин (1982) выделяет транскрипционный, посттранскрипционный и трансляционный (на уровне продуктов синтеза).

При изучении закономерностей онтогенеза важно учитывать уровневый принцип организации многоклеточных животных. В этой связи уместно привести слова известного советского философа П. Н. Федосеева: «Анализ специфики каждого из структурных уровней материи и вместе с тем их единства и взаимопереходов между разными уровнями — это, собственно, ключевой вопрос и системного подхода, и всего философского анализа современного естествознания»<sup>1</sup>. Организм животных и человека характеризуется диалектическим единством противоположностей — целостности и дискретности. Каждый животный организм составляет целостную систему взаимосвязанных и взаимодействующих органов, тканей, клеток и вместе с тем организм дискретен, так как каждая из его частей обладает известной автономностью. В свою очередь, каждая часть организма состоит из структурных единиц нижележащего уровня организации.

На основе изучения иерархии дискретности многоклеточных организмов различают следующие уровни их организации: организменный, системоорганный, органный, тканевый, клеточный, субклеточный, молекулярный. На организменном уровне организм выступает как целое в процессе своего индивидуального развития — онтогенеза. Системоорганный уровень охватывает системы органов, объединенные общностью функций (например, пищеварительная, сердечно-сосудистая, кроветворная

---

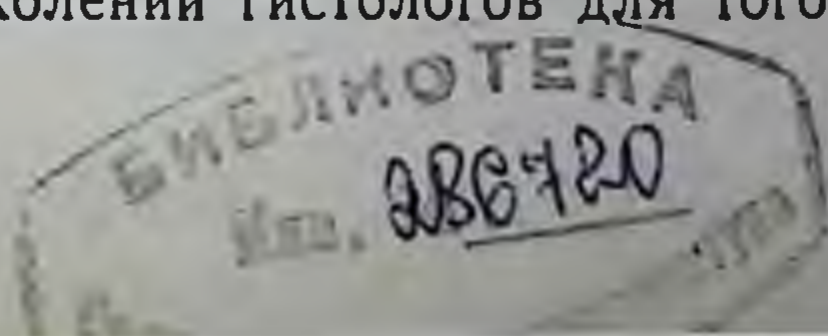
<sup>1</sup> Федосеев П. Н. В научном свете по философским вопросам естествознания. *Вопр. философии*, 1976, № 6, с. 165—166.

и др.). Органный уровень соответствует органам, состоящим из комплекса взаимодействующих тканей, выполняющего общие функции, свойственные отдельному органу. Тканевый уровень представлен тканями, которые являются структурными компонентами органов. Клеточный уровень имеет в качестве основной функционирующей живой единицы клетку, которая является основой развития, строения и функции всего живого. Клетки входят в состав тканей как структурные их части. Вместе с тем, каждая клетка представляет собой сложную систему субъединиц (органелл). На субклеточном уровне объектом изучения являются структурные компоненты клетки. Молекулярный уровень характеризуется изучением молекулярного состава субклеточных структур.

Несмотря на то, что структурные компоненты различных уровней организации живого находятся в тесных взаимодействиях, составляя соответствующие целостные системы, они являются объектами изучения разных медико-биологических дисциплин. Не вызывает сомнений, что каждый уровень в иерархической системе организма характеризуется специфическими закономерностями развития соответствующих структур. Органогенез, гистогенез, клеточная дифференцировка — это процессы, имеющие свои особые закономерности становления соответственно органа, ткани и клетки.

В организме как многоуровневой системе процессы могут протекать на разных уровнях — от молекулярного до организменного. В соответствии с системным подходом всякая иерархичность это предоставление относительной самостоятельности нижележащим уровням наряду с централизацией их регулирования. Связи, присущие элементам нижележащего уровня, оказывают влияние на характер процессов в вышележащем, но существуют законы, присущие только высшему уровню организации как главному регулятору системы [Петленко В. П., 1982]. Вместе с тем необходимо постоянно иметь в виду всеобщность принципа взаимосвязи («связи всего со всем»), который находит конкретное выражение в соотношении онтогенеза и филогенеза, коррелятивных взаимоотношениях органов и систем органов в пределах организма, тканей — в составе органа, клеток и неклеточных структур — в составе ткани, во взаимодействиях органелл и иных внутриклеточных структур в составе клетки.

Изложенные диалектико-материалистические положения по методологии разработки проблемы онтогенеза в значительной мере способствовали выяснению закономерностей развития структур различного уровня организации и в том числе закономерностей гистогенеза. Однако общие положения и рекомендации ни в какой степени не освобождают исследователей от необходимости скрупулезного, детального изучения конкретного фактического материала. Вот почему потребовался упорный труд многих поколений гистологов для того, чтобы выработать



научные представления о развитии всего многообразия тканей, чтобы на основе изучения фактов сформулировать общие закономерности гистогенеза.

Проблема гистогенеза — не новая медико-биологическая проблема. Она имеет свою историю. На заре становления гистологии как самостоятельной науки первые исследователи уже понимали, что ткани надо рассматривать как динамические развивающиеся простые системы организма.

Н. Г. Хлопин (1946) отмечал совершенно особое и выдающееся место в истории нашей науки незаслуженно забытой монографии Гейзингера «Система гистологии» (1822), которая далеко опередила представления не только современников, но даже многих гистологов XIX и XX вв. По Гейзингеру, гистология должна состоять из трех частей: гистографии — описательной части; гистогении — части, посвященной развитию тканей; гистономии, или учения о причинах и законах развития и существования тканей.

Гистогенетические представления Гейзингера нашли более глубокое развитие в трудах Т. Шванна, сформулировавшего клеточную теорию. Изучив процессы клеткообразования в ряде тканей, Th. Schwann (1839) пришел к выводу, что всем отдельным элементарным частицам всех организмов свойствен один и тот же принцип развития. Т. Шванн подразделил все ткани животных организмов на пять классов, причем его классификация в известной мере основывалась на признаках не только строения, но и развития клеток.

Вопросы эмбрионального гистогенеза нашли развитие в работах А. Раубера (1883), мысли и положения которого, как отмечал Н. Г. Хлопин (1946), представляют исключительный интерес. По А. Рауберу, источники развития тканей — зародышевые листки — можно рассматривать с двух различных точек зрения: или они представляют собой лишь имеющие определенное топографическое расположение клеточные участки тела зародыша, или они являются результатом более или менее продвинувшейся вперед дифференцировки. А. Раубер считал более правильной последнюю точку зрения и подчеркивал, что дальнейшее расчленение тела зародыша, приводящее в конце концов к образованию тканей и органов, не является чем-то принципиально новым, а представляет собой продолжение первых стадий развития. Каждая ткань не может образоваться из любого зародышевого листка, а ткани, возникающие из разных эмбриональных источников, должны отличаться друг от друга.

L. Bard (1886) представлял весь процесс эмбрионального развития в виде «гистогенетического дерева», начинающегося единым стволом и дающего начало множеству различных веток и веточек. Концы веточек этого гистогенетического дерева соответствуют всем окончательным и строго специфичным разновидностям клеток. Важно подчеркнуть, что L. Bard впервые в

развернутом виде ставил и теоретически решал вопрос о специфичности тканей. Он выдвинул положение «каждая клетка из клетки той же природы». Весь процесс эмбрионального гистогенеза представляет собой постепенное, но в конце концов очень полное разъединение различных видов клеток, которые у взрослого уже утрачивают способность к превращениям друг в друга.

Во второй половине XIX в. благодаря интенсивной разработке методов микроскопической техники происходило накопление фактов о строении и развитии тканей животных организмов. Особенно плодотворно вопросы гистогенеза изучал А. А. Максимов (1915). После очень детального анализа клеточных форм рыхлой соединительной ткани он перешел к изучению кроветворения и кроветворных органов. С вопросами кроветворения тесно связаны также работы по эмбриональному гистогенезу тимуса у различных позвоночных. Этими работами был решен вопрос о природе так называемых тимоцитов, или лимфоидных клеток тимуса, которые оказались настоящими лимфоцитами, проникающими в эпителиальный зачаток органа, а не измененными клетками эпителия, как это предполагалось многими.

Для дальнейших исследований соединительной ткани и крови А. А. Максимовым был применен метод тканевых культур. Этим методом им детально изучен рост вне организма клеток рыхлой соединительной ткани взрослых млекопитающих и произведен анализ клеточных форм лимфатических узлов и их изменений вне организма, частично с применением прижизненного окрашивания. Своими исследованиями А. А. Максимов обосновал и развил унитарную теорию кроветворения. Однако будучи большим знатоком развития крови и соединительной ткани А. А. Максимов, как и другие гистологи — его современники, не вскрыл общих закономерностей гистогенеза.

В начале XX в. продолжалось накопление фактического материала по развитию различных тканей в фило- и онтогенезе. В. П. Карпов (1929) обобщил имевшиеся к тому времени данные, определив гистогенез как учение о развитии и дифференцировке клеток и межклеточных веществ, в результате чего возникают ткани взрослого организма, специфические для каждого органа. На первых стадиях эмбрионального развития из трех зародышевых листков возникают зачатки органов путем образования складок, впячиваний, выростов, сгущения клеточных масс в определенных местах и т. д.; механизм их возникновения сводится к размножению клеток и их передвижению; за этим периодом закладки следует период гистогенеза, когда клетки подвергаются метаморфозу (цитоморфоз), между ними устанавливаются определенные связи, вырабатываются межклеточные вещества и вообще возникают структуры, связанные с функцией данного органа. В. П. Карпов отмечал, что,

несмотря на большое количество работ, многие гистогенетические проблемы остаются спорными. Это относится к происхождению волокон соединительной ткани, к специфичности зародышевых листков, к развитию клеток крови от одной или двух родоначальных клеток, к природе сарколеммы и т. д.

По мере разработки проблем эволюционной гистологии в 30—40-е годы текущего столетия описательный гистогенез все больше дополнялся изучением механизмов развития тканей. Основоположник советской эволюционной гистологии академик А. А. Заварзин писал, что наблюдения о возрастных изменениях тканей не имеют под собой почвы, если неизвестны те изменения, которые происходят в организме в эмбриональной жизни,— изменения, совершающиеся быстро и лежащие в основе всей остальной возрастной динамики тканей. Между тем в отношении этих изменений, если и известно некоторое количество фактов, то теоретическое их освещение не только часто оказывается совершенно извращенным, но иногда и отсутствует вследствие того, что эти факты оценивают с позиций взрослого организма.

В этих словах отражено состояние разработки проблемы эмбрионального гистогенеза к середине 40-х годов и подчеркнута ее актуальность для возрастной гистологии. За прошедшие почти 40 лет положение с изучением гистогенеза коренным образом изменилось. Постепенно наметилось несколько направлений исследований проблемы гистогенеза:

- эволюционная динамика тканей и гистогенез, т. е. соотношение филогистогенеза и эмбриогистогенеза;
- гистогенез и формообразование, т. е. соотношение гистогенеза и органогенеза;
- гистогенез и клеточная дифференцировка.

Первые концепции тканевой эволюции в нашей стране возникли под непосредственным влиянием морфобиологической теории эволюции, учения о филэмбриогенезах и рекапитуляциях, теории корреляций, принципов филогенетических преобразований структур, разработанных А. Н. Северцовым (1939). Биологический прогресс осуществляется, по А. Н. Северцову, четырьмя главнейшими путями: морфофизиологический прогресс, или ароморфоз; морфофизиологическое приспособление, или идиоадаптация; эмбриональное приспособление, или ценогенез; морфофизиологическая дегенерация, или регресс. При создании морфобиологической теории эволюции А. Н. Северцов придавал большое значение гистологическим изменениям (гистологическим ароморфозами, идиоадаптациям тканей, гистогенетическим ценогенезам, регрессивным изменениям органов и тканей).

Особый интерес для историко-гносеологического анализа проблемы гистогенеза представляет учение о гистогенетических рекапитуляциях. А. Н. Северцов понимал под рекапитуляциями

не полное повторение строения органов или тканей предков, а повторение лишь некоторых признаков этих органов или тканей.

Явления гистогенетических рекапитуляций весьма многообразны и разнородны. Обычно отмечают три типа гистогенетических рекапитуляций: первый — повторение органом (в онтогенезе) тканевого состава соответствующего органа предков; второй — прохождение определенной тканью тех же стадий дифференцировки, какие прошла эта ткань в своем филогенезе. При этом, по А. Г. Кнорре (1971), в одних случаях могут рекапитулироваться лишь источник возникновения данной ткани и самые начальные этапы ее эволюции; в других случаях рекапитуляция может быть более полной и в процессе дифференцировки воспроизводится целый ряд филогенетических этапов становления данной ткани. Третий тип гистогенетических рекапитуляций состоит в том, что клетка (или вообще тканевый элемент) в процессе своей дифференцировки повторяет этапы, пройденные этим элементом в филогенезе (цитогенетическая рекапитуляция).

Различают далее гистогенетические эмбриорекапитуляции, т. е. повторение этапов эмбрионального гистогенеза, а не гистологических признаков взрослого предка. Последнее называют адульт-рекапитуляциями. Гистогенетические рудимент-рекапитуляции — повторение какого-то этапа гистогенеза, исчезнувшего у потомков.

Теория филэмбриогенеза А. Н. Северцова включает эволюционные изменения следующих типов: анаболии — надставки конечных стадий; девиации — отклонения от прежнего хода развития, начиная со средних его стадий; архаллаксии — коренные изменения всего хода онтогенеза, начиная с самых ранних стадий гетерохронии — ускорения (акцелерации) или замедления (ретардации) развития органов. Теория филэмбриогенеза является эффективным инструментом изучения эволюции гистогенезов. По А. Г. Кнорре (1971), при гистогенетической анаболии, т. е. надставке конечных стадий развития той или иной ткани, естественно, рекапитуляция основных гистогенетических процессов является наиболее полной; при гистогенетических девиациях могут рекапитулировать лишь ранние, самое большое средние, стадии гистогенеза; при архаллаксии — лишь самый источник гистогенеза и, самое большое, начальные процессы дифференцировки. Обобщающие слова главы «Гистогенетические рекапитуляции» в книге А. Г. Кнорре (1971) звучат как афоризм: «Гистогенеза без рекапитуляции не существует». Этот вывод является совершенно правильным, ибо рекапитуляция — это одно из проявлений наследственности.

Плодотворность применения морфобиологической теории эволюции А. Н. Северцова к анализу проблемы соотношения филогенеза и эмбриогенеза была показана в работах

многих гистологов. Однако теорию рекапитуляции применительно к тканям не признавал А. А. Заварзин (1945), который считал, что на ткани нельзя переносить те рекапитуляционные закономерности, которые обнаруживаются при развитии органов и целых организмов. В эволюции первичных основных и даже первичных производных тканей нет никаких моментов, могущих дать основания для каких бы то ни было рекапитуляционных явлений. Ввиду зависимости характера эволюционной динамики от целого все эти ткани проделывают прямую эволюцию без сколько-нибудь существенной смены функций. Поэтому им просто нечего рекапитулировать. Рекапитулировать могут только органы, а не ткани [Заварзин А. А., 1945].

Отрицание гистогенетических рекапитуляций А. А. Заварзиным означает признание за тканями особых закономерностей эволюционного развития, принципиально отличающихся от закономерностей дивергентного развития органов и самих организмов в филогенезе. В качестве такой закономерности эволюции тканей А. А. Заварзиным были выдвинуты параллелизмы развития тканевых структур у животных разных биологических типов. В соответствии же с теорией Н. Г. Хлопина (1946) о дивергентном развитии тканей принципиальной разницы между закономерностями эволюции органов и входящих в их состав тканей нет. Отсюда логичен вывод, что в эмбриональном гистогенезе, подобно эмбриональным органогенезам, должны иметь место рекапитуляции их филогенетических этапов.

Вопрос о гисто- и органогенетических рекапитуляциях составляет часть общей проблемы соотношения ткани и органа, гистогенеза и органогенеза, а также классификаций тканей и органов. Как уже отмечалось, Н. Г. Хлопин в значительной мере сблизил понятия «ткань» и «орган», обосновав дивергентный характер развития тканей. Н. Г. Хлопин (1949) писал, что если бросить непредвзятый взгляд на огромное разнообразие конкретных тканевых структур в животном мире, если учесть, что многообразие тканей, несомненно, возрастает при прогрессивной эволюции животных, то нельзя не прийти к выводу, что в основе эволюции тканей, как и в основе эволюции внешней формы организмов и их органов, лежат явления дивергентного развития, происходящие в неразрывной связи с условиями существования. Вместе с тем Н. Г. Хлопин подчеркивал, что эволюция тканей и органов как частных систем целого организма должна иметь свои особенности, которые еще нуждаются в специальном изучении.

Н. Г. Хлопиным и его сотрудниками был получен огромный фактический материал об особенностях роста и превращений различных тканей в тканевых культурах. Метод тканевых культур являлся лишь способом, с помощью которого были получены факты, служащие для выяснения биологических свойств тканей как составных частей целого организма. Н. Г. Хлопин

(1940) подчеркивал, что совершенно необходимы и очень важны параллельное изучение клеток и тканей вне и в составе организма и сравнение фактического материала, полученного методом эксплантации, с результатами работ, сделанных другими методами экспериментальной биологии и медицины. Из такого сопоставления можно видеть, в какой степени те или иные явления зависят от сложных взаимосвязей целого организма и от собственных специфических особенностей каждой данной ткани. Факты, полученные методом эксплантации, указывают на стойкое сохранение тканевыми элементами специфических морфофункциональных различий. Весь огромный материал исследований тканевых культур свидетельствует о возможности гистотипической дифференциации в отсутствие органообразования.

Обобщая результаты исследований развития тканей, Н. Г. Хлопин (1958) определил гистогенез как совокупность закономерно протекающих процессов, результатом которых является образование, а затем обеспечение существования и восстановления тканей животных организмов с их специфическими для разных органов структурными, функциональными и гистохимическими свойствами.

По вопросу о соотношении гистогенеза и органогенеза Д. П. Филатов (1939) писал, что последовательное появление признаков в органо- и гистогенезе соответствует последовательности их детерминации и гистологические структуры детерминируются раньше анатомических.

Подробный анализ причин автономности (а точнее — относительной независимости) гистогенетических и формообразовательных процессов дал А. Н. Студитский (1947). Его основные положения сводятся к тому, что в эмбриональном развитии обособляются два типа процессов, обладающих значительной степенью автономности. Это — гистогенезы и формообразовательные процессы. Детерминация гистогенетических процессов происходит раньше морфогенетических в силу исторических причин. Ткани возникли в филогенезе ранее органов и в своих исторических преобразованиях были значительно их консервативнее. Огромное большинство эволюционных изменений органов у позвоночных не сопровождается столь же существенными преобразованиями тканей. По составу тканей орган может не меняться при самых серьезных изменениях макроструктуры и функции. В соответствии с историческими путями развития тканей происходят процессы обособления и изменения тканей в эмбриональном развитии. Гистогенезы и формообразовательные процессы стали в значительной степени независимы друг от друга.

Существуют, однако, и иные взгляды на соотношение тканей и органов в процессе исторического и индивидуального развития. Очень четко оригинальную позицию по этому вопросу



сформулировал А. С. Лежава (1963). Согласно его представлениям, общепринятый иерархический ряд: клетка — ткань — орган — не отражает ни последовательности процесса эволюционного развития этих образований, ни их относительного значения для организма. Он считал, что наиболее универсальным и обязательным для всякого организма образованием является орган, вслед за ним исторически последующим и относительно менее распространенным — клетка и самым молодым — ткань. Последняя возникла в процессе эволюции организма как результат наивысшего развития и усложнения его органов. Ткани, входящие в состав органов, проходят определенный цикл развития, т. е. закладываются, дифференцируются и, рано или поздно, стареют и перерождаются. Иначе говоря, начиная с момента закладки органа, его ткани, обладая определенным объемом формообразовательных потенций, тесно контактируя и взаимодействуя между собой и постепенно дифференцируясь соответственно функциональному назначению органа, видоизменяются в течение всей жизни. Всякая ткань находится в процессе непрерывных структурных изменений. Поскольку свободных тканей, находящихся вне органов, не существует, они и не могут иметь самостоятельной функции. Всякая ткань обычно выполняет функцию того органа, в составе которого она находится.

Приведенные положения А. С. Лежава нельзя оставить без критических замечаний. Его выводы о последовательности возникновения клеток, тканей и органов в филогенезе нуждаются в большем обосновании. Нельзя согласиться и со взглядом на то, что ткани не могут иметь самостоятельных функций. Точка зрения А. С. Лежава о соотношении гистогенеза и органогенеза в индивидуальном развитии не подкреплена фактическим материалом.

Мне представляется правильной весьма интересная концепция Н. Н. Кочетова (1984) о соотношении тканей и органов в эволюции. Он считает, что предки современных многоклеточных животных имели 4 тканевые системы в виде комплексов клеток, которые обеспечивали основные функции организма. В ходе дальнейшей эволюции на основе этих четырех тканевых систем стали возникать органы, а затем и органные системы. Одновременно развивались и ткани — как системы, имеющие самостоятельное значение, а также как материал, обеспечивающий структуру и функции органов. За тканями, несмотря на образующееся их многообразие, сохраняется необходимость дальнейшего обеспечения прежде всего четырех основных функций организма (отграничение от внешней среды, обеспечение гомеостаза, движение, восприятие раздражений), которые до этого обеспечивались четырьмя тканевыми системами. По мнению Н. Н. Кочетова, особое положение тканей в организме заключается в том, что, имея относительно самостоятельное

значение и будучи подчинены целому, они тем самым сходны с органами и, кроме того, имеют функции, не свойственные органам. Таким образом, соотношение тканей и органов, если рассматривать их становление в процессе эволюции и онтогенеза, оказывается гораздо более сложным, чем это обычно представляется. Следует различать понятия «ткань» как часть органа и «ткань» — как часть тканевой системы.

Заслуживает внимания монография А. В. Румянцева (1958), в которой имеется специальный раздел «Общие закономерности гистогенезов», посвященный анализу вопроса об отличии гистогенезов от органогенезов. Гистогенез и органогенез, по А. В. Румянцеву, представляют собой, по существу, явления дифференцировки. Гистогенез — это становление различий между клетками, ведущее к образованию тканей, в то время как органогенез — это становление различий между отдельными системами более высокого порядка, ведущее к функциональному и морфологическому обособлению частей в организме. А. В. Румянцев считал, что по большей части процесс дифференцировки органов в онтогенезе выражается в одновременно протекающих гистогенезах и органогенезах. Однако бывают случаи, когда гистогенез предваряет органогенез (соматическая мускулатура, кроветворные органы и др.). Также имеет место явление, когда органогенез предваряет гистогенез (нервная система). В этой связи А. В. Румянцев (1958) выделял различные типы гистогенезов, отличающиеся устойчивостью и постоянством своего проявления. Постоянство гистогенезов или автономность развития тканевых систем характеризуется тем, что ткань, вне зависимости от органа, в состав которого она входит, всегда испытывает гистогенез, протекающий в одном, строго определенном направлении.

Эти взгляды нашли отражение и в учебной литературе. В «Курсе гистологии» А. А. Заварзина и А. В. Румянцева (1946) сказано, что, раз появившись, тканевая дифференцировка идет всегда в строго определенном направлении, т. е. ткань обладает способностью к самодифференцировке. Вне зависимости от органа и сложности его будущего строения все тканевые системы испытывают дифференцировку в строго определенных направлениях. Такая автономность развития тканей при их общей взаимосвязанности обеспечивает всю сложность строения отдельных органов, а также всю сложность связей между ними.

В учебнике гистологии под редакцией В. Г. Елисеева (1963) гистогенез определяется как процесс превращения зачатка в ткань, в течение которого клетки и неклеточные образования каждого зачатка, специализируясь в разных направлениях, приобретают характерные для каждой ткани специфическую структуру и соответствующие физиологические и химические свойства. В процессе дальнейшего развития зародыша возни-

кают органы и системы органов. Иными словами, гистогенез предшествует органогенезу.

Между тем И. И. Шмальгаузен (1961) подразделял эмбриогенез на фазы, в соответствии с которыми органогенез происходит раньше гистогенеза. Он писал, что во время первой фазы, периода дробления, яйцо делится на все более мелкие единицы, не меняя заметно ни своей величины, ни формы. В течение второй фазы происходит образование первоорганов — зародышевых листков. В течение третьей фазы образуются органы, и, наконец, эмбриогенез завершается гистологической дифференцировкой.

По этому вопросу П. Г. Светлов (1978 а) писал, что со времени К. Бэра в развитии различают следующие периоды: дробление, образование первичных органов (по современной терминологии — образование зародышевых листков), органогенез и, наконец, гистогенез.

В «Руководстве по гистологии» А. А. Заварзина и С. И. Щелкунова (1954) приводится компромиссное решение вопроса о соотношении гистогенеза и органогенеза. При характеристике основных периодов эмбриогенеза после зиготы, дробления и гастрюляции выделяется период гисто- и органогенеза, с акцентом, однако, на известную самостоятельность гистогенеза.

Кроме рассмотренных взглядов на соотношение гисто- и органогенеза в литературе противоречиво решается вопрос о соотношении эмбриогенеза и гистогенеза. В частности, нет однозначной трактовки начального этапа развития тканей и периодизации гистогенетического процесса. Возникает вопрос, что считать начальным моментом гистогенеза? По мнению А. А. Заварзина (1938), эмбриональный гистогенез есть прямое продолжение первоначального эмбриогенеза. Момент появления тканей связан с превращением эмбриональных зачатков и с появлением специальных дифференцировок. А. А. Заварзин отмечал при этом, что далеко не всегда удается провести четкую границу между эмбриональной закладкой и тканью, в связи с чем он рассматривал, например, экто- и энтодерму гастрюлы как органы, ткани и эмбриональные закладки одновременно.

Н. Г. Хлопин (1958) считал, что гистогенез начинается процессами дифференцировки клеток с самых ранних стадий эмбрионального развития. В течение первого этапа гистогенеза вследствие многократно повторяющихся митотических делений увеличивается количество клеток, составляющих тело зародыша. В течение второго этапа гистогенеза, помимо продолжающегося клеточного деления, происходит взаимоперемещение клеток зародыша, приводящее к образованию зародышевых листков, подразделяющихся затем на основные эмбриональные зачатки. Эмбриональные зачатки представляют собой комплексы, или группы клеток, имеющие закономерное расположение в теле зародыша и превращающиеся в ходе дальнейшего раз-

вития в разнообразные специализированные ткани всех органов тела.

Эти представления о гистогенезе нашли дальнейшую разработку в исследованиях С. И. Щелкунова (1977), по мнению которого развитие тканей представляет собой общий непрерывный процесс, который начинается с самого начала онтогенеза и продолжается до его конца. Таким образом, ткани развиваются, начиная с зиготы, в течение всего онтогенеза. Они определяют развитие всех сторон клеточного строения животных. Поэтому в гистогенезе, как и в онтогенезе, имеются три этапа: начальный, зачатковый и тканевый. Автор считал, что все дотканевые структуры следует рассматривать только как различные ранние стадии гистогенеза. И то, что в эмбриологии называется периодами дробления и гаструляции, по своему содержанию представляет начальный и зачатковый этапы гистогенеза и определяется его закономерностями. Гистогенез представляет собой исторически обусловленный эпигенетический процесс, идущий от индифферентной и полипотентной зиготы к образованию высокодифференцированных и специализированных тканевых систем. В некотором противоречии с этими положениями находятся его же утверждения, что у позвоночных гистогенез начинается тогда, когда пути развития клеточного материала в составе зародыша в связи с возникновением в нем различных зачатков достаточно далеко расходятся. Ткани образуются из зачаткового материала в процессе дифференцировки клеток путем их глубоких качественных изменений. Периодизация гистогенеза на 3 этапа (начальный, зачатковый и тканевый) С. И. Щелкуновым соотносится в одних случаях с эмбриогенезом, в других — с цитогенезом, в третьих — с онтогенезом, что весьма затрудняет понимание сути вопроса.

Более оправдан поэтому взгляд, разделяемый большинством гистологов, который был четко сформулирован А. Г. Кнорре (1971): под эмбриональным гистогенезом подразумевают происходящий в течение эмбрионального развития организма процесс возникновения специализированных тканей из малодифференцированного клеточного материала эмбриональных зачатков. Эмбриональные зачатки — источники развития тканей в онтогенезе, представленные группами более или менее многочисленных малодифференцированных (неспециализированных) клеток. Эмбриональные зачатки превращаются в ткани, что и составляет содержание процесса гистогенеза.

При таком традиционном понимании гистогенеза как развития тканей из материала эмбриональных зачатков нет необходимости в применении явно неудачной терминологии: «зачатковый этап гистогенеза», «тканевый этап развития тканей» и т. п. Для обозначения процессов дифференцировки клеток в периоды дробления и гаструляции, в результате которых образуются зародышевые листки и эмбриональные зачатки, т. е.

процессов, предшествующих собственно гистогенезу, мною был предложен термин «прогистогенез». Прогистогенез охватывает процессы развития клеток от зиготы до эмбриональных зачатков включительно, после чего следует собственно гистогенез [Клишов А. А., 1981].

Таким образом, гистогенез — это развитие из материала эмбриональных зачатков в составе органов определенных филогенетически обусловленных клеточных систем — тканей — на основе взаимодействия координированных во времени и в пространстве процессов детерминации, дифференцировки, пролиферации, интеграции и адаптации клеток. Гистогенез происходит как в эмбриональном периоде (эмбриональный гистогенез), так и на протяжении всей постнатальной жизни организма (постнатальный гистогенез).

## Глава 2

### ПРОБЛЕМА ГИСТОГЕНЕЗА

Первые попытки понять сущность гистогенеза как структурно организованного процесса находим в работах гистологов XIX в. Так, L. Bard (1886) рассматривал дифференцировки, адаптации и метамплазии как законы нормального гистогенеза. А. А. Максимов (1915) подчеркивал роль дифференцировок и проспективных потенций клеток в гистогенезе. Вначале, по его мнению, совершенно однородные и одинаковые клетки (бластомеры) во время онтогенетического развития, продолжая размножаться, дают, путем расходящегося в разных направлениях дифференцирующего развития, сперва зародышевые листки, а затем, в дальнейшем, все разнообразные ткани взрослого организма. Все три зародышевых листка, развиваясь дальше, дают путем разнообразнейшей дифференцировки окончательные ткани и органы тела, причем каждый листок проявляет определенную проспективную потенцию, т. е. из каждого в результате получаются довольно строго определенные и постоянные ткани.

А. А. Максимов отмечал, что клетки четырех главных типов тканей не могут превращаться друг в друга. Между тем переход и превращения отдельных подвидов эпителиальных и соединительных тканей, так называемая метамплазия, возможны и при известных условиях происходят и во взрослом организме.

А. А. Заварзин (1933) отмечал в качестве основных закономерных процессов гистогенеза размножение, рост и дифференцировку. Он писал, что развитие тканей связано с процессами дифференцировки в том морфологически индифферентном клеточном материале, из которого слагаются зародышевые листки. При развитии последних основную роль играют процессы размножения. В дальнейшем, наряду с продолжающимся размно-

женем, начинаются рост и дифференцировка. Последняя представляет собой продвижение клетки по пути от недифференцированного камбия через стадию дифференцирующихся клеток до окончательно дифференцированных, неспособных к размножению специализированных клеток.

Широко обсуждалась проблема гистогенеза на I гистологической конференции (Москва, 1934). В большой серии докладов был освещен полученный к тому времени фактический материал по гистогенезу всех основных тканей в условиях нормального развития в организме, а также в тканевых культурах. Анализ фактических данных по гистогенезу позволил обосновать важное значение детерминации в процессах развития тканей.

Большое внимание было уделено вопросам гистогенеза и морфогенеза на Всесоюзной гистологической конференции (Ленинград, 1947) по проблеме «Специфичность тканей». Обсуждение этих материалов способствовало дальнейшей разработке учения о детерминации. Полученные к этому времени данные позволили сформулировать положение о том, что процессы детерминации клеточного материала зародыша при образовании эмбриональных зачатков продолжают и на дальнейших стадиях развития, приводя в конце концов к все более и более узкой специализации тканей сформированного организма. Возможные для отдельных тканей гистологические превращения и направления дифференцировки бывают ограничены у позвоночных, и в частности у млекопитающих и человека, определенными рамками и осуществляются лишь в пределах их филогенетически обусловленной специфичности или гистологической детерминации [Хлопин Н. Г., 1947]

Изучение эмбрионального гистогенеза и в связи с этим сближение гистологии и эмбриологии стало ведущей чертой многих исследований советских гистологов в послевоенный период. Подробная сводка этих исследований дана А. Г. Кнорре (1958). В работах по гистогенезу эпителиальных, соединительных, мышечных и нервных тканей приводится большой фактический материал описательного характера. Вместе с тем делались некоторые попытки обобщения этого материала. Так, А. В. Румянцев (1958) к числу общих закономерностей гистогенеза относил три основных процесса: рост, дифференцировку и обмен веществ. С. И. Щелкунов (1958) основной закономерностью гистогенеза вначале считал гетерохронную. Позднее к числу основных принципов гистогенеза С. И. Щелкунов (1971) стал относить интеграцию, гетерохронную и детерминацию. Они отражают разные стороны развития тканей. По его мнению, интеграция означает взаимозависимость развития клеток и затрагивает в той или иной мере все сферы их жизнедеятельности: обмен, рост, дифференцировку, специализацию, размножение, инволюцию и др. Гетерохрония на раннем этапе онтогенеза

проявляется в асинхронном развитии соматических и половых клеток, провизорных и дефинитивных тканей, позднее — в разновременном возникновении взаимных связей между тканями. Детерминация выражается в том, что в ходе реализации наследственной информации происходят количественные и качественные изменения клеток. В результате их развитие становится необратимым.

Этими тремя принципами не исчерпывается, однако, сущность гистогенеза. На мой взгляд, основу эмбрионального гистогенеза составляют процессы деления и роста клеток, их дифференцировка и специализация на выполнение определенных функций. Гистогенез в целом представляет собой единый комплекс координированных во времени и пространстве процессов пролиферации, дифференциации, детерминации, интеграции и функциональной адаптации клеток [Клишов А. А., 1970].

А. Г. Кнорре (1971) предложил расчленить гистогенез на ряд «элементарных компонентов»: клеточное размножение; клеточный рост; клеточные перемещения (миграция); дифференциация клеток и их неклеточных производных; межклеточные и межтканевые взаимодействия (корреляции) и отмирание клеток (клеточный некробиоз и некроз). Он полагал, что сочетание и определенное взаимодействие перечисленных элементарных процессов и составляют сложный единый процесс эмбрионального гистогенеза.

А. Г. Кнорре считал при этом, как само собой разумеющееся, что общей основой всех названных частных процессов и гистогенеза в целом является внутриклеточный и межклеточный обмен веществ. Однако среди перечисленных А. Г. Кнорре «элементарных компонентов» гистогенеза не назван процесс детерминации, представляющий собой весьма важный фактор развития ткани. На этот недостаток рассматриваемой концепции гистогенеза мною было указано в докладе на научной гистологической конференции, посвященной 50-летию образования СССР [Клишов А. А., 1972]. Позднее А. Г. Кнорре (1977) внес уточнение в свою трактовку гистогенеза и писал уже о том, что гистогенез включает: увеличение числа клеток путем их митотического размножения, клеточный рост, перемещения отдельных клеток и клеточных комплексов, детерминацию клеток (закрепление путей их дальнейшего развития), дифференциацию клеток и их неклеточных производных, межклеточные взаимодействия, приводящие к интеграции (объединению в единое целое — зачаток, тканевую систему, орган, организм), отмирание клеток.

Отражая уровень разработки проблемы гистогенеза к началу 70-х годов, Н. Г. Хрущов (1971) писал, что гистогенез — это совокупность закономерно протекающих процессов, обеспечивающих возникновение, существование и восстановление тка-

ней животных организмов с их специфическими в разных органах свойствами. В основе гистогенеза лежит начинающаяся с самых ранних стадий эмбриогенеза клеточная дифференцировка. Размножение клеток, их взаимоперемещения и другие процессы приводят к формированию эмбриональных зачатков. В результате тканевой дифференцировки эмбриональных зачатков возникает все многообразие тканей разных органов.

На протяжении 70-х годов к проблеме гистогенеза было привлечено внимание многих гистологов [Клишов А. А., 1971; Кнорре А. Г., 1971, 1977; Щелкунов С. И., 1971, 1977; Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976; Заварзин А. А., 1976; Хрущов Н. Г., 1976; Герловин Е. Ш., 1978; Мажуга П. М., 1978, и др.]. Большое значение для дальнейшего изучения развития тканей имело широкое внедрение новых гистохимических, электронно-микроскопических, гистоавторадиографических, морфометрических и других методов. На базе применения этих методов исследования постепенно оформился ряд направлений в изучении гистогенезов основных типов тканей. Особенно много интересных фактов о соотношении процессов репродукции и дифференцировки в гистогенезе получено благодаря широкому использованию методов гистоавторадиографии, электронной микроскопии и их комплексирования. Помимо традиционного микроскопического изучения развивающихся тканей в гистологии широко использовались достижения и методические приемы смежных наук (молекулярной биологии, цитогенетики, радиобиологии, клеточной иммунологии и др.). Наибольшие успехи, позволившие составить принципиально новые представления о стволовых клетках и клеточных популяциях, были достигнуты при изучении гистогенеза кроветворных тканей.

Как справедливо отмечали В. В. Серов и А. Б. Шехтер (1981), вопросы гистогенеза в наши дни могут решаться только на основании современных точных (объективных) методов гистологического анализа: использовании  $^3\text{H}$ -тимидиновой метки, хромосомной, цитохимической и иммунной меток, экспериментальных моделей радиационных химер, животных-парабионтов, способов клонирования в селезенке, в культуре тканей, гетеротопной имплантации клеток и др. Именно благодаря применению этих методов и было развито учение о стволовых, субстволовых (коммитированных), пролиферирующих и дифференцированных клетках в обновляющихся тканях.

С помощью новых методов исследования был получен большой фактический материал о развитии тканей, который периодически анализировался с той или иной степенью обобщения в работах представителей различных направлений изучения гистогенеза.

Исследование закономерностей гистогенеза, составляющих его процессов репродукции, дифференцировки и взаимодействия



клеток стало одной из важнейших задач гистологии. Возросла потребность в более глубоком понимании гистогенеза с позиций системно-структурного анализа. Мною был предложен один из первых вариантов концепции структурной организации гистогенеза. В ней отражено, с одной стороны, соотношение между процессами детерминации и адаптации, как направляющими, движущими факторами гистогенеза, и с другой стороны — процессами пролиферации, дифференциации и интеграции, в которых морфологически реализуется гистогенез [Клишов А. А., 1975 б].

Значительный вклад в разработку общей проблемы гистогенеза внесли многистологи. Открытие миосателлитов и определение их камбиальной роли послужили стимулом для многочисленных исследований, в результате чего пересмотрены многие принципиальные положения концепции гистогенеза мышечных тканей. Современное состояние исследований в этом направлении изложено в главе «Гистогенез и регенерация скелетной мышечной ткани». Сопоставление результатов изучения многистогенеза с развитием тканей других типов позволило уточнить как частные, специфические, так и общие для всех тканей закономерности гистогенеза.

Одним из интересных аспектов проблемы гистогенеза является изучение контактных взаимодействий клеток. В. И. Архипенко и А. Г. Маленков (1982) показали, что межклеточные контакты выполняют функцию системообразующих элементов тканевой организации. Различают два аспекта осуществления этой функции: интеграция — связывание клеток данной тканевой системы между собой — и изоляция — отграничение данной тканевой системы. В свою очередь, интеграция осуществляется двояко: путем метаболических (коммуникация) и механических (адгезия) связей между клетками. Установлено, что коммуникация обеспечивает согласование функционального состояния контактирующих клеток, тогда как адгезия определяет пространственную организацию ткани. Клетки эмбриональных тканей после их диспергирования способны к гистотипической агрегации *in vitro*. Способность эта обусловлена особыми макромолекулами на поверхности клеток, называемыми факторами агрегации. Системообразующая функция межклеточных контактов наиболее выражена в процессах дифференцировки клеток, происходящих во время гистогенеза и органогенеза.

В изучении закономерностей гистогенеза вегетативной нервной системы, а также влияния ее на развитие иннервируемых тканей имели значение работы П. А. Мотавкина и Г. С. Власова (1976), В. Н. Швалева и Р. А. Стропуса (1979) и др. Установлено, что наступление медиаторного этапа развития вегетативной нервной системы характеризуется значительной стимуляцией гистогенеза и началом функционирования ряда внутренних органов. При этом с наступлением медиаторного

этапа развития вегетативной нервной системы возникает адапционно-трофическое влияние, осуществляемое интраорганными нервными окончаниями, что способствует существенному повышению устойчивости тканей к патологическим воздействиям. Запаздывание наступления медиаторного этапа дифференцировки вегетативной нервной системы может привести к нарушению темпов гистогенеза и явиться предпосылкой недоразвития отдельных органов.

Новое направление исследований гистогенеза определено в работах Г. С. Катинаса (1981) и его сотрудников. Важной особенностью этих работ является изучение закономерностей временной и пространственной организации тканей. Материалы, изложенные в них с позиций уровневой организации живых существ (органных, уровня морфофункциональных единиц, тканевых, клеточных, субклеточных) и с учетом эндогенной ритмики, представляют интерес для углубленного анализа процессов становления, реактивности и регенерации тканей.

Для выяснения некоторых вопросов гистогенеза, наряду с другими методами, используется метод культивирования тканей и органов в организме по Ф. М. Лазаренко. Как известно, культивируемые ткани в очаге воспаления претерпевают ряд последовательно сменяющихся состояний: депрессия, деструктивно-прогрессивные изменения, пролиферация и рост, органогенез и дифференцировка, обратное развитие и рассасывание новообразованных в имплантатах структур. В процессе этих превращений выявляются реактивные и пластические свойства тканей имплантатов, источники регенерации, закономерности роста, отражающие генетическую природу тканей, особенности их органоспецифической детерминированности и объем перспективных возможностей на различных этапах органогенеза [Экспериментальные модели..., 1976].

В последние годы при изучении гистогенеза все шире применяется метод клонального анализа, при котором осуществляется расчленение клеточной популяции на потомства отдельных клеток — клоны. С помощью клонального анализа были получены данные, которые в комплексе с фактами, полученными другими методами, позволили Ю. Б. Вахтину (1981) утверждать, что межтканевые различия возникают в онтогенезе не за счет генотипических изменений, т. е. изменений в количестве, качестве и порядке расположения ауторепродуцирующихся матриц клетки, а за счет так называемых эпигенетических изменений, наследуемых в ряду клеточных поколений изменений генной активности.

Широкие перспективы открывают иммуноморфологические методы (в частности, метод выявления G<sub>2</sub>-кейлона), с помощью которых возможно решение некоторых дискуссионных вопросов гистогенеза и генетической системы тканей [Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., 1981].

В последние годы отмечается повышение интереса к гистогенетической проблематике со стороны зарубежных гистологов и эмбриологов.

В соответствии с концепцией М. Bernfield (1978), морфогенез эмбриональных органов определяется такими процессами на клеточном уровне, как пролиферация, запрограммированная гибель, адгезия и движение клеток. Проллиферация клеток индуцируется специальными системными или локальными трофическими факторами, к которым относятся фактор роста эпидермиса, мезенхимный фактор, инсулин, фактор роста нервов (ФРН). Некоторые из этих факторов уже выделены в чистом виде. ФРН — высокомолекулярный комплекс белков, мезенхимный фактор — гликопротеид. Местом приложения действия ростовых факторов оказываются рецепторы клеточных мембран. Период интенсивной пролиферации клеток обычно предшествует периоду синтеза специфических белков. Запрограммированная клеточная гибель — обычное явление в морфогенезе многих тканей. Решающая роль в процессах морфогенеза принадлежит межклеточным взаимодействиям, и в частности клеточной адгезии. Специфичность процесса адгезии зависит от белков, углеводов, липидов и лектинов клеточной поверхности, определяющих расположение на мембранах клеток специфических лигандов и рецепторов. Механизмы межклеточной адгезии различны в разных тканях и особенно сложны при перемещении отдельных клеток и клеточных слоев. Клетки не перемещаются по субстрату, к которому они не могут прилипнуть, быстро движутся при умеренном контакте и медленно — при очень сильном. При движении клеток *in vivo* основным субстратом является межклеточный матрикс, состоящий главным образом из коллагена и гликозаминогликанов. Морфогенетическим процессам на клеточном уровне предшествует координационная активность соответствующих генов. Анализ функции этих генов и механизмов их регуляции остается центральным в проблеме морфогенеза.

W. Cowan (1982) отмечает, что в развитии любой части мозга можно выделить восемь основных последовательных стадий: 1) индукцию нервной пластинки, 2) локализованное деление клеток в различных участках, 3) миграцию клеток из зоны, в которой они возникли, к местам, где они останутся окончательно, 4) агрегацию клеток, приводящую к формированию идентифицируемых участков мозга, 5) дифференцировку незрелых нейронов, 6) формирование связей с другими нейронами, 7) избирательную гибель некоторых клеток и 8) ликвидацию одних ранее сформированных связей и стабилизацию других.

По Р. Sengbusch (1982), во время эмбрионального развития многоклеточного организма последовательно формируются различные упорядоченные пространственные структуры из клеток — зачатки органов. Если проследить отдельные этапы это-

го процесса, то можно различить: дифференцировку клеток, их поляризацию, миграцию клеток и клеточных сообществ, изменения в относительном расположении клеток (клеточных сообществ), изменения формы и размеров клеток, различий в скорости пролиферации отдельных клеточных клонов и взаимодействия клеток между собой.

L. Wolpert (1982) полагает, что пространственная организация дифференцированных клеток и составляет суть морфогенеза. Организация эта обусловлена интерпретацией клетками позиционной информации в трехмерной системе координат. Однако как осуществляется позиционная сигнализация, как клетки регистрируют и запоминают свою позиционную информацию, каков молекулярный механизм градиента позиционного сигнала пока еще не установлено.

В приведенных работах не подчеркнута специфика закономерностей развития структур различного уровня организации (клеток, тканей, органов); делается попытка провести теоретический анализ, опираясь на данные в отношении развития лишь отдельных типов клеток и тканей; совершенно не рассматриваются вопросы структурной организации гистогенеза; нет ссылок на исследования советских гистологов, значительный вклад которых в разработку теории гистогенеза нельзя не учитывать.

## Глава 3

### ДЕТЕРМИНАЦИЯ, ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК

Принцип детерминизма, отражающий всеобщую связь и обусловленность в природе, является важнейшим принципом марксистско-ленинской философии. Детерминизм как философская категория имеет конкретные формы проявления в частных науках. Различают поэтому философский детерминизм и детерминизм естественно-научный. Определенная связь между соответствующими философскими категориями и их приложениями в частных науках бесспорна, однако установление различий между ними имеет существенное методологическое значение. Для философской категории характерна максимальная обобщенность по сравнению с исходным, естественно-научным понятием. При этом отсутствует жесткая, однозначная соотнесенность данной философской категории, находящейся на уровне всеобщности, со специальными понятиями, находящимися на уровне особенного и тем более единичного [Аскин Я. Ф., 1977].

Прогрессивное развитие, идущее в направлении увеличения многообразия, уменьшения нерасчлененности и однородности,

приводит к увеличению богатства связей и тем самым к обогащению детерминизма. Детерминизм предполагает дифференциацию. Детерминизм означает, что все происходящее обусловлено, и, следовательно, связано с тем, что уже было. Представление же о развитии включает в себя мысль о появлении нового, отличного от того, что было, не отрицая, однако, связи с ним. Детерминизм — диалектическое единство стабильности и изменчивости, преемственности и появления нового, тождества и различия, характерное для процесса развития. Развитие — это система направленных определенным образом упорядоченных в своей последовательности изменений, приводящих к качественным превращениям предметов. Развитие есть переход возможностей в действительность. Многозначность возможностей, нереализуемость некоторых из них обеспечивает необратимость развития [Аскин Я. Ф., 1977].

Эти методологические положения служат ориентиром при анализе вопроса о конкретных формах проявления детерминизма в гистологии. Детерминизм в гистологии — это учение о детерминации тканей. Детерминация же тканей находится в тесной и закономерной связи с дифференцировкой клеток, поэтому целесообразно начать анализ тканевой детерминации с уточнения понятия «клеточная дифференцировка».

Клеточная дифференцировка — центральная проблема цитологии, эмбриологии и гистологии. Этой проблеме уделяется большое внимание в руководствах, учебниках, монографиях и научных журналах по биологии клеток и тканей. Различным аспектам дифференцировки клеток был посвящен ряд симпозиумов. На страницах журнала «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии» также идет дискуссия относительно содержания и объема понятий «дифференцировка», «дифференцировка», «специализация» и «детерминация» [Полежаев Л. В., 1974; Короткова Г. П., Токин Б. П., 1974; Базитов А. А., 1979; Клишов А. А., 1983 а]. По обсуждаемым вопросам во взглядах авторов наметились значительные различия. Очень точно охарактеризовал создавшуюся ситуацию П. Г. Светлов: «...люди перестали понимать друг друга, когда говорят о дифференциации. Это положение хорошо отражает сжатый обзор определения дифференциации Я. Г. Эренпрейса (1963), прочитав который, положительно теряешься в хаосе противоречий. ...Отсутствие четкого разграничения понятий дифференциации, детерминации и потенции приводит к ошибочным постулатам...»<sup>1</sup>.

Учитывая исключительно важное научное значение понятия «клеточная дифференцировка» и сопряженных с ним понятий «специализация» и «детерминация», целесообразно с гистоло-

---

<sup>1</sup> Светлов П. Г. Физиология (механика) развития. Т. I. Процессы морфогенеза на клеточном и организменном уровнях. Л., «Наука», 1978, с. 125, 126.

гических позиций проанализировать их современное содержание, ограничив при этом круг рассматриваемых вопросов проблемой гистогенеза.

Большинство авторов употребляют термин «дифференцировка» в его исходном семантическом значении как появление различий в строении и функции клеток. Этот взгляд отражен в статье А. А. Базитова (1979), специально посвященной обсуждению вопроса о понятиях «дифференцировка», «специализация» и «детерминация». Автор справедливо сетует на неопределенность и расплывчатость многих биологических и медицинских терминов. Выход из этой ситуации он видит в необходимости изменения традиционного стиля мышления, отмечая, что первейшей задачей в теоретической области знания является не столько отыскивание строгого определения того или иного понятия, сколько согласование самого метода мышления с современной научной картиной мира. Далее автор делает попытку на конкретных примерах показать, что в биологии достижимы те же простота и строгость в определении понятий, что и в физике.

После этих многообещающих слов о преодолении традиционного стиля мышления, необходимости строгой системы понятий и использования накопленного современной физикой опыта как выхода из якобы кризиса теоретической биологии приводится анализ понятия «дифференцировка». Пространные рассуждения автора о недифференцированном состоянии и дифференцировке заканчиваются далеко не оригинальным выводом о том, что, говоря о дифференцировке, надо иметь в виду систему отсчета. Автор пишет, что исходя из принципа относительности должно и необходимо утверждать о недифференцированности начального состояния организма только по отношению к последующим его стадиям. Мысль о соотношении исходного состояния структур к последующим стадиям развития или дефинитивному состоянию организма всегда присутствует или подразумевается во всех определениях онтогенетической дифференцировки. А. А. Базитов не предлагает ничего нового, что обогащало бы гистологию в отношении трактовки понятий «дифференцировка», «детерминация» и «специализация» клеток. Принцип относительности, перенесенный из физики в биологию, не является также чем-то новым, так как биологи пользовались и пользуются этим принципом.

К чему же приходит автор статьи в результате анализа понятия «дифференцировка» с позиций, как он выражается, нетрадиционного стиля мышления? По этому поводу в статье сказано, что если выбрана или подразумевается система отсчета, то можно утверждать, что дифференциация означает появление пространственно-временных различий в живых системах практически любого ранга, затрагивающих все уровни их организации. Это определение слишком широкое и потому неоп-

ределенное. Преимущества его по сравнению с другими существующими определениями дифференцировки сомнительны. Чем, например, хуже определение дифференцировки, которое дает J. Ebert (1968): дифференцировка представляет собой комплекс изменений, приводящих к прогрессивному увеличению разнообразия структуры и функции клетки, т. е. она является основой развития. Однако слово дифференцировка имеет много оттенков. Говоря о дифференцировке, следует указать — дифференцировка чего? Гемоглобина или миозина? Отдельной клетки? Ткани или зародыша?

Ценным в этом определении мне представляется ярко выраженный призыв к конкретизации объекта, что и является своеобразной системой отсчета. Впрочем у А. А. Базитова имеются четкие формулировки, когда он от абстрактных рассуждений переходит к анализу конкретных ситуаций, например: существенной основой гистогенеза является возникновение огромного разнообразия специализированных клеток из немногочисленного набора стволовых клеток, т. е. дифференциация.

Понятия «дифференцировка» и «гистогенез» очень близки, однако смешивать их нельзя. С. Waddington (1964) отмечал, что изменения, происходящие в развивающихся системах, часто называют «дифференцировкой». Под этим понятием объединяются иногда разные типы изменений. Дифференцировка связана в основном с появлением различий между двумя состояниями одной и той же системы во времени и между двумя состояниями различных систем, одновременно существующих в пространстве. Серию изменений во времени (например, когда определенный участок эктодермы гастрюлы превращается последовательно в нервную пластинку, нервную трубку и позже в мозг) С. Waddington называл гистогенезом.

На трудности четкого разграничения понятий «дифференцировка» и «развитие» указывал М. Terzi (1977), который писал, что собственно дифференцировкой было бы правильно назвать появление разнообразия клеток, однако если рассматривать, как это разнообразие возникает (начиная с единственной клетки — зиготы), то стираются различия между дифференцировкой и развитием.

С. И. Щелкунов (1977) полагал, что гистогенез следует понимать в самом широком биологическом смысле — как непрерывный процесс клеточной дифференцировки на всем протяжении индивидуального развития. Дифференцировка вне всякого сомнения является важным фактором гистогенеза, однако гистогенез не сводится только к дифференцировке. Гистогенез включает, кроме дифференцировки, еще пролиферацию, интеграцию, адаптацию и многие другие проявления жизнедеятельности клеток в составе развивающейся ткани. Поставив знак равенства между понятиями «гистогенез» и «дифференцировка», С. И. Щелкунов (1977) свою монографию назвал «Основ-

ные принципы клеточной дифференцировки», хотя по содержанию она посвящена анализу как общих закономерностей гистогенеза (детерминация, интеграция и гетерохрония), так и частных особенностей развития ряда тканей.

Е. Ш. Герловиц (1978) в гистогенезе выделял три основных взаимосвязанных процесса: гистологическую детерминацию; гистологическую дифференциацию (дивергентную дифференцировку) клеток; цитодифференциацию. Несмотря на то, что Е. Ш. Герловиц относил разные виды дифференциации к процессам, составляющим гистогенез, он озаглавил свою книгу «Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез», тем самым обособил дифференцировку от гистогенеза. И тот, и другой варианты соотношения терминов «гистогенез» и «дифференцировка» нельзя признать удачными.

Указанные расхождения в трактовках терминов «гистогенез» и «дифференцировка» могут быть уменьшены, если предварительно условиться об объеме применяемых понятий. Так, если понимать термин «гистогенез» в широком смысле, как все изменения и превращения клеточного материала эмбрионального зачатка, которые ведут к возникновению ткани, то понятие «дифференциация» оказывается более узким, поскольку, кроме дифференциации, гистогенез включает в себя и ряд других процессов (например, клеточную пролиферацию). Если же под гистогенезом подразумевать собственно возникновение тканей, т. е. появление специфических тканевых структур, то, напротив, понятие «дифференциация» окажется значительно более широким, поскольку дифференциация начинается еще в нераздробившемся яйце, сопровождает процесс дробления и, таким образом, имеет место задолго до гистогенеза как такового. В последнем случае гистогенез может быть определен как специфическая тканевая дифференцировка [Кнорре А. Г., 1971].

Глубокий анализ понятия «дифференцировка» дан П. Г. Светловым (1978 а). По его мнению, дифференцировка — чисто биологический (главным образом гистологический) термин. Вне учения о морфогенезах он вообще не существует. Он считал, что большинство авторов понимают дифференциацию как синоним цитодифференциации (цитоморфозов) и как любое изменение клетки, ведущее к ее дефинитивному состоянию. Термином «цитодифференциация» П. Г. Светлов обозначал процесс образования на тканевом уровне новых клеточных типов в связи с изменением и стабилизацией их свойств, ибо каждый шаг гистогенеза — это возникновение свойств, отличающих данную линию поколений клеток по сравнению с другими линиями, это возрастание гетерогенности клеток.

По D. Truman (1976), клеточная дифференцировка, или цитодифференцировка, — это процесс, ведущий к появлению в организме клеток различных типов. С. Waddington (1964) вместо термина «дифференциация» для обозначения различий между



клетками в составе ткани предложил термин «регионизация». Все чаще применяется термин «дивергентная дифференцировка», которым обозначают возникновение и нарастание гетерогенности популяций клеток, составляющих организм [Вахтин Ю. Б., 1974]. М. Tegzi (1977) отмечал, что надо проводить грань между внутриклеточной и межклеточной дифференцировкой, подразумевая под последней появление разнообразия среди потомства одной клетки. Термин «межклеточная дифференцировка», по М. Tegzi, в значительной мере совпадает по содержанию с термином «пространственная» или «дивергентная дифференцировка». По Б. В. Конюхову (1980), дифференцировка клеток у высших организмов — это проявление разнообразия клеточного состава, что обеспечивает более высокую эффективность в «разделении труда» между клетками в составе ткани.

Как следует из приведенных определений, многие понимают под термином «дифференцировка» появление разнообразия клеточного состава ткани, появление в ходе гистогенеза структурно-функциональных различий между клетками.

Наряду с такой трактовкой содержания термина «дифференцировка», ряд авторов употребляют этот термин для обозначения процесса созревания клетки. Е. V. Cowdry (1958) определял дифференцировку как приобретение клеткой структуры или функции, которые не были ей присущи прежде, и считал, что дифференцировка может быть не только качественным, но и количественным изменением. Интересны высказывания по этому вопросу Г. Д. Туманишвили и Н. В. Саламатинной (1973), по мнению которых определить дифференцировку можно как процесс прохождения клеткой клеточного пути. Дифференцировка включает в себя 2 аспекта: степень дифференцировки и качество дифференцировки; первое определяется тем, насколько далеко ушла данная клетка от своего прародителя. Качество дифференцировки определяет клеточный тип.

В тесной корреляции со степенью дифференцировки клеток находится ядерно-цитоплазменное отношение [Клишов А. А., 1966]. Общими закономерностями процесса дифференциации клеток являются уменьшение относительных объемов ядер и ядрышек и усложнение ультраструктурной организации цитоплазмы, сопровождаемое изменениями соотношения количества свободных рибосом и элементов зернистой эндоплазматической сети, а также удельной насыщенности цитоплазмы мембранами органелл [Токин И. Б., 1974]. Изменения ультраструктуры цитоплазматических органелл в ходе клеточной дифференцировки хорошо показаны М. Dvopak (1971) и Н. Б. Христолюбовой (1977).

Л. И. Корочкин (1977) полагает, что дифференцировка клеток включает следующие фазы: 1) преддифференцировку, когда еще отсутствует специфический продукт и клетки активно де-

лятся; 2) протодифференцировку, когда впервые появляется (но в очень низкой концентрации) тканеспецифический продукт, характерный для конечной стадии; 3) дифференцировку, когда клетка прошла последнее деление и происходит интенсивный синтез специфического продукта; 4) конечный этап дифференцировки, ведущий к частичной или полной инактивации генома и стабилизации матриц иРНК.

По представлениям В. П. Михайлова и К. И. Пыльдвере (1968), гистологическая дифференцировка — это процесс постепенной реализации клетками имеющихся потенций. В процессе дифференцировки клетка приспособляется к выполнению той или иной специфической функции. В ней соответственно изменяется обмен веществ и образуются необходимые структуры. А. П. Авцын и В. А. Шахламов (1979) также считают, что процесс дифференцировки клеток заключается в приобретении ими структурной и функциональной индивидуальности.

Процесс реализации потенций, выражающийся в усложнении структурной и функциональной организации клетки с возникновением внутри- и внеклеточных специализированных структур, называют «цитодифференцировкой» Ю. Б. Вахтин (1974), И. Н. Швембергер (1976) и др. M. Terzi (1977) обозначает этот процесс временной дифференцировкой (внутриклеточной, или одномерной) в отличие от пространственной (межклеточной, или дивергентной).

Следовательно, к дифференцировке относится, наряду с появлением клеточной гетерогенности, усложнение структурно-функциональной организации клетки в ходе реализации имеющихся потенций. Таково мнение большинства цитологов и гистологов. Оно отражено, в частности, Л. Н. Жинкиным (1966), который различал 2 основные формы этого процесса: возникновение различий в ряду клеточных поколений между отдельными клетками или группами клеток и появление различий в течение жизни одной клетки. А. А. Нейфах (1972), определяя дифференцировку, относил к этому процессу как возникновение различий между однородными клетками и тканями, так и их изменения в ходе развития, приводящие к специализации. Часто дифференцировкой называют ряд последовательных изменений, претерпеваемых клетками одного типа в процессе их специализации. Такое определение онтогенетической дифференцировки дают А. П. Авцын и В. А. Шахламов (1979).

А. Нат и D. Cogmask (1982) проанализировали вопрос о соотношении понятий «дифференцировка» и «потенция». Термин «потенция» применительно к клеткам обычно используют для обозначения возможности, которая не обязательно реализуется. О клетках, приобретающих отличия от тех клеток, от которых они произошли, и вместе с тем утративших часть их потенций, говорят, что они претерпели некоторую дифференцировку. В отличие от дифференцировки, модуляцией называ-

ется изменение физической формы клеток, которые при этом не утрачивают свойственных им потенций.

В настоящее время глубокое изучение клеточной дифференцировки в качестве обязательного условия должно включать характеристику рецепторов клеточной поверхности. Анализ структурно-биохимической организации рецепторов и их связей с ядерным аппаратом свидетельствует об определяющей роли взаимодействия рецепторного и ядерного аппаратов в процессах клеточной дифференцировки. Взаимодействие между этими аппаратами клетки осуществляется через промежуточные механизмы функционирования субсистем цитоплазмы и ядерных вспомогательных структур. Для понимания процессов клеточной дифференцировки важное значение имеют данные об ультраструктуре, функциях и взаимосвязях органелл цитоплазмы, и в частности новые представления о потоках дифференцирующихся и трансформирующихся мембран, о регуляторной функции катаболической лизосомальной системы и взаимоотношениях последней с анаболическими системами клетки и др.

Таким образом, разработка проблемы клеточной дифференцировки должна проводиться на основе дискретного анализа и интеграции данных о деятельности как молекулярно-генетических механизмов, так и рецепторов поверхностного аппарата клетки, ядерного аппарата и структур, занимающих промежуточное положение между этими аппаратами клетки [Заварзин А. А., Харазова А. Д., 1982].

В диссонансе с приведенными взглядами стоят высказывания А. А. Базитова (1979), считающего, что использование термина «дифференцировка» применительно к развитию отдельных клеток не совсем точно, потому что изменение структуры клетки в ряду последовательных делений и в процессе ее специализации не отвечает определению дифференциации. Последовательное изменение состояния тканевых клеток и определенной линии их развития невозможно трактовать, по мнению А. А. Базитова, как дифференциацию, а можно и нужно рассматривать как специализацию, направленную на выполнение каких-то функций. Однако свои соображения автор аргументирует неубедительно. Он считает, что нельзя квалифицировать изменения, претерпеваемые, например, клетками эпидермиса по мере их созревания и удаления от базальной мембраны как дифференциацию, так как высота или уровень организации клеток, образующих последовательный ряд, остается в сущности одной и той же, ибо появление в клетках, по мере их созревания, новых элементов (органелл или включений) предполагает значительную редукцию или даже исчезновение других. С такой трактовкой процесса клеточной дифференцировки в эпидермисе согласиться нельзя. Его ссылки на то, что величина клеток не может существенно увеличиваться параллельно их развитию и что поэтому любая конкретная линия

развития соматических клеток основана главным образом не на дифференциации, вызывают лишь удивление.

Не меньшее удивление вызывает трактовка А. А. Базитовым содержания и объема термина «специализация». Как известно, в гистологии принято понимать под термином «специализация» высшие и конечные этапы созревания клеток, или конечные этапы цитодифференцировки. С. И. Щелкунов (1977) писал, что на основе дифференцировки клетки приобретают определенные признаки специализации. По мнению Ю. Б. Вахтина (1974), цитодифференцировка — это реализация потенциалов, выражающаяся в возникновении у клеток специализированных структур и функций. Б. В. Конюхов (1980) пишет, что в широком смысле слова под дифференцировкой понимают достижение клетками развивающегося организма специализированного конечного состояния. А. Г. Кнорре (1971) определял дифференцировку как более или менее устойчивое изменение состояния, связанное со специализацией данной части (клетки, группы клеток, ткани и т. п.) для выполнения какой-либо преобладающей функции (или ряда функций). Он предлагал подразделять клеточную дифференцировку в онтогенезе на периоды доспецифической и специфической дифференциации. Последний характеризуется образованием тканей как систем элементов, которые осуществляют специальную дифференцировку. Появление специальных дифференцировок в эмбриогенезе А. Г. Кнорре рассматривал как критерий для определения момента появления тканей, т. е. относил проявления специализации к конечным этапам гистогенеза.

По мнению А. А. Базитова (1979), термин «специализация» по своему содержанию является более широким, чем понятие «дифференцировка». То, что вкладывает А. А. Базитов в понятие «специализация», скорее может быть обозначено термином «адаптация». Приспособленность организмов, их тканей и клеток к условиям существования всегда называлась именно так. Конечно, адаптация имеет место и в процессе дифференцировки, и в процессе специализации клеток (ибо все развитие живых существ есть адаптогенез), тем не менее подменять содержание одного термина другим нет необходимости.

Остро дискуссионной остается трактовка понятия «детерминация». Термин этот широко применяется в эмбриологии для обозначения процесса, на определенной стадии которого эмбриональный материал приобретает способность развиваться лишь в каком-то одном из возможных направлений. В гистологии этот термин стал применяться благодаря исследованиям А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина, вскрывшим основные закономерности развития тканей в фило- и онтогенезе. Н. Г. Хлопин писал: «Специфичность тканей, выражающаяся в различной совокупности гистобластических потенциалов, в их способности образовать строго определенные в каждом отдельном случае

дифференцированные структуры и неспособности к превращению в ткани иного происхождения, была обозначена мной термином «гистологическая» или «тканевая» детерминация»<sup>1</sup>.

В работах Н. Г. Хлопина и его школы показано, что у млекопитающих и человека тканевая дифференцировка всегда сопровождается приобретением тканевыми элементами стойких качественных различий и высокой специфичности. Это, однако, отнюдь не значит, что ткани вместе с тем утрачивают всякую способность к изменениям и процессам перестройки. Только последние имеют вполне определенные и узкие пределы, ограниченные рамками структур, близко родственных друг другу по происхождению. Процессы детерминации клеточного материала зародыша при образовании эмбриональных зачатков продолжаются и на дальнейших стадиях развития, приводя в конце концов к все более и более узкой специализации тканей сформированного организма. Установлено, что специфичность, или детерминация, тканей как выражение их природы или наследственности развивается в ходе каждого онтогенеза и весьма неодинакова у представителей разных типов, на разных этапах эволюции.

Н. Г. Хлопин (1949) отмечал, что термин «детерминация», заимствованный из эмбриологии, имеет ряд существенных недостатков и нередко понимается различно; иногда он понимается неправильно, как какое-то «предопределение», с которым он в применении к тканям не имеет ничего общего. Поэтому термину «специфичность тканей» следует отдать предпочтение.

По обсуждаемому вопросу заслуживают внимания взгляды П. Г. Светлова (1978 б), который считал, что так называемая «тканевая специфичность» представляет собой не более чем эмпирический факт: хорошо установлено, что клетка, достигнув некоторого уровня специализации, приобретает новое качество, которое называют детерминированным состоянием. Это означает, что дальнейшие этапы морфогенетических превращений клетки пойдут в направлении образования какого-то определенного типа специализированных клеток. Состояние детерминированности стойко удерживается как при последующих делениях клетки, так и в дальнейших ее морфогенетических превращениях. По мнению П. Г. Светлова (1966), развитие организма и его элементов состоит из небольшого числа крупных этапов, каждый из которых начинается актом детерминации, включающим дифференциацию (конечно, при наличии надлежащих условий) до условно конечного состояния. Он полагал, что новым удачным синонимом детерминации является термин «программирование».

Много внимания уделил определению роли процессов детерминации в гистогенезах С. И. Щелкунов (1977), подчеркивав-

<sup>1</sup> Хлопин Н. Г. *Общебиологические и экспериментальные основы гистологии*. М., Л., изд-во АН СССР, 1946, с. 96.

ший, что детерминация тканей представляет такое их качественное состояние, благодаря которому они сохраняют при всех условиях существования свою природу и не способны к взаимному превращению. Детерминация как необратимое состояние клеточных структур возникает ступенчато в определенной последовательности соответственно ходу гистогенеза. С. И. Щелкунов считал, что в процессе эмбрионального гистогенеза происходят 3 взаимосвязанных этапа детерминации: дозачатковый, зачатковый и тканевый. На первом этапе клеточный материал тотипотентен, на втором — потенции клеток сужаются в пределах каждого зачатка, на третьем — потенция клеток окончательно определяется их тканевой принадлежностью.

А. Г. Кнорре (1971) дал четкую формулировку понятия «детерминация» как процесса причинного определения (обусловливания, закрепления) путей развития клеточного материала эмбриональных зачатков, приводящего к возникновению определенных тканевых производных. Учитывая достижения молекулярной биологии В. П. Михайлов (1967) считает, что гистологическая детерминация должна рассматриваться как процесс программирования синтеза в клетке определенного типа белков, определяющих ее как клетку данной ткани.

С. Waddington (1970) считал, что клеточная дифференцировка происходит в три этапа: приобретение компетенции; детерминация; активация. По его мнению, детерминация, или переключение на определенный путь дифференцировки, — состояние, наследуемое на протяжении многих клеточных поколений, т. е. она представляет собой процесс, происходящий на генном уровне. Однако при этом остается неясным, приводит ли детерминация к образованию соответствующих информационных РНК или же это происходит уже в ходе активации. Активацию же он рассматривал как третий этап дифференцировки, приводящий к синтезу специфических для данной клетки белков. Активация включает в себя регуляцию белкового синтеза на уровне рибосом.

В. П. Михайлов и А. Г. Кнорре (1976) в отношении механизмов детерминации и дифференцировки высказывали следующие соображения: если детерминация тканевых свойств клеток происходит на уровне репрессии и дерепрессии генов и далее транскрипции, т. е. на уровне синтеза тканеспецифических форм иРНК, то дифференцировка разыгрывается на уровне трансляции генетического кода с молекул РНК на синтезируемые молекулы белка и далее — на уровне синтеза тканеспецифических белков и включений.

Несколько раньше Р. Цанев и Б. Сендов (1972) писали о наличии двух механизмов регуляции дифференциальной активности генов у эукариотов. По их мнению, один — определяет глубокую почти необратимую репрессию отдельных генов, т. е. детерминированность тех или других клеток. Другой — ответ-

ствен за обратимую, подвижную репрессию — депрессию генной активности. Второй механизм, по существу, отражает дифференцировку клеток в узком смысле слова.

Процессы детерминации и последующей дифференцировки клеток связаны обычно не со структурными изменениями ДНК хромосом, а лишь со стойким изменением регуляции работы генетического аппарата — деблокированием специфических для данного вида дифференцировки генов и стойким блокированием других генов. Конкретные молекулярные механизмы этих процессов в значительной мере неясны [Заварзин А. А., 1976].

Н. Barnhard (1977) представил обзор современных данных о детерминации и дифференцировке эукариотических клеток. По его мнению, процесс клеточной дифференцировки состоит из двух последовательных стадий: программирования развития клеток в определенном направлении и собственно цитодифференцировки. Первая стадия соответствует детерминации. При этом детерминация рассматривается как многоэтапный процесс, каждый этап которого сопровождается прогрессивным снижением потенций клеток.

М. Bernfield (1978) также различает в морфогенезе органов и тканей две фазы созревания клеток: фазу детерминации — рестриктивную фазу, когда происходит сужение клеточных потенций и клетки приобретают способность развиваться только в каком-то одном направлении, и фазу экспрессии, когда клетки приобретают собственные морфологические и функциональные характеристики.

Ph. Kaplan и E. Goidl (1975) предложили гипотезу для объяснения эндогенного контроля дифференциации и программирования развития. Допускается, что генетический локус, инициирующий и модулирующий деление клетки, сначала активизируется, а затем инактивируется в течение каждого митотического цикла. Когда в геноме исчерпываются функционирующие локусы, наступает старение клетки.

Для обозначения той части суммарного генома, которая, начав функционировать, исключает для клетки соответствующего типа возможность дифференцировки в ином направлении, В. Ehrhussi (1976) использовал термин «эпигенотип». По его мнению, различия в эпигенотипе вызваны не истинными генетическими изменениями (генными мутациями), а связаны с различным состоянием регуляторной системы клеток, вследствие чего в клетках разных типов реализуется различная часть суммарной генетической информации. В. Ehrhussi отмечал, что нет единого мнения о том, вызвано ли это избирательной транскрипцией определенных участков генома, избирательным распадом тех или иных молекул иРНК, избирательностью транспорта иРНК или избирательной амплификацией тех или иных генов.

М. Terzi (1977) подчеркивал, что детерминация стабильна (т. е. наследуется), она осуществляется в несколько этапов и

не относится к явлениям типа «все или ничего». Специфичность последовательных этапов детерминации постепенно возрастает (дифференцированный путь), реализация же дифференцированного состояния (проявление детерминации) может задержаться до возникновения подходящих условий среды.

О механизмах стабилизации детерминированного состояния клеток имеются предположения в работах Ю. Б. Вахтина (1974, 1980), Ю. М. Оленова (1977) и др. Ю. М. Оленов (1977) писал о сверхспирализации некоторых хромосомных ДНК как о причине неактивности генов, локализованных в данном районе. Высказывалось предположение, что в механизмах стабилизации детерминации имеет значение разная суперструктура (конформации А, В, С) нуклеотидов, которые избирательно взаимодействуют с другими молекулами, обуславливая тканеспецифичность синтезов. Стабильность детерминации может определяться связями гистонов с ДНК. Участки ДНК, покрытые гистонами, блокируются, и на них не может происходить транскрипция. Существуют и другие интерпретации механизмов стабилизации детерминированного состояния клеток. В частности, допускается, что сохранение уровня дифференцировки обеспечивается циклическими зависимостями, связывающими разные группы генов.

Е. Ш. Герловин (1978) предложил гипотетическую модель — детермион, т. е. модель структуры и функции генетического аппарата у высших многоклеточных эукариотов, которая учитывает особенности процессов гистологической детерминации, гистологической дифференцировки и цитодифференцировки у позвоночных в онто- и филогенезе. В состав детермиона входит система регуляторных и структурных генов: детерминатор (общий регуляторный ген), дифференциатор (регуляторный ген), цитодифференцион (соответствующий оперону, транскрипциону), состоящий из гена-цитодифференциатора (акцепторной зоны) и структурных генов. Все регуляторные гены (детерминатор, дифференциатор, цитодифференциатор) представляют собой акцепторные зоны, включающие участки генома, но не несущие структурной информации. В каждом регуляторном гене имеется промотор, с которого начинается перемещение РНК-полимеразы при транскрипции. Детермион на начальных этапах эмбриогенеза полностью блокирован гистонами. Деблокирование генов происходит при присоединении к ним скорей всего кислых негистоновых белков и образовании стойких комплексных соединений, причем в этих участках гены активизируются и начинается транскрипция и РНК. Активация цитодифференциона связана с обратимой репрессией и дерепрессией генов.

Е. Ш. Герловин полагал, что гистологическую детерминацию следует трактовать как стойкую необратимую деблокировку генов-детерминаторов. Эти гены в дальнейшем жестко



детерминируют последовательную деблокировку генов-дифференциаторов. Последние, в свою очередь, дерепрессируют гены-цитодифференциаторы и весь цитодифференцион, включая структурные гены, которые в конечном итоге программируют синтез тканеспецифических белков. Это определяет биохимическую, структурную и функциональную специфическую дифференцировку различных типов клеток в тканевой системе. В предложенной Е. Ш. Герловиным схеме-модели, разумеется, много гипотетического.

Тем не менее эта схема все же позволяет хотя бы умозрительно представить всю сложность тонких механизмов детерминационных процессов.

Г. В. Лопашов и О. А. Хоперская (1977) рассматривают индукционные процессы как одно из основных средств, программирующих дифференцировку. Анализ соотношения индукции и компетенции показывает, что компетенция может быть понята, исходя из тех же основ, что и эмбриональная индукция. По мнению авторов, существуют факторы, вызывающие избирательную дифференцировку клеточных типов и ответственные за поддержание стабильности клеточной дифференцировки.

В ряде моих работ [Клишов А. А., 1971, 1975в, 1981б, 1982] также рассматривались некоторые аспекты детерминации тканей. Обобщая свои и литературные данные, тканевую детерминацию можно характеризовать следующим образом. Тканевая детерминация — процесс определения, программирования пути развития материала эмбриональных зачатков в направлении образования специфических тканей. Детерминированная ткань неспособна к превращению в ткани иного происхождения (например, эпителий никогда не превращается в соединительную, мышечную или нервную ткани и наоборот; эпителии одного генетического типа не превращаются в эпителии другого типа). Тканевая детерминация, или специфичность тканей, есть выражение их природы, или наследственности. Она развивается в ходе каждого онтогенеза и неодинакова на разных этапах эволюции. С повышением уровня организации животных степень детерминации тканей также повышается, в связи с чем все более уменьшаются возможности превращения тканей друг в друга. Механизм детерминации тканей связан со стойкими изменениями процессов репрессии (блокирования) и дерепрессии (деблокирования) генов. Изменения активности генетического аппарата клеток в процессе тканевой детерминации морфологически проявляются в определенных линиях их специфической дифференцировки. Детерминация тканевых свойств клеток происходит на уровне синтеза иРНК, тогда как дифференцировка клеток разыгрывается на уровне трансляции генетического кода с молекулы иРНК на синтезируемые тканеспецифические молекулы белка.

Различают 2 формы детерминации: лабильную, статистическую и жесткую, однозначно-динамическую. В первом случае развитие ткани не имеет строгой направленности и жесткооднозначной программы. В зависимости от действия факторов, внешних по отношению к геному клеток, направление и ход гистогенеза могут изменяться в силу вероятностно-статистических закономерностей. Статистическая детерминация характеризует процессы, имеющие вероятностное проявление. Результаты таких процессов не могут быть однозначно предсказаны. Каждое отдельное (дискретное) взаимодействие в статистически детерминированном процессе относительно случайно, но при достаточно большом их количестве в итоге происходит более или менее определенное закономерное изменение. Характерной особенностью статистической детерминации является то, что она имеет место в дискретных системах, состоящих из множества отдельных элементов, относительно независимых друг от друга, и охватывает весьма широкий диапазон флюктуативных процессов.

При второй форме детерминации развитие ткани характеризуется необратимостью изменений генома и однонаправленностью клеточной дифференцировки. Жесткая детерминация характеризует процессы, в которых каждый последующий этап определяется практически однозначно предшествующими. Статистическая и жесткая детерминация в развивающихся живых системах составляют единство, так как в жестких системах обнаруживаются моменты статистичности, а в дискретных системах основу образуют жестко детерминированные процессы [Вишаренко В. С., 1975; Петленко В. П., 1982].

Сложные взаимодействия статистической и однозначно-динамической форм детерминации характерны и для процессов гистогенеза. Например, исходная клетка для образования всех клеток крови — стволовая кроветворная клетка — обладает широкими потенциями. Направление ее развития однозначно еще не детерминировано. В зависимости от условий микроокружения и действия различных поэтинов (факторов дифференцировки) из стволовой кроветворной клетки дивергентно образуются зрелые клетки крови: эритроциты, гранулоциты, моноциты, лимфоциты, кровяные пластинки. Направление дивергентной дифференцировки стволовой клетки определяется при этом вероятностно-статистическими закономерностями. Однако после того, как путь развития клеток крови определяется на основе дифференциальной активности генов (на стадии унипотентных бластных и достаточно зрелых клеточных форм), дальнейшее созревание клеток становится жестко и однозначно детерминированным. Следовательно, в процессе гемопоэза имеют место смена и взаимная дополняемость форм детерминации от статистической к однозначно-динамической. Такое же взаимодействие форм детерминации происходит в процессе

развития любой другой ткани, хотя каждый гистогенез отличается своими частными специфическими особенностями.

Детерминация и дифференцировка выступают как 2 взаимосвязанных процесса: во время детерминации происходит программирование клеток на определенный путь развития, а в ходе дифференцировки осуществляется реализация этой программы — возникают биохимические и морфологические различия между разными типами тканевых клеток.

Детерминация обуславливает не только дифференцировку, но и все основные проявления жизнедеятельности клеток (их способность к репродукции, межклеточные взаимодействия, адаптационные возможности). Поскольку тканевая детерминация отражает высокую специфичность свойств ткани, сохраняющихся в любых нормальных, экспериментальных и патологических условиях, знание закономерностей детерминации тканей необходимо для понимания сущности гистогенеза, реактивности и регенерации тканей, их опухолевого роста, наследственной патологии.

А. Нат и D. Согмаск (1982) детерминацией называют включение тех генов, которые направляют развитие клетки по данному пути дифференцировки. Другие гены при этом заблокированы. Детерминированная клетка не поддается влиянию факторов, которые могли бы деблокировать гены и тем обусловить развитие из нее клетки какого-либо иного типа. Таким образом, клетка, не реагирующая ни на какое воздействие микроокружения и не становящаяся отличной от того типа, к которому она принадлежала прежде, называется коммитированной, или детерминированной. Совершенно правильно подчеркивают А. Нат и D. Согмаск, что детерминация, подобно дифференцировке, происходит поэтапно, и хотя конечные клетки детерминированы, не все детерминированные клетки непременно являются конечными стадиями дифференцировки.

Анализ различных трактовок основных процессов гистогенеза показывает, что «детерминация» и «дифференцировка» — разные понятия. Они характеризуются различным содержанием. Между тем единства во взглядах по данному вопросу до сих пор нет. В этой связи А. Г. Кнорре [Метаплазия тканей, 1970] указывал на крайнюю неупорядоченность всей системы основных рабочих понятий, таких как «метаплазия», «детерминация», «дифференцировка», и призывал более четко отграничить друг от друга и строго определить эти понятия. Необходимость этого диктовалась тем, что некоторые авторы выступали против разграничения этих понятий. А. Я. Фриденштейн, выступив в прениях на симпозиуме по метаплазии тканей, отмечал, что поскольку о детерминации можно судить лишь по изменению или сохранению клетками типа их дифференцировки, то и различать в гистологии явления детерминации и дифференцировки — это «заниматься словесными упражнениями».

Интересны соображения, высказанные на этом же симпозиуме Ю. Б. Вахтиным. Он призывал не смешивать понятия «дифференцировка» и «метаплазия». Нельзя одним термином «дифференцировка» объединять разные процессы: изменение морфогенетических потенциалов в ряду клеток в онтогенезе (что бывает при метаплазии), увеличение гетерогенности клеточной популяции (что соответствует дивергентной дифференцировке) и проявление специфических черт сформировавшейся клетки (что обозначается как цитодифференцировка).

Некоторые эмбриологи, как писал Ю. М. Оленов (1977), считают излишним понятие «детерминация», рассматривая этот процесс только как один из этапов дифференцировки. При этом, однако, игнорируются весьма важные различия между гистогенетическими потенциалами (детерминированным состоянием) и их реализацией. Однако свойства дефинитивных клеток как результат дифференцировки наследуются гораздо менее стабильно, чем детерминированное состояние. Это свидетельствует о необходимости различать эти два явления. В. Ehrhussi (1976) также отмечал, что наследуется клеткой именно состояние детерминированности, а не состояние дифференцированности.

Вопрос о соотношении детерминации и дифференцировки решается далеко не однозначно еще и потому, что одни авторы в понятии «детерминация» акцент делают на программировании развития, другие — подчеркивают лишь момент фиксации достигнутого уровня развития. В связи с этим возникают расхождения в понимании сущности и соотношения процессов детерминации и дифференцировки. С. И. Щелкунов (1977) при определении детерминации подчеркивал лишь момент фиксации, закрепления определенных этапов дифференцировки и совершенно исключил из понятия «детерминация» момент программирования развития. Он писал, что детерминация — это наследственное закрепление основной общей дифференцировки, что дифференцировка необратима и обуславливает детерминацию, а также, что детерминация клеток в различные периоды онтогенеза неидентична и выражает различные необратимые состояния их развития, тогда как все клетки данной ткани дифференцированы идентично.

При такой субъективной трактовке понятия «детерминация» получилось, что дифференцировка обуславливает детерминацию, а не наоборот, как считают большинство цитологов и гистологов. Последовательный ряд включения основных процессов гистогенеза в соответствии с трактовкой рассмотренных понятий, согласно представлениям С. И. Щелкунова, выглядит следующим образом:

дифференцировка → детерминация → специализация.

А. А. Базитов (1979), определяя соотношение понятий «детерминация», «дифференциация» и «специализация», без

достаточного, по-моему, основания заключает, что наименьшим по объему понятием является «детерминация», ближайшим к нему — «дифференциация», отдаленным — «специализация». Иными словами, последовательный ряд основных процессов, составляющих гистогенез, можно представить таким образом:

специализация → дифференцировка → детерминация.

Ни с той, ни с другой трактовкой соотношения обсуждаемых процессов согласиться нельзя. Иницирующую и программирующую роль в гистогенезе осуществляют механизмы детерминации, которые (в тесном взаимодействии с факторами микроокружения и действием регулирующих систем) направляют, обуславливают и закрепляют клеточную дифференцировку, результирующим этапом чего является специализация клеток. На основе сказанного последовательный ряд базисных процессов гистогенеза может быть представлен так:

детерминация → дифференцировка → специализация.

Анализ содержания и соотношения основных понятий цитологии и гистологии позволяет отметить следующее.

В биологической литературе до сих пор имеются значительные разногласия в определении содержания терминов «клеточная дифференцировка», «детерминация» и «специализация». Большинство гистологов понимают под дифференцировкой появление как различий между клетками (дивергентная дифференцировка), так и процесс созревания клеток, усложнение их структурно-функциональной организации (цитодифференцировка).

Замена термина «цитодифференцировка» термином «специализация» нецелесообразна, так как под специализацией клеток большинство гистологов понимают конечный этап клеточной дифференцировки, когда клетки приобретают признаки структурно-функциональной специализации.

«Детерминация» и «дифференцировка» — понятия разные. Первое — характеризует программу развития клеток и тканей, второе — ее реализацию в конкретных условиях развития. Необходимо избегать их смешения.

Трактовки соотношения объема понятий «дифференциация», «детерминация» и «специализация», по С. И. Щелкунову (дифференциация → детерминация → специализация) и по А. А. Базитову (специализация → дифференциация → детерминация), недостаточно адекватно отражают процесс гистогенеза. Сущности гистогенеза более соответствует следующая последовательность процессов: детерминация → дифференциация → специализация. Необходимо, однако, заметить, что в действительности указанные процессы частично перекрывают друг друга и между ними нельзя провести четкую грань.

## Глава 4

# РЕПРОДУКЦИЯ, РОСТ И ГЕНЕТИЧЕСКИ ЗАПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

Пролиферация, т. е. образование клеток путем деления, или клеточное размножение, их репродукция, составляет один из основных факторов гистогенеза. Без накопления определенного исходного минимума клеток невозможно развитие тканевых систем. Существует известный минимальный объем клеточной популяции (критическая масса клеток), по достижении которого становятся возможными дифференцировка и рост ткани. Во многих тканях размножение клеток не прекращается и на последующих этапах гистогенеза и протекает параллельно с другими процессами, составляющими гистогенез (дифференцировка клеток, их интеграция, адаптационные изменения и т. д.).

Главной формой клеточного размножения в тканях позвоночных животных и человека является митоз. Именно за счет митотического деления осуществляется накопление числа клеток в составе эмбриональных зачатков и тканей, а также восполняется убыль клеток, снашивающихся и погибающих в ходе гистогенеза.

В последние два десятилетия проведены многочисленные исследования с целью выяснения взаимоотношений процессов репродукции, роста и дифференцировки клеток на последовательных этапах гистогенеза. Эффективность этих исследований в значительной мере достигнута за счет применения современных цитологических и морфобиохимических методов (радиоавтография, электронная микроскопия и др.). Установлено, что вопрос о взаимоотношениях указанных процессов не может быть однозначно решен даже на относительно простых моделях, какими являются культивируемые вне организма эмбриональные зачатки некоторых органов. Что же касается целостного организма, то соотношение процессов репродукции, роста и дифференцировки клеток в этих условиях характеризуются чрезвычайной сложностью благодаря действию организменных регулирующих факторов.

Анализ кинетики клеточных популяций в гистогенезе показывает большое разнообразие конкретных форм регуляции репродукции клеток за счет изменения параметров клеточного цикла (генерационного времени в целом и длительности отдельных фаз цикла), изменения объема пролиферативного пула, перераспределения клеток по возрастным категориям, миграции клеток и их гибели.

При характеристике клеточных популяций, или клеточных совокупностей, элементы которых объединены общностью

происхождения и пространственной непрерывностью, следует учитывать скорость прохождения клеточного цикла и частоту митотических делений, соотношение между пролиферирующими и вышедшими из цикла клетками, интенсивность их гибели, скорость и направление миграции, характер распределения клеток по возрастным категориям [Дондуа А. К., 1983].

Выделяют 3 основных типа клеточных популяций: статические, растущие, обновляющиеся. В популяциях I-го типа процессы репродукции подавлены и размножения клеток не происходит. Для растущих клеточных популяций характерны неуклонное увеличение численности и высокая продолжительность жизни клеток. В обновляющейся клеточной популяции скорость репродукции клеток восполняет потери, т. е. происходит постоянная замена гибнущих клеток [Leblond С., 1972]. Как показали исследования А. А. Заварзина (1967), взаимоотношения этих процессов в ходе онтогенеза в различных клеточных популяциях не укладываются в рамки простого антагонизма. В различных тканях на последовательных этапах гистогенеза имеется весь спектр промежуточных состояний от почти полного отсутствия конкурентных отношений этих процессов до резкого их антагонизма, приводящего к полному прекращению процессов клеточного деления и эндомитотической редупликации ДНК. Есть ткани, где начало дифференциации и необратимое блокирование синтеза ДНК совпадают во времени. В других тканях совпадения во времени блокирования синтеза ДНК и появления морфологических признаков специфической дифференцировки клеток не наблюдается. Даже у соматических мышц отчетливый антагонизм между репродукцией и цитодифференцировкой имеет место лишь на определенных этапах гистогенеза. В других разновидностях сократимых тканей (сердечная и гладкая мышечная ткани) синтез сократимых белков длительное время не приводит к выключению процессов синтеза ДНК.

П. П. Румянцевым (1982) показано, что в сердечной мышечной ткани морфологически недифференцированные миообласты отсутствуют. Пролиферация клеток в этой ткани происходит за счет митоза кардиомиоцитов, переходящих в умеренно дифференцированное состояние. Следствием митотической пролиферации в умеренно дифференцированном состоянии является образование дву- и многоядерных кардиомиоцитов, а также их полиплоидизация. Общеизвестный факт слабой регенераторной способности миокарда связан с резко ограниченными возможностями кардиомиоцитов переходить в состояние недифференцировки и возвращаться в митотический цикл. При этом соотношение процессов клеточной репродукции и дифференцировки для кардиомиоцитов различных отделов миокарда неодинаково. Установлена, например, повышенная способность предсердных кардиомиоцитов к реактивации синтеза ДНК и митотиче-

ского деления по сравнению с кардиомиоцитами желудочков. Сочетание процессов синтеза специфических белков с процессами редупликации ДНК и размножением клеток характерно также для кожного эпителия, эпителия желез, печени и других тканей.

А. Г. Десницкий (1983) приводит мнение ряда исследователей о том, что функция клеточной пролиферации состоит не только в производстве и накоплении количества клеток, которое необходимо для процесса морфогенеза. Клеточная пролиферация все чаще рассматривается как один из активных факторов (причин) дифференцировки клеток. В работах многих авторов имеются указания на то, что направление процесса клеточной дифференциации по тому или иному пути может зависеть от изменений клеточного цикла. Роль митоза как важного критического фактора регуляции клеточной дифференцировки отражает концепция квантального митоза (квантального клеточного цикла). Квантальным называют митоз, в результате которого образуются дочерние клетки, способные синтезировать специфические продукты, резко отличающиеся от таковых родительской клетки [Bischoff R., Holtzer H., 1969]. С понятием «квантальный митоз» ассоциируется дифференцирующий митоз, в результате которого образуются дочерние клетки с отчетливо выраженными морфофункциональными различиями [Светлов П. Г., 1978 а].

В отличие от квантального, митоз, в результате которого образуются дочерние клетки, синтезирующие те же продукты, что и родительская клетка, называют пролиферативным. Согласно концепции квантального митоза, или точнее квантального клеточного цикла, в дочерних клетках происходит экспрессия тех генов, которые были неактивными в исходной родительской клетке. В свете этой концепции клеточные циклы и их изменения в ходе развития рассматриваются не как следствие или результат дифференциации, а как активный фактор и причина клеточной дифференцировки. Соотношение между пролиферацией и дифференцировкой клеток различных клеточных популяций в процессе гистогенеза находится в зависимости от характера митоза. Последний может быть трех видов: стволовой, асимметричный, трансформирующий, а дочерние клетки, образующиеся в результате различных видов митоза, оказываются способными или неспособными делиться [Грачева Н. Д., 1968]. С. Н. Оленев (1978) высказал гипотезу, что число митотических делений исходной стволовой клетки, когда обычные симметричные митозы чередуются с асимметричными и трансформирующими, находится в корреляции с количеством клеточных типов.

Приведенные сведения о соотношении процессов репродукции и специфической цитодифференцировки находят свое проявление в морфологических особенностях организации разных тканей, в закономерных соотношениях пролиферирующих и



дифференцированных клеток и в особенностях гистотопографии камбия в тканевых системах. Камбиальные клетки, способные обеспечить обновление клеточного состава за счет митотической активности, в разных тканях располагаются неодинаково. В некоторых тканях они сосредоточены в четко ограниченных участках, или зонах, камбия. Так, в эпителиях кишечного типа резерв камбиальных клеток сосредоточен в криптах тонкой кишки и в шейках желез желудка. В многослойных эпителиях кожного типа камбиальной зоной являются базальные слои клеток (например, эпидермиса). В соединительных тканях камбиальные клетки располагаются по ходу кровеносных сосудов. В скелетных (хрящевых и костных) тканях камбий находится в составе надхрящницы или надкостницы. В скелетной мышечной ткани роль камбия выполняют мюссателлиты, лежащие под базальной мембраной в нишах на поверхности мюонов. Во многих тканях (например, в мезотелии, сосудистом эндотелии и др.) камбиальные элементы располагаются диффузно среди высокодифференцированных клеток, они как бы равномерно рассеяны вперемешку с более дифференцированными клетками.

Имеются ткани, в которых камбий расходуется на ранних этапах гистогенеза, в связи с чем в дефинитивном состоянии митотического деления клеток не наблюдается. Примером может служить дефинитивная нервная ткань, в составе которой дифференцированные нейроны митозом уже не делятся.

Особый интерес в плане изучения гистотопографии камбия, соотношения процессов репродукции и дифференцировки представляют стволовые клетки. Лучше изучен вопрос о стволовых клетках в кроветворных тканях, поэтому ниже приводятся некоторые основные сведения о полипотентных стволовых клетках крови. Эти клетки встречаются в миелиной ткани среди популяции лимфоцито- или моноцитоподобных элементов. Они лишены каких-либо специфических морфологических признаков и поэтому их идентификация весьма затруднительна. Тем не менее, проанализировав имеющуюся информацию о морфологии стволовой кроветворной клетки и обратив особое внимание на результаты электронно-микроскопических исследований, З. А. Бутенко (1978) делает следующие выводы. Эта клетка является округлым мононуклеаром относительно небольшого размера (8—10 мкм), с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, мобильна, не прилипает и не обладает фагоцитарной активностью. По своей структуре полипотентная стволовая клетка близка к костномозговому лимфоциту. Ядро этой клетки округлое, большое с нежным рисунком хроматина, содержит одно-два ядрышка. Цитоплазма бедна органеллами.

З. А. Бутенко (1978) дает более детальное описание ультраструктуры, а также приводит ряд электронных микрофотографий тех клеток, которые вполне обоснованно рассматриваются

как предполагаемые полипотентные стволовые кроветворные клетки. Примечательно, что по своей ультраструктурной организации они весьма сходны со стволовыми клетками других обновляющихся тканей (эпидермис, эпителий тонкой кишки и др.). Стволовые кроветворные клетки не составляют четко ограниченной камбиальной зоны, располагаясь диффузно в костном мозге среди клеток миелоидной ткани. Кроме того, они могут циркулировать по сосудам с током крови и мигрировать по тканям организма.

Главнейшим признаком стволовых кроветворных клеток является их способность к самоподдержанию определенного, относительно постоянного по объему фонда в течение всей жизни организма. При уменьшении количества стволовых клеток происходит интенсивное размножение оставшихся. В условиях нормального гемопоэза в состоянии пролиферации находятся в среднем 5% стволовых кроветворных клеток, т. е. небольшая часть их, митотически размножаясь, обеспечивает постоянное пополнение стволовыми клетками системы камбиальных элементов. Большинство же полипотентных стволовых кроветворных клеток находится вне митотического цикла в стадии покоя —  $G_0$ . Показано, что многие из стволовых клеток могут очень быстро перейти в фазу синтеза ДНК (S-фазу), так как находятся в самом конце  $G_1$ -фазы клеточного цикла [Чертков И. Л., 1976]. Интенсивность пополнения стволовыми клетками системы камбиальных элементов, или фонда полустволовых коммитированных кроветворных клеток, не особенно велика в условиях нормального гемопоэза, ибо камбиальные элементы сами способны поддерживать свой численный состав за счет митотического деления [Заварзин А. А., 1976]. Система работающего камбия полустволовых клеток отличается от фонда стволовых клеток гетерогенностью в связи с наличием в ее составе эритроидных, миелоидных, мегакариоцитарных, лимфоидных и моноцитарных клеток.

Факторы, обеспечивающие превращение стволовых клеток в полустволовые камбиальные клетки, окончательно еще не выяснены. Высказаны 2 гипотезы в отношении факторов, регулирующих начало дифференцировки стволовых клеток: об индуктивном влиянии микроокружения и о действии случайных факторов на этот процесс. В последнее время получены данные в пользу влияния на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток дистантных факторов — гуморального фактора тимуса и экстракта эмбриональной печени [Козлов В. А. и др., 1982]. Обнаружено много других воздействий, изменяющих пролиферативный фонд стволовых кроветворных клеток. Установлено, что пролиферацию стволовых клеток стимулируют облучение, перенос клеток в организм летально облученного реципиента, гипоксия, кровопотеря и другие виды анемий, введение цитостатиков, митогенная и антигенная

стимуляции. Как справедливо отмечают В. А. Козлов и соавт. (1982), существовавшее мнение, что пул стволовых клеток — наиболее инертный в кинетическом отношении отдел гемопоэтической ткани, который включается в интенсивные пролиферативно-дифференцировочные процессы только при истощении других отделов системы кроветворения, нуждается в пересмотре и определенной коррекции.

Важным фактором регуляции процессов пролиферации и дифференцировки стволовых клеток являются генетические механизмы. Стволовые клетки имеют способные к активации, но репрессированные группы генов, которые определяют специфичные синтезы для цитодифференцировок в нескольких направлениях. При переходе стволовых клеток в полустволовые активной становится лишь одна группа генов, определяющая синтезы, специфичные только для одного направления цитодифференцировки. Постепенно потомки стволовой клетки превращаются в клетку со специфическими морфофункциональными признаками, формирующимися на основе специфических синтезов в результате активации соответствующих специфических генов [Хрущов Н. Г., 1976]. Под строгим генетическим контролем находятся процессы пролиферации и дифференцировки не только стволовых клеток, но всех клеток тканевой системы. Предполагают, что гены, контролирующие клеточную пролиферацию, составляют около 3% генома. Имеются обоснованные данные, что в генетическом аппарате клетки существуют регуляторные гены, влияющие на скорость клеточной репродукции, вызывая задержку цикла в  $G_1$  и  $G_2$  периодах. При этом регулирующие влияния характеризуются широким диапазоном: от незначительного торможения клеточного цикла до полного и необратимого блокирования клеточной репродукции [Prescott D., 1976].

Исследование митотических циклов клеток в развивающихся тканях птиц и млекопитающих показало, что изменение продолжительности фазы синтеза ДНК и ее удельного значения в клеточном цикле составляет одну из особенностей динамики митотических циклов в разных гистогенезах [Заварзин А. А., 1967; Румянцев П. П., 1982]. Варьирование длительности S-фазы является важным фактором регуляции темпов клеточной пролиферации. Для дефинитивных тканей характерна стабильность фазы синтеза ДНК [Дондуа А. К., 1983].

В процессе онтогенеза имеются универсальные механизмы регуляции клеточного размножения, но функциональное значение их различно. На ранних этапах клеточной, тканевой и органной дифференциации эти механизмы обеспечивают дифференциальную активность пролиферации и формирование самостоятельных клеточных популяций с особой кинетикой, композицией и генным балансом. На поздних этапах онтогенеза в дефинитивных тканевых системах механизмы регуля-

ции клеточного размножения обеспечивают поддержание стабильных отношений между пролиферацией и дифференциацией в условиях постоянного обновления клеточного состава [Дондуа А. К., 1983].

Б. В. Колюхов (1980) привел интересные данные о генетическом контроле клеточного цикла. Анализ эффектов мутантных генов показал, что гены контролируют скорость клеточной пролиферации через изменение синтеза тканеспецифических белков.

Генные эффекты обнаруживаются при этом не во всех, а лишь в одной или нескольких клеточных системах. Каждый из генов проявляет свою активность только на определенной стадии гистогенеза.

Внутриклеточная регуляция клеточной пролиферации представляет собой сложную и во многом еще нерешенную проблему. Высказаны альтернативные гипотезы в отношении механизмов регуляции клеточного размножения. По одной гипотезе, нормальным состоянием клетки является непрерывная пролиферация, сдерживаемая ингибиторами. По другой — нормальной формой жизнедеятельности клетки считается состояние покоя и лишь стимулирующие факторы приводят клетку к пролиферации. В последние годы накапливается все больше фактов в пользу первой из этих гипотез. Существенное значение придается внутриклеточным ингибиторам пролиферации — кейлонам. Последние представляют собой тканеспецифические вещества, входящие в состав экстрактов, полученных из эпидермиса, кишечного эпителия, сальных и потовых желез, околоушной железы, молочной железы, костного мозга, печени, почек, легких, эритроидных и лимфоидных клеток, гранулоцитов, фибробластов и др. Эти экстракты и содержащиеся в них кейлоны регулируют клеточный цикл; оказывают избирательное и специфическое действие по отношению к определенному типу клеток; останавливают клеточный цикл в  $G_1$  или  $G_2$  фазах; имеют тканевую, но не видовую специфичность [Balazs A., Blazsek I., 1982].

Суммируя данные литературы о роли кейлонов в регуляции пролиферации клеток в процессе становления тканей, С. А. Кетлинский (1981) сделал следующие выводы: кейлоны начинают синтезироваться в клетках эмбриональных тканей; В-клетки не чувствительны к действию кейлонов, что, по-видимому, связано с отсутствием клеточных рецепторов к этим ингибиторам; появление клеточных рецепторов к кейлонам, по-видимому, связано с приобретением тканью «зрелости». Таким образом, дифференцированные тканевые клетки синтезируют ингибитор клеточного деления — кейлон. Удаление дифференцированных клеток из тканевой системы в результате их старения и гибели приводит к уменьшению концентрации кейлона и последующему делению камбиальных клеток. Отсюда

можно сделать вывод о большом значении кейлонов как регуляторов клеточной пролиферации не только в нормальном, но и в репаративном гистогенезе [Кетлинский С. А., 1981 б].

Вопросы клеточной пролиферации, дифференциации и полиплоидии подробно освещены в монографии В. Я. Бродского и И. В. Урываевой (1981) на основе анализа большого фактического материала. Авторы дают обоснование таким важным явлениям, как полиплоидизирующий митоз, эндомитоз, амитоз, политенный цикл и др. Термин «полиплоидизирующий митоз» в известной мере нов, но отражает давно замеченные исследователями отклонения от хода обычного митоза с образованием как одноядерных, так и двуядерных полиплоидных клеток. Мнения о том, что обычный митотический цикл может иметь разное завершение, высказывались и ранее. В частности, мною было отмечено, что, по-видимому, существует 3 способа завершения цикла митоза: обычный митоз, результатом которого является образование двух дочерних клеток, совершенно равноценных между собой и идентичных исходной клетке; эндомитоз — скрытый митоз, приводящий к полиплоидизации ядер; амитоз — прямое деление или перешнуровывание ядер после предшествующей редупликации в них ДНК. Последний способ имеет много общего с сегрегацией геномов [Клишов А. А., 1970].

Для оценки достижений цитологии за последние 15—20 лет представляется интересным сопоставить взгляды на эндомитоз и амитоз, которые были раньше и какими они стали в настоящее время. В. Я. Бродский (1966) писал, что эндомитоз — наиболее распространенный, хотя и не единственный, способ образования одноядерных полиплоидных клеток. При эндомитозе происходит удвоение количества ДНК и хромосом под ядерной оболочкой без последующего формирования веретена деления. При этом ни ядро, ни клетка не делятся, происходит лишь удвоение полноценных хромосомных наборов, рост ядра и всей клетки. По конечным результатам полиплоидизация клеток млекопитающих не отличается от последствий типичного эндомитоза. Но по своему характеру эндомитоз клеток млекопитающих — скорее неоконченный, задержанный в  $G_2$ -периоде митоз, приводящий к росту ядра и клетки, а не к делению. Такой процесс правильнее называть  $G_2$ -ростом клетки. В. Я. Бродский и И. В. Урываева (1981) считают, что эндомитоз не является основным и распространенным способом полиплоидизации клеток.

В отношении амитоза подобные сопоставления также достаточно красноречивы. В. Я. Бродский в 1966 г. писал, что основной способ образования двуядерных клеток — амитоз ядра без последующего деления клетки; амитоз может быть одним из путей полиплоидизации ядра; в большом числе случаев амитоз приводит к равномерному распределению ДНК

и других веществ между дочерними ядрами; синтез ДНК возможен перед амитозом, и, по-видимому, амитоз прерывает подготовку ядра к митозу; прямое деление ядра может произойти на любой фазе предмитотического (или эндомитотического) синтеза ДНК.

Спустя 15 лет В. Я. Бродский и И. В. Урываева (1981) пишут, что амитозы играют минимальную роль, а скорее всего — их вообще нет. Ядерные перетяжки — результат неправильного митоза, а не амитоза. Двухядерность является следствием незавершенных, полиплоидизирующих митозов. В определении амитоза необходимо учитывать события предшествующей жизни клетки, особенно последние митозы. Но тогда часто отпадает необходимость в самом понятии прямого деления ядра и тем более клетки. Амитоз ядра не играет в генезе двухядерности существенной роли и, скорее всего, вообще несуществен для биологии клетки [Бродский В. Я., Урываева И. В., 1981]. Итак, во взглядах на роль эндомитоза и амитоза в процессах полиплоидизации клеток произошла весьма существенная эволюция. Это объясняется, по словам авторов, тем, что раньше конкретно видели только митозы. Эндомитоз и амитоз считали очевидными явлениями, когда находили полиплоидные клетки, и этого было достаточно для вывода об эндомитозах. Видели двухядерные клетки, и это считалось показателем амитоза.

В настоящее время требования к доказательности фактических данных по эндомитозу и амитозу стали гораздо более строгими. Проблема амитоза, мне думается, не решается представлениями о полиплоидизирующем митозе. Механизм и феноменология амитоза и полиплоидизирующего митоза требуют дальнейшего изучения. Вероятно, неоправданным является стремление вообще отказаться от термина «амитоз». Даже признав концепцию полиплоидизирующего митоза, понадобится термин для обозначения того из его вариантов, который характеризуется феноменологией прямого деления. Не лучше ли сохранить термин «амитоз», но коренным образом изменить его содержание и понимать под этим термином особый вариант завершения митотического цикла, приводящий к дву- или многоядерности клеток? Такое же решение вопроса предлагает В. Ф. Иванова (1982) в обзоре, посвященном дискуссионным аспектам проблемы амитоза.

Вопрос о зависимости между полиплоидизацией и дифференцировкой клеток имеет большое значение для более глубокого понимания гистогенеза. Есть предположение, что полиплоидизация является одним из способов дифференцировки клеток. Для политенных клеточных линий это считается обоснованным. Однако в качестве общей закономерности признать дифференцирующую роль полиплоидизации нет оснований, так как дифференцировка клеток может протекать и без полиплоидизации ядер. Уровень полиплоидии в тканевых клетках

может резко возрастать в условиях стимулированного роста или при регенерации (например, печени, миокарда или слюнных желез млекопитающих). При этом характер дифференцировки клеток существенно не изменяется.

С повышением уровня полиплоидии отмечается снижение пролиферативной активности клеток. Показана устойчивость полиплоидных форм к ионизирующему излучению. Полиплоидия выступает как фактор постнатального развития тканей, заменяя пониженную способность клеток к размножению.

Важно подчеркнуть, что полиплоидизация заменяет размножение клеток и при регенерационном росте тканей. В этом случае восстановление интенсивности функций поврежденного органа достигается путем воспроизведения не исходного числа клеток, а исходного числа геномов.

В. Я. Бродским и И. В. Урываевой (1981) обсуждаются также механизмы контроля полиплоидизации в онтогенезе. Учитывая данные о генетической регуляции митотического цикла, авторы ставят вопрос, не является ли полиплоидизация реализацией генетической программы. Для ответа на этот вопрос привлекается гипотеза квантальных митозов или дифференцирующих митозов, постулированных еще А.А. Максимовым. Однако имеющиеся данные довольно противоречивы и не могут быть удовлетворительно объяснены ни гипотезой квантальных циклов, ни гипотезой конкурентных отношений пролиферации и дифференцировки. В некоторых тканях имеет место совмещение пролиферации и дифференцировки. Конкуренция предмитотического и тканеспецифического синтеза в этих условиях приводит к неполной подготовке клетки к митозу, выпадению конечных его фаз и в результате — к полиплоидизации. Вместе с тем строгая приуроченность полиплоидизации к определенным этапам гистогенеза говорит о генетической детерминированности этого явления.

R. Goss (1972) отмечал, что необходимо выяснить, почему одни ткани способны к пролиферации в течение всего онтогенеза, другие же эту способность утрачивают уже на ранних стадиях развития. Он предполагает, что в тканях существует какой-то «гистостат», регулирующий размеры органов и количество функциональных единиц в органах. Представляет большой интерес выяснение механизмов соотношения и регуляции между продуктивными и деструктивными процессами. Существующие в настоящее время теории регуляции роста не в состоянии объяснить разнообразие способов регуляции роста в разных тканях и органах. Необходимо создание комбинированной теории, базирующейся на том, что все органы и ткани взаимно регулируют свой рост.

О. И. Епифанова и соавт. (1983) на основе анализа данных по проблеме регуляции клеточного размножения, проявляющейся в контролируемом чередовании периодов пролифера-

ции и покоя в жизненном цикле клетки, рассматривают состояние покоя клетки не как проявление общего угнетения метаболических процессов, а как активное состояние, необходимое для поддержания жизнедеятельности клетки, сохранения пролиферативных потенций и приобретения резистентности к повреждающим воздействиям. Находясь в состоянии покоя, клетки могут выполнять различные специфические функции, связанные с их принадлежностью к той или иной ткани, но в некоторых случаях их единственным назначением служит пребывание в состоянии покоя для обеспечения в случае необходимости быстрой репопуляции клеточной системы. Покоящиеся клетки не тождественны всей непролиферирующей фракции клеточной популяции, которая может включать в себя также клетки, необратимо утратившие способность к размножению и обреченные на гибель. Исключение из этого составляют лишь такие терминально дифференцированные клетки, которые хотя и утратили потенцию к пролиферации, но обладали ею на более ранних этапах своего развития и в определенных условиях могут восстановить эту способность. Поскольку эти клетки продолжают активно функционировать в течение всей жизни организма и не обречены на гибель, их также относят к категории покоящихся. Способность клеток переходить в состояние покоя рассматривается как общее свойство живых систем, приобретенное в процессе эволюции и необходимое, с одной стороны, как приспособление для переживания в неблагоприятных условиях среды, а с другой стороны — для осуществления конкретных функций в организме. Покоящиеся клетки с их особым типом метаболизма являются важным элементом организации многих тканей, в которых приток новых клеточных элементов осуществляется за счет деления стволовых клеток. Благодаря тому, что клетки могут выходить из состояния пролиферации в состояние покоя, появилась возможность регулировать размеры клеточных популяций, тканей, органов и целых организмов, а с другой стороны, могли возникнуть высокодифференцированные клетки, специализировавшиеся на выполнении нужд всего организма.

Наряду с репродукцией клеток неотъемлемым компонентом гистогенеза является генетически запрограммированная смерть клеток. По А. Glücksmann (1951), различают запрограммированную клеточную гибель трех видов: морфогенетическую, связанную с перемещениями материала зародышевых листков и тканей; гистогенетическую, происходящую при дифференцировке клеток; филогенетическую, сопровождающую процессы метаморфоза. J. Saunders (1966) рассматривал гибель клеток в эмбриогенезе не как результат отдельных процессов, а как феномен в осуществлении генетической «программы смерти». Клетка гибнет при этом в определенное время потому, что это запрограммировано в геноме. Во многих отношениях клеточ-



ная гибель в гистогенезе равна по значению таким базисным процессам, как клеточное размножение и клеточная дифференцировка.

Обзор литературы, посвященный физиологическим деструктивным процессам в эмбриогенезе, сделан И. И. Орловой (1972). Как нормальное явление, служащее одним из механизмов обеспечения эмбриогенеза, рассматривают гибель клеток А. В. Балахонов и Т. Н. Пескова (1982).

К числу важных компонентов гистогенеза А. Г. Кнорре (1971) относил некроз клеток. Он писал, что следует различать по меньшей мере: 1) инволюцию и последующую гибель клеток на почве старения организма как целого; 2) инволюцию, гибель и отторжение клеток в результате рабочего снашивания; 3) деградацию и распад (или отторжение) как проявление или следствие далеко зашедшей дифференциации; 4) дегенерацию патологическую, наступающую лишь при особых, резко неблагоприятных условиях существования организма или данного участка организма, при непосредственном повреждении клеток и тканей действием каких-либо внешних агентов (механическая травма, ожог, инфекция и т. п.). R. Lockshin и J. Beaulaton (1974) обсуждали возможные механизмы в процессе реализации запрограммированной смерти клеток, отмечая при этом как внутриклеточные события (роль лизосом, энзимов и др.), так и межклеточные взаимодействия.

Большое внимание генетически запрограммированной смерти клеток уделено Б. В. Конюховым (1980). В обзоре современных представлений о генетическом контроле основных стадий развития млекопитающих он показал, что сначала в ходе эмбриогенеза активизируются гены, контролирующие размножение и процессы общего метаболизма клеток, затем на стадии гаструлы активизируются тканеспецифические гены, детерминирующие образование стволовых клеток, а в период гисто- и органогенеза деблокируются гены, которые контролируют синтез белков, специфичных для тех или иных тканей. В основе развития лежит каскадный принцип, так что вещества, синтезированные на предыдущих стадиях, дерепрессируют гены последующей стадии. При этом генетически запрограммированная гибель определенных клеточных клонов на конкретной стадии развития является непременным условием гисто- и органогенеза.

R. Moon (1981) предлагает различать в зависимости от роли генетических факторов активную гибель, когда она представляет собой конечный этап цитодифференцировки, и пассивную, когда смерть наступает под действием неблагоприятных внешних факторов. Автор выделяет следующие актуальные нерешенные вопросы запрограммированной гибели клеток: что представляет собой запрограммированная гибель клеток и является ли она обратимой; роль взаимодействия тканей

в возникновении или предотвращении гибели клеток; существуют ли мутации процесса запрограммированной смерти клеток; каков биомеханизм последовательных этапов реализации «программы смерти клеток» и как они связаны с процессами естественного старения?

При изучении гистогенеза скелетной мышечной ткани многими авторами описан феномен «физиологической дегенерации» мышечных трубочек. Формы их распада весьма разнообразны. Чаще всего дегенерация начинается с глубокого изменения структуры и окрашиваемости миофибрилл, которые теряют поперечную исчерченность, сильно утолщаются, сливаются друг с другом и интенсивно закрашиваются железным гематоксилином. Одновременно отмечается резкое увеличение количества ядер в распадающихся участках мышечных трубочек. В дальнейшем происходит деструкция миофибрилярного аппарата. Образующиеся при дегенерации мышечных трубочек продукты распада резорбируются главным образом путем аутолиза. Иногда отмечается обособление жизнеспособных ядерно-саркоплазматических участков, способных, по всей видимости, к прогрессивному развитию. Наиболее выражены процессы физиологической дегенерации на 10—16-й неделях эмбриогенеза человека [Клишов А. А., 1971].

Эти данные подтверждаются исследованиями J. Webb (1977), также показавшего у нормальных человеческих плодов в период между 10-й и 16-й неделями развития гибель мышечных трубочек. Наиболее ранним, значительным и постоянным морфологическим признаком дегенерирующих структур было повреждение плазмалеммы, что и рассматривается как фактор гибели клеток и миосимпластов.

О механизме физиологической дегенерации мышечных трубочек высказано много различных суждений. Не вызывает сомнений взгляд, согласно которому описанную морфофизиологическую перестройку мышечных трубочек следует рассматривать как генетически запрограммированную гибель развивающихся мышечных элементов.

Изучение структурных аспектов клеточной дегенерации в морфогенетических процессах сводится к морфологическому исследованию некроза и его программирования. В возникновении явлений клеточной гибели большая роль принадлежит лизосомам. Различные проявления клеточной гибели подробно описаны на основе применения морфологических методов. Однако вторую сторону проблемы — программирование клеточной гибели — решить морфологическими методами невозможно [Stephan-Dubois F. et. al., 1975].

С. Р. Уманский (1982) в обзоре, посвященном генетической программе клеточной гибели, различает следующие формы гибели клеток: запрограммированную, физиологическую, насильственную и беспричинную. Первая из них представляет собой

закономерную гибель клеток на различных стадиях эмбриогенеза при формировании органов. Физиологическая гибель клеток менее жестко детерминирована во времени и наблюдается на конечных этапах дифференцировки. Насильственная гибель клеток имеет место при действии неблагоприятных факторов. Гибель клеток без видимых внешних и внутренних причин обозначается как беспричинная гибель, хотя, разумеется, термин этот крайне неудачен. С. Р. Уманским предложена гипотеза о существовании в клетках генетической программы, реализация которой приводит к необратимой деградации ДНК и гибели клеток.

Представленные материалы свидетельствуют о важной роли процессов репродукции и роста клеток в гистогенезе. Эти процессы находятся в сложных коррелятивных взаимоотношениях друг с другом, обеспечивая увеличение количества клеток и их размеров. Пролиферация и рост клеток взаимосвязаны также с их дифференцировкой и специализацией. Общий объем клеточных популяций и их состав в развивающихся тканях поддерживаются на определенном уровне благодаря действию регуляторных механизмов, среди которых имеет существенное значение генетически запрограммированная гибель клеток.

## Глава 5

### МИГРАЦИЯ КЛЕТОК И МЕЖКЛЕТОЧНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ

Морфогенетические движения клеток, их перегруппировка и миграция, а также контакты между клетками, обусловленные адгезивными свойствами их поверхности, составляют важные механизмы развития упорядоченных многоклеточных систем. Клетки участвуют в образовании различных тканей посредством движений иногда на значительные расстояния, а также в результате формирования межклеточных соединений. По мнению А. Г. Кнорре (1971), в ходе нормального эмбрионального гистогенеза следует различать: пассивные смещения клеток и клеточных комплексов в силу давления соседних клеточных комплексов и активные перемещения как разрозненных клеток (миграция) так и клеточных комплексов. Активные перемещения клеточных масс происходят, например, в ходе гаструляции и нейруляции у зародышей высших позвоночных.

О значении движения клеток и клеточных масс в процессах формообразования писал И. И. Шмальгаузен (1982), который объяснял передвижения клеточных масс различиями в

скорости клеточных делений и, следовательно, неравномерным ростом. Однако в еще большей мере такие движения происходят, по его мнению, за счет изменения формы клеток. Уплотнение клеток приводит к общему увеличению занимаемой поверхности, вытягивание их в известном направлении ведет к перемещению клеточных пластов или масс в том же направлении и к их стягиванию в перпендикулярном направлении. Более обособленные клетки могут активно перемещаться за счет сокращения плазматических отростков, находящихся для себя какую-то опору. Во всех этих случаях изменение формы клеток и их перемещение являются процессами взаимосвязанными.

Большую роль в морфогенезе играют также разрастание сплошных клеточных пластов и образование ими складок. Так, в процессе формирования головного мозга образуются различные отделы и в том числе глазные пузыри, из которых путем инвагинации возникают глазные бокалы. Находящаяся в контакте с ними эктодерма инвагинирует, образуя хрусталик. Сходным образом возникают слуховые пузырьки и обонятельные ямки. Подобно эктодерме мезодермальный материал также участвует в морфогенетических перемещениях. Зачаток мочеочника и нефрогенный зачаток двигаются навстречу друг другу, объединяются и образуют нефроны и мочевыводящие пути. В результате образования разнообразных выпячиваний, углублений, складок и разрастаний формируется кишка и ее производные. Примеры такого рода можно привести из гистогенеза многих других органов и систем [Trinkaus J., 1972].

В основе морфогенетических процессов лежат 2 механизма: направленные митотические деления и клеточные локомоции [Abergombie M., 1977]. Соотношение этих механизмов оценивалось различно. Если раньше процессы морфогенеза преимущественно объясняли исходя из концепции митоза, то в последние десятилетия все шире утверждается понимание клеточных локомоций как одного из главных факторов преобразования формы зародыша.

A. Curtis (1976) полагал, что формообразовательные перемещения клеток в морфогенезе нельзя объяснить лишь теориями хемотаксиса и дифференциального прилипания. Автор допускал наличие нескольких типов морфогенов (формообразовательных субстанций), которые продуцируются определенными типами клеток. Эти субстанции препятствуют слипанию клеток, относящихся к разным типам. Ослабление же клеточного прилипания сопровождается появлением хемотаксиса.

Пространственная и временная координация гистогенеза достигается за счет межклеточных взаимодействий, обусловленных такими свойствами клеток и их комплексов, как адгезивность, контактное торможение, подвижность,

способность к деформации, выделение межклеточных веществ и химических регуляторов. Многие формообразующие процессы при органогенезе сопряжены с перемещениями отдельных клеток и их комплексов [Строева О. Г., 1981].

Важная роль в гисто- и органогенезе принадлежит перемещениям отдельных клеток, прокладывающих себе путь в межклеточных пространствах и полостях зародыша. Особенно отчетливо выражена миграция клеток при развитии полового зачатка и производных нервного гребня (ганглиозной пластинки). Первичные половые клетки, или гоноциты, совершают миграцию из энтодермального эпителия желточного мешка в закладку гонады [Семенова-Тян-Шанская А. Г., Кнорре А. Г., 1980]. Высокая миграционная активность характерна и для клеток нервного гребня, который дает начало клеточным элементам самой различной природы: секреторным (мозговое вещество надпочечников), хеморецепторным, меланобластам, одонтобластам, клеткам менинготелия, леммоцитам (шванновским клеткам), микроглии, нервным клеткам спинномозговых ганглиев, черепных и симпатических нервов, рецепторов (тактильных, вкусовых, обонятельных и слуховых), а также некоторым мезенхимным клеткам [Rival J., Le Douarin N., 1975].

М. Gronner-Fraser и А. Cohen (1980) в обзоре, посвященном детерминации и миграции клеток нервного гребня у птиц и грызунов, показали, что нервный гребень не является мозаикой моноклеточных клеток. Клетки нервного гребня мультипотентны. Механизмы и направление миграции этих клеток рассматриваются с позиций контактного торможения, дифференциальной адгезивности клеток и хемотаксиса.

L. Black и P. Patterson (1980) обсуждали механизмы и факторы дифференцировки клеток в составе нервного гребня при их миграции и по окончании миграции. Сигнал к дифференцировке при миграции клеток поступает из других клеток и имеет инструктивный, а не селекционный характер. Природа сигнала неизвестна. Установлено, что на определенных стадиях гисто- и органогенеза мигрирующие клетки обладают способностью к правильной ориентации и упорядоченному расположению относительно друг друга. Они как бы узнают своих партнеров [Конюхов Б. В., 1980].

Механизм упорядоченной организации клеток в составе ткани связывают с синтезом специфических белков, секретруемых клетками. Клетки реагируют на эти вещества и направленно перемещаются друг к другу. Важную роль в миграции клеток играет высокая специфичность плазмалеммы, что обусловлено генетическим контролем морфогенеза. По мнению Б. В. Конюхова (1980), для изучения последнего важно выяснить механизмы регуляции активности генов, контролирующей синтез специфических белков плазмалеммы стволовых клеток.

Активация этих тканеспецифических генов детерминирует как чувствительность клетки к конкретным индукционным стимулам, так и особенности ее миграции и окончательной локализации.

Основные события эмбрионального морфогенеза рассмотрены в обзоре М. Collins (1974). Они сводятся к перемещению клеток и тканей (миграция отдельных клеток, изменения их формы, образование плакод и др.); сортировке клеток (направленная миграция, задание ритма, избирательная адгезия); адгезии (межклеточный цемент и специфические молекулы, ультраструктура контактов и др.). Автор справедливо подчеркивает, что изменение свойств поверхности клеток служит возможным механизмом управления их участием в морфогенезе.

В процессе эмбрионального гистогенеза по мере усиления дифференцировки клеток повышается уровень их интеграции — объединения клеток в целостную систему. Тканевые клетки будучи своего рода индивидуальными целыми единицами в процессе гистогенеза становятся соподчиненными частями тканей, представляющих собой клеточную систему.

Обсудить все стороны межклеточных взаимодействий в организме на разных этапах его развития нет возможности. Целесообразно остановиться лишь на вопросе о роли взаимодействий между клетками в процессах детерминации, дифференциации, пролиферации и др., т. е. тех процессах, которые составляют основное содержание всякого гистогенеза.

Детерминация — поэтапный процесс определения пути развития материала эмбриональных зачатков в различные специализированные ткани, процесс закрепления специфических свойств этих тканей, в связи с чем они утрачивают способность к взаимопревращениям. К числу факторов, обуславливающих становление и сохранение тканевой детерминации, относятся закодированная внутри генома клеток наследственная информация и межклеточные взаимодействия, а также влияние межтканевых корреляций и тканевых регуляций со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем. Реализация всех этих факторов в конечном итоге осуществляется на уровне репрессии и дерепрессии соответствующих генов и на уровне транскрипции структуры молекулы ДНК и РНК. Внешним выражением процессов детерминации является морфологическая и функциональная дифференцировка клеток и тканей.

Клеточная дифференцировка характеризуется синтезом специфических белков и других веществ и образованием специальных органелл.

По мнению Б. П. Токина (1977), понятие детерминации и дифференциации клеток необходимо связывать не только и даже не столько с единичными клетками, но с взаимодействием клеток, с устанавливающейся в развитии зародыша

новой и новой его интеграцией, с функцией новых возникающих в ходе развития систем. В ходе развития зародыша возникают прочные местные взаимосвязи клеток. Под детерминацией следует понимать установление в ходе онтогенеза организма, развивающегося в данных конкретных условиях, таких взаимосвязей между клетками, при которых клеточные комплексы проходят совершенно определенный путь развития.

И. И. Шмальгаузен указывал: «...движущие силы индивидуального развития создаются по мере дифференцировки зародыша в результате взаимодействия продуктов этой дифференцировки. Взаимодействие разных частей ведет к новым дифференцировкам и дальнейшим взаимодействиям. Устойчивость организации поконится не на прочности каких-либо структур, а на сложности системы взаимозависимостей (корреляций) и на регуляторном их характере. В результате этих взаимозависимостей организм развивается на всех стадиях как одно согласованное целое»<sup>1</sup>.

По современным представлениям, сущность клеточной дифференцировки сводится к процессам активирования и (или) репрессирования определенных последовательностей генов. Каждый тип клеток характеризуется своей программой работы генома. Сохранение целостности организма исключает возможность независимого развертывания клеточных и тканевых программ, поэтому взаимодействие дифференцирующихся клеток и структур является непременным условием развития организма. По-видимому, в процессе межклеточного взаимодействия осуществляется многократная корректировка развертывания отдельных генетических программ, что позволяет своевременно приводить их в соответствие. Взаимодействия между клетками могут иметь значение сигналов, без которых, вероятно, вообще невозможно развертывание программ. Следовательно, межклеточные взаимодействия могут выступать в роли некоего эпигенетического фактора, внося решающую лепту в выбор клетками пути их дальнейшей дифференцировки [Туманишвили Г. Д., 1977].

Как полагают L. Saxen и M. Karhinen-Jääskeläinen (1975), для детерминации эмбриональных клеток требуются преимущественно специфические стимулы, тогда как для поддержания дифференцированного состояния клеток с уже ограниченными потенциями специфичность взаимодействий может быть не столь высокой. Для передачи стимула и увеличения числа индуцированных клеток возможны 3 механизма: диффузия стабильных молекул на значительное расстояние; непосредственный межклеточный контакт с ассимиляторной индукцией

---

<sup>1</sup> Шмальгаузен И. И. Избранные труды. М., «Наука», 1982, с. 229.

клеток, но без их существенных перемещений; контакт клетки-индуктора с клеткой-мишенью и уход последней с места взаимодействия с заменой новой мишенью.

Индукция является одним из важнейших механизмов межклеточных взаимодействий в эмбриональном гистогенезе. Однако пока не получен в чистом виде и химически не идентифицирован ни один естественный индуктор, который действительно выделялся бы одними эмбриональными клетками и действовал на другие. Имеются данные о белковой природе индукторов («вегетализирующий» фактор, «нейрализующий» фактор, «мезенхимный» фактор, фактор «роста нервов» и др.). В эмбриональной индукции отчетливо проявляется роль компетенции, в связи с чем на действие индуцирующих веществ реагирует только определенная ткань и только в определенный период развития [Нейфах А. А., Тимофеева М. Я., 1978].

L. Saxen и M. Karkinen-Jääskeläinen (1980) представили обзор, в котором рассмотрены межклеточные морфогенетические взаимодействия в разные периоды эмбрионального развития. Детерминация клеток ранних зародышей млекопитающих обусловлена их положением в зародыше и их связями с другими клетками. Морфогенетические клеточные взаимодействия неоднородны по своей биологической значимости: существуют как направляющие (директивные), так и разрешающие (пермиссивные) индукционные влияния. Клеточная детерминация как процесс характеризуется наличием разных стадий. Клетки могут быть мультипотентными и развиваться по одному из многих путей. Для этого требуются определенные направляющие воздействия со стороны их окружения. В других случаях развитие клеток может быть направлено по дефинитивному пути, и тогда им необходимо лишь разрешающее воздействие для проявления их фенотипа.

К проблеме межклеточных взаимодействий относятся вопросы взаимоотношений между процессами репродукции и специфической дифференциации клеток. Взаимоотношения эти сложны и многообразны и не укладываются в рамки простого антагонизма [Заварзин А. А., 1967]. В одних клеточных популяциях начало дифференциации и необратимое блокирование синтеза ДНК совпадают во времени, в других — имеет место постепенное снижение пролиферативной активности в процессе дифференциации. В некоторых тканях камбиальные и дифференцированные клетки в пространственном отношении четко отграничены, в других — и те, и другие клеточные элементы располагаются вперемешку.

Клетки, входящие в состав тканей, подразделяются на ряд пулов. Различают пулы пролиферирующих, дифференцирующихся, зрелых и стареющих клеток. Между клетками этих пулов существуют сложные и во многом еще невыясненные взаимодействия, находящиеся под контролем внутритканевых, гуморальных



и нервных факторов регуляции, за счет чего достигается интеграция клеток в составе ткани.

По С. И. Щелкунову (1977), интеграция означает взаимозависимость развития клеток и затрагивает в той или иной мере все сферы их жизнедеятельности: обмен, рост, дифференцировку, специализацию, размножение, инволюцию и др. В тканях примером интеграции могут служить отношения между камбиальными и высокодифференцированными клетками. Их изменения всегда взаимозависимы, хотя их значение в жизнедеятельности ткани различно. Первые служат источником непрерывного развития ткани. Вторые определяют свойственное ей рабочее состояние. Усиленная потеря тканей в физиологических условиях специализированных клеток вызывает интенсивное размножение камбиальных элементов и их последующую дифференцировку. Малая потеря их, наоборот, снижает митотический индекс ткани. В разных тканях интеграция клеточных элементов неодинакова.

J. Ebert (1968) отмечал, что регуляторные механизмы в тканевых взаимодействиях обеспечивают тесную связь между клетками, при этом речь идет не о «контакте» в механическом смысле и не о непосредственном наложении и соприкосновении клеточных поверхностей, а о связи между клетками, находящимися в одном и том же микроокружении. Эта связь принимает самые разнообразные формы. Клетки могут взаимодействовать в основном двумя путями: либо одна клетка вырабатывает диффундирующие вещества, которые действуют на другую клетку, находящуюся на некотором расстоянии от нее, либо она воздействует на другую клетку при их прямом соприкосновении.

Особенно демонстративно проявляются межклеточные взаимодействия в процессах клеточного деления и их дифференцировки. По мнению ряда авторов, в тканях существует гомеостатический механизм регуляции митотического деления клеток и их дифференцировки. Установлено, что этот механизм осуществляется посредством выработки и накопления внутри клеток ингибиторов — кейлонов. Кейлоны тормозят митотическое деление клеток. При уменьшении концентрации кейлонов клетки начинают пролиферировать. Наряду с внутриклеточными ингибиторами, некоторые авторы признают важную роль в регуляции процессов клеточной репродукции и дифференцировки стимуляторов роста, или «шаблонов». Внутритканевая регуляция межклеточных взаимодействий может осуществляться при этом за счет гормонов, конечных и промежуточных продуктов клеточного метаболизма, низкомолекулярных физиологически активных веществ — ацетилхолина, серотонина и т. д. Химическая природа и механизм действия гуморальных рост-регулирующих факторов еще недостаточно изучены.

А. Policard и М. Bessis (1970) различают несколько видов взаимодействия живых клеток: контакт, адгезия, сращение. Контакт — это временное сближение клеток между собой. Длительное или постоянное сближение клеток обозначается термином «адгезия». Разумеется, адгезии всегда предшествует контакт. Адгезия может привести к полному сращению клеток.

При контакте клеток, по данным электронной микроскопии, между мембранами соприкасающихся клеток всегда находится промежуток — межклеточное пространство в 10—20 нм. Через это пространство совершаются обменные процессы между клетками. Химические и электрические связи контактирующих клеток зависят от большей или меньшей вязкости вещества в межклеточном пространстве.

Клетки, находящиеся в соприкосновении за счет стойкой адгезии, удерживаются посредством различных механизмов, в которых определенную роль играет промежуточное цементирующее вещество. В тех случаях, когда это вещество откладывается в большом количестве, межклеточная адгезия превращается в сращение клеток. При этом для прочного соединения клеток образуются особые структуры, называемые десмосомами. Имеет значение также взаимопроникновение складок и пальцеобразных выступов мембраны на поверхностях соседних клеток. Этот способ сращения клеток по типу «шип — паз» называют интердигитацией [Policard A., Bessis M., 1970].

Во многих морфогенетических процессах имеет значение изменение избирательной адгезии клеток. Если в массе клеток, до того однородной, появляются клетки, обладающие повышенными адгезивными свойствами, то происходит сортировка и выделяется группа (или группы) клеток, прочно сцепленных друг с другом [Васильев Ю. М., Маленков А. Г., 1968].

Межклеточные контакты занимают ключевое положение в структурно-функциональной организации тканей. Они являются системообразующими элементами, которые обеспечивают качественный переход с клеточного на тканевый уровень организации биосистем. Межклеточные контакты выполняют функцию интеграции клеток в тканевую систему — систему более высокого уровня иерархии по сравнению с клеткой.

Согласно взглядам А. Г. Маленкова и Г. А. Чунич, «...межклеточный контакт — это сложная структура, образованная поверхностями соприкасающихся клеток. Он состоит из отдельных ультраструктур — функционально значимых элементов, координированная работа которых превращает клетки в ткань. В этом состоят основные особенности межклеточного контакта»<sup>1</sup>.

Надо полагать, что гистогенез каждой ткани характеризуется специфическими особенностями межклеточных взаимодей-

---

<sup>1</sup> Маленков А. Г., Чунич Г. А. Межклеточные контакты и реакции ткани. М., «Медицина», 1979, с. 30.

ствий, которым соответствует определенный тип строения межклеточных соединений. Хорошо известно формирование десмосом как формы межклеточных контактов в эпителиях кожного типа. Для кишечного эпителия характерно образование между клетками терминальных перемычек.

Динамика образования межклеточных соединений гепатоцитов в онтогенезе с помощью электронной микроскопии изучена В. И. Архипенко с сотр. (1975). Установлен ряд особенностей состояния контактов на разных стадиях развития. На первой стадии обнаружены замыкающие комплексы, ограничивающие желчные капилляры. При этом на остальном протяжении клеточные контакты еще не сформированы. На второй стадии появляются отдельные десмосомы и зоны плотного контакта. На третьей и четвертой стадиях формируются участки параллельных контактов. Появление дефинитивной структуры контактов стабилизирует определенный тип тканевой организации.

К специализированным элементам межклеточных контактов относят: простое соединение, соединение типа «замка», плотное соединение, область слипания, щелевидное соединение, септированное соединение и лестничное соединение. В формировании этих элементов принимают участие все три компонента клеточной поверхности: надмембранный компонент, или гликокаликс, цитолемма и подмембранный компонент [Архипенко В. И. и др., 1975].

Наряду с временными клеточными контактами, при взаимодействии клеток возникают постоянные контакты. Все они подразделяются на три типа: изолирующие, механические, химические. Первые из них создают более или менее плотную химическую изоляцию межклеточных пространств от контакта с внешней средой. В опытах с применением гидроксида лантана и пероксидазы хрена как межклеточных маркеров, а также методом замораживания — скалывания выявлены особенности структуры и функции контактов I-го типа, названных зонами слипания. К межклеточным контактам механического типа относят десмосомы как точечные, так и опоясывающие (или зоны прилегания). Контакты химического типа, обеспечивающие возможность обмена между клетками низкомолекулярными соединениями, носят название щелевых соединений. Подробное описание ультраструктуры различных межклеточных контактов приводится в работах В. И. Архипенко и соавт. (1975), А. Г. Маленкова и Г. А. Чуич (1979), А. А. Заварзина и А. Д. Харазовой (1982).

Детально изучены морфологические особенности межклеточных взаимодействий в эмбриональном гистогенезе эндотелия сосудов Н. А. Шевченко (1981). Эндотелиальные клетки черепицеобразно накладываются друг на друга или контактируют по типу «край в край» так, что каждая клетка может одно-

временно непосредственно взаимодействовать с несколькими (от 2 до 10) клетками. В межклеточных промежутках размером 10—20 нм накапливается «цемент» — гликозаминогликановый комплекс, способствующий адгезии клеток. Контакты между клетками эндотелия характеризуются значительным разнообразием строения и расположения. Нередко границы нескольких клеток (5—7) оказываются собранными в одной точке. Группы контактирующих клеток образуют клеточные ассоциации — субъединицы, занимающие, по мнению Н. А. Шевченко, как бы промежуточное положение между тканью и клеткой.

Клетки в составе различных тканей внутренней среды, как правило, отделены друг от друга межклеточным веществом. Последнее будучи продуктом жизнедеятельности соединительнотканых, хрящевых или костных клеток оказывает влияние на межклеточные взаимодействия в тканях, ограничивая в известной мере пролиферативную активность дифференцирующихся клеток.

Своеобразное строение имеют межклеточные контакты в мышечных тканях. Сцепление мышечных клеток может происходить посредством специализированных участков клеточной поверхности. Это особенно хорошо видно при формировании сердечных мышечных волокон, когда имеет место соединение вытянутых кардиомиоцитов по типу «конец в конец». При этом в области соединений между концами соседних кардиомиоцитов формируются особые контакты, называемые вставочными пластинками.

В процессе развития некоторых тканей имеет место не только сцепление клеток, но и их слияние с образованием симпластов. При этом цитолеммы между сливающимися клетками исчезают. Такого рода межклеточные взаимодействия описаны при формировании поперечнополосатых мышечных волокон, образовании гигантских клеток инородных тел, остеокластов и др.

Интенсивно проводятся исследования по гибридизации соматических клеток. При этом различают спонтанное и искусственное слияние клеток. В последнем случае удается получать гомо- и гетерокарионы, т. е. гибридные клетки с ядрами, имеющими различные генотипы [Ephrussi E., 1976; Ringertz N., Savage R., 1979].

Большой интерес представляет вопрос о природе миосателлитоцитов и их взаимоотношениях с волокнами скелетной мышечной ткани. Имеются многочисленные данные о том, что миосателлитоциты следует рассматривать не как резервные миобласты, а как временно обособляющиеся ядерно-саркоплазматические участки мышечного волокна. Отдельные этапы этого обособления на основе данных электронной микроскопии показаны Г. В. Еляковой (1972). Есть основания считать миосателлитоциты промиобластами, способными превращаться

в миообласты. Вместе с тем миосателлитocyты, очевидно, могут сливаться с саркоплазмой мышечного волокна и включаться в его состав, обеспечивая таким образом увеличение числа мышечных ядер [Клишов А. А., Данилов Р. К., 1981]. Подробнее вопрос о взаимодействии миосателлитocyтов с мышечным волокном будет рассмотрен в гл. 11.

Чрезвычайно многочисленны межклеточные контакты в тканях нервной системы, где различают синаптические и несинаптические межнейронные соединения. Как полагает F. Crick (1982), число нейронов в мозге составляет около  $10^{11}$ , а число синапсов между нейронами, вероятно, равно  $10^{15}$ . В среднем каждый нейрон имеет несколько тысяч отдельных входов, и он сам осуществляет связи со многими другими нейронами. Межклеточные взаимодействия в нервной ткани обуславливаются специализацией нейронов соответственно их положению в составе рефлекторных дуг.

Структурные основы межнейронной интеграции подробно на основе большого фактического материала описали В. П. Бабминдра и Т. А. Брагина (1982). Авторы показали, что нейроны в коре мозга образуют своеобразные констелляции или элементарные клеточные ансамбли, выступающие в качестве функциональных единиц интегративной деятельности нервной системы. В новой коре модульная клеточная организация и селекция групп нейронов описаны G. Edelman и V. Mountcastle (1981). Определенное влияние на характер межнейронных корреляций оказывает нейроглия, окружающая нервные клетки на всем их протяжении и выполняющая разнообразные функции (трофическую, защитную, опорную, разграничительную и др.).

Одна из главных функций поверхностного аппарата клетки — рецепторная функция, определяющая взаимодействие клеток с внешней средой и с соседними клетками. Специфический для каждого типа клеток набор рецепторов поверхностного аппарата лежит в основе механизма межклеточных взаимодействий в процессе гистогенеза. Клеточная поверхность имеет систему разнообразных хемо- и механорецепторов. На ряде клеточных линий, культивируемых *in vitro*, показано большое значение для прикрепления их к субстрату высокомолекулярного белка фибронектина, который располагается в надмембранном слое клеточной поверхности. Для анализа специфических рецепторов поверхностного аппарата широко применяют белки преимущественно растительного происхождения — лектины (фитогемагглютинин, конканавалин А и лектин WGH). Лектины, взаимодействуя с олигосахаридами гликокаликса, вызывают специфические изменения внутриклеточного метаболизма. С помощью маркированных лектинов получены данные о распределении чувствительных к ним рецепторов на поверхности клеток.

Установлено, что на поверхности клеток-мишеней имеются рецепторы в виде полунтегральных белков, обладающие строгой специфичностью к определенному типу пептидных гормонов. В области постсинаптической мембраны обнаружены рецепторы, специфичные для медиаторов. Рецепторы для пептидных гормонов и медиаторов представляют собой систему, один из компонентов которой включает фермент аденилатциклазу. Активация аденилатциклазы приводит к повышению уровня синтеза циклического АМФ, что специфически сказывается на процессах внутриклеточного метаболизма (при действии пептидных гормонов) или на проницаемости мембраны (при действии синаптических медиаторов, или нейротрансмиттеров). Описаны также особые инсулиновые рецепторы, раздражение которых приводит к инактивации аденилатциклазы. Своеобразную организацию имеют холинергические рецепторы, а также рецепторы в цитолеммах специальных рецепторных клеток органов чувств. Сложное строение имеет поверхностный аппарат клеток, контактирующих друг с другом посредством электротонических синапсов.

Из приведенного материала следует, что постоянное и закономерное взаимодействие клеток представляет собой одну из обязательных сторон гистогенеза. Однако много вопросов, касающихся межклеточных взаимодействий, лишь поставлено, но отнюдь не решено. Наиболее важными представляются количественные аспекты проблемы, а также соотношение различных типов взаимодействий в процессах роста и дифференцировки. Не раскрыты еще молекулярные основы межклеточного взаимодействия. Подчас не ясно, что является результатом взаимодействий, а что — следствием внутриклеточных процессов [Туманишвили Г. Д., 1977].

Совершенно правильно отмечает А. Г. Кнорре (1971), что дальнейшее углубление нашего понимания механизмов межклеточных и межтканевых корреляций неизбежно должно быть связано с изучением их молекулярной, точнее — биохимической и биофизической основы. Предстоит конкретно исследовать и влияние коррелятивных взаимоотношений между клетками одной и той же ткани и разных тканей на ядерный аппарат этих клеток. Словом, проблема межклеточных и межтканевых корреляций, их причин и следствий должна изучаться на всех уровнях — от молекулярного и клеточного до межтканевого и организменного, и только в таком случае трактовка проблемы будет достаточно всесторонней.

Таким образом, в процессе гистогенеза на основе закономерных изменений пролиферации и дифференцировки, а также миграции и интеграции клеток значительно усложняются межклеточные взаимодействия. Это сопровождается постепенным становлением системно-структурной организации развивающихся тканей.

АДАПТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ  
КЛЕТОК И ТКАНЕЙ

Адаптация, или приспособляемость человека и животных к различным внешним условиям составляет важную медико-биологическую проблему, в разработку структурных аспектов которой вносят свой вклад и гистологи. Хотя механизмы адаптации организмов чрезвычайно сложны, но в конечном счете они сводятся к изменениям жизнедеятельности клеток и тканей.

По мнению А. П. Авцына и В. А. Шахламова (1979), адаптация представляет собой свойство всякой живой материи, ибо жить — это значит адаптироваться.

Все адаптационные механизмы направлены на устранение или ограничение влияния неблагоприятных внешних факторов, на поддержание гомеостаза, обеспечение относительного динамического постоянства внутренней среды и функций организма.

Т. Г. Дичев и К. Е. Тарасов (1976) определяют адаптацию как систему внутренней саморегуляции организма и биологических, экологических и других систем. Авторы выделяют следующие уровни адаптации: субклеточный; клеточный; тканевый; отдельного органа; отдельной системы органов; целостного организма; групповой (стадо, семейство, колония); популяционный; видовой; биоценотический; экосферный.

Правильно отмечает В. П. Петленко (1982), что об организации на субиндивидуальных уровнях можно говорить лишь как об элементах, частных механизмах адаптации целостного организма. Элементарные адаптации, проявляющиеся в устойчивости субиндивидуальных систем к внутренним и внешним воздействиям, точнее называть адаптивными реакциями (на уровне макромолекулы, клетки, ткани, органа). Эти реакции, выражающие согласованное взаимодействие частей внутри организма, соответствуют понятию коадаптации. Адекватность отражения на субиндивидуальных уровнях, выражающаяся в различных адаптивных реакциях на уровне клетки, ткани, органа, системы органов, является необходимым условием выживания целостного организма [Георгиевский А. Б. и др., 1975].

Процессы адаптации характеризуются специфическими особенностями на различных уровнях организации живых систем. В связи с этим они могут подразделяться на организменные, системоорганные, органные, тканевые, клеточные, субклеточные и молекулярные.

Лучше изучены адаптационные процессы на организменном уровне, которые возникают в процессе эволюции органического мира. Как известно, вся эволюция, по существу, есть адапциогенез, ибо любой признак имеет адаптивное значение. Адап-

тация проявляется в динамическом соответствии морфологической организации животного и его приспособительных реакций к типичным условиям внешней среды. Основными путями адаптивных преобразований организмов в эволюции являются ароморфоз — повышение уровня организации и идиоадаптация — развитие без изменения уровня организации. По теории филэмбриогенеза А. Н. Северцова, филогенез совершается на основе постепенных изменений онтогенезов в длинном ряду поколений посредством анаболий, девнаций и архаллаксий. В этой связи, наряду с филогенетическими адаптациями, следует различать и онтогенетические адаптации.

По степени закреплённости адаптационных приобретений в наследственности различают генотипические и фенотипические адаптации. Генотипические адаптации связаны с изменениями генотипа у организмов в процессе приспособления их к новым условиям существования. Эти изменения выражаются генетически детерминированными нормами реакции организма на действие факторов внешней среды. Фенотипические адаптации имеют характер индивидуальных приспособительных реакций организма при неизменном генотипе. Однако во многих случаях фенотипические изменения накладываются на генотипические и провести грань между ними не представляется возможным. Правильнее поэтому говорить о генотипическом и фенотипическом компонентах адаптации.

Наряду с изучением организменных адаптаций, важное значение имеет выяснение особенностей приспособительных реакций на нижестоящих уровнях организации, какими являются функциональные системы, органы, ткани и клетки.

Проблема адаптаций интенсивно разрабатывается на тканевом и клеточном уровнях. По сути дела, теории тканевой эволюции А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина, а также ряд других теоретических построений в гистологии базируются на огромном материале об адаптационных преобразованиях тканей в фило- и онтогенезе.

В современной гистологии и цитологии в качестве самостоятельных направлений выделились экологическая гистофизиология и цитоэкология. Экологическая гистология специально исследует формы проявлений видовых и онтогенетических адаптаций. Цитоэкология изучает адаптационные процессы на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Кроме собственно клеточных адаптаций, в задачу цитоэкологии входит также изучение клеточных механизмов тканевой, органной и организменной адаптаций.

Гистологический аспект проблемы адаптации характеризуется прежде всего постановкой вопроса, что следует понимать под адаптацией ткани. К сожалению, в гистологической литературе этот вопрос не нашел еще достаточного освещения и однозначного решения. Так, В. Г. Елисеев писал, что под



адаптацией клеток надо понимать такие изменения обмена в клетке, которые наиболее выгодно, эффективно противодействуют происшедшему нарушению, специфические для данных условий. Эта специфика ведет к вторичным морфологическим и физиологическим отличиям клеток (цит. по Ю. И. Афанасьеву, 1971). Ю. И. Афанасьев (1971) относит к адаптивным лишь те изменения в клетках и тканях, которые связаны с выполнением ими специфической функции с максимальным эффектом в неадекватных условиях среды. Изучение метаболизма и морфологии клеток и тканей различных систем организма в процессе адаптации к неблагоприятным условиям позволяет определить механизм и пределы возможностей перестройки тканей в процессе приспособления. По мнению Ю. И. Афанасьева, к адаптациям не относятся кратковременные реактивные состояния клетки или ткани, которые не сопровождаются проявлениями функциональной активности. Адаптациями нельзя считать те изменения, которые имеют место при поломке биологической системы и сопровождаются восстановительно-компенсаторными процессами путем регенерации или гипертрофии клеток и тканей. В. П. Казначеев и М. Я. Субботин (1971), рассмотрев адаптацию в более широком плане, отмечали, что свойство адаптироваться присуще любой саморегулирующейся системе и выражается оно работой, направленной против факторов внешней среды, стремящихся разрушить систему. Как и биологическая система (весь организм) в целом, так и каждый элемент, составляющий эту систему, в процессе эволюции приобретает определенные механизмы адаптации и параметры надежности. По их данным, общие механизмы адаптации определяются взаимоотношением стресс-реакции и реакции восстановления. Характер адаптации может колебаться в широких пределах и иметь не только количественное, но и качественное различие. В качестве примера они указывают на различные проявления адаптации в мышечных органах. При длительных перегрузках наступает гипертрофия мышц, что обеспечивает эффект максимума внешней работы. При вынужденном голодании, напротив, оптимальная адаптация мышечных органов характеризуется их гипотрофией [Казначеев В. П., Субботин М. Я., 1971].

По представлениям А. Н. Студитского (1959), физиологическая регенерация тканей обеспечивает адаптационную перестройку и постоянную готовность организма реагировать на факторы окружающей среды.

Адаптации находят выражение в тесном взаимозависимом изменении структуры и функции тканей в процессе функционирования развивающегося организма.

Подразделив адаптивные реакции на 3 вида (модификации общефизиологического характера, физиогенные модификации и функциональные адаптации), И. И. Шмальгаузен (1968 а)

считал функциональными в узком смысле слова те адаптации, которые возникают в связи с изменениями активности самого организма. Они осуществляются путем перестройки дифференцированных уже и нормально функционирующих тканей и органов. Во всех таких адаптивных реакциях усиленная функциональная нагрузка ткани или органа ведет к гипертрофии, а систематическая недогрузка — к ослаблению органа и явлениям атрофии.

Ткани на всех этапах онто- и филогенеза, в экспериментальных и патологических условиях являются функционирующими структурами, адаптированными к конкретным условиям существования, причем приспособление тканей происходит в тесной связи с их наследственностью (детерминацией), отражающей историю их развития. Всякое развитие ткани имеет адаптационный характер, обусловленный закономерностями фило- и онтогенеза. В этом находит отражение общая диалектическая закономерность взаимосвязи структуры и функции.

Учитывая важную роль функциональных адаптаций в гистогенезе, мною предложено включить их, наряду с детерминацией, дифференцировкой, пролиферацией и интеграцией, в число основных процессов, составляющих содержание всякого гистогенеза [Клишов А. А., 1970]. Интересно проанализировать взаимоотношения между этими элементарными процессами гистогенеза с позиций учения об адаптациях.

Как известно, адаптации возникают, развиваются и на каждом из этапов фило- и онтогенеза являются результатом взаимодействия трех основных факторов органической эволюции — наследственности, изменчивости, естественного отбора. Естественный отбор характерен для организмов. Ткани же как соподчиненные частные системы организма не являются непосредственным объектом действия отбора. Они испытывают его влияние опосредованно через организм. Наследственность и изменчивость свойственны не только организму в целом, но и каждой входящей в его состав ткани.

Для обозначения тканевой изменчивости довольно широко пользуются термином «пластичность тканей». Этот термин, хотя и не охватывает все разнообразие форм проявления изменчивости тканей, часто употребляется как синоним.

В современной науке существуют различные представления о детерминации и пластичности тканей. Одни исследователи считают, что ткани являются чрезвычайно консервативными, а их природа необратимо детерминирована предшествующим развитием, другие — допускают широкие межтканевые превращения. Однако неправильно противопоставлять детерминацию и пластичность тканей, так как детерминация сохраняет определенный диапазон тканевой изменчивости. Детерминированность ткани не означает, что исчерпаны возможности развития и возникновения новых свойств; она означает лишь, что

изменение ткани становится возможным не в любых направлениях, а только в определенных, исторически обусловленных.

На тканевом уровне структурная пластичность, или изменчивость, проявляется в различной степени выраженности пролиферации клеток, различной скорости их роста и дифференцировки, различном характере интеграции, или межклеточных и межтканевых взаимодействий. Каждый из указанных процессов входит в качестве важного компонента в сложный комплекс развития ткани — гистогенез, главное направление которого определяется гистологической детерминацией, а результатом всех этих процессов и является адаптация.

Пролиферативная активность тканевых клеток представляет собой одно из наиболее наглядных проявлений пластичности и изменчивости тканей. За счет клеточного обновления достигается в значительной степени способность ткани быть адаптированной к различным условиям жизнедеятельности. На основании изучения особенностей пролиферации все ткани еще в конце прошлого века были разделены на 3 категории: лабильные, стабильные и вечные. К вечным относили мышечные и нервные ткани. Однако эти представления следует считать ошибочными, так как все ткани обладают способностью к постоянному и непрерывному развитию. Рядом исследователей неправильно была понята теория камбиальности А. А. Заварзина. Содержание ее нередко сводилось к признанию наличия или отсутствия в ткани камбиальных или «резервных» клеток. В действительности камбиальность необходимо понимать в более широком смысле как способность ткани к постоянному развитию. В процессе развития ткани ее изменчивость, или пластичность, может обеспечиваться не только митотическим делением камбиальных клеток, но и другими механизмами (полиплоидизацией, «внутриклеточной регенерацией» по Д. С. Саркисову, инкорпорацией мносателлитоцитов в состав мышечного волокна, частичной дедифференцировкой, гетерохронностью дифференцировки клеток, «физиологической дегенерацией» и др.).

Широкие возможности для адаптационной изменчивости тканей обеспечивают изменения регуляторных механизмов скорости клеточной дифференцировки даже в высокодетерминированных тканях. Возможности к адаптационным изменениям и перестройкам тканей определяются степенью их филогенетической детерминации, неодинаковыми направлениями и темпами дифференцировки тканевых клеток вследствие гетерохронного их развития, характером пролиферативной активности, сложными межклеточными и межтканевыми взаимодействиями в процессе развития и функционирования тканей, а также другими факторами и условиями. Выражением функциональной адаптации тканей являются гетерохронность цитодифференцировки, физиологическая дегенерация клеток, а

также реактивные изменения клеток, возникающие в ответ на различные воздействия внутренней и внешней среды. В этой связи С. И. Щелкунов (1977) писал, что важным принципом развития клеточных структур в онтогенезе является гетерохрония, сущность которой состоит в адаптации их к условиям развития. Гетерохрония проявляется в более раннем развитии тех структур, функция которых жизненно необходима на данном этапе онтогенеза, и более позднем формировании других, обуславливающих последующие этапы жизни. Принцип гетерохронного развития является общей закономерностью онтогенеза и в развитии клеточного строения организма проявляется в разных формах.

Своеобразной формой проявления функциональной адаптации служит дедифференцировка клеток, наблюдаемая как в нормальных условиях развития ткани, так и особенно при действии различных повреждающих факторов. Дедифференцировка клеток — это упрощение их внутренней структуры, связанное с временной потерей признаков специализации. Несмотря на утрату специализированных структур, дедифференцированные клетки не теряют своей детерминации и при благоприятных условиях проявляют способность к прогрессивному развитию. По мнению Н. Г. Хлопина (1946), совокупность морфологических изменений растущих и пролиферирующих тканей может быть в общих чертах охарактеризована как изменение дифференцировки в сторону ее понижения, или дедифференцировка, т. е. как более или менее выраженное видимое упрощение или утрата структур, связанных со специфическим функциональным значением ткани в составе организма. Иными словами, под дедифференциацией нужно понимать лишь некоторое снижение уровня дифференцированности, снятие (при определенных условиях) некоторых морфологических и функциональных проявлений дифференциации, но не потерю тканевой специфичности (детерминация) и не «возврат» к первоначальному раннеэмбриональному «индифферентному состоянию» [Кнорре А. Г., 1971]. Некоторые признаки дедифференцировки сходны с явлениями дистрофии клеток. Для разграничения этих понятий Е. Нау (1969) считала существенным признаком дедифференцировки, наряду с временным упрощением структуры, приобретение дедифференцированной клеткой способности к пролиферации. Дедифференцировка клеток является важным этапом регенерационного процесса, поскольку дедифференцирующиеся клетки, переходя в пластическое состояние, активно синтезируют ДНК и служат источником регенерации. Так, многие авторы признают, что при дедифференцировке поперечно-полосатых мышечных волокон выделяются мнобласты, способные к вторичной дифференцировке. Вопрос о дедифференцировке клеток является предметом оживленных дискуссий как в печати, так и на конференциях и симпозиумах.

По взглядам Д. С. Саркисова (1977), дедифференцировки клеток в буквальном смысле этого слова не бывает. Следует согласиться, что термин «дедифференцировка» действительно является малоудачным, но те процессы, которые обозначают этим термином, реально существуют. Они детально описаны многими исследователями и заслуживают дальнейшего глубокого изучения. В основе дедифференциации лежат процессы адаптивной перестройки клеток.

Дедифференцировка характеризуется структурной реорганизацией клеток, что сопровождается увеличением относительных объемов ядер и ядрышек, увеличением содержания гранулярного компонента ядрышка и ядрышкосвязанного хроматина, резким увеличением числа свободных рибосом и полисом, уменьшением площади мембранной поверхности клетки [Токин И. Б., 1974].

Как полагал Е. Ш. Герловин (1978), дедифференцировка (деспециализация) клеток, в частности ацинарного эпителия поджелудочной железы, характеризуется исчезновением из эпителиоцитов секреторных гранул, увеличением просвета ацинусов, появлением диффузного окрашивания при выявлении РНК в цитоплазме клеток, редукцией зернистой эндоплазматической сети, появлением большого количества свободных рибосом и полисом, уменьшением числа митохондрий, реакцией мембран пластинчатого комплекса, прекращением синтеза секреторного белка. По мнению автора, дифференцировка тканей определяется репрессией и дерепрессией генов, контролируемых регуляторными генами, причем на определенном этапе эти процессы обратимы, что обуславливает дедифференцировку и вторичную дифференцировку клеток при необратимости детерминации тканей у позвоночных.

Признаки структурной реорганизации в миокарде П. П. Румянцев (1982) обозначает терминами «частичная дедифференцировка» или «ювенильная реорганизация». На мой взгляд, последний термин еще менее удачен, чем «дедифференцировка». Предложенный Л. Д. Лиознером (1970) термин «активация» клеток и А. Н. Студитским (1959) — «переход клеток в пластическое состояние» имеют некоторые преимущества, поскольку они подчеркивают активизацию клеточного развития. Однако, учитывая широкую распространенность термина «дедифференцировка», вероятно, целесообразно его сохранить, понимая под ним структурно-адапционную реакцию клетки, а не обратное ее развитие.

Методологически правильно считает Д. С. Саркисов (1977), что состояние специфической дифференцированности той или иной зрелой клетки взрослого организма должно пониматься диалектически, т. е. как стабильное и подвижное одновременно. Первое заключается в том, что каждая специализированная клетка в самых различных ситуациях в принципе остается сама

собой, т. е. сохраняет коренные признаки своей тканевой принадлежности. Однако, с другой стороны, на этом прочном фундаменте в клетке непрерывно происходят разнообразные структурно-функциональные перестройки. Именно это второе свойство дифференцированных клеток, т. е. лабильность структуры и функции при одновременной стабильности их основных черт и обеспечивает богатые адаптационные возможности клеток в отношении факторов внешней и внутренней среды. В принципе все такого рода внутриклеточные перестройки имеют компенсаторно-приспособительный характер, отражая собой адаптацию метаболических процессов к меняющимся условиям среды.

Важно подчеркнуть, что дедифференцировка клеток возможна лишь на определенных и главным образом ранних этапах их развития. Каждому ясно, что ороговевшие клетки эпидермиса или эритроциты, резко измененные в связи с их специализацией вплоть до утраты ядра, не способны ни к какой дедифференцировке. Дедифференцировке могут подвергаться лишь малодифференцированные или дифференцирующиеся клетки, результаты развития которых еще не прочно закреплены детерминационными механизмами. При действии на такие клетки повреждающих факторов, вероятно, может происходить активизация ранее репрессированных участков генома и как следствие в известных пределах изменение фенотипа клеток.

Изложенное имеет принципиальное значение для обсуждения вопроса о метаплазиях. Под метаплазией обычно понимают превращение одной вполне дифференцированной ткани в другую, столь же хорошо дифференцированную ткань, которая, однако, морфологически и функционально отличается от первой и не находится на линии ее нормального развития. Современная гистология не располагает убедительными данными о возможности метаплазии тканей у позвоночных и человека. В любых условиях эксперимента и патологии высокодифференцированные ткани позвоночных сохраняют возникшие в филогенетическом развитии гистотипические черты, обусловленные их детерминацией.

Прав Д. С. Саркисов (1977), когда он отмечает, что вследствие детерминации даже при максимальных структурно-функциональных отклонениях от так называемых нормальных показателей клетка не утрачивает своего лица, не лишается признаков тканевой принадлежности и принципиальных черт своей дифференцировки. Вместе с тем вопрос этот не так прост, как может показаться с первого взгляда. Не потеряло актуальности мнение П. Г. Светлова (1978а) о том, что до сих пор нет обоснованного ответа на вопрос, возможно ли при каких-либо условиях, чтобы клетка в процессе дедифференциации перешла рубеж указанной детерминированности и уподобилась (хотя бы до известной степени) эмбриональным клеткам более ранних

стадий развития. Выдвинутое Ю. Б. Вахтиным (1974) положение о будто бы возможном превращении зрелых скелетных мышечных волокон в соединительнотканые клетки фибробласты и наоборот не подтверждается фактическим материалом.

Особое место среди адаптационных изменений тканей занимает гипертрофия клеток — довольно широко распространенное явление, наблюдаемое при повышении функциональной активности органов и тканей. Гипертрофия встречается также при различных патологических состояниях. Гипертрофированные клетки характеризуются не только увеличением размеров по сравнению с нормой, но и значительными изменениями ультраструктуры. В частности, в них отмечается увеличение размеров и количества митохондрий, элементов пластинчатого комплекса и эндоплазматической сети. Д. С. Саркисов (1970) рассматривает гипертрофию клеток в процессе восстановления органов у млекопитающих и человека как своеобразную форму регенерации, называемую внутриклеточной. При этом увеличивается количество специфических структурных образований внутри существующих клеток, что обеспечивает компенсацию нарушенных функций ткани и органа.

З. А. Рябинина и В. А. Бенюш (1973) различают 3 формы клеточной гипертрофии: увеличение размеров клеток, связанное с подготовкой к митозу или повышением их плоидности; увеличение массы цитоплазмы и объема ядер без соответствующего увеличения плоидности клетки, наблюдаемое при повышенной функциональной активности клеток неповрежденного органа после удаления контралатерального, т. е. при компенсаторной гипертрофии и, наконец, увеличение размеров клеток и ядер вследствие функционального набухания в условиях патологии, не сопровождаемое изменением содержания ДНК в ядрах.

Глубокий анализ закономерностей компенсаторной гипертрофии содержится в работах Д. С. Саркисова (1970, 1977), К. А. Зуфарова (1970). По мнению К. А. Зуфарова (1970), в процессе компенсаторной гипертрофии органа можно выделить следующие этапы адаптации: активацию синтеза нуклеиновых кислот, функциональное напряжение органелл, пролиферацию клеток; гиперплазию и гипертрофию внутриклеточных структур; гипертрофию клеток и органа в целом; относительную стабилизацию компенсаторно гипертрофированного органа.

В большой серии работ К. А. Зуфарова (1970) и его сотрудников изучены структурные и функциональные аспекты приспособительных и восстановительных процессов, происходящих в органах пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем после различных оперативных вмешательств. Установлены особенности гипертрофии и гиперплазии клеток в адаптационных процессах. Субклеточные механизмы структурно-функциональной активности и приспособительные реакции

нейронов коры головного мозга в различных условиях эксперимента описаны А. А. Маниной (1976).

Д. С. Саркисов (1979) обращает внимание на соотношение понятий «приспособление» и «компенсация». Приспособление — это понятие, имеющее широкое биологическое содержание, направленное на сохранение вида, как этому учил Дарвин. Однако применительно к медицине используется другое, более узкое понятие — понятие о компенсации (возмещении) структуры и функции, возникающей в ходе приспособления организма к новым условиям существования. Процессы компенсации весьма разнообразны и обычно касаются отдельных частей организма, возникая как одно из проявлений приспособления. Явления приспособления и компенсации структуры и функции тесно переплетаются между собой и провести границу между ними очень трудно. В связи с этим целесообразно говорить о компенсаторно-приспособительных процессах в организме.

Д. С. Саркисов (1983) различает несколько принципов материального обеспечения приспособительных и компенсаторных процессов: 1) изменение количества активно работающих структур из числа имеющихся в клетках и тканях; 2) увеличение числа новых структур (например, за счет гиперплазии клеток или за счет их гипертрофии); 3) изменение интенсивности увеличения числа структур в соответствии с действием раздражителя на клетки и ткани. Таким образом, основу приспособительных и компенсаторных процессов, по мнению Д. С. Саркисова, составляют регенерация и новообразование внутриклеточных структур.

Из изложенного следует, что клетки и ткани обладают разнообразными по форме и степени проявления адаптационными возможностями, обеспечивающими адекватную морфофункциональную их приспособляемость к конкретным условиям развития в норме и патологии. Основное условие развития организма — достаточно широкий диапазон реактивно-приспособительных возможностей живой системы. Лишь при широком диапазоне колебаний процессов как в системе в целом, так и в ее отдельных звеньях возможно нормальное развитие организма. Мерой реактивно-приспособительных возможностей живой системы является ее надежность, которая обеспечивается следующими основными факторами:

- избыточностью строения и элементов управления;
- функциональной гибкостью, динамической пластичностью и способностью на этой основе к адаптации и компенсации нарушенных функций;
- дублированием и взаимозаменяемостью элементов в динамически саморегулирующейся системе;
- совершенством и быстротой использования обратных связей и статистической устойчивостью больших систем, совершенством гомеостатической саморегуляции;



— динамичностью взаимодействия звеньев саморегулирующихся систем [Петленко В. П., 1982].

В широком общебиологическом плане выражением индивидуальной меры приспособительных (адаптационных) возможностей живых систем является реактивность. Реактивность рассматривается В. П. Петленко (1982) как особая биологическая форма отражения, свойственная всем уровням живого, начиная с молекулярного (различные формы раздражимости) и кончая организменным (различные формы рефлекторных реакций), включая даже популяционные (внутривидовые и межвидовые) отношения на уровне различных сигнальных систем.

Проблема гомеостаза, т. е. выяснение того, каким образом организм сохраняет постоянство своей внутренней среды в непрерывно меняющихся условиях существования, представляет собой центральную проблему биологии и медицины. Правильно писал Д. С. Саркисов (1977), что какой бы частной проблемой ни занимался исследователь, он не может в той или иной мере не касаться вопросов адаптации, приспособления, взаимодействия различных биологических процессов, компенсации нарушенных функций и др., представляющих собой частные вопросы все той же проблемы сохранения постоянства внутренней среды организма.

Понятие гомеостаза как подвижного равновесия подразумевает не неизменность состояния, а наличие колебаний вокруг некоторого уровня, что определяется существованием в системе обратных связей и инерцией реагирования. В. П. Михайлов и Г. С. Катинас (1981) применили понятие «гомеостаз» для характеристики тканевого уровня. По их представлениям, тканевый гомеостаз обеспечивается механизмами регуляции как собственно внутрисистемными (в частности, кейлонными), так и межсистемными (гормональными). Гормональные и нервные механизмы осуществляют реакции типа «пуск — тормоз» и поддержание параметров колебаний функциональной и пролиферативной активности. Сигналы пуска — тормоза и действие повреждающих или экстремальных факторов в различное время приходятся на разные фазы фоновой ритмики, что определяет особенности протекания функциональных и репаративных реакций. Авторы рассматривают эти реакции не как типичные проявления гомеостаза, а как переходные процессы к новому гомеостатическому состоянию с иными параметрами. Тканевый гомеостаз в онтогенезе возникает не сразу, а лишь по достижении тканью определенной степени зрелости.

## МЕЖТКАНЕВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Взаимодействие представляет собой одну из основных философских категорий. Вместе с тем это понятие широко применяется в биологических науках для выражения отношения,

связи между объектами. Взаимодействие отражает процессы интеграции, посредством которых происходит объединение частей в составе целого. Всякая целостная биологическая система имеет в своей основе взаимодействие структурных компонентов. Взаимодействие противоречивых факторов является источником самодвижения и саморазвития. Одновременно взаимодействие структурных компонентов системы определяет и направление ее развития. Для каждой развивающейся системы характерны специфические закономерности и особый своеобразный тип взаимодействий.

Взаимодействие частей развивающегося организма И. И. Шмальгаузен (1982) рассматривал как важнейший движущий фактор онтогенеза. Он писал: «Развитие организма совершается при непрерывном... расчленении, но это расчленение является средством к дальнейшему усложнению связей, взаимозависимостей частей внутри целого. Эти все более сложные взаимодействия частей и являются движущей силой развития, и, следовательно, нормальное развитие организма, т. е. дальнейшее его расчленение, возможно лишь до тех пор, пока все эти части взаимодействуют, т. е. пока они связаны в одно целое. Весь организм прогрессивно развивается лишь постольку, поскольку он целостен. Дифференциация неразрывно связана с интеграцией. Они обуславливают друг друга. Дифференциация как «раздвоение единого» приводит к взаимному контакту результаты этого раздвоения, которые, ввиду установившегося взаимодействия, дают начало новой системе с новыми качествами, определяющими дальнейшую дифференциацию и новую интеграцию на высшей ступени организации. В роли интегрирующих факторов выступают, следовательно, взаимодействия частей, т. е. морфогенетические корреляции в широком смысле этого понятия»<sup>1</sup>.

Изучение межтканевых взаимодействий является одной из важных проблем современной гистологии. Эта проблема касается всего многообразия связей, определяющих развитие тканей, органов и организма в целом. Без учета межтканевых отношений представление о ткани является поверхностным и в значительной степени формальным. Становление тканей происходит всегда в составе определенных органов при постоянном взаимодействии с соседними тканями. Трудно переоценить при этом роль межтканевых индукционных взаимодействий, при которых одна ткань побуждает к развитию другие ткани. Из этого следует, что нормальное развитие органов зависит не только от правильного осуществления генетической программы развития входящих в их состав отдельных тканей, но и от межтканевых взаимодействий, а также от взаимодействий тканей с другими системами органов.

<sup>1</sup> Шмальгаузен И. И. Избранные труды. М., «Наука», 1982, с. 64.

Развитие различных органов и систем тканей — это взаимодействие их гистогенезов. Возникающие в процессе органогенеза межтканевые отношения, в свою очередь, оказывают определенные обратные влияния на развитие образующих их тканей. Если межклеточные взаимодействия в значительной мере определяют гистогенез (разумеется, в тесной взаимосвязи и взаимообусловленности с такими процессами, как детерминация, дифференциация, пролиферация и др.), то органогенез осуществляется на основе межтканевых взаимодействий.

Проблема корреляций между тканями и их значение в эмбриональном и постнатальном гистогенезе, при воспалении, регенерации и т. д. освещена в многочисленных работах. Особое внимание в них уделялось взаимоотношениям эпителия и соединительной ткани, на которых, как отмечал А. А. Заварзин (1947), в сущности говоря, и зиждется вся жизнедеятельность организма как в нормальном, так и в патологическом состоянии.

Взаимодействие эпителиев и подлежащей соединительной ткани происходит с образованием на границе между ними базальной мембраны, роль которой в морфогенетических процессах еще не полностью выявлена. В. И. Архипенко и Л. В. Гербильский (1978) рассматривают базальные мембраны как системообразующие элементы органов, поскольку они участвуют в межтканевых взаимодействиях и обеспечивают интеграцию различных тканей в единую органную систему.

Для поддержания определенного порядка тканевых структур большое значение имеет целостность базальных мембран, расположенных между паренхиматозными клетками и соединительной тканью [Vrasko R., 1974]. Замещение клеток при физиологической регенерации и после повреждения осуществляется новыми клетками, которые перемещаются упорядоченно вдоль сети остова базальной мембраны, обладающей специфическими свойствами для определенных типов клеток.

G. Goldin (1980) в обзоре работ, посвященных механизмам морфогенеза эпителиально-мезенхимных органов (легкие, почки, тимус, поджелудочная железа, слюнные и молочные железы и др.), отметил, что для этих органов характерен сходный тип морфогенеза, который сводится к взаимодействию эпителия и мезенхимы. В ответ на подрастание мезенхимы к эпителиальному пласту в последнем образуются активно растущие и ветвящиеся складки вследствие локального размножения эпителиальных клеток. Индуцирующее действие мезенхимного фактора связывается с быстрым разрушением гликозаминогликанов, которые не успевают стабилизировать базальную мембрану и воспрепятствовать взаимодействию эпителия с мезенхимой.

G. Leutert (1975), рассматривая изменения структур на уровнях организма, органа, ткани и клетки, указал на уменьшение с возрастом относительного объема паренхиматозных

элементов по сравнению с соединительнотканными. Возрастные изменения, или гистологический биоморфоз, затрагивают многие морфологические, физиологические и биохимические параметры клеток тканей.

Весьма интенсивно разрабатывается проблема нервно-тканевых взаимоотношений. Огромный фактический материал, полученный нейрогистологами, является морфологической основой нервизма.

Не менее обширна литература, посвященная проблеме сосудистотканевых корреляций.

На важную роль коррелятивных связей в развитии указывал И. И. Шмальгаузен (1968а). Он отмечал, что в процессе эволюции, одновременно с новыми дифференцировками, обязательно устанавливаются и новые взаимозависимости как внутренние факторы, определяющие наследственное осуществление этих дифференцировок (т. е. процессы интеграции являются условием, без которого невозможна и наследственно детерминированная дифференциация). Система корреляций, связывающих развивающийся организм в одно целое, имеет, следовательно, ту же историческую основу, что и сама организация. Поэтому исторически сложившиеся взаимоотношения частей выполняют роль факторов, определяющих дальнейшее течение процессов развития.

Становление межтканевых взаимодействий у животных различных таксономических групп (губки, кишечнополостные, гребневники, иглокожные, щетинкочелюстные, полухордовые, оболочники) в опытах с имплантацией в диффузионных камерах клеток и тканей разных животных в полость луча морских звезд изучила Т. П. Евгеньева (1976). Было установлено, что для более низкоорганизованных животных (губки, кишечнополостные) основными являются межклеточные взаимодействия, в результате которых в диффузионных камерах воссоздаются структуры, напоминающие общий план строения животных данного типа. У более высокоорганизованных животных (начиная с гребневников) межклеточные взаимодействия приводят к образованию структур, соответствующих строению определенной ткани. Автор полагал, что нормальное функционирование органов обеспечивается именно межтканевыми взаимодействиями, которые, усложняясь в ходе эволюции, приобретают характер регуляторных механизмов.

И. И. Шмальгаузен (1968а) классифицировал корреляции по механизму их реализации на геномные (определяемые действием генов); морфогенетические (обусловливаемые взаимодействием частей развивающегося зародыша) и эргонические (являющиеся результатом активации функциональных взаимосвязей). Разумеется, эти типы тканевых корреляций находятся в тесной взаимосвязи и взаимозависимости и изолированное выделение их всегда условно.

Наиболее универсальным типом корреляций А. Н. Студитский (1964) считал индукционно-формативную тканевую регуляцию, для обозначения которой употребляют различные термины (гистогенетические корреляции, межтканевые корреляции, тканевые взаимодействия, межтканевые взаимоотношения и др.). Указанные термины не идентичны по содержанию, однако анализ объема этих понятий в литературе не приводился и потому термины «взаимодействие», «корреляция», «соотношение» тканей употребляются очень часто в качестве синонимов.

Большое значение для разработки проблемы индукционно-формообразовательной тканевой регуляции имело успешное изучение явлений эмбриональной индукции [Saxen L., Toivonen S., 1963, и др.].

Интересные данные о специфических межтканевых взаимодействиях в органогенезе получены Е. Wolff (1971). В серии экспериментов показано, что органогенез является результатом индукции со стороны мезенхимы. Так, развитие печени и печеночного эпителия осуществляется под воздействием вначале мезенхимы сердца, а затем собственно печеночной мезенхимы. При совмещении эпидермиса эмбриона курицы 7—8-го дней развития с мезенхимой зачатков молочных желез 13-дневных зародышей кролика установлено, что эпидермис зародыша курицы дает начало структуре, которая гистологически выглядит как молочная железа. Следовательно, индукторы обладают специфическим действием. При этом «детерминированный» зачаток действует на другой, «недетерминированный», через посредство индуцирующей субстанции или через взаимодействие между двумя тканями. Химическая природа индукторов, способ действия и точка приложения этих субстанций требуют дальнейшего выяснения.

В работах Г. В. Лопашова (1960) и О. Г. Строевой (1971) установлены особенности индукционных влияний линзы на развитие зачатков радужки и ресничного тела глаза амфибий и млекопитающих.

Е. Deuchar (1978) проанализировала клеточные взаимодействия на ранних стадиях развития (в периоды гаметогенеза, оплодотворения, дробления, гаструляции и нейруляции), а также эктодермально-мезенхимные взаимодействия при развитии конечностей, кожных покровов и их производных, органов пищеварительной, дыхательной и других систем. Экспериментальные данные о взаимодействиях между клетками нервной системы и иннервируемых органов в процессе развития зародыша, а также о защитных взаимодействиях клеток и тканей в атипических условиях при различных повреждениях организма представляют большой интерес. Автор книги — крупный специалист в области экспериментальной эмбриологии — с глубоким знанием дела оперирует понятиями «эмбриональные зачат-

ки», «зародышевые листки», «развивающиеся органы», но в меньшей степени уделяет внимание тканевому уровню структурной иерархии.

Тканевая индукция может осуществляться не только в эмбриогенезе, но и во взрослом организме. В этом случае объектом индукции служат клетки-предшественники, участвующие в гистогенезах дефинитивных тканей, могущие избирать различные направления дифференцировки. Индукция переводит эти клетки на такой путь дифференцировки, который не осуществляется ими без воздействия индуктора. Примером индукционного воздействия во взрослом состоянии служит образование кости вокруг пролиферирующего переходного эпителия у млекопитающих, например при трансплантации слизистой оболочки мочевого пузыря или при перевязке почечных сосудов [Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. С., 1973].

По представлениям А. Н. Студитского (1964), тканевая регуляция является одной из наиболее мощных систем регуляции эмбрионального и в особенности постэмбрионального формообразования, включая такие процессы, как физиологическая регенерация, репаративная регенерация, иммунологическая и противоопухолевая защита. Он различает следующие формы (типы) тканевой регуляции: индукционную (воздействие одной ткани на другую, последствием которого является специфический гистогенетический или морфогенетический процесс), нервнотрофическую (действие нерва, вызывающее специфическую дифференцировку тканей) и иммунологическую (контроль над дифференцировкой специфических тканевых белков со стороны лимфоидной ткани).

Тканевые взаимодействия представляют собой пример тканевой регуляции. При этом имеет место как бы контроль над процессами развития одной ткани со стороны другой. Химический механизм тканевой регуляции во многих случаях заключается во взаимодействии РНК регулирующей ткани с РНК рибосом регулируемой ткани. Однако не исключается роль в этих процессах и олигопептидов. В качестве регулирующих тканевых систем выступают чаще всего соединительная ткань (источник индукционно-формативной тканевой регуляции) и лимфоидная ткань (источник иммунобиологической тканевой регуляции). Эпителиальная и мышечная ткани, а также некоторые соединительные ткани преимущественно являются регулируемыми системами. Однако эти отношения, по всей вероятности, взаимны и гораздо более сложны. По мнению В. Г. Елисеева (1953), проблема взаимоотношения тканей должна решаться не вообще, а конкретно, применительно к тому или иному органу. Взаимоотношения тканей, сложившиеся в каждом данном органе, являются или отражением существующих ныне функциональных отношений, или отражением тех функциональных отношений, которые имели место в прошлом.

Согласно представлениям Г. К. Хрущова и В. Я. Бродского (1961), структурно-функциональной единицей органа является не клетка, даже если клетки данного типа преобладают в органе, а целостная микроанатомическая структура, включающая разнообразные по своей природе и физиологическому значению тканевые клетки, которые обеспечивают в своем строго закономерном взаимодействии все характерные для органа функции. В. П. Казначеев и М. Я. Субботин (1971) на основании изучения межтканевых взаимодействий и данных о роли соединительной ткани в передаче информации и поддержании иммуноструктурного гомеостаза выдвинули представление о микрорайоне как функциональной тканевой единице, включающей капилляр с протекающей в нем кровью, перикапиллярные структуры с лимфатическими капиллярами и прилегающие клетки паренхимы.

А. М. Чернух (1981) предложил оригинальную концепцию уровней интеграции организма, центральным звеном которой признан функциональный элемент органа (ткани), объединяющий молекулярный, полимолекулярный (субклеточный) и клеточный уровни. Он занимает промежуточное место между клеточным и органным уровнями. Положение о функциональном элементе ткани было разработано на основании принципа о единстве кровоснабжения, метаболизма, регуляции и функции, осуществляемого в каждом органе. Функциональный органо-тканевый элемент представляет собой дифференцированную цитозкологическую микросистему. Ее компоненты формируются вокруг кровеносных и лимфатических микрососудов как главных источников питания и оттока тканевой жидкости (в том числе метаболитов). Они объединены внутренними связями на основе межклеточных взаимодействий и взаимовлияний.

Специализированные клетки, составляющие ткань данного органа, а также соединительнотканые структуры являются основой функциональных элементов.

Признавая перспективность дальнейших исследований формирования, строения и функционирования подобных функциональных элементов (микрорайонов, регионов, модулей и т. п.), следует, однако, отметить, что методологически ошибочно при этом отрицать тканевый уровень структурной организации и заменять его упомянутыми внутриорганными структурно-функциональными единицами. Поскольку в состав таких единиц входят клетки разной тканевой природы, перспективным представляется не игнорирование тканевой специфики элементов внутриорганных структурно-функциональных единиц, а, наоборот, более интенсивное изучение гистобластических потенций и гистогенетических особенностей клеток, участвующих в межтканевых взаимодействиях при формировании внутренней архитектоники органов.

Морфологической основой для понимания изменений в темпах гисто- и органогенеза служат данные об асинхронном развитии обменных процессов и гетерохронном развитии соединительной ткани в различных органах и системах на различных стадиях внутриутробного развития человека, полученные гистологами Крымского медицинского института [Органная специфичность..., 1981].

В ходе формирования скелетных мышц как органов тесно взаимодействуют скелетная мышечная ткань, внутримышечная соединительная ткань (содержащая кровеносные сосуды), нервные элементы, плотная оформленная соединительная ткань. Эти взаимодействия носят реципрокный характер, так что нарушения процессов развития одной ткани сказываются на гистогенетических процессах другой ткани. Справедливо отмечено А. Н. Студитским (1964), что формирование мышечных волокон невозможно ни без соединительной ткани, за счет которой развиваются сарколемма волокон и вся строма мышечных органов, ни без нервной ткани, образующей на каждом мышечном волокне хотя бы одну моторную бляшку. Эта теснейшая связь двух тканей — мышечной и соединительной через систему сарколеммы и всей стромы, мышечной и нервной через систему моторных бляшек — составляет главное условие осуществления межтканевой регуляции.

Мной изучено становление межтканевых корреляций в эмбриогенезе скелетной мускулатуры у человека [Клишов А. А., 1971]. Дифференцирующиеся мышечные волокна, взаимодействуя с внутримышечной соединительной тканью, формируют мышцу как орган. Благодаря межтканевой интеграции развиваются трофические (капилляры) и опорные (сарколемма, сухожилие) аппараты скелетных мышц. Особое значение для гистогенеза скелетной мышечной ткани имеет ее связь с нервной системой. Формирование нервно-мышечных соединений обеспечивает передачу на мышечные волокна двигательных нервных импульсов, оказывающих трофическое и дифференцирующее влияние. Мышечная ткань при этом начинает выполнять роль одного из основных эффекторных аппаратов нервной системы. Для нормального миогенеза необходимо также своевременное развитие афферентной иннервации (нервно-мышечных веретен). Нервно-мышечные взаимодействия характеризуются специфическими морфофизиологическими особенностями в функционально различных мышцах и системах на разных этапах эмбриогенеза.

Итак, всякий гистогенез, будучи генетически строго детерминированным процессом, протекает в конкретных и разнообразных условиях межтканевых взаимодействий и в этой связи характеризуется значительной адаптационной изменчивостью клеток. На фенотипическое выражение дифференцировки, пролиферации и интеграции клеток в развивающихся тканях су-



щественное влияние оказывают механизмы тканевой регуляции (нервные, гормональные, иммунные, кейлоновые). При изучении закономерностей гистогенеза следует учитывать, что всякая ткань развивается не изолированно, а в тесном окружении и в постоянном взаимодействии с многими другими тканями соответствующих органов и систем организма.

## Глава 7

### ТЕОРИЯ СИСТЕМНО-СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГИСТОГЕНЕЗА

Задачу данной главы составляют синтез приведенных ранее материалов и изложение основ построения теории гистогенеза с позиций системно-структурного анализа. Вначале необходимо, однако, обсудить некоторые вопросы терминологии, связанные с трактовкой таких понятий, как «концепция», «принцип», «теория», «закон», «закономерность», «гипотеза».

В гистологической литературе эти понятия употребляются без достаточно строгих обоснований и учета их объема и содержания. Так, в монографии Э. Н. Мирзояна (1980) параллелизмы и дивергенция в развитии тканей обозначаются в одних случаях как принципы, в других — как теории, законы и закономерности, явления и т. д.; расщепление гистологических структур называется то принципом, то гипотезой. Субъективизм трактовки этих понятий имеет место и в работах С. И. Щелкунова (1971, 1977), который детерминацию, интеграцию и гетерохронию назвал принципами, факторами, закономерностями, моментами, сторонами гистогенеза, компонентами, состояниями и т. д. Параллельные ряды эволюции тканей, обоснованные А. А. Заварзиным, С. И. Щелкунов считал законом, а дивергентное развитие тканей — теорией, полагая, что закон выше теории. Чаще, однако, работы Н. Г. Хлопина он вообще не относил к эволюционной концепции, ошибочно утверждая, что эволюционную гистологию составляет исключительно закон параллельных рядов.

Между тем в общенаучной и философской литературе имеются вполне корректные определения понятий «концепция», «принцип», «теория», «закон», «гипотеза». О соотношении основных из этих понятий имеются сведения в работах М. В. Моستانенко (1972), В. С. Степина и А. Н. Елсукова (1974), А. П. Шептулина (1983) и др.

Как справедливо отмечал С. Т. Мелюхин (1977), каждая научная теория имеет определенную систему оснований. Прежде всего это эмпирические основания, включающие в себя совокупность важнейших экспериментальных фактов и наблюдений, на которых, собственно, и строится теория. Сами по себе эмпирические факты и наблюдения еще не составляют теории. Необходимо их теоретическое осмысление и понимание, кото-

рое достигается после открытия законов, объединяющих все эти факты и позволяющих достоверно предвидеть новые аналогичные явления. Законы вначале формулируются эмпирически — в виде правил, качественных формулировок, описывающих общую тенденцию или направленность процесса. Затем, по мере углубления в сущность исследуемых явлений, возможна теоретическая формулировка закона в виде некоторой функциональной зависимости, объединяющей две, три и более переменных. Чем больше фактов учитывается в данной формуле, тем точнее отражает действительность соответствующий закон. Всякий закон выступает как форма устойчивой, упорядоченной функциональной связи определенных явлений или величин. Совокупность теоретических и эмпирических законов, объединенных в целостную систему знаний, составляет каркас теории. Всякая теория имеет логические и философские основания, представляющие собой совокупность важнейших принципов, объединяющих экспериментальные факты и теоретические законы в целостную систему знаний и придающих им определенную последовательность и субординацию.

Материалистическая диалектика как общая теория развития ориентирует представителей частных наук учитывать, что категории и основные научные понятия отражают действительность не вне отношений между собой, а именно в процессе их отношений. В. И. Ленин подчеркивал: «Закон есть *отношение*. <...> Отношение *сущностей* или между сущностями»<sup>1</sup>. Поскольку имеется отношение, причем необходимое, устойчивое, повторяющееся, постольку есть и закономерность [Алексеев П. В., 1983]. По мнению И. Д. Андреева (1979), закон, если рассматривать его с логической стороны, как раз и выражает связь понятий, отражающую существенную, повторяющуюся, необходимую связь соответствующих явлений.

Закон — необходимое, существенное, устойчивое, повторяющееся отношение между явлениями. Закон выражает связь между объектами, между свойствами вещей, а также между свойствами внутри вещи. Но не всякая связь есть закон. Связь может быть необходимой и случайной. Закон — это необходимая связь. Он выражает существенную связь. Различают законы функционирования и развития. Законом функционирования называют существенную связь между сосуществующими в пространстве вещами. Законы развития выражают тенденцию, направленность или порядок следования событий во времени. Законы носят объективный характер, выражая реальные отношения вещей [Спиркин А. Г., 1972].

В. И. Ленин писал: «...понятие закона есть одна из ступеней познания человеком *единства и связи, взаимозависимости и цельности* мирового процесса»<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 29, с. 138.

<sup>2</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 29, с. 135.

Законы бывают всеобщие, общенаучные и частные, специфические, относящиеся к конкретным специальным дисциплинам. Представляет интерес вопрос о взаимосвязях общих и частных законов. По этому вопросу высказано две точки зрения: общие законы проявляются через специфические законы, действующие в той или иной группе явлений, на той или иной ступени их развития; общие законы, хотя и связаны со специфическими, но не проявляются через них, а действуют самостоятельно, наряду со специфическими.

Как полагает А. П. Шептулин (1983), общие законы проявляются через частные тогда, когда те и другие законы касаются одной и той же связи или отношения. Общие законы не проявляются через частные, когда они касаются различных связей или отношений. В объективной действительности имеет место и та, и другая взаимосвязь, специфические (частные) законы могут существовать самостоятельно, рядом с общими законами, и быть проявлениями общих законов. Законы диалектики и соответствующие законы конкретных наук касаются одних и тех же связей и отношений, одних и тех же процессов, поэтому законы диалектики самостоятельно, непосредственно не проявляются, а действуют лишь через другие, специфические, частные по отношению к ним законы.

Анализ элементарных процессов, составляющих гистогенез, показывает, что каждый из них представляет собой достаточно сложное явление. В основе всех этих процессов лежат молекулярно-генетические механизмы, специфические для каждого компонента из составляющих гистогенез. Реализация же их осуществляется на клеточном уровне и сопровождается различными фенотипическими изменениями клеток и тканей. Степень выраженности этих изменений и каждого из базисных процессов в целом характеризуется определенными количественными и пространственно-временными параметрами.

Понятие «детерминация» как многоступенчатый процесс программирования клеточной дифференцировки и ее стабилизации имеет определенную количественную и качественную характеристику на каждом этапе гистогенеза. Снижение степени тканевой детерминации обозначают термином «дедетерминация», что может приводить, как полагают некоторые авторы, к метаплазии тканей. Следует, однако, отметить, что реальность процессов метаплазии для тканей высших позвоночных животных и человека не доказана.

Понятие «дифференцировка» также отражает процесс с изменяющимися пространственно-временными показателями от низких до весьма высоких. Снижение уровня дифференцировки обозначается термином «дедифференцировка», которая бывает лишь частичной да и то не во всех тканях.

Понятие «репродукция клеток» в последнее время связывается только с процессом митоза ввиду крайней дискуссионности

проблемы амитоза и других вариантов клеточного деления. Однако это понятие отражает достаточно сложные процессы, так как степень митотической активности (от высокой до полного отсутствия), формы морфологического проявления митоза и механизмы регуляции митотического деления весьма разнообразны в различных тканях.

«Интеграция» как понятие, применяемое для характеристики межклеточных взаимодействий в гистогенезе, отличается емким содержанием, поскольку взаимодействия между клетками могут быть как дистантными, так и посредством различного рода контактов, а степень объединения клеток в систему может быть от весьма высокой до полного отсутствия таковой при явлениях дезинтеграции.

Понятие «клеточный рост» отражает трофические процессы в клетках и тканях, степень выраженности которых может изменяться от состояния «гипертрофии» до полной «атрофии».

Миграцию клеток и клеточную гибель в гистогенезе можно охарактеризовать количественно для соотнесения с процессами пролиферации. Степень адаптации клеток и тканей можно представить как последовательные изменения от состояния дисадаптации до высокого уровня приспособления к конкретным условиям развития.

Таким образом, в названных понятиях отражены основные закономерные и специфические для каждого гистогенеза базисные процессы. Выделение этих процессов из их совокупности, прицельное изучение специфики, количественная характеристика каждого компонента гистогенеза — необходимые этапы изучения закономерностей развития тканей. Однако такого изолированного изучения элементарных процессов недостаточно. Необходимо углубить анализ гистогенеза до выяснения соотношений между рассмотренными процессами и адекватными им понятиями.

Основными закономерностями гистогенеза являются специфические отношения между базисными процессами:

- детерминацией и дифференцировкой;
- детерминацией и репродукцией;
- детерминацией и гибелью клеток;
- детерминацией и миграцией клеток;
- детерминацией и клеточным ростом;
- дифференцировкой и ростом клеток;
- дифференцировкой и репродукцией;
- дифференцировкой и интеграцией;
- репродукцией и гибелью клеток;
- детерминацией и адаптацией и т. д.

Некоторые из этих сопряженных процессов были предметом исследования, в результате чего в литературе имеются указания на закономерный характер их соотношений. Многими авторами как общие закономерности развития тканей рассматри-

ваются, например, положения о том, что детерминация определяет дифференцировку, репродукцию, рост, миграцию и запрограммированную гибель клеток; дифференцировка клеток и их репродукция находятся в обратной зависимости, тогда как дифференцировка клеток и их интеграция характеризуются прямой зависимостью; клеточный рост не всегда связан с дифференцировкой; детерминация определяет широту диапазона адаптивной изменчивости клеток и т. д. Вместе с тем большой фактический материал свидетельствует о том, что общие закономерности гистогенеза проявляются специфическим образом в ходе развития конкретных тканей. Например, степень детерминации определяет характер дифференцировки клеток на различных этапах гистогенеза разных тканей. Соотношение между процессами дифференцировки и репродукции клеток для обновляющихся, растущих и стационарных тканей имеет свои закономерные особенности. Для каждой ткани специфичны закономерности соотношений между запрограммированной гибелью клеток и репродукцией. Динамичность всему гистогенезу придает непрерывное взаимодействие процессов детерминации (как внутренних факторов наследственности) и адаптации, отражающих влияние внешней для клеток среды (в том числе влияние факторов регуляции развития).

Для современной биологии и медицины характерно широкое применение системного метода исследований. Системное исследование — это такой способ анализа, при котором сущность системы выводится из функционирования целого. При этом акцент исследования сознательно делается на функционировании как на сосуществовании готовых форм, а не на том, как генеалогически они выводятся одна из другой [Югай Г. А., 1977]. При системно-структурном подходе к живому обычно отвлекаются от истории исследуемых объектов. Однако организация и развитие живых систем находятся в сложной диалектической взаимосвязи. Развитие живого имеет упорядоченный характер, выражающийся в наличии ряда общих и специфических закономерностей онто- и филогенеза. Вместе с тем организованность живых систем на всех уровнях есть результат их эволюции и онтогенетического развития. Как правильно отмечает А. С. Мамзин (1978), рассмотрение взаимоотношений и взаимосвязей между организацией и развитием живых систем позволяет глубже понять внутреннюю динамичность, сложность и противоречивость организации живого как на различных структурных уровнях, так и на различных этапах развития организма.

Термин «структурная организация» применяется как производное от понятий «структура» и «организация». Под структурой понимают совокупность устойчивых связей объекта, обеспечивающих его целостность и тождественность самому себе. Понятие структура обычно соотносится с понятиями «система»

и «организация». Более широкое из них — «система». Структура выражает то, что остается устойчивым, относительно неизменным при различных преобразованиях системы.

По мнению В. П. Петленко (1968), структура живого — это пространственно-временная организация целостных систем, выражающая закономерные связи элементов биологической формы движения материи. Структуру характеризуют как определенную упорядоченность процессов функционирования во времени и пространстве, т. е. как пространственно-временную организацию функции. При этом подчеркивается важная, еще не получившая широкого признания мысль о том, что понятие «структура» применимо не только к материальным объектам, но и к процессам. Структуру процесса представляют его фазность, последовательность, цикличность, т. е. организация процесса во времени.

Эти правильные взгляды нашли дальнейшее развитие в монографии В. П. Петленко, А. И. Струкова и О. К. Хмельницкого «Детерминизм и теория причинности в патологии» (1978). Авторы отмечают, что в науке постепенно начало складываться понятие о динамической структуре, как о строении не только материальных систем, но и самих физиологических процессов, их последовательности, ритмичности, цикличности, фазности, изменчивости. Постепенно понятие «структурность» начало распространяться не только на вещи, но и на процессы («структурированность процесса»). В наши дни понятие «динамическая структура» уже прочно вошло в физику, химию, геологию, математику, кибернетику и даже лингвистику. Однако в медико-биологических науках, которые одними из первых дали огромный материал для формирования этого понятия, по-прежнему динамичность структуры живых систем отождествляется лишь с динамичностью и структурированностью только формы живого. Принцип структурности считается тождественным формируемости живого субстрата и не распространяется на функцию. Между тем достаточно обратиться к любому физиологическому процессу, чтобы установить структурированность не только субстрата, но и самого процесса [Струков А. И. и др., 1983].

В философской литературе понятие «организация» применяется для обозначения внутренней упорядоченности, согласованности взаимодействия частей целого, обусловленного строением системы. В это понятие входят динамические закономерные связи, относящиеся к функционированию, поведению и взаимодействию частей. Различают два аспекта организации — упорядоченность строения и направленность развития системы. Понятие «организация» позволяет рационально объяснить целостность и качественное своеобразие биологических объектов, так как и то, и другое опирается на действие многообразных типов связей, пронизывающих все уровни живого.

Материалистическая диалектика утверждает, что системно-структурный подход применим не только к анализу материальных объектов, но и процессов их развития. Развитие характеризуется целостным рядом изменений. Взятые в единстве, эти изменения составляют определенную систему. Подобно всякой системе система изменений объекта, составляющих развитие, имеет свою структуру. Можно и нужно изучать не только происхождение объектов, их развитие, но и структуру самого процесса развития [Аскин Я. Ф., 1977]. Для характеристики процесса развития (например, гистогенеза) существенно учитывать последовательность временных моментов, чередование стадий, фаз развития, т. е. рассматривать временную структуру процесса развития. Временная структура служит определенным проявлением упорядоченности и детерминированности процесса развития. Уже сам порядок «прошлое — настоящее — будущее» есть выражение такой структуры. Наряду с временной структурой процесса, важное значение имеет и пространственная организация процесса, развитие пространственных отношений между взаимодействующими элементами системы.

Системный подход позволяет глубже представить структурность процесса развития, его многоступенчатость, иерархичность, разнонаправленность. Раскрывая реальную динамику процессов развития, их внутреннюю организацию, системный подход позволяет понять развитие как единство противоположных сторон, моментов. Развитие — это диалектическая связь уровней и ступеней процесса [Миклин А. М., Подольский В. А., 1980].

Сказанное позволяет *применить понятие «структурная организация» к анализу проблемы гистогенеза, ибо развитие ткани как системы включает упорядоченное взаимодействие структур и элементарных процессов.*

Поскольку процессы, составляющие гистогенез, перекрывают друг друга, образуя сложную сеть отношений, гистогенез в целом можно представить как определенным образом структурированную и непрерывно изменяющуюся систему. Системно-структурный анализ применительно к гистогенезу есть основание характеризовать как системно-процессуальный, подчеркивая этим понятием динамичность и целостность процесса развития ткани. По мнению А. Батко (1978), процессуальное видение развития дает новое, более определенное понимание «состояния» развития, которым является уже не любой «временной разрез» через развивающуюся систему, а разрез в определенной критической точке времени, на переходе от одной трансформации к другой. При системно-процессуальном подходе подчеркивается закономерная связь цепи состояний и цепи процессов, т. е. улавливается целостность развития и преодолевается эклектичность описания «по состояниям». Системно-процессуальный подход к развитию неизбежно ведет к переходу от описа-

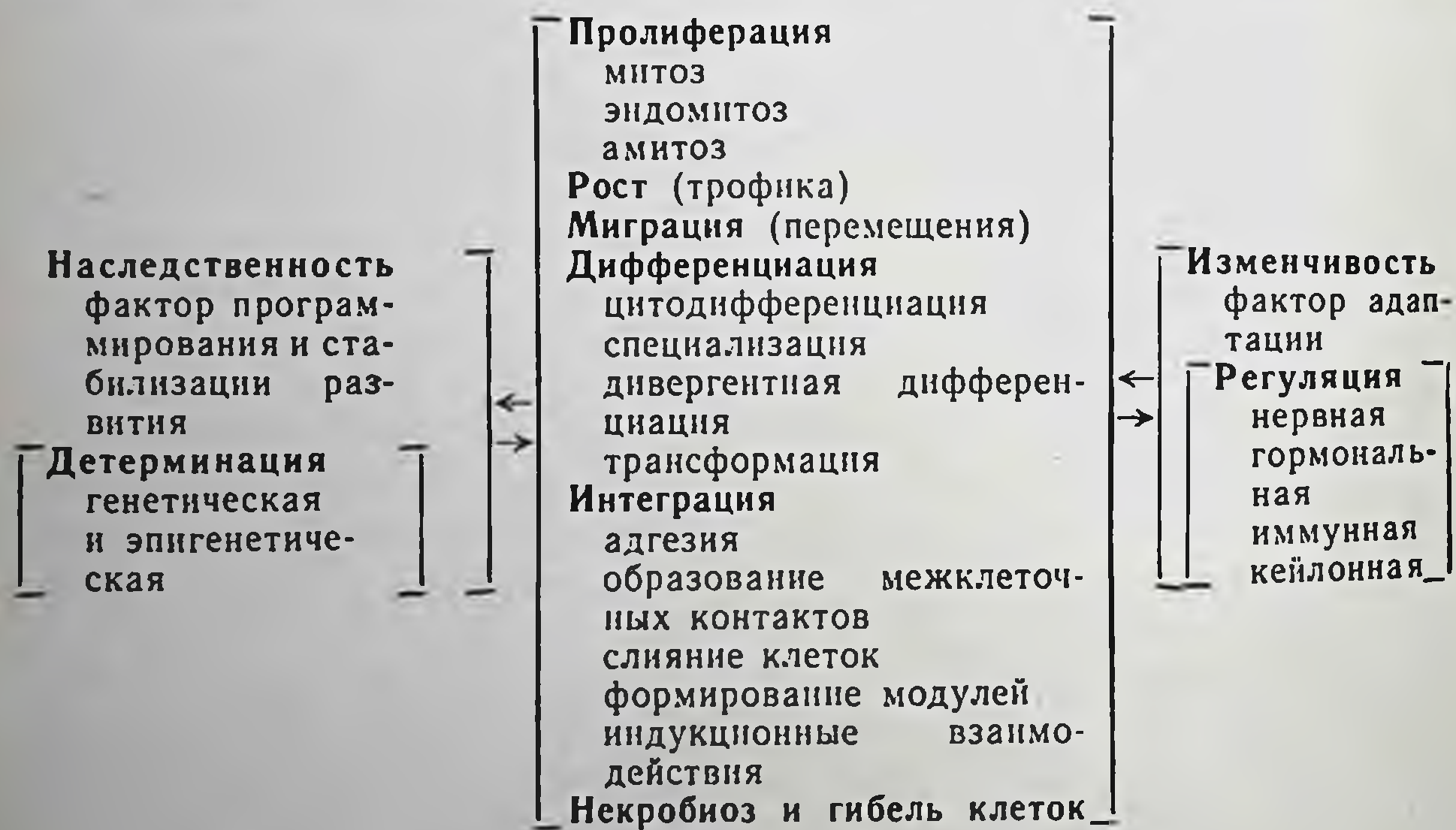
ния и анализа, близкого эмпирическому восприятию, к описанию и анализу, более абстрактному, от отражения в описании непосредственных результатов наблюдения к проникновению в их сущность. Переход от конкретной природы развивающейся системы к абстрактному образу ее развития и последующее возвращение на данный в опыте уровень описания, но уже с учетом результатов процессуального анализа, придают всему процессу познания диалектический характер, столь необходимый при исследовании явлений развития. Системно-процессуальный подход позволяет сочетать дискретный и целостный взгляды на развивающуюся систему, «статистику» и «динамику» живого в его развитии, формальный и содержательный аспекты анализа и соответствующие им дополнительные видения развития: структурное и процессуальное, конкретное и абстрактное.

Приведенные методологические положения служат ориентиром для более глубокого понимания сущности закономерностей гистогенеза и построения теории гистогенеза. Совокупность законов (закономерностей) действующих в определенной области и объединенных общим принципом, составляет теорию. Но, как правильно отмечает И. Д. Андреев (1979), теория — это не всякая совокупность знаний о предмете, а строго организованная система знаний, каждый элемент которой органически связан с другими элементами данной системы и непосредственно следует из них. Теория возникает только тогда, когда она содержит знание о природе исследуемых предметов, о тех закономерностях, которым они подчиняются и которые регулируют их развитие. Важно также отметить, что каждый элемент теории, каждое теоретическое положение, входящее в нее, должно быть строго обосновано, научно доказано. Полнота описания явлений, охватываемых данной теорией, должна быть обязательным требованием ее состоятельности и относительной завершенности. Главной и основной целью создания научной теории является в конечном счете применение и использование ее в интересах практической медицины.

Анализ современного состояния проблемы гистогенеза и некоторых перспектив ее разработки был проведен на научном совещании «Фундаментальные проблемы гистологии», состоявшемся в Ленинграде в 1982 г. [Хилова Ю. К., Графова Г. Я., 1982]. В моем докладе на тему «Системно-структурный анализ теорий гистогенеза» отмечалось, что гистогенез следует рассматривать как диалектическое единство взаимодействующих факторов: внутренних (наследственность клеток и тканей, или генетическая детерминация), программирующих направление и характер развития, и внешних (изменчивость, или фактор адаптации), обеспечивающих модуляцию клеточных фенотипов за счет механизмов регуляции (нервной, гормональной, иммунной, кейлонной и др.).



Структурно-функциональным выражением этого взаимодействия генетических и эпигенетических факторов служат процессы пролиферации, дифференциации, роста, миграции, интеграции и гибели клеток в развивающихся тканях. К пролиферации относятся процессы репродукции клеток (митоз, эндомитоз, амитоз). Бывают разнообразные проявления роста (трофика) клеток и миграции, или перемещений клеток и клеточных комплексов. Дифференциация подразделяется на внутриклеточную (цитодифференциация, или созревание клеток и их специализация) и межклеточную (дивергентная дифференциация). Особо выделяется трансформация клеток, происходящая однако без трансдетерминации. Под термином «интеграция» понимаются различные формы и способы межклеточных взаимодействий (корреляций), среди которых важное значение для гистогенеза имеют индукционные влияния, адгезия и образование межклеточных контактов, формирование внутритканевых модулей и др. В гистогенезе имеет место также генетически запрограммированная гибель клеток. Все названные элементы структурной организации гистогенеза как системного процесса специфичны для каждой разновидности тканей. Изложенные представления отражены на схеме.



*Структурная организация гистогенеза*

Это схематическое изображение сложных соотношений между закономерностями развития тканей и составляет каркас теории системно-структурной организации гистогенеза. Кроме систематизации знаний, эта теория имеет и определенное прогностическое значение, ориентируя исследователей на необходимость выяснения специфики указанных закономерностей и их соотношений при изучении развития каждой конкретной ткани.

## Часть II. ТЕОРИЯ ТКАНИ

### Глава 8

### ОТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ «ТКАНЬ» — К ТЕОРИИ ТКАНИ

Главное и основное понятие в гистологии — это понятие «ткань». Представляет интерес рассмотреть, как же изменялось содержание этого понятия на последовательных этапах истории гистологии.

Начальные этапы развития гистологии превосходно описаны Н. Г. Хлопиным в первой главе его известной монографии «Общебиологические и экспериментальные основы гистологии» (1946), по материалам которой приводятся ниже ссылки на работы, относящиеся к первой половине прошлого столетия.

Термин «ткань» впервые введен в употребление английским биологом Н. Гrew в 1671 г. в книге «Начала анатомии растений». Это понятие значило лишь, что структура растений представляет собой подобие плетения текстильной ткани, переплет тонких волокон, идущих вдоль и поперек и образующих тонкопетлистую сеть. Волоконца связывают в одно целое мешочки, волокна и сосуды растений. На такое представление Н. Гrew навели мелкие оборванные волокна, которые он видел при препарировании растений.

Задолго до применения микроскопа анатомы обнаружили однородные части, в разных соотношениях входящие в состав органов и определяющие их специфическое строение. Первоначально эти однородные части различали по внешним признакам, выделяя ткани мягкие, жидкие, волокнистые, клетчатые (построенные из камер) и др.

В период оформления гистологии как самостоятельной науки понятие «ткань» соответствовало представлениям о простых системах организма.

Французский анатом М. Bichat (1801) рассматривал ткани как элементы органов, или как простые системы, которые в различных сочетаниях образуют наши органы и являются основными структурно-функциональными единицами организма. Однако он недостаточно четко отличал ткани от органов и относил к числу «простых систем» органые структуры (например, артериальная, венозная системы). Таких же взглядов придерживался и П. А. Загорский (1802). К. Майер (1819) во

вступительной лекции «О гистологии и новом подразделении тканей человеческого тела» впервые ввел термин «гистология» для обозначения учения о тканях. Термин «ткань» начал приобретать права гражданства, постепенно вытесняя понятие «простая система».

Таким образом, гистология как самостоятельная наука с собственными задачами начала оформляться до обоснования клеточного учения и, в сущности, независимо от микроскопического метода исследования, который в дальнейшем приобрел для нее основное значение.

Клеточная теория, сформулированная Т. Шванном в 1839 г., оказала огромное влияние на развитие всех биологических наук, в том числе гистологии [Schwann Th., 1939]. Хотя Т. Шванн и не дал развернутого определения термина «ткань», из текста его книги видно, что ткань рассматривалась им как система клеток с определенными морфологическими свойствами.

Согласно определению, данному А. Келликером в 1852 г., тканью следует считать комплекс элементарных составных частей, объединенных в одно морфологическое и физиологическое целое. В понятие же «элементарные части», по его мнению, надлежит включать как различные ядерные протоплазматические формы (клетки, синцитии, симпласты), так и безъядерные формы, волокна и основное вещество.

В период широкого распространения клеточной теории было принято определение ткани как комплекса дифференцированных в одном и том же направлении клеток и их производных. Такое определение приведено Лейдигом в его «Учебнике гистологии человека и животных» (1857). Сходное представление о тканях отражено в книге Р. Вирхова «Целлюлярная патология, основанная на физиологическом и патологическом учении о тканях» (1858). А. Келликер в учебнике «Гистология, или учение о тканях человека» (1865) отмечал характерное для ткани определенное, в одинаковых частях всегда в том же виде повторяющееся расположение элементарных частей (клеток). П. И. Перемежко (1887) считал тканями группы однородных, более или менее измененных элементов, которые объединены между собой тем или другим способом.

Развитие гистологии во второй половине XIX в. характеризовалось интенсивным накоплением фактов о микроскопическом строении животных и растительных организмов на основе разработанного большого арсенала методов микроскопической техники. Вопросам теории предмета уделялось меньше внимания. В трактовке клеточной теории акцент делался на механистических ее аспектах. В связи с этим понятие о тканях испытало влияние механистической теории «клеточного государства». Так, по представлениям Э. Геккеля, все ткани состоят из одинаковых микроскопических составных частей, клеток, и эти «элементарные организмы» являются самостоятельными

гражданами, которые, соединяясь миллиардами, образуют наш организм, или «государство клеток».

В начале XX в. в работах большинства гистологов сохранялся односторонне морфологический подход к понятию «ткань». Наряду с этим некоторые авторы подчеркивали функциональный момент как главный и определяющий в понятии «ткань».

Указание на гистогенетический момент появляется в определении ткани, данном А. А. Максимовым: «Ткань — комплекс клеточных элементов, развивающихся в определенном направлении, имеющих одну общую основную форму и структуру и исполняющих одинаковые общие функции»<sup>1</sup>.

Наряду с общностью морфофизиологических свойств клеточных элементов в составе ткани, здесь подчеркнут момент их развития в определенном направлении. Однако в большинстве определений ткани в этот период по-прежнему подчеркивались лишь общие морфофизиологические признаки. Например, И. Ф. Огнев (1925) считал, что ткань есть комплекс клеток и их производных, приспособленный для определения физиологических потребностей организма и его работы как целого или органов, входящих в его состав. Строение одной и той же ткани в различных отделах организма подвергается видоизменениям, поэтому приходится выделять ее подвиды, часто друг от друга значительно отличающиеся и нередко, на первый взгляд, имеющие мало общего.

В. Н. Беклемишев (1925) определял ткань как отграниченный участок организма, построенный из клеток и клеточных продуктов одного или нескольких определенных типов и отличный по своему гистологическому составу от смежных участков тела.

В 20—30-е годы текущего столетия в Советском Союзе интенсивно разрабатывались проблемы эволюционной гистологии. Состояние гистологии в этот период А. А. Заварзин оценивал следующим образом: «При определении гистологии как биологической науки возникают затруднения. Можно сказать только, что это наука, изучающая микроскопические отношения клеток, тканей и органов как морфологические, так и физиологические.

При таком определении мы не можем смотреть на гистологию как на самостоятельную научную дисциплину, располагающую собственными законами и методами, имеющую общебиологическое значение... При таком определении и гистология не может ставить общих вопросов, а лишь углубляет либо морфологические, либо физиологические проблемы в сторону их микроскопического анализа, почему и самое понятие гистологии становится неопределенным и расплывчатым»<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Максимов А. А. Основы гистологии. Ч. II. Пг., изд. К. Л. Риккера, 1915, с. 1.

<sup>2</sup> Заварзин А. А. О морфологическом понимании гистологических структур. В. кн.: Новые идеи в биологии. Л., «Образование», 1924, ст. 10, с. 78.

Благодаря работам А. А. Заварзина и его школы было создано эволюционное направление в гистологии. В процессе разработки теории эволюции тканей А. А. Заварзин уделил большое внимание определению понятия «ткань». В работе «О сравнительном методе в гистологии» (1925) он писал, что ткань представляет собой систему гистологических элементов, определяемую главным образом функциональными признаками. В этом определении подчеркивается лишь функциональный момент.

Позднее А. А. Заварзин (1933) дал более развернутое определение ткани, стремясь по методологическим соображениям отразить в нем морфологические, функциональные и генетические признаки: «Ткань это есть подчиненная целому, но в известной степени уравновешенная в себе самой, система гистологических элементов, объединенных общей функцией и развивающихся из общего зачатка в определенном направлении.

Таким образом, в этом определении есть и форма, и функция, и развитие. Все эти три признака неотделимы один от другого и взаимно друг друга обуславливают»<sup>1</sup>.

А. А. Заварзин (1936) писал, что самым важным, самым ведущим моментом в определении понятия «ткань» должен быть момент филогенетического развития, отраженный в ее онтогенезе. Все остальные особенности тканей, и морфологическое строение, и специфические функции являются следствием этого развития. В результате он сформулировал следующее определение ткани: «Ткань есть филогенетически обусловленная система гистологических элементов, объединенных общей структурой, функцией и камбиальностью или развитием»<sup>2</sup>.

А. А. Заварзин и А. В. Румянцев дали дополнительные пояснения к понятию «ткань»: «Каждая ткань представляет исторически сложившуюся клеточную дифференцировку для выполнения одной из общих функций многоклеточного организма»<sup>3</sup>. «Мы должны называть тканью такую систему клеточных элементов, которая осуществляет в организме некоторую основную функцию, в соответствии с которой развивается и ее строение, и ее дальнейшие дифференцировки»<sup>4</sup>.

По мнению А. А. Заварзина (1945), термин «ткань» может быть употреблен в двух смыслах — в общем и частном. Тканью вообще называют элементарную систему клеток и других образований, являющуюся структурной и функциональной составной частью для различных органов. Выражение «все орга-

---

<sup>1</sup> Заварзин А. А. Курс гистологии. Изд. 2-е, Ч. I. М., Л., Огиз, 1933, с. 145.

<sup>2</sup> Заварзин А. А. Курс гистологии и микроскопической анатомии. Изд. 3-е. Л., Огиз, 1936, с. 138.

<sup>3</sup> Заварзин А. А. и Румянцев А. В. Курс гистологии. Изд. 6-е, М., Медгиз, 1946, с. 147.

<sup>4</sup> Там же, с. 146.

ны состоят из тканей» имеет вполне определенное содержание. Выражения «мышечная, нервная, костная ткань» конкретизируют это общее понятие, дают частную видовую характеристику.

Н. Г. Хлопин (1946) расширил представления о тканях, введя понятие о тканевой структуре как форме проявления ткани на данном этапе ее развития. Он писал, что совокупность структурных и функциональных особенностей тканей, которая обнаруживается при разнообразных условиях существования, должна подчиняться определенным, зависящим от всей истории их развития, гистологическим закономерностям. Каждую же наблюдаемую при обычных условиях гистологическую структуру организма следует трактовать как одну из форм существования данной ткани в цепи возможных для нее превращений, совокупность которых дает ее наиболее полную и разностороннюю характеристику. Свойства каждой тканевой структуры зависят от двоякого рода факторов: с одной стороны, от совокупности собственных, внутренних свойств данной ткани, развивающихся в эволюционном процессе и наследственно закрепляющихся на каждом этапе эволюции, а с другой, от совокупности внешних по отношению к данной ткани, но могущих иметь также значение внутренних факторов целого организма и условий его существования.

Анализ большого фактического материала, полученного методами эволюционной и экспериментальной гистологии, позволил Н. Г. Хлопину создать естественную систему гистологических структур. Однако эти построения встретили критические возражения со стороны А. А. Заварзина (1945), который считал, что при данной Н. Г. Хлопиным классификации тканей невозможно определить понятие «ткань». Ответ на вопрос, что такое ткань, остается открытым или на него надо отвечать так: это продукт развития определенной эмбриональной закладки, характеризующей тот или иной орган. В этом определении, по мнению А. А. Заварзина, понятие «ткань» исчезает.

Позднее Н. Г. Хлопин дал следующее определение ткани: «Ткани — это такие материалы органов тела животных и человека, которые представляют собой филогенетически обусловленные, взаимосвязанные частные системы организмов, развивающиеся из клеток, определенных эмбриональных зачатков, состоящие из клеток, а также их производных, и характеризующиеся определенными морфологическими и функциональными особенностями при разных условиях существования»<sup>1</sup>.

Представления Н. Г. Хлопина о тканевых системах, тканях и тканевых структурах были поддержаны в работах А. С. Лежава (1941), который писал, что тканевая система есть

<sup>1</sup> Хлопин Н. Г. Советская эволюционная гистология. Успехи совр. биол. 1949, т. 28, вып. 2(5), с. 258.

исторически сложившаяся часть организмов, обладающая рядом гистобластических потенций, имеющая специфический характер и проявляющаяся в ряде закономерно изменяющихся структур и связанных с ними функций. Ткань же есть определенный компонент органа, в котором она представлена как часть системы, находящейся в процессе непрерывных структурных изменений, определяемых функцией органа. Тканевая структура не есть ткань, а лишь форма проявления ткани на данном этапе развития.

В дальнейшем А. С. Лежава в отношении тканей человека и высших представителей животного мира дал следующее определение понятия ткани: «Ткань (комплекс дифференцированных в определенном направлении клеток, либо клеток и межклеточного вещества) есть компонент органа, в котором она представлена как часть (имеющей определенную формообразовательную потенцию) тканевой системы, находящейся в процессе непрерывных структурных изменений, определяемых функцией органа»<sup>1</sup>.

Понятие о тканях подвергалось критическому пересмотру в период ревизии клеточной теории. Вокруг клеточной теории неоднократно, особенно в 30—40-х годах текущего столетия, развертывались дискуссии, что отражалось на разработке гистологических проблем и на представлениях о тканях. А. В. Немиллов (1931), критикуя клеточную теорию, ошибочно утверждал, что у зародыша и особенно во взрослом организме отчетливая клеточная структура встречается скорее в виде исключения. Он писал: «Все определения тканей несовершенны и в сущности бьют мимо цели, не определяя как раз самого главного и существенного для организма... На самом же деле на каждом шагу легко убедиться, что морфологические признаки тканей текучи, условны, подвижны и превращаются один в другой, и так же условно, подвижно и текуче то, что называют тканями...»<sup>2</sup>. «Мы знаем теперь, что одна и та же форма ткани может происходить из разных зародышевых листков, а из одного и того же отдела зародыша — разные ткани. Зародышевые листки имеют чисто условное значение и являются такими же текучими образованиями, как и все вообще части живого организма»<sup>3</sup>. «Допустима даже возможность того, что... нам придется, в конце концов, расстаться совсем с понятиями «клетка» и «ткани», как уже отжившими, и говорить только о функциональных структурах. Пожалуй, сейчас термин «функциональная структура» является наиболее подходящим обозначением того, что, действительно, наблюдается в живом организме.

---

<sup>1</sup> Лежава А. С. Некоторые вопросы структурного развития животных организмов. Тр. Тбилисск. гос. ун-та, 1963, т. 88, с. 41.

<sup>2</sup> Немиллов А. В. Что такое ткань? Природа, 1931, № 7, с. 662.

<sup>3</sup> Там же, с. 664.

В нём находит себе отражение и понятие об единстве строения и функции и с ним не ассоциируются те ложные представления, которыми обросли термины «клетка» и «ткань»<sup>1</sup>.

Судя по этим высказываниям, А. В. Немилов преувеличивал роль функционального момента, игнорируя значение морфологических и генетических признаков для определения тканей.

Период ревизии клеточной теории совпал с активизацией работ по эволюционной гистологии. Это обстоятельство оказало положительное влияние на результаты дискуссий о клеточной теории. Критики клеточной теории пересмотрели свои воззрения как по общим вопросам биологии, так и по вопросу определения понятия «ткань».

А. В. Немилов в 1934 г. подчеркивал уже, наряду с физиологическими, морфологические и гистогенетические признаки в определении тканей. Он писал: «тканями называются части органов, которые имеют общие морфологические и физиологические признаки, проходят сходный гистогенетический путь и при культивировании их вне организма обнаруживают одинаковые биологические свойства»<sup>2</sup>.

В понятии «ткань», данном А. В. Немиловым, упоминается даже момент детерминации клеток: «Эти сходные по строению, происхождению, детерминации и функции части организма, состоящие из дифференцированных в определенном направлении клеток или также и из межклеточных образований, называются тканями»<sup>3</sup>.

З. С. Кацнельсон (1939) определил ткань как системный комплекс структурных элементов (клеток, неклеточных протоплазматических масс и метаплазматических структур), характеризующийся определенным строением, функцией, связанной с этим строением и взаимно ею обусловленной, и определенным генезисом. Ткань характеризуется не суммой свойств ее отдельных клеток, а тем единством морфологических, физиологических и генетических свойств, которые возникают на основе взаимодействия составляющих ткань структур и которые качественно отличны от свойств каждой структуры в отдельности.

Наметившиеся сдвиги в понимании тканей как развивающихся биологических систем клеток и их производных нашли отражение в определении В. Фомина (1935), по мнению которого клетки, сходные функционально, дифференцированные в одинаковом направлении и связанные друг с другом (и с промежуточным веществом, если оно есть) определенным

<sup>1</sup> Немилов А. В. Что такое ткань? Природа, 1931, — 7, с. 668—669.

<sup>2</sup> Немилов А. В. Гистология и эмбриология домашних животных. М., Л., Сельхозгиз, 1934, с. 97.

<sup>3</sup> Немилов А. В. Основы физиологической гистологии. Л., изд. Лен. гос. ун-та, 1941, с. 97.



образом, складываются в системы, получившие в гистологии название тканей.

Однако понимание тканей в свете достижений эволюционной гистологии как биологических клеточных систем, характеризующихся общностью строения, функции и развития, некоторыми гистологами было воспринято не сразу. Отсюда не только в 30-е годы, но и в более поздние годы встречаются примитивные определения ткани. Например, Т. А. Григорьева дала весьма неопределенную дефиницию: «Ткань — структурный комплекс, построенный из клеток и их производных и обеспечивающий морфологическую основу для наиболее общих проявлений жизнедеятельности организма»<sup>1</sup>.

Зарубежные гистологи определяют ткань, как правило, лишь на основе морфологической однородности клеток.

W. Bargmann (1964) считал, что ткань — совокупность одинаково дифференцированных клеток и их производных (межклеточных веществ).

Ph. Stöhr и W. Möllendorff (1955) под тканью понимали взаимосвязанные строительные формы, которые в организме повторяются типичным образом и состоят из приблизительно сходных клеток и образованного ими промежуточного вещества. Е. Каудри (1958) писал: «Ткань определяется как группа клеток с находящейся между ними тканевой жидкостью и различными необходимыми им образованиями, например кровеносными сосудами. Все это вместе взятое представляет собой определенную структуру, выполняющую определенные функции»<sup>2</sup>.

В содержательной книге U. Welsch и V. Storch «Введение в цитологию и гистологию животных» (1976), несмотря на сравнительно-эволюционный аспект рассмотрения новых данных о строении клеток и тканей, определение ткани дается слишком кратко и неполно. Авторы называют тканями объединения однородно дифференцированных клеток вместе с производными от них (внеклеточными) материалами. Такое же определение ткани дает G. Geyer (1980), называя тканью объединения клеток сходного направления дифференцировки, включая принадлежащее им межклеточное вещество.

Научно-техническая революция, происходящая на протяжении последних 20—30 лет, внесла существенные перемены во все отрасли биологической науки. Значительно обогатилось и содержание понятия «ткань» на современном этапе развития гистологии.

Достижения молекулярной биологии и генетики, а также широкое применение новых методов исследования (электронная микроскопия, цитохимия, иммуноморфология, авторадно-

---

<sup>1</sup> В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Изд. 2-е, М., 1963, т. 32, с. 246.

<sup>2</sup> Каудри Е. Раковые клетки. М., Изд-во иностр. лит-ры, 1958, с. 17.

графия и др.) в цитологии и гистологии, послужили основой для пересмотра ряда актуальных гистологических проблем (эволюция тканей, гистогенез, тканевая детерминация, дифференцировка и пролиферация клеток и др.). При изучении развития, строения и функции клеточных систем с применением новых методов исследования в последние годы акцент все чаще делается на генетические закономерности. При анализе фактического гистологического материала используются понятия молекулярной биологии и цитологии. Расшифровка молекулярно-генетических механизмов развития позволяет глубже представить сущность процессов пролиферации, детерминации, дифференцировки и интеграции клеток в ходе гистогенеза. В этой связи предпринимаются попытки углубить понятие о тканях с учетом достижений молекулярной биологии, генетики, биохимии и других общетеоретических дисциплин. Так, В. П. Михайлов (1967) определял ткань как частную систему организма, состоящую из клеток с одинаковым образом реализуемой эпигеномной наследственностью. Как позднее отмечали В. П. Михайлов и Г. С. Катинас (1977), это определение сформулировано неточно, так как понятие однородности в нем перенесено с самой наследственности на ее реализацию и потому следовало бы писать: частная система, состоящая из клеток с общей эпигеномной наследственностью.

Мною было внесено предложение понимать под тканью специализированную для выполнения определенной функции систему клеток и их производных, характеризующихся специфической дифференцировкой и интеграцией, которые обусловлены однотипной фило- и онтогенетической детерминацией [Клишов А. А., 1975 а]. По мнению В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса (1977), «это определение, несомненно, должно быть отнесено к числу наиболее удачных и отражающих современные представления, так как под однотипной фило- и онтогенетической детерминацией следует понимать программирование всего развития тканей, которое включает и синтез определяющих ее свойства белков»<sup>1</sup>.

Достижения в изучении системно-структурной организации и биохимизма клеток отражены в определении ткани А. А. Заварзина (1976): «Под тканью в широком смысле понимают систему элементов (клеток и межклеточных структур), имеющих общие признаки морфобioхимической и системной организации и выполняющих общую функцию»<sup>2</sup>.

Болгарский гистолог Х. Кръстев (1977) предлагал взять за основу определения ткани следующие критерии: сущность ткани (зависимость между структурой и функцией клетки

<sup>1</sup> Михайлов В. П. и Катинас Г. С. Об основных понятиях гистологии.— Арх. анат., 1977, т. 73, вып. 9, с. 14.

<sup>2</sup> Заварзин А. А. Основы частной цитологии и сравнительной гистологии многоклеточных животных. Л., «Наука», 1976, с. 23.

и ткани); содержание ткани (интенсивность и особенности метаболизма тканевых клеток); самовоспроизведение ткани (регенеративные возможности клеток и ткани); дифференцировка клеток ткани. В качестве дополнительного, второстепенного критерия он упоминал генезис, или развитие ткани. На основе этих критериев Х. Кръстев определял ткани как структурно и функционально интегрированные общности одинаково дифференцированных клеток и межклеточного вещества со специфически детерминированными характеристиками метаболических процессов, а в некоторых случаях с общим генезом, которые образуют органы многоклеточного организма, проявляют определенные репаративно-регенераторные потенции, почему представляют более высокую форму организации и движения живой материи в сравнении с клеткой.

Большой интерес в плане историко-гносеологического анализа понятия «ткань» представляет статья В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса (1977) «Об основных понятиях гистологии». В ней критически рассмотрен ряд имеющихся определений ткани и в дискуссионном порядке выдвинуто следующее определение: «Ткань — частная система организма, относящаяся к особому уровню его иерархической организации и включающая в себя в качестве ведущих элементов клетки, которые происходят от обладающих общей исторически сложившейся эпигеномной наследственностью стволовых клеток. Каждой ткани свойственны специфические функции»<sup>1</sup>. Это определение содержит очень важное положение о том, что ткань составляет особый уровень в иерархии структур организма. Подчеркивая этот момент, хотелось бы указать на ничем не обоснованное игнорирование тканей в работах многих биологов, которые всю иерархию структурной организации многоклеточных животных и человека ограничивают двумя понятиями «клетка» и «орган». В этой связи заслуживает одобрения утверждение В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса (1977), что основной предмет изучения гистологии — ткань — выступает в настоящее время как самостоятельный уровень в иерархической системе организма со всеми собственными внутри- и межуровневыми связями и собственными закономерностями развития. Кроме того, в определении ткани, данном В. П. Михайловым и Г. С. Катинасом, сделана удачная попытка отразить новейшие сведения о стволовых клетках, механизмах клеточной дифференцировки и общей исторически сложившейся эпигеномной наследственности. Если под этим выражением понимать специфическую дифференцировку стволовых клеток на основе детерминации и дифференциальной активности генов, то указанный момент в рассматриваемом определении следует признать правильным. При этом сводится на нет сделанное авторами замечание

<sup>1</sup> Михайлов В. П. и Катинас Г. С. Об основных понятиях гистологии. *Арх. анат.*, 1977, т. 73, вып. 9, с. 23.

по поводу моего определения ткани, в котором хотя и «отсутствует прямое указание на эпигеномный характер тканевой наследственности», но подчеркнуто значение специфической дифференцировки клеток. Указание в моем определении ткани не только на специфическую дифференцировку, но и на интеграцию клеток в ткань как системе представляется совсем не лишним, ибо, как правильно писал А. Г. Кнорре (1971), в гистогенезе ведущими компонентами являются дифференциация и интеграция. Вместе с тем следует признать справедливым замечание В. П. Михайлова и Г. С. Катинаса о суженном представлении о функции ткани, которое вытекает из той части моего определения, где предлагается понимать под тканью специализированную для выполнения определенной функции систему клеток и их производных. Конечно, ткань может выполнять не одну определенную узкоспециализированную функцию, а две, три или несколько функций в зависимости от задач органа, в состав которого входит данная ткань. Поэтому правильнее было бы в определении «ткань» указать на функциональный момент следующим образом: ткань — специализированная для выполнения определенных функций и т. д. В. П. Михайлов и Г. С. Катинас без критических замечаний приводят слова А. С. Лежава (1963) о том, что ткани «не могут иметь самостоятельной функции». Признавая подчиненное положение тканей в составе органов, согласиться с таким суждением нельзя, ибо любая живая структура (в том числе и ткань) выполняет какие-то функции. В действительности, наряду с присущими им собственно тканевыми функциями, каждая ткань выполняет и те или иные функции органа, в состав которого она входит.

Вопрос о соотношении функций ткани и органа неоднократно возникал и ранее. Так, С. Д. Шахов писал: «Выдвигая понятие об органных тканях, как понятие не сходное с понятием о ткани вообще, я полагаю, что в идее разработки понятия «органная ткань» лежит конструктивная платформа снятия противоречий»... «ткань развивается (т. е. отрицается) в орган, но развитие, т. е. переход, идет на основе ткани органа (органной ткани)»<sup>1</sup>.

А. Н. Студитский (1959) также отмечал, что ткани осуществляют функции путем специализации клеток, а органы — путем объединения клеток в особые конструкции. Все процессы формообразования органов — это конструктивный морфогенез, в котором ткани выступают в качестве строительного материала. Ткань, по мнению А. Н. Студитского, следует характеризовать как систему клеток, объединенную общностью функции, структуры и пластических, или восстановительных, свойств, или спо-

<sup>1</sup> Шахов С. Д. Современные основания раннего онтогенеза человека. В кн.: Тр. гистол. конф. М., Изд-во АМН СССР, 1949, с. 55.

собом саморепродукции. В составе органов ткани участвуют в осуществлении органных функций, но специфическое назначение тканей — строить органы. А. Н. Студитский отразил свое понимание назначения тканей в следующем определении: ткани — это комплексы однородных по структуре клеток, ответственные за строительство органов, сохранение их структуры и восстановление после различных нарушений.

Наряду с указанными попытками внести в определение тканей новые моменты, отражающие последние достижения гистологии, по-прежнему встречаются трактовки тканей, мало чем отличающиеся от предложенных ранее.

Так, в учебнике «Гистология» под редакцией В. Г. Елисеева и др. (1963, 1972, 1983) дается определение тканей как исторически (филогенетически) сложившейся системы клеток и неклеточных структур, обладающей общностью строения и специализированной на выполнении определенных функций.

А. Г. Кнорре (1971) писал, что ткани — это исторически складывающиеся в фило- и онтогенезе системы клеток (и их клеточных производных), специализированные на выполнении определенных частных функций.

С. И. Щелкунов (1971) подчеркивал, что ткань представляет собой единую динамическую частную систему организма, для неклеточных форм которой характерно взаимозависимое, неравномерное и наследственно обусловленное развитие.

А. А. Браун и А. Р. Рахишев (1975) определили ткани как сложившиеся при взаимодействии организма с внешней средой функциональные системы клеток и их производных, объединенные общим происхождением в онтогенезе и детерминацией, т. е. потенциями развития. Развиваясь дивергентно, эмбриональные закладки дают начало специфически функционирующим строительным материалам органов — тканям.

А. Г. Кнорре (1977) писал, что ткани представляют собой системы клеток и их неклеточных производных, которые специализированы на выполнении определенных частных функций и являются приспособительными структурами целостного организма. По отношению к органам ткани выступают как строительные материалы и в связи с этим они не индивидуализированы, причем одна и та же ткань, хотя и в разных ее органоспецифических формах, может входить в состав разных органов.

Е. А. Шубникова (1974) сформулировала определение тканей следующим образом: «Ткань — это филогенетически обусловленная общность клеток и межклеточного вещества, объединенная сходным строением, функцией и происхождением из определенных эмбриональных закладок»<sup>1</sup>. Под тканью принято по-

---

<sup>1</sup> Шубникова Е. А. Лекции по гистологии. М., изд. Московск. ун-та, 1974, с. 7.

нимать филогенетически обусловленные и происходящие в онтогенезе из общих источников комплексы клеток и вырабатываемого ими межклеточного вещества, сходные по структуре и функции входящих в них элементов [Шубникова Е. А., 1981].

Разнообразие определений понятия «ткань» объясняется не только различиями в акцентах, которые делают авторы на те или иные признаки тканей. Причина отсутствия единства во взглядах заключается в реальном многообразии клеточных форм и разновидностей тканей в составе многоклеточных организмов. В связи с этим возникает трудность краткого и общеприемлемого определения понятия «ткань», так как в нем надо из множества частных конкретных признаков отразить наиболее общие и главные, что составляет отнюдь нелегкую задачу. Поэтому становится понятным вывод, к которому пришел Е. М. Вермель: «Практически столь часто применяемое слово «ткань», очень может быть удобно, но это еще не термин и не определенное понятие, а привычный оборот речи»<sup>1</sup>. Согласиться, однако, с этим пессимистическим выводом нельзя. Впрочем, сам Е. М. Вермель наметил некоторые пути дальнейшей разработки понятия «ткань», подчеркнув, что необходимо ясно и четко разграничивать понятия тектологические (качественное, видовое своеобразие) и понятия архитектоники (структуры в узком смысле этого слова). Если не делать дифференциации этих понятий, то представления о микроскопических структурах лишаются определенной конкретности. По мнению Е. М. Вермеля, «ткани представляют собой известную совокупность разнообразных клеточных форм, а между тем, что такое клеточная форма или клеточный вид (выражение, очень широко применяемое всеми гистологами), остается неясным. Впрочем, определения клеточной форме вообще никем не дано, и мы даже не знаем серьезных попыток поставить этот вопрос»<sup>2</sup>. Эти слова были написаны в 1970 г. С тех пор положение существенно улучшилось благодаря привлечению внимания гистологов к анализу закономерностей гистогенеза и созданию современных представлений о стволовых клетках, клеточных популяциях и клеточных дифферонах.

Изучение гистогенеза ряда тканей позволило уточнить структурно-функциональную организацию клеток, составляющих линии цитодифференцировки, на основе чего получило развитие учение о клеточных дифферонах [Хрущов Н. Г., 1976; Михайлов В. П., Катинас Г. С., 1977; Клишов А. А., 1982]. Клеточный дифферон — это совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки. Его образуют клетки возрастающей степени зрелости одного гистогенетического ряда.

<sup>1</sup> Вермель Е. М. История учения о клетке. М., «Наука», 1970, с. 238.

<sup>2</sup> Там же, с. 237.

Исходной формой линии клеточной дифференцировки (или клеточного дифферона) является стволовая клетка. Следующую стадию гистогенетического ряда образуют субстволовые (или коммитированные) клетки-предшественники, которые могут дифференцироваться (в отличие от стволовых) лишь в каком-то одном направлении. Дифферон (или гистогенетический ряд клеток) заканчивается стадией зрелых функционирующих клеток.

Представление о клеточном диффероне весьма близко понятию о клеточном типе, или цитотипе, так как под типом клеток понимаются клетки, имеющие сходные структурно-функциональные признаки и характеризующиеся закономерными цитогенетическими трансформациями в процессе дифференцировки из единого тканевого зачатка. Такое понятие типа клеток позволяет включить в него не только дефинитивные формы, но и клетки, дифференцирующиеся в направлении приобретения признаков, характерных для данного типа [Резников К. Ю., 1981].

Представляет интерес рассмотреть далее вопрос о соотношении понятий «клеточный тип» или «клеточный дифферон» с понятием «ткань». Е. М. Вермель (1970) писал, что нередко для обозначения определенного типа клеток пользуются словом «ткань».

Однако понятие «тип клетки» (или «клеточный дифферон») не является равнозначным понятию «ткань». Термин «дифферон», предложенный Н. Vogel и соавт. (1969), сами авторы определяли как интегральную часть любой ткани, способной к самоподдержанию.

В. П. Михайлов и Г. С. Катинас в докладе «Дискуссионные вопросы понятия „ткань“», сделанном на научном совещании на тему «Актуальные проблемы гистологии» (Ленинград, 02.04.80 г.), указывали на неправомерность подмены понятия «ткань» представлениями о диффероне и клеточной популяции. Они подчеркнули, что понятия «ткань» и «дифферон» не отождествляются, хотя определенными своими гранями и смыкаются, и понятие «дифферон» уточняет одну из сторон определения ткани: принадлежность ее клеток к одной и той же ветви гистогенетического дерева. В известной мере поэтому совпадает понятие «дифферон» с представлением Л. Бара о «гистогенетической ветви» [Михайлов В. П., 1980]. Справедливо отмечал В. П. Михайлов (1980), что нельзя подменять понятие «ткань» представлениями о клеточных популяциях, в которых элементы располагаются в трехмерном пространстве без особого порядка. Ткани же представляют собой системы клеток не только со строго определенным их расположением, но и взаимоотношением.

По мнению А. А. Заварзина (1976), в пределах разновидностей тканей целесообразно выделить еще более частные клеточные системы, так называемые клеточные популяции. В сос-

таве разновидности ткани клеточные популяции объединены пространственно в виде частных систем с собственными механизмами регуляции численного состава клеток в данной системе. Таким образом, каждый тип тканей состоит из большого числа разновидностей, каждая из которых, в свою очередь, подразделяется на частные системы — клеточные популяции, объединенные в составе этой ткани в целостную систему. Обычно термин «клеточная популяция» употребляется в таком же смысле, как и «клеточный дифферон». Однако в литературе до сих пор нет однозначного толкования термина «клеточная популяция», в связи с чем объем и содержание его принимаются довольно произвольно [Шубникова Е. А., 1974].

В докладе «Гистогенез и взаимодействие клеточных дифферонов» на IX Всесоюзном съезде анатомов, гистологов и эмбриологов нами была выдвинута концепция, согласно которой ткани представляют собой мозаичную морфофункциональную систему взаимодействующих клеточных дифферонов, различающихся по генезу, направлению и уровню дифференцировки клеток [Клишов А. А. и др., 1981]. Например, эпидермис представляет собой ткань, в которой взаимодействуют диффероны кератоцитов, меланоцитов и беспигментных гранулярных дендроцитов (клеток Лангерганса). Морфологической единицей дифферона кератоцитов является эпидермально-пролиферативная единица (ЭПЕ). В зависимости от преобладания барьерной или механической функции ЭПЕ имеют столбчатую или нестолбчатую организацию. Последняя является более общей, исходной формой организации эпителия кожи и образует первую генерацию эпителиального регенерата на месте повреждения. Диффероны меланоцитов и беспигментных гранулярных дендроцитов, по-видимому, представляют собой собственный защитный аппарат эпидермиса. Они располагаются более или менее равномерно по его площади. Меланоциты осуществляют защиту ткани от ультрафиолетовых лучей и лежат в базальном слое эпидермиса между клеточными столбиками. Один меланоцит обслуживает до 36 базальных кератоцитов. Дифферон беспигментных гранулярных дендроцитов осуществляет иммунологическую защиту эпидермиса и располагается в супрабазальных слоях этой ткани.

Три указанных дифферона эпителия имеют эктодермальную, невральную и мезенхимную природу, но образуют единую систему, в которой нарушение каждого из них приводит к адекватной перестройке остальных.

В последние годы получены данные, по-новому освещающие источник развития поддерживающих клеток и роль первичной почки в гистогенезе яичка. Однако все еще много неясного в вопросе об источниках и тканевой природе соматических клеток и о роли первичной почки в развитии гонад. Мало изучены также взаимоотношения половых и соматических клеток гонад



и механизм регуляции процессов дифференцировки половых клеток в пре- и постнатальном периодах онтогенеза.

Особенностью эмбрионального развития поддерживающих клеток извитого семенного канальца являются двойной их источник и появление разных дифферонов поддерживающих клеток, оказывающих антагонистическое влияние (ингибирующее или индуцирующее) на пролиферацию и мейоз развивающихся половых клеток. Поскольку пролиферация просперматогоний и сперматогоний предшествует мейозу и является необходимой его предпосылкой, различают мейоз-превентивные и мейоз-индуцирующие (МП и МИ) поддерживающие клетки. Мейоз-превентивные поддерживающие клетки развиваются из целомического («зачаткового») эпителия половой закладки, образующего первичные тестикулярные тяжи. Источником мейоз-индуцирующих поддерживающих клеток является материал дезинтегрирующихся нефронов первичной почки. Клеточные тяжи первичной почки и первичные тестикулярные тяжи объединяются и образуют общую структуру — будущие извитые семенные канальцы мужской гонады. Возможна также инкорпорация дополнительно мигрирующих МИ-клеток в уже сформированные тестикулярные тяжи поодиночке в любом участке по их длине. Становление системы двух дифферонов поддерживающих клеток строго приурочено к определенным периодам эмбрионального гистогенеза эпителия извитого семенного канальца и тесно связано с периодами развития мужских половых клеток. Можно полагать, что взаимодействие МП- и МИ-поддерживающих клеток имеет отношение к регуляции процессов пролиферации и мейоза половых клеток и в период половозрелости. Таким образом, эпителий извитого семенного канальца — детерминированная и глубоко интегрированная клеточная система, представленная разными дифферонами, имеющими свои источники развития и морфофункциональные особенности. Этот эпителий находится в сложных коррелятивных взаимоотношениях с развивающимися половыми клетками, имеющими свой собственный источник развития.

Получены новые данные о природе заднего (десцеметова) эпителия роговицы глаза. Экспериментальные исследования эмбриологов (миграция материала нервного гребня в мезенхиму, окружающую зачаток глаза), морфофункциональные особенности этой ткани (пограничная функция, непрерывность пласта, участие в образовании задней пограничной пластинки, типичные для эпителия формы клеточных контактов — плотные промежуточные соединения, десмосомы, система замыкающих пластинок), ее гистобластические потенции в условиях тканевых культур (дифференцировка клеток *in vitro* по эпителиальному типу, образование ими в этих условиях базальной мембраны) позволяют рассматривать эту ткань как разновидность эпителия нейроглиального типа. К этому типу эпителиаль-

ных тканей относятся также передний и задний эпителии радужки, эпителий ресничного тела, эпителий хрусталика. Вероятно, указанные структуры представляют собой разные диффероны, дивергентно развивающиеся из единой стволовой глиобластической клетки.

Рыхлую соединительную ткань также можно представить как систему взаимодействующих клеточных дифферонов: фибробластического, макрофагического, лаброцитарного, плазмочитарного. Каждый из них имеет свой источник развития и свою структурно-функциональную организацию. Например, фибробластический дифферон составляют «стволовая стромальная клетка — адвентициальная клетка — фибробласт — фиброцит».

В гистогенезе скелетной мышечной ткани исходные стволовые клетки дивергентно дифференцируются, образуя два клеточных дифферона. Один из них представлен миообластами, которые после слияния дают миосимпласты. В результате последующего усложнения их структуры формируются зрелые поперечнополосатые мышечные волокна. Наряду с этим как следствие дивергентной дифференцировки исходных клеточных элементов появляются миосателлиты, выполняющие камбиальную роль.

Приведенные данные о клеточных дифферонах в гистогенезе некоторых эпителиальных, соединительных и мышечных тканей позволяют составить новое представление о ткани как системе взаимодействующих клеточных дифферонов. Уточнение клеточно-дифферонной организации, или цитоархитектоники ткани, является важным шагом вперед на пути определения понятия «ткань». Однако такой подход не решает всех вопросов и трудности, связанные с формулировкой всестороннего определения ткани, по-прежнему остаются. Об этом свидетельствует наличие крайних точек зрения: от весьма пространных определений до признания полной невозможности дать научное определение понятия «ткань». Так, А. А. Базитов (1982) предлагает отнести понятие «ткань» к числу неопределяемых. Существующие понятия «ткань» он рассматривает как неоперационные, т. е. не могущие служить основой для классификации, диагностики систем или для других операций. «Мы отвергаем введение понятий с помощью неоперационных определений, как не отвечающих требованиям точной науки. С другой же стороны, использование в определении ткани операционных признаков также исключается, так как при этом сильно сужается объем понятия. Отвергая обе альтернативы, остается согласиться с третьей возможностью, предполагающей введение понятия без определения»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Базитов А. А. Принципы определения и классификации тканей. Архив анат., 1982, т. 82, вып. 6, с. 98.

Согласиться с такими суждениями, несущими в себе оттенки агностицизма, разумеется, нельзя. Впрочем, и сам А. А. Базитов делает, однако, попытку дать определение ткани, но лишь по одному признаку, или, как он пишет, по «характеристическому свойству». За такое свойство он принимает границы понятия ткани через указание на различия, с одной стороны, между клеткой и тканью, с другой — между тканью и органом. Отсюда он заключает, что ткань — есть система взаимодействующих между собой клеток и их производных, тогда как орган — система взаимодействующих тканей. Это определение понятия «ткань» не является лучшим, поскольку оно отражает лишь соотношение структур различных иерархических уровней, да и то в самом общем виде. Такое определение действительно мало что определяет. По справедливому замечанию Н. Н. Кочетова (1984), утверждение А. А. Базитова о том, что ткань — понятие неопределяемое, следует признать абсурдным.

По мнению Н. Н. Кочетова (1984), при определении понятия «ткань» необходимо указать на то, что это система, являющаяся частью органных систем, так как обеспечивает функции органов, и в то же время имеющая самостоятельные функции, существующие в организме наряду с органными. Необходимо точно указать на подчиненность ее целому организму, развивающемуся в филогенезе, и независимость ее свойств от источника развития. В иерархии систем организма ткани занимают промежуточное положение между органами и клетками только как материал органов, участвующий в обеспечении функций последних. Как самостоятельные системы они находятся между четырьмя основными группами тканей, с одной стороны, и дифферонами и клетками — с другой. Автор предлагает обозначать ткань как образующуюся в процессе филогенеза организмов систему клеток и формируемых ими структурных элементов, развивающуюся из одного или нескольких эмбриональных зачатков, входящую в состав органов, участвующую в обеспечении их функций, но имеющую и самостоятельное значение как одна из систем организма.

Концепция о клеточно-дифферонной структурной организации ткани открывает перспективы для углубления представлений о тканях. Вместе с тем некоторые аспекты разработки понятия «ткань» нуждаются в дальнейших исследованиях. Так, отсутствует еще ясность в вопросе о соотношении между тканью как разновидностью и типом, а также системой тканей. Вопрос о соотношении понятий «ткань» и «APUD-клеточная система» является дискуссионным. Представления о существовании в организме клеточной системы, специализированной на выработке биогенных аминов и полипептидных гормонов, были развиты Н. Т. Райхлиным и И. М. Кветным (1977), которые относят к APUD-системе до 40 типов клеток-«апудоцитов», локализованных в самых различных органах и тканях.

Среди этих клеток фигурируют как эндокринные клетки эпителиев, так и клетки различных отделов головного мозга, нейросекреторные клетки гипоталамуса, клетки ряда эндокринных органов и т. д. Широкие морфофизиологические и гистогенетические различия апудоцитов не дают основания для объединения этих клеток в единую клеточную систему. Гипотеза о едином для всех апудоцитов нейроэктодермальном происхождении не получила подтверждения. Нет убедительных оснований утверждать наличие одной стволовой клетки для всех типов апудоцитов. Предлагаемая И. М. Кветным (1981) схема апудогенеза (или гистогенеза апудоцитов) гипотетична. Она не выдерживает критики с позиций учения о гистогенезе и в свете современных представлений о тканях. В действительности клетки, называемые апудоцитами, являются составными элементами соответствующих тканей, образуя в этих тканях линии дивергентной цитодифференцировки, или клеточные диффероны.

Апудоциты, расположенные в различных органах и тканях, имеющие неодинаковое происхождение, но обладающие некоторыми сходными морфофункциональными признаками, могут быть включены в функционально активную APUD-систему лишь условно и сугубо формально. Они не составляют целостной системы и весьма различны в структурно-функциональном отношении.

Объединение их в особую надтканевую или даже надорганную клеточную систему является искусственным.

Следует считать методологически ошибочной попытку некоторых авторов подменить понятие «ткань» понятиями частного порядка, например, «клон», «дифферон», «модуль», «интерклональный модуль», «функциональный элемент» и т. п. Так, А. И. Сыкало (1981) вместо тканевого уровня, исключенного им из общепринятой классификации уровней, вводит в свою «эволюционную иерархию отражающих систем биологических объектов» в качестве самостоятельных структурных уровней «интерклональный модуль» и «функциональную зону». Столь решительные реформы основных понятий в гистологии автор аргументирует крайне слабо, полностью игнорируя при этом достижения советской эволюционной гистологии.

Нуждается в анализе с гистогенетических позиций вопрос о соотношении понятий «ткань» и «система мононуклеарных макрофагов», «система лаброцитов», «система иммунокомпетентных клеток», «система пейсмекерных миоцитов» и др. При конструировании подобных «клеточных систем» нельзя забывать о том, что все эти клетки входят в состав фило- и онтогенетически наследственно обусловленных клеточных систем, называемых тканями. При этом следует иметь в виду и то непеременимое обстоятельство, что по мере развития наших знаний о клеточном строении организма должно обогащаться, углубляться, изменяться и совершенствоваться само понятие «ткань».

Из приведенного историко-гносеологического анализа понятия «ткань» следует, что попытки дать краткое, сжатое определение ткани нельзя признать достаточно удачными. Обычно такие определения (дефиниции) оказываются односторонними, не охватывающими всю широкую гамму признаков, характеризующих ткань.

По мнению И. Н. Швембергер и Ю. Б. Вахтина (1972), трудности определения понятия «ткань» бесспорны и попытки одностороннего подхода к возникающим в связи с этим проблемам вряд ли являются перспективными. И тем не менее такие односторонние определения полезны, так как они подчеркивают отдельные свойства ткани, которые следует учитывать. Д. П. Горский (1974) писал, что выбор того или иного определения зависит от продуктивности предлагаемых определений. Определения более продуктивны, если построенные на их основе теории и концепции дают возможность решить (и притом более эффективно, конструктивно и строго) большее число научных задач, дают возможность эффективнее применить результаты на практике (в самом широком смысле слова), если построенные на основе принимаемых определений теории и концепции обладают большими эвристическими потенциями.

Более перспективна разработка понятия «ткань» в соответствии с правилами не формальной, а диалектической логики. Кратко определяя суть диалектической логики, В. И. Ленин писал: «Чтобы действительно знать предмет, надо охватить, изучить все его стороны, все связи и «опосредствования». Мы никогда не достигнем этого полностью, но требование всесторонности предостережет нас от ошибок и от омертвления. Это во-1-х. Во-2-х, диалектическая логика требует, чтобы брать предмет в его развитии, «самодвижении»..., изменении. (...) Во-3-х, вся человеческая практика должна войти в полное «определение» предмета и как критерий истины и как практический определитель связи предмета с тем, что нужно человеку. Во-4-х, диалектическая логика учит, что «абстрактной истины нет, истина всегда конкретна»,...»<sup>1</sup>.

В философской литературе в плане развития ленинской концепции понятия выделяются 3 формы существования понятия — дефиниция, концепция, теория. Дефиниция рассматривается как простейшая, самая элементарная форма понятия. Вместе с тем понятия не существуют вне определения. Всякие определения носят относительный характер; даже их совокупностью нельзя охватить все связи и опосредования предмета. В концепции механизмы опосредования раскрываются в абстрактном виде и требуют дополнительного материала, поскольку концепция представляет собой систему, в которой одна часть понятий получает осмысленность через другую часть. Как от-

<sup>1</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 42, с. 290.

мечал М. А. Булатов (1981), наибольшей степени обобщенности достигают понятия в теории, в которой они находят самую адекватную форму существования, ибо теория — самая развитая форма существования понятия.

По взглядам А. С. Арсеньева и соавт. (1967), работающее понятие всегда выступает в форме теории. Г. И. Садовский (1970) также обосновывает положение о понятии как системе понятий, как теории. Правильно подчеркивает М. А. Булатов, что формами существования понятия являются не только дефиниция, как считается в традиционной формальной логике, но также концепция и теория. Взятые в данной последовательности, они выражают процесс все более всесторонней и глубокой определяемости понятия.

Ф. И. Комаров справедливо отмечает, что «темпы накопления фактов в настоящее время опережают процесс их систематизации. Да, факты нужны ученому, как воздух. Получение достоверных фактов — одна из важнейших частей научного исследования. Факт как форма человеческого знания ценен тем, что он всегда сохраняет неизменным известное содержание. Но наука — не простая сумма фактов. Еще И. П. Павлов указывал на то, что нельзя оставаться у поверхности фактов, превращаться в архивариусов фактов. Потребности практики и интересы самой науки, ее развитие требуют анализа фактов, их обобщения, выдвижения предположений, создания гипотез и теорий и, наконец, установления законов... Гипотеза — это путь к истине, это ступень исторического развития объективной истины, это необходимая форма развития любой науки, качественно новая, более высокая ступень, нежели получение фактов. Если хотите, это вершина научной деятельности ученого. Чтобы создать рабочую гипотезу или теорию, надо выйти за пределы фактов, подняться над ними и тем самым определить пути дальнейшего развития науки, дать теоретическую основу для практической деятельности. Сознвая великую организующую роль гипотез и теорий в развитии науки и практики, мы тем не менее нередко остаемся у поверхности фактов»<sup>1</sup>.

Возвращаясь к анализу понятия «ткань», актуальной задачей гистологии следует считать не столько необходимость более отточенной формулировки определения, дефиниции ткани, сколько *создание системы понятий о ткани, теории ткани*. Именно система знаний о ткани как научная теория ткани позволит обосновать правильное и всестороннее понятие «ткань». Теорию ткани составляет система понятий и закономерностей, отражающих морфологическую, функциональную и генетическую организацию тканей и их взаимодействия со структурами выше- и нижележащих иерархических уровней.

<sup>1</sup> Комаров Ф. И. Актуальные проблемы клиники внутренних болезней на современном этапе. Тер. арх., 1982, вып. 1, с. 16—17.

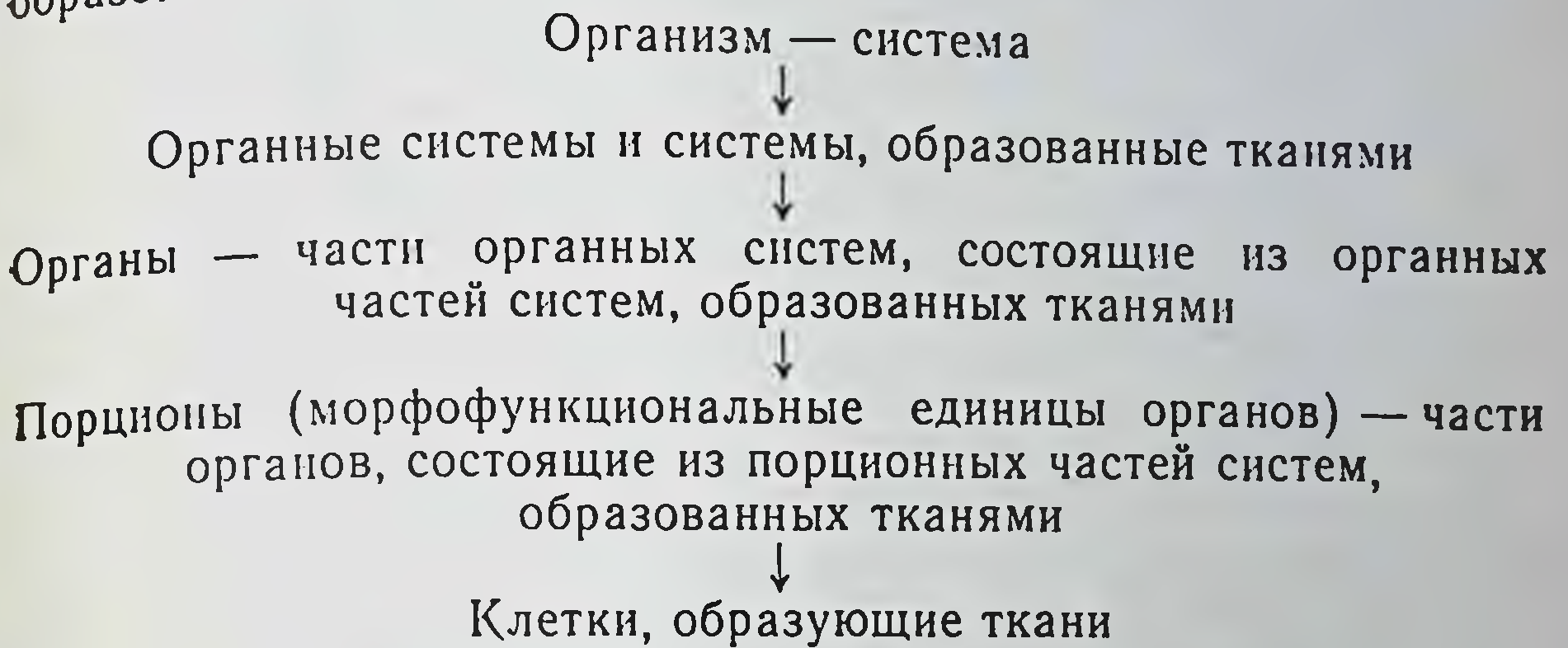
Ткань — это:

- система специфически дифференцированных клеток и их производных, развитие, строение и функции которых типно детерминированы фило- и онтогенезом;
- клеточная система, в которой ведущие элементы происходят от стволовых клеток, обладающих общей исторически сложившейся эпигеномной наследственностью;
- структурный компонент органа и в то же время часть одной из четырех тканевых систем, имеющая самостоятельное функциональное значение;
- структура определенного иерархического уровня организации, находящаяся как часть органа между клеткой и структурно-функциональной единицей органа, а как часть тканевой системы — между клеткой и системой тканей;
- интегрированная система взаимодействующих клеточных дифферонов, находящаяся в непрерывном развитии;
- производное одного или нескольких эмбриональных зачатков;
- детерминированная клеточная система, для которой характерен определенный диапазон гистобластических потенциалов;
- совокупность специфически дифференцированных клеток с общей морфофункциональной и биохимической организацией;
- результат гистогенеза, выражение филогенетической обусловленности, эволюции тканевой организации многоклеточных животных;
- клеточная система с определенными особенностями физиологической и репаративной регенерации;
- система, обеспечивающая гомеостаз благодаря механизмам ауторегуляции, а также действию нервной, эндокринной, иммунной, кейлонной и других систем регуляции;
- постепенно развивающаяся система, которая характеризуется специфическими закономерностями гистогенеза, отражающими соотношение процессов детерминации, дифференцировки, пролиферации, интеграции, адаптации.

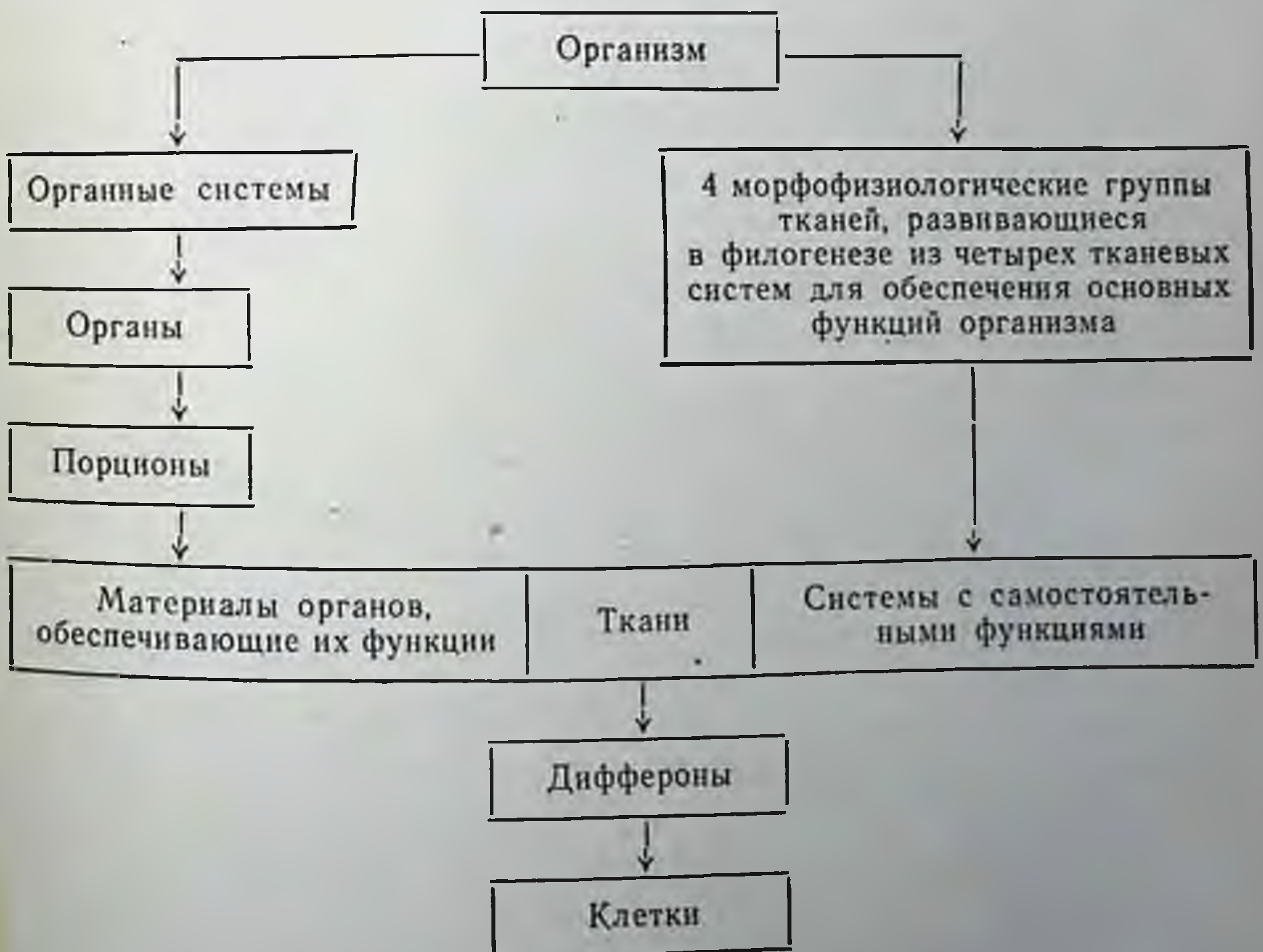
Разумеется, сказанным не ограничивается содержание теории ткани. Для более глубокой разработки теории ткани и самого понятия «ткань» потребуются усилия многих и многих исследователей. Необходимо продолжать всестороннее изучение свойств тканей в условиях нормального развития, при экспериментальных воздействиях и патологических изменениях с целью применения знаний в интересах медицинской практики.

В программу дальнейшей разработки теории ткани должен быть включен также вопрос о соотношении понятий «ткань», «тканевый тип» и «тканевая система». В. П. Михайлов и Г. С. Катинас (1977) справедливо отмечали, что анализ биологических свойств отдельных тканей нельзя проводить без учета их типовой и групповой принадлежности. Предложен-

ные ими определения понятий «ткань», «тканевый тип», «тканевая группа» нуждаются в более обстоятельном обосновании. Правильно подчеркивает Н. Н. Кочетов (1984), что понятия «ткань» и «тканевая система» неидентичны. Понятие «ткань» имеет вполне отчетливое и конкретное содержание, поскольку ткани входят в состав органов. Для понимания тканей как систем в связи с их «диффузностью» расположения в организме возникает необходимость в некоторой абстракции. Иерархию уровней организации Н. Н. Кочетов представляет следующим образом:



В более развернутом виде иерархию систем многоклеточного организма Н. Н. Кочетов представил так:





В соответствии с концепцией Н. Н. Кочетова, соотношение между тканями и тканевыми системами в процессе эволюции представляется следующим образом. Первичные 4 тканевые системы обеспечивали взаимодействие предков современных многоклеточных животных со средой. Они выполняли наиболее общие функции (защитная, внутреннего обмена, движения и реактивности). Потом по мере усложнения организации происходила дивергентная дифференцировка тканей в составе этих первичных тканевых систем. На основе межтканевых взаимоотношений возникли органы и их системы. Ткани как материал органов стали выполнять все более специализированные, частные функции. Вместе с тем *эти же ткани как части тканевых систем* продолжали выполнять и общие функции, ранее присущие первичным тканевым системам. Увеличение многообразия тканей, входящих в состав различных органов, привело к усилению различий между конкретными тканями, как частями органов и тканевыми системами как совокупностью этих тканей. Понятия «ткань» и «тканевая система» стали отражать *разные уровни структурной организации*. Функциональным эквивалентом для тканей (как частей органов) стали частные функции, определяемые органной принадлежностью этих тканей. При возрастающем многообразии и специфичности функций для структур тканевого уровня лишь методом абстрагирования и обобщения возможно выделение из этой совокупности наиболее общих функций и свойств, характерных для всех тканей системы, как более высокого по сравнению с тканью уровня организации.

Анализ проблем эволюционной гистологии с позиций учения об иерархии структурных уровней показывает, что 2 известные концепции эволюции тканей подразумевают в качестве основного объекта структуры разного уровня. Теория параллелизма эволюции тканей в качестве объекта исследования рассматривает тканевые системы, тогда как теория дивергентного развития — ткани. В подтверждение этого положения можно привести многочисленные места из работ А. А. Заварзина, где в основном говорится о тканевых системах. Н. Г. Хлопин предпочитал употреблять термины «гистологические структуры», ткани или разновидности тканей. Именно различиями в объектах исследования, их неодинаковым положением в иерархии уровней структурной организации объясняются различия в содержании теорий А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина: ткани развиваются дивергентно, а тканевые системы — параллельно.

Параллелизмы в развитии тканевых систем и дивергенции в развитии тканей как частей этих систем составляют единство, представляя собой пример соотношения общего и частного, отдельного. Как подчеркивал В. И. Ленин: «...противоположности (отдельное противоположно общему) тождественны: отдельное не существует иначе как в той связи, которая ведет к общему».

Общее существует лишь в отдельном, через отдельное. Всякое отдельное есть (так или иначе) общее. Всякое общее есть (частичка или сторона или сущность) отдельного. Всякое общее лишь приблизительно охватывает все отдельные предметы. Всякое отдельное неполно входит в общее и т. д. и т. д.»<sup>1</sup>.

На основе этих диалектико-материалистических положений возможно правильное решение вопроса о соотношении теорий эволюции тканей А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина. Анализ работ, в которых обсуждался вопрос о синтезе теорий эволюции тканей, показывает, что одностороннее преувеличение значения лишь параллелизмов (т. е. сходств, общих признаков) столь же ошибочно, как признание только дивергенций, или частных особенностей и специфических различий [Мирзоян Э. Н., 1980].

Трактовка синтеза теорий эволюции тканей как параллелизма их дивергентного развития [Браун А. А., Михайлов В. П., 1958] является также односторонней, поскольку преувеличивает значение дивергенций, рассматривая параллелизм лишь как их следствие. В действительности имеет место и то, и другое, т. е. параллельно развиваются в процессе эволюции известные тканевые системы, а для структур другого уровня — для тканей — характерно дивергентное развитие. Эти теории взаимно дополняют друг друга, отражая закономерности развития структур разного уровня (тканей и тканевых систем).

## Глава 9

### МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ТКАНЕЙ И ПРОБЛЕМА ИХ СИНТЕЗА

Всякая научная классификация представляет собой систему соподчиненных понятий (объектов). Она строится на основе осмысления многообразных фактов и их отношений, обеспечивая качественный скачок, переход со ступени эмпирического накопления знаний на уровень теоретического синтеза. Классификация является, как правило, результатом применения системно-структурного подхода к анализу фактов в определенной области науки. Она фиксирует закономерные связи между понятиями (объектами), обеспечивает ориентировку в многообразии понятий и соответствующих им объектов, а также имеет прогностическое значение в отношении еще неизвестных или малоизученных фактов и закономерностей. Вопросы систематики и классификации в биологических науках имеют очень большое значение, так как в них отражаются основные установки и уровень развития каждой данной дисциплины

<sup>1</sup> Ленин В. И. Полн. собр. соч., т. 29, с. 318.

[Хлопин Н. Г., 1946]. Классификация тканей составляет одну из актуальных проблем современной гистологии.

До сих пор в гистологии нет общепризнанной классификации тканей, хотя первые попытки создания ее были сделаны еще М. Х. Вичат (1801). По макроскопическим признакам он различал 21 ткань, или простую систему: 1) клеточную (клетчатку); 2) нервную анимальной жизни; 3) нервную органической (вегетативной) жизни; 4) артериальную; 5) венозную; 6) систему выделяющих сосудов (гипотетических тончайших трубок, являющихся якобы продолжением кровеносных капилляров); 7) систему поглощающих сосудов (соответствующих лимфатической системе); 8) костную; 9) костномозговую; 10) хрящевую; 11) волокнистую (фиброзную); 12) волокнисто-хрящевую; 13) мышечную животной жизни; 14) мышечную органической жизни; 15) слизистую (т. е. систему слизистых оболочек); 16) серозную; 17) синовиальную; 18) железистую; 19) кожную (дермоидную); 20) эпидермоидную; 21) волосяную.

На основании данных макроскопического изучения, попытку систематизации структур, из которых состоят органы, сделал также анатом П. А. Загорский (1802).

Дальнейшее развитие гистологии было связано с клеточной теорией Th. Schwann (1839), который подразделил все ткани на 5 классов. Учитывая особенности строения и взаимодействия составляющих их клеток, он различал:

— изолированные самостоятельные клетки (лимфатические тельца, кровяные тельца, слизистые тельца, гнойные тельца);

— самостоятельные клетки, соединенные в непрерывные ткани (эпителий, черный пигмент, ногти, копыта, перья, хрусталик);

— ткани, в которых клеточные стенки слились между собой или с межклеточным веществом (хрящ и кость, зубы);

— волокнистые клетки или ткани, возникающие из клеток и распадающиеся на волокнистые пучки (клетчатка, сухожильная ткань, эластичная ткань);

— ткани, возникающие из клеток, стенки и полости которых сливаются между собой (мышцы, нервы, капиллярные сосуды).

Эта классификация, по сути дела, была формально морфологической. В ней, например, в одну группу объединяются такие различные в функциональном отношении структуры, как мышцы, нервы, капиллярные сосуды.

Один из первых создателей эмпирической классификации тканей Ф. Leydig (1853) все многообразие гистологических структур подразделил на 4 основные ткани: ткани соединительного вещества (соединительные, хрящевые и костные ткани); оставшиеся самостоятельные клетки (эпидермис и эпителий с железами, жировые клетки, хрусталик, клетки крови и лимфы); мышечные волокна; нервные волокна.

А. Келликер (1855) принял эту систему тканей, добавив еще пятую ткань — ткань истинных желез кровеносных сосудов. Эта система тканей имеет морфофункциональный характер. После некоторых преобразований классификация стала предусматривать подразделение всех тканей на 4 группы: эпителиальные, соединительные, мышечные и нервные. С 50-х годов прошлого столетия классификация тканей по Ф. Leydig и А. Келликер нашла широкое распространение, была принята большинством гистологов и отражена во многих учебниках и руководствах.

А. А. Максимов (1915) приводил подразделение тканей на 4 обширные группы, в свою очередь состоящие из более мелких подвигов. Он отмечал, что деление всех тканей на 4 большие группы основывается главным образом на морфологических признаках. Таковыми являются строение и внешняя форма самих составляющих тканей клеток, способ их соединения между собою, присутствие или отсутствие и качество промежуточного, межклеточного вещества и, наконец, местонахождение и расположение ткани в организме. Допускалось деление тканей на основании чисто физиологических признаков (например, ткани защитные, питающие, отделяющие, сократительные, чувствительные, поддерживающие и т. п.), однако такое разделение не привилось в науке, хотя физиологические признаки учитывались в тех случаях, когда функция оказывалась ведущим признаком ткани (например, при выделении мышечной и нервной тканей).

В 30—40-х годах текущего века морфологическая классификация тканей получила функциональное и эволюционное обоснование в трудах А. А. Заварзина (1941, 1945). Было показано, что для каждой системы тканей соответственно ее положению и роли в организме характерны специфические общие признаки, на основе которых отдельные разновидности тканей усложняются, приобретая многообразные частные особенности строения. Поскольку все ткани развиваются, занимая определенное положение в составе организма, постольку направления их развития отражают специфические закономерности эволюции, обуславливающей и целостность организма, и его взаимодействие со средой.

А. А. Заварзин дал эволюционное обоснование морфофункциональной классификации всех тканей на 4 системы: систему пограничных тканей; систему тканей внутренней среды; ткани мышечной системы; ткани нервной системы.

Развитие этих тканевых систем обусловлено тем, что каждый организм в процессе взаимодействия с внешней средой должен выполнять следующие основные генеральные функции (или состояния): пограничность; внутренний обмен; движение; реактивность. Классификация тканей на основе общих жизненно важных функций, свойственных всем организмам, отражает

эволюционную направленность развития этих систем тканей в виде параллельных рядов у животных различных зоологических типов. Вместе с тем эта классификация допускает внутрисистемное дивергентное развитие отдельных разновидностей тканей.

А. А. Заварзин внес в свою классификацию тканей уточнения, подразделив все ткани на две большие группы, каждая из которых в свою очередь состояла из двух частей:

— ткани общего характера: пограничные ткани; ткани внутренней среды;

— ткани специализированные: ткани мышечной системы; ткани нервной системы.

В «Руководство по гистологии» А. А. Заварзина и С. И. Щелкунова (1954) в классификацию тканей внесены некоторые изменения. В частности, в системе эпителиальных тканей были выделены 5 типов (кожный, кишечный, почечный, целомический и эпендимоглиальный); к системе тканей внутренней среды, кроме тканей трофической и опорной функций, отнесена гладкая мышечная ткань; мышечная система представлена лишь тканевыми элементами скелетной мускулатуры, а в нервной системе выделены только тканевые элементы (нейроны).

В этой классификации нашли отражение данные об эволюции четырех систем тканей в виде параллельных рядов с внутрисистемной дивергенцией отдельных тканевых разновидностей. Эти направления в онтогенезе всех многоклеточных выражаются в образовании тканей, осуществляющих в организме пограничные (барьерные) функции, постоянство внутренней среды, движение и возбудимость. Каждый из типов тканей необратимо детерминирован. Он образован различным числом разновидностей, имеющих, наряду с общими свойственными им гистотипическими признаками, и множество возникших на разных этапах эволюции частных признаков, отличающих их друг от друга.

В учебнике по гистологии под редакцией В. Г. Елисеева (1963) ткани подразделяются на 5 типов. Кроме эпителиальной, соединительной, мышечной и нервной тканей выделен как самостоятельный пятый тип — кровь и лимфа. Эпителии подразделяются при этом лишь по морфологическим признакам на однослойные плоские, кубические, цилиндрические и многослойные ороговевающий, неороговевающий, переходный.

Эта классификация принята как во 2-м издании учебника, вышедшем под редакцией В. Г. Елисеева и соавт. (1972), так и в 3-м издании (1983). В учебнике Ph. Stöhr и W. Mölendorff (1955) выделены следующие 4 группы тканей: эпителиальные, опорные или соединительные, мышечные и нервные. Эпителиальные ткани, в свою очередь, подразделяются на однослойные (плоский, кубический, цилиндрический или призматический) и многослойные (плоский и призматический)

эпителии. Кроме того, особо выделен переходный эпителий. Опорные ткани подразделяются на соединительные, хрящевые и костные. К соединительным тканям отнесены также студенистая, ретикулярная, жировая и волокнистая соединительные ткани. Последняя подразделяется на рыхлую соединительную, пигментную, оформленную соединительную и сухожильную ткани. Мышечные ткани представлены тремя видами: гладкая мускулатура, поперечнополосатая, или скелетная, мускулатура и сердечная мускулатура. Нервные ткани включают нервные клетки и нейроглию.

В руководстве W. Baagmann (1964) «Гистология и микроскопическая анатомия человека» по вопросу классификации тканей сказано, что систематика тканей с ее разделением на эпителиальную, опорную, мышечную и нервную ткани не подчинена единому принципу, однако оправдана. Автор приводит старое формальное разделение эпителиев по количеству слоев и форме клеток. Сосудистый эндотелий он определяет как «очень тонкий однослойный плоский эпителий». Генетическая трактовка эпителиев исключается как неправильная. В этой классификации не нашли себе места кроветворные ткани (миелоидная и лимфоидная), кровь и лимфа. Мезотелий отнести к «особым формам рыхлой соединительной ткани». Среди мышечных тканей различаются гладкая и скелетная мышечные ткани. Нервная ткань детальнее не классифицирована. Классификация тканей в учебнике G. Geyer (1980) почти не отличается от традиционной для зарубежных авторов.

Наряду с приведенными классификациями тканей на основе морфофизиологических признаков, были предприняты попытки создания «естественной генетической системы тканей», в основу которой взят принцип происхождения тканей из материала определенных эмбриональных зачатков. Такова классификация тканей Н. Г. Хлопина (1946), согласно которой выделяются следующие эмбриональные источники дифференцировки тканей: энтодерма, зачаток целомической выстилки, энтомезенхима, зачаток мускулатуры соматического типа (миотомы), зачаток хорды, кожная эктодерма и прехордальная пластинка, нейроэктодерма. Материал этих эмбриональных зачатков в ходе дивергентной дифференцировки образует различные гистологические структуры.

Соотношение между естественной системой гистологических структур, основанной на историческом принципе, и подразделением всего их многообразия на 4 морфофизиологические группы тканей выглядит следующим образом [Хлопин Н. Г., 1946]:

#### Эпителий

Эпидермальные ткани  
Энтеродермальные ткани  
Целонефродермальные ткани

Глиозependимные ткани  
Сосудистый эндотелий

### Соединительная ткань и кровь

Соединительная ткань и белые кровяные клетки  
Эритроциты  
Хорда и хордальный хрящ  
Эктомезенхима

### Мышечная ткань

Миокард  
Мезенхимная гладкая мускулатура  
Мускулатура соматического типа  
Мионейральные элементы  
Миоэпидермальные элементы

### Нервная ткань

Нейроны

Подробный критический анализ естественной системы гистологических структур Н. Г. Хлопина проведен С. И. Щелкуновым (1958).

Филогенетическая система гистологических структур Н. Г. Хлопина была изменена и дополнена В. П. Михайловым (1972). Основу классификации тканей, по его мнению, составляет предложенное Н. Г. Хлопиным выделение 7 генетически разнородных тканевых типов: эпидермального, энтероцелодермального, ангиодермального, нейрального, энтомезенхимного, миотомного и хордоидного. Эти тканевые типы подразделены В. П. Михайловым на конкретные ткани, общее число которых превышает 70. Выделение конкретных тканевых разновидностей, на мой взгляд, является положительным моментом классификации, так как в этом подразделении находит отражение углубление наших знаний о гистобластических свойствах и реактивности тканевых структур. Однако классификация тканей В. П. Михайлова имеет некоторые недостатки. Главный из них тот же, что и в классификации тканей Н. Г. Хлопина: отсутствие четкого разграничения таких основных биологических понятий, как «клетка», «зачаток», «ткань», «орган». Отсюда проистекает ряд недоразумений. Так, среди эмбриональных зачатков, образующих ткани, фигурируют эпидермис и его производные, эпителиальная выстилка головной кишки и ее производные (в том числе эпителий жаберных карманов), эпителиальная выстилка среднего отдела кишечника и ее производные, эпителий целома, парамезонефрические протоки (мюллеровы каналы) и т. д. Называть эти структуры эмбриональными зачатками вряд ли целесообразно. В классификационной таблице тканей В. П. Михайлова графа, обозначенная «Конкретные ткани, входящие в соответствующий тип и подтипы», со-

держит, наряду с общепринятыми названиями тканей, также названия органов, их частей и клеток (например, аденогипофиз, щитовидная и околотитовидная железы, паренхима печени и поджелудочной железы, ткань миокарда, тека-клетки яичника, медуллобласты — нейробласты — нейроны, макрофаги, гладкомышечные клетки ряда внутренних органов, ткань кровеносных и лимфоидных органов, миобласты — миосимпласты — мышечные трубочки — мионы, часть клеток эндомизия, ткань фасций, сухожилий и связок, хрящевая и костная ткань и т. д.). Смешение понятий «клетка», «ткань» и «орган» совершенно недопустимо при построении современной гистологической классификации. Другим недостатком этой классификации тканей является недооценка вопроса о соотношениях между генетически разнородными тканевыми типами и широко распространенной классификацией тканей на основе их морфофизиологических свойств. Каждая классификация тканей (генетическая и морфофизиологическая) в отдельности односторонне отражает моменты развития, строения и функционирования тканей, которые в действительности всегда взаимосвязаны и взаимообусловлены. Поэтому современная классификация тканей должна учитывать как генетические, так и морфофункциональные признаки.

В. П. Михайлов (1980) вернулся к анализу нерешенных вопросов построения генетической таксономии в докладе на научном совещании «Тканевая биология» в г. Тарту. В таблицу генетически разнородных тканевых типов Н. Г. Хлопина он внес некоторые изменения. Тканевые типы, составляющие основу классификации, рассматриваются как наиболее крупные ее таксоны. Тканевые типы (энтomezенхимный, ангиодермальный, энтероцелодермальный, миотомный, хордоидный, эпидермальный, нейральный) делятся на то или иное число подтипов, которые, в свою очередь, подразделяются на роды и виды тканей. При этом генетическая система тканей не сопоставлена с морфофизиологической их классификацией.

Рассмотрим таблицу из книги Е. А. Шубниковой (1981) «Функциональная морфология тканей». Она содержит развернутую и весьма специализированную классификацию тканей, широкую генетическую систему гистологических структур. Эта система имеет определенное значение для понимания ряда вопросов эмбрионального гистогенеза, однако она не может быть использована в педагогической практике ввиду чрезвычайной громоздкости и отсутствия сопоставлений с более известной морфофункциональной классификацией тканей.

Таким образом, на протяжении всей истории гистологии проблема классификации тканей привлекала внимание гистологов. Приведенные варианты классификаций показывают, что их авторы руководствовались преимущественно или морфофизиологическими, или генетическими принципами. Применение этих



Классификация тканей по принципу их филогенетической разнородности в организме позвоночных (по В. П. Михайлову, 1972, и Н. Г. Хлопину, 1947, с изменениями)

Тип ткани	Эмбриональный листок	Эмбриональный зачаток, образующий ткани	Конкретные ткани, входящие в состав типов и подтипов
Эпидермальный	Эктодерма	<p>А — эпидермис и его производные</p> <p>Б — эпителиальная выстилка головной кишки и ее производные (в том числе эпителий жаберных карманов)</p> <p>В — внезародышевая эктодерма</p>	<p>Многослойный ороговевающий эпителий кожи, глотки, ротовой полости, анальной области, влагалища; эпителий сальных, потовых и молочных желез (с многослойными клетками), аденогипофиз, эпителий роговицы, простаты, эпидидимиса и семявыносящих путей; переходный эпителий лоханки почки, мочевыводящих путей и мочевого пузыря</p> <p>Многослойный ороговевающий эпителий глотки, пищевода и у некоторых животных передней части желудка. Многорядный мерцательный эпителий воздухоносных путей и респираторных частей легкого, жабр; эпителий щитовидной и околощитовидных желез</p> <p>Эпителий амниона, пупочного канатика и трофобласт</p>
Энтероцелодермальный	Энтодерма	<p>А — эпителиальная выстилка среднего отдела кишечника и ее производные</p> <p>Б — внезародышевая энтодерма</p> <p>В — эпителий целома</p>	<p>Однослойный эпителий железистой ткани части желудка, кишечника, желчного пузыря и желчевыводящих путей с мелкими слизистыми и белковыми железами, паренхима печени и поджелудочной железы, эпителиальный остов фабрициевой сумки</p> <p>Однослойный эпителий желточного пузыря и аллантоиса</p> <p>Мезотелий брюшной и грудной полостей</p>
Ангиодермальный	Мезодерма	<p>Мюллеровы каналы</p> <p>Нефротомы</p>	<p>Фолликулярный эпителий гонад, эпителий коры надпочечника, тека-клетки яичника, однослойный призматический эпителий шейки и тела матки и яйцеводов</p> <p>Про-, мезо- и метанефрогенная ткань, эпителий нефрона и собирательных трубочек дефинитивной почки</p>

Тип ткани	Эмбриональный листок	Эмбриональный зачаток, образующий ткани	Конкретные ткани, входящие в состав типов и подтипов
Ангио-дермальный	Мезодерма	Ангиобласт — целомическая выстилка (?), специализированная часть энтомезенхимного зачатка (?)	Эндотелиальная эпителио-морфная выстилка сосудов (от сердца до капилляров)
Ней-ральный	Эктодерма	А — нервная трубка. Гаглиозная пластинка. Плакоды  Б — эктомезенхима	Медуллобласты — нейробласты — нейроны; медуллобласты — спонгиобласты — дифференцированные вспомогательные компоненты нервной системы: эпендима, астро- и олигодендроглия, микроглия (?); гладкая и поперечнополосатая мускулатуры радужины, нейросекреторные элементы, клетки мозгового вещества надпочечников, пинеоциты и питуциты  Ткани оболочек нервной системы (менинготелий, леммоциты, эндотелионий и др.), пигментные клетки, макрофаги (?), микроглия (?)
Энто-мезен-химный	Мезодерма	Энтомезенхима	Ретикулярная ткань, рыхлая соединительная ткань, гладкие мышечные клетки ряда внутренних органов, микроглия; ткани кровеносных и лимфоидных органов, ткани фасций, сухожилий, связок, хряща и кости
Мио-томный	Мезодерма	Материал миотомов	Миобласты, миосимпласты, мышечные трубочки, соматические мышечные волокна; часть клеток эндомиоэпия, ткань электрических органов
Хордо-идный		Хорда	Хордальная ткань

принципов в их органическом единстве не было достаточно результативным. Попытку построения классификации тканей с учетом их структуры, функции и развития сделал Е. С. Данини. Он писал: «...я во главу угла кладу генезис данной ткани, затем обращаю внимание на ее функцию, степень дифференцировки и потенциал ее элементов. И только, как следствие, как результат всех этих условий, рассматриваю ее структуру. Структуру не застывшую, структуру подвижную и чувствительную»

к изменениям отдельных слагаемых всей суммы внешних и внутренних условий...»<sup>1</sup>. Е. С. Данини классифицировал все ткани на 2 основных типа: эпителиеобразные и мезенхимные. Ткани первого типа (производные эпителиеобразных зародышевых листков) подразделялись на 4 группы:

— эпителии и их производные (функция — погранично-трофическая и отчасти опорная);

— нейроэпителии и нервная ткань (функция проводимости);

— атипичские эпителии (пульпа эмалевого органа, строма вилочковой железы и т. д.). Функция заполнения с потерей пограничного положения;

— мышечная ткань, миоэпителий, соматическая и сердечная мышечная ткань (функция сокращения).

Ткани второго типа (производные мезенхимы) подразделялись на 2 группы:

— гладкая мышечная ткань (функция сокращения);

— соединительные ткани (с опорно-трофической функцией).

В последнюю группу включены: кровь, эндотелий и производные мезенхимы (ретикулярная, рыхлая соединительная, жировая, плотная эластическая и коллагеновая оформленные соединительные, хондронидная, хрящевые и костные ткани).

В этой классификации автору не удалось, однако, органически объединить морфофизиологические и генетические принципы систематики.

Не нашла также распространения попытка, предпринятая А. С. Лежава (1963), выделить в составе зародышевых листков зачатки девяти тканевых систем (эпидермальной, нервной, глиальной, хордальной, мезенхимной, миотомной, нефродермальной, целодермальной и энтеродермальной) и подразделить эти системы на общие (нервная, глиальная и мезенхимная) и локальные (все остальные).

А. И. Хаджиолов (1932) к четырем основным группам тканей (эпителиальные, соединительные, мышечные и нервные) добавил еще две — половую и кровяную ткани.

Х. Кръстев (1977) считал, что половые клетки нельзя принимать за часть эпителиальной ткани. Они составляют, по его мнению, самостоятельную половую ткань. Х. Кръстев предложил подразделить сборную группу соединительных тканей на 3 ткани: соединительную (в узком смысле слова), кровяную и опорно-механическую. Таким образом, по его классификации следует различать 7 основных тканей: эпителиальную, половую, соединительную, кровяную, опорно-механическую, мышечную, нервную.

Недостаточно результативны подходы к проблеме классификации тканей, когда за основу берут какой-либо один приз-

<sup>1</sup> Данини Е. С. Опыт ревизии принципов классификации тканей. Изв. Пермск. Биол. НИИ, 1934, т. 9, вып. 4—5, с. 151.

нак. Так, Д. С. Саркисов (1970) классифицировал ткани по способу их регенерации на 2 группы: с клеточной формой регенерации и с «внутриклеточной» формой регенерации.

С. Leblond (1972) все ткани разделил на 3 типа: статические, рост которых происходит исключительно за счет увеличения размеров клеток, так как они не способны к делению (например, нейроны); экспансирующие, размеры которых увеличиваются за счет деления клеток при отсутствии их утраты (например, эпителий печени, почек); обновляющиеся, которым свойственна постоянная замена погибающих клеток новыми (например, эпителий кишечника и семенника). Кроме этих тканей, автор выделяет еще промежуточные (поперечнополосатая мышечная ткань и нейроглия), в которых имеются стволовые, дифференцирующиеся и конечные клетки.

С целью преодоления трудностей, возникающих при объединении морфофизиологической и генетической классификаций тканей, А. А. Базитов (1982) предложил применение принципа дополнительности. При этом имеется в виду не органический синтез двух основных систем, а их взаимная дополнительность при самостоятельном существовании. А. А. Базитов полагает, что принцип дополнительности лишает смысла вопрос о том, какая система является наилучшим приближением к истине. Руководствуясь им же, должно осознать невозможность однозначных ответов на ряд вопросов относительно положения тканевых структур в системе. В частности, вопрос о том, к какой ткани принадлежит сосудистый эндотелий, непременно должен дополняться указанием системы, в которой он рассматривается в данный момент. В соответствии с принципом относительности [Базитов А. А., 1979], в одной системе эндотелий будет относиться к эпителиям, в другой — представлять самостоятельную ткань. В действительности такой принцип дополнительности представляет собой некую разновидность дуализма. Применение его не может способствовать созданию классификации тканей, основанной на данных об их строении, функции и развитии.

Методологически правильно вопрос о классификации тканей может быть поставлен на основе положений, сформулированных А. А. Заварзиным: «...все три момента жизненного явления — исторический (т. е. фило- и онтогенетический), морфологический и функциональный (физиологический) — составляют неразрывное единство. Их ни при каких обстоятельствах нельзя противопоставлять, а всегда следует только сопоставлять. Ни одна теория, ни одно построение, относящееся к жизненному явлению, не может претендовать на правильность, если не обеспечено полное совпадение всех этих трех моментов»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Заварзий А. А. Избранные труды, Т. IV.— М., Л., 1953, с. 59.

Мною был предложен вариант классификации тканей, который отражает эволюционную детерминированность четырех систем тканей, развивающихся у животных разных типов параллельными рядами, и органоспецифическую детерминацию конкретных разновидностей тканей, образующихся дивергентно в онтогенезе. В этой классификации сделана попытка комплексного применения эволюционного, гистогенетического, морфологического и физиологического принципов. При этом в классификацию тканей А. А. Заварзина, взятую за основу, внесены дополнения и уточнения. Они касаются главным образом конкретизации данных о разновидностях тканей, составляющих известные тканевые системы. Сделано это на основе анализа многочисленных литературных и собственных данных по эмбриональному гистогенезу и реактивности тканей, которые подтверждают правильность общего принципа тканевой организации животных [Клишов А. А., 1975 б].

Предложенная классификация тканей отражает стойкую детерминированность четырех тканевых систем, каждая из которых включает большое число групп и тканевых разновидностей, возникших на основе дивергентной эволюции. В качестве исходного и главнейшего критерия при выделении разновидностей тканей взят за основу принцип их детерминированности, следствием чего является непревращаемость тканей друг в друга и стойкое сохранение ими своих гистотипических свойств.

В системе эпителиальных тканей выделяется 5 типов (кожный, кишечный, почечный, целомический, нейроглиальный), состоящих из большого числа разновидностей тканей.

Система крови, соединительных и скелетных тканей включает 3 группы тканей (кроветворные, соединительные, скелетные), каждая из которых также состоит из многих разновидностей тканей.

Система мышечных тканей образуется различными сократимыми тканями (гладкой, скелетной, сердечной мышечными тканями, а также мионейральной тканью).

Система нервных и нейроглиальных тканей включает нервные ткани различных органов нервной системы, нейросекреторную ткань и многочисленные нейроглиальные тканевые разновидности.

#### Система эпителиальных тканей

##### *Эпителии кожного типа:*

- эпидермис
- роговичный эпителий
- эпителий молочных желез (лактогенный)
- эпителий щитовидной железы (тиреоидный)
- эпителий околощитовидных желез (паратиреоидный)
- эпителий зубной железы (тимусный)
- эпителий аденогипофиза
- эпителий слизистой оболочки пищевода
- эпителий воздухоносных путей (многорядный мерцательный)

альвеолярный эпителий легких  
переходный эпителий  
влагалыщный эпителий

*Эпителии кишечного типа:*

эпителий желудка  
эпителий кишки  
эпителий печени  
эпителий желчевыводящих путей  
эпителий поджелудочной железы

*Эпителии почечного типа:*

почечные эпителии различных отделов нефрона

*Эпителии целомического типа:*

мезотелий  
эпителий семенных извитых канальцев  
эпителий семявыносящих путей  
фолликулярный эпителий  
эпителий яйцеводов и матки  
эпителий коркового вещества надпочечников

*Эпителии глиального типа:*

эпендимный эпителий  
эпителий мозговых оболочек  
периневральный эпителий  
эпителий передней камеры глаза (десцеметов)  
хрусталиковый эпителий  
пигментный эпителий сетчатки глаза  
глиальный эпителий органа слуха  
обоиятельный эпителий  
вкусовой эпителий  
хромаффинная ткань

**Система крови, соединительных и скелетных тканей**

*Кроветворные ткани, кровь и лимфа*

миелоидная ткань  
лимфоидная »  
кровь и лимфа

*Соединительные ткани:*

ретикулярная ткань  
рыхлая неоформленная волокнистая соединительная ткань  
сосудистый эндотелий  
синовальный »  
пигментная соединительная ткань  
жировая ткань белая  
» » бурая  
слизистая соединительная ткань  
плотная неоформленная фиброзная соединительная ткань  
плотная оформленная фиброзная соединительная ткань  
плотная оформленная эластическая соединительная ткань

*Скелетные ткани:*

хрящевая ткань гиалиновая  
» » эластическая  
» » волокнистая

костная ткань грубоволокнистая  
» » тонковолокнистая, или пластинчатая  
дентин  
цемент

### Система мышечных тканей

гладкая мышечная ткань  
скелетная мышечная ткань  
сердечная мышечная ткань  
миоэпителиальная ткань

### Система нервных и нейроглиальных тканей

#### *Нервные ткани:*

нервная ткань различных органов нервной системы  
нейросекреторная ткань

#### *Нейроглиальные ткани:*

астроциты  
олигодендроциты

В приведенной классификации эпителии подразделяются на типы и разновидности главным образом на основе гистогенетического принципа, впервые успешно примененного для целей систематики Н. Г. Хлопиным (1946). В классификации эпителиев Н. Г. Хлопина акцент делается на источник развития тканей, что нашло отражение и в названиях типов эпителиев. В данной классификации название типов и разновидностей эпителиев дается с учетом дефинитивного состояния тканей и их органоспецифической детерминированности. Сосудистый эндотелий не отнесен к эпителиям. Его место среди тканей мезенхимного происхождения в системе тканей внутренней среды. Вопрос о сосудистом эндотелии продолжает, однако, оставаться дискуссионным. Среди эпителиев кожного типа напрашивается выделение двух подтипов — производных кожной эктодермы и прехордальной пластинки. По мнению И. Н. Борисова (1981), спорно происхождение от эпидермиса многослойных и многорядных эпителиев мочеполовой системы, переднего отдела пищеварительного тракта и воздухоносных путей. А. Н. Бажанов (1978) полагает, что имеются данные в пользу признания энтодермальной природы материала прехордальной пластинки. Эти представления нуждаются в дополнительных доказательствах.

Необходимо далее сделать некоторые пояснения в отношении соединительных тканей и трактовки мезенхимы. Под термином «мезенхима» одни авторы понимают рыхлый эмбриональный зачаток, возникающий путем миграции клеток из состава зародышевых листков мезодермы и эктодермы. Другие авторы термин «мезенхима» употребляют в более широком смысле и вкладывают в него понятие о соединительных тканях, допуская наличие мезенхимы в составе взрослых организ-

мов. Мезенхима как эмбриональный зачаток включает разнокачественный материал, в связи с чем Н. Г. Хлопин (1946), А. Г. Кнорре (1971) и др. подразделяли ее на энтомезенхиму и эктомезенхиму (или нейромезенхиму). Энтомезенхима образуется путем разрыхления дерматома, склеротома и спланхнотома с последующей миграцией их клеток.

В ходе гистогенеза из этого материала образуются различные кроветворные, соединительные и скелетные ткани. Мезенхима, выселяющаяся из спланхнотомов, дает кроветворные ткани, рыхлую соединительную ткань, гладкую мышечную ткань. Мезенхима, образующаяся из дерматомов, служит источником развития соединительнотканной основы кожи. Скелетогенная мезенхима, развивающаяся из склеротомов, образует хрящевые и костные ткани. К мезенхиме примешиваются также клетки ангиобласта — зачатка сосудистого эндотелия.

Эктомезенхима (или нейромезенхима) служит исходным материалом для развития «хроматофорной ткани» [Хлопин Н. Г., 1946]. Эктомезенхимное происхождение имеют производные нервного гребня — элементы APUD-системы<sup>1</sup>. Для тканей энтомезенхимной природы существуют различные классификации. По одной из них, данной в учебнике А. А. Заварзина и С. И. Щелкунова (1954), ткани внутренней среды на основании их функции подразделяются на 3 группы: ткани трофической и защитной функций, ткани опорной функции и ткани функции сокращения (гладкая мышечная ткань). По В. Г. Елисееву и соавт. (1972), в качестве производных мезенхимы рассматриваются кровь, собственно соединительная ткань, соединительные ткани со специальными свойствами, хрящевая и костная ткани.

В. В. Серов и А. Б. Шехтер пишут: «В систему соединительной ткани объединяются весьма различные по строению и назначению ткани. Обычно выделяется рыхлая неоформленная и плотная оформленная соединительная ткань. К первому типу относятся подкожная клетчатка, межорганные прослойки, межмышечные фасциальные прослойки, строма паренхиматозных органов. Ко второму типу относятся дермальный слой кожи, сухожилия, связки, плотные фасции и апоневрозы, наружные капсулы внутренних органов, костная ткань, хрящевая ткань всех видов (суставные хрящи, межпозвонковые диски, реберные хрящи, мениски, хрящи гортани, носа, ушной раковины, слухового аппарата), фиброзные капсулы суставов, клапаны сердца, кровеносные сосуды. К специальным видам соединительной ткани относят также синовиальные и серозные оболочки, подслизистый слой стенки полых органов, дентин, пульпу и эмаль зуба, роговицу, склеру и стекловидное тело глаза,

<sup>1</sup> Вопрос о классификации этой паракринной системы клеток заслуживает специального обсуждения и здесь не рассматривается.



базальные мембраны сосудов и эпителия, систему нейроглии головного мозга. В условиях патологии образуются и другие виды соединительной ткани: грануляционная и рубцовая ткань, костная мозоль, фиброзная ткань при склерозе и циррозе органов, отложения гиалина, амилоида»<sup>1</sup>.

Приведенная цитата из книги, написанной патологоанатомом, свидетельствует о крайне недостаточной разработке гистологической классификации тканей мезенхимной природы. Она демонстрирует отсутствие четкого представления авторов о генезе некоторых разновидностей рассматриваемых тканей (эмаль зуба в действительности эктодермальной природы, нейроглия головного мозга — нейральной и т. д.). Нет также четкости в разграничении понятий «ткань», «часть ткани», «орган», «часть органа», если авторы пишут: «Каждая из тканей (хрящ, кость, сосуды, клапаны, кожа и др.) имеет свои особенности...»<sup>2</sup>. «Достаточно сравнить, например, ткани сустава: кость, хрящ, фиброзная капсула, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость»<sup>3</sup>. «Большое число работ посвящено выделению из сыворотки крови, тромбоцитов, макрофагов, культуральной среды фибробластов, гипофиза и различных других тканей факторов роста фибробластов...»<sup>4</sup> и т. д.

Сказанное свидетельствует об актуальности дальнейшей разработки классификации тканей мезенхимной природы. Термин «ткани внутренней среды» нельзя считать вполне удачным, так как внутреннюю среду организма образуют не только кровь, соединительные и скелетные ткани, но и различные эпителии в составе внутренних органов, мышечные ткани, а также ткани нервной системы. Вместо термина «ткани внутренней среды» целесообразно употребление хотя и более громоздкого, но в то же время значительно более точного и конкретного обозначения «система крови, соединительных и скелетных тканей».

В систему мышечных тканей в предлагаемом варианте классификации включены как разновидности гладкая, скелетная и сердечная мышечные ткани, а также мионейральная ткань. Иногда к мышечным тканям относят еще миоэпителиальную ткань. Однако мне представляется совершенно необоснованным и нелогичным выделение в качестве самостоятельной разновидности мышечных тканей миоэпителиальной ткани. Миоэпителиоциты представляют собой один из клеточных дифферонов в составе соответствующих эпителиев, но никак не самостоятельную ткань.

---

<sup>1</sup> Серов В. В. и Шехтер А. Б. Соединительная ткань. М. «Медицина», 1981, с. 5.

<sup>2</sup> Там же, с. 289.

<sup>3</sup> Там же, с. 286.

<sup>4</sup> Там же, с. 36.

Целесообразно сделать некоторые замечания о классификации тканей нервной системы. До сих пор гистогенетический подход недостаточно широко применяется, о чем можно судить, например, по работе O. Stochdorph (1978), который выделяет 4 системы нейронов: центральную (цереброспинальную) нейронную систему; систему чувствительных нейронов; вегетативную нейронную систему, иннервирующую гладкомышечные и железистые клетки; обонятельную нейронную систему. Обоснованием для такого деления, по его мнению, служит то, что центральная нейронная система — это центральное звено, чувствительная и обонятельная нейронные системы — это «входные» системы, а вегетативная нейронная система — это «выходная» система. В этой классификации в основу положены принципы кибернетики. Не ясно, однако, почему обонятельная нейронная система особо выделена из системы чувствительных нейронов. Совершенно не учтены данные гистогенеза нервной системы. А между тем ранняя детерминация материала нейрального эмбрионального зачатка не вызывает сомнений. При этом имеет место дивергентная дифференцировка материала, служащего источником эмбрионального развития нервных и нейроглиальных тканей.

В отношении степени детерминированности тканей разных отделов нервной системы окончательно вопрос не решен. Нуждается в дальнейшей разработке вопрос о детерминации нервного гребня, не доказаны возможности и пути миграции его клеточного материала. Этот вопрос становится сейчас особенно актуальным в связи с повышенным интересом к клеткам APUD-системы.

Дискуссионный вопрос о соотношении пролиферативной активности и специфической дифференцировки нервных клеток благодаря гисторадиоавтографическим и электронно-микроскопическим исследованиям можно считать решенным. Митозом делятся лишь камбиальные клетки до стадии нейробластов. Последующая дифференцировка нейронов полностью блокирует процессы пролиферации. Клетки нейроглиальных тканей сохраняют способность делиться митозом на протяжении всего онтогенеза.

Для нервных тканей характерно своеобразное и более тесное, чем в любых других тканях, взаимодействие процессов клеточной дифференциации и интеграции. Главным признаком дифференцировки нейронов является все более тесная межклеточная интеграция и специализация нейронов в соответствии с их местом в составе рефлекторных дуг. Развитие тканевых элементов разных отделов нервной системы отличается специфическими особенностями взаимодействия закономерностей гистогенеза, органогенеза и системогенеза.

Фактические данные по гистогенезу нервных тканей, а также анализ имеющейся информации позволяют высказать

следующие соображения по поводу классификации тканей нервной системы.

Необходимо четко различать понятия «нервная ткань» и «нервная система». Эти понятия отражают разные уровни организации (тканевый и системоорганный), хотя провести между ними границу нелегко, так как признаки органичного строения доминируют, и нервная ткань в каждом отделе нервной системы неповторима по своим морфофункциональным признакам. Нервная ткань коры большого мозга, нейросекреторная ткань гипоталамуса, нервная ткань стволовых образований головного мозга, нервная ткань спинного мозга, нервная ткань вегетативных ганглиев — все это различные разновидности тканей нервной системы со специфическими и стойко закрепленными признаками. Особую группу в нервной системе образуют нейроглиальные ткани, включающие также значительное число разновидностей (эпендима, астроглия, олигодендроглия, периневральный эпителий, глиальные ткани органов чувств и др.).

Н. Г. Хлопин (1946) писал, что в морфологическом и функциональном отношении так называемая нервная ткань, по крайней мере достаточно высокоорганизованных животных (например, членистоногих и позвоночных), строго говоря, не представляет собой единой ткани, а является сложной системой, в состав которой входят не только нервные элементы, но и особая синцитиальная, опорная и трофическая ткань нейроглии. Хотя обе эти составные части нервной системы и возникают из одного и того же эмбрионального зачатка, они в дальнейшем оказываются различно детерминированными и неспособными к взаимопревращениям.

К. И. Пыльдвере (1983) предложил следующую гистогенетическую классификацию нервных тканей:

#### Тип. Нервные ткани

Подтип I. Медуллоэпителиальные (нейраксиальные) ткани.

Род I. Нейробластические ткани.

Вид. 1. («Конвенциональные») нейроны.

Вид. 2. Секреторные нейроны.

Род II. Эпендимо-глиальные ткани.

Вид. 1. Эпендимальная ткань:

хориоидальный эпителий,  
эпендима,  
танициты,  
питуциты,  
мюллеровские клетки,  
сенсорные клетки сетчатки,  
пигментный эпителий глаза,  
мионейральная ткань.

Вид. 2. Глиальная ткань:

астроглия,  
олигодендроглия.

Род III. Ольфакторный эпителий.

Род IV. Плакодные нейроэпителии.

Подтип II. Лофо-нейроэпителиальные ткани.

Род I. Нейробластические ткани.

Вид 1. Нейроны.

Вид 2. Хромаффинные клетки.

Род II. Эктомезенхимальные нервные ткани.

Вид 1. Хитонейральная ткань:

менинготелий,

нейротелий (периневрий),

эндоневрий,

леммоциты,

третичночувствующие клетки,

глобусные клетки,

стромальные клетки средней (сосудистой) оболочки глазного яблока.

Вид 2. Пигментные клетки.

Соответственно двум зачаткам автор этой классификации различает 2 подтипа: медуллоэпителиальный (нейраксиальный) и лофо-эпителиальный. Ткани медуллоэпителиального подтипа образуют нейракс. Клетки тканей, относящихся к первому роду — нейробластических, развиваются через стадию нейробласта.

Второй род тканей — эпендимо-глиальные — возникают из нервной трубки, входят в состав ЦНС и ее производных, не имеют нейронной дифференцировки и выполняют пограничную, опорную, трофическую, секреторную или рецепторную функции.

Ольфакторные первичночувствующие клетки имеют нейробластическое происхождение, но отличаются от обычных нейронов. Поэтому они представлены в составе особого рода ткани — ольфакторного эпителия. В четвертый род включены плакодные нейроэпителии — клетки слухового, гравитационного, а может быть и вкусового рецепторов.

Ткани лофо-нейроэпителиального подтипа являются производными нервных гребней. Нейробластическую стадию проходят нейроны чувствительных и автономных ганглиев (вид 1) и феохромоциты (вид 2 нейробластического рода).

Второй род лофо-нейроэпителиальных тканей составляют эктомезенхимальные ткани, которые развиваются из нервных гребней и расположены в составе периферической нервной системы или рецепторов. Они характеризуются эпендимо-глиальными свойствами и одновременно проявляют черты эктомезенхимальных элементов.

Первый вид рода эктомезенхимальных нервных тканей — хитонейральная ткань. Все клеточные разновидности этого вида ткани характеризуются покровной функцией и сходным поведением в тканевых культурах. К ним относятся менингоэпителий, нейротелий, леммоциты, клетки эндоневрия, а также третичночувствующие клетки. По-видимому, к этому виду следует отнести также некоторые стромальные элементы сосудистой оболочки глазного яблока. Предположительно сюда отнесены и глобусные клетки.

Пигментный эпителий глаза отнесен к медуллоэпителиальным тканям. Остальные пигментные клетки, судя по всему,

имеют лофо-нейроэпителиальную природу, хотя, вероятно, не составляют однородной группы.

Вопрос о месте микроглии в естественной системе продолжает оставаться открытым. Эта чрезвычайно детализированная классификация нервных тканей (и клеточных дифферонов) отражает глубину современных нейробиологических исследований. Она заслуживает внимания, но и критического анализа. Основным недостатком ее состоит в нечетком разграничении понятий «ткань» и «клеточный дифферон».

Таким образом, до сих пор не преодолен субъективизм в оценке естественности или искусственности каждой из двух основных (морфофизиологической и генетической) систем тканей. В последние годы разрабатываются слишком детализированные классификации тканей на основе эмбриогенетических подходов, но без соотнесения их с морфофизиологическими классификациями. Морфофизиологическая классификация тканей на 4 общеизвестные системы должна быть дополнена выделением тканевых разновидностей с учетом степени их детерминированности, что усилит гистогенетическую сторону классификации. Самостоятельное и так сказать дивергентное развитие морфофизиологической и гистогенетической классификации нельзя признать достаточно конструктивным. Ссылки на принцип дополнительности не приближают к созданию единой классификации тканей, основанной на творческом синтезе данных о строении, функции и развитии.

Предлагаемые варианты классификаций тканей, несмотря на их детализацию и значительное число тканевых разновидностей, не являются, однако, полными и всеобъемлющими, поскольку включают лишь дефинитивные ткани. Полная классификация тканей должна отражать еще и ткани провизорных органов.

# Часть III. РЕГЕНЕРАЦИЯ

## Глава 10

### ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ РЕАКТИВНОСТИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

#### РЕАКТИВНОСТЬ ТКАНЕЙ

Понятие «реактивность» определяется обычно как способность организма отвечать той или иной реакцией на раздражения, действующие на него из внешней среды. По мнению С. М. Павленко (1965), реактивность есть свойство организма, являющееся одной из форм усложненной в эволюции раздражимости и определяющее тонкую дифференцировку, а также качественную и количественную особенности реагирования организма на соответствующие раздражители. В. В. Куприянов (1965) писал, что реактивностью в живой природе называют способность организма, органа, ткани, клетки отвечать на действие какого-либо раздражителя определенным эффектом. Многие авторы вполне обоснованно наделяют свойством реактивности не только организм в целом, но и отдельные органы, ткани, клетки и молекулярные структуры организма. Реактивность на каждом структурном уровне организации живых систем специфична.

Как полагает В. П. Петленко (1971), реактивность является всеобщим свойством отражения живых систем, их способностью приспособиваться к изменяющимся воздействиям. Она представляет собой исторически сложившиеся связи живых систем с условиями их материальной жизни. Реактивность является особой формой биологического отражения различной для каждого уровня организации живой системы. Реактивные изменения являются процессами приспособительного характера, противодействующими неблагоприятным воздействиям среды. Реактивность является тем основным элементом, без которого невозможна эволюция органического мира, хотя, в свою очередь, и сама является результатом этой эволюции.

В. П. Петленко (1971) сформулировал закон реактивной детерминации живых систем, который отражает генетически детерминированную норму реакций, определяющую меру компенсаторно-приспособительных возможностей организма и его потенциальную способность активно реагировать (системой ответных реакций) на воздействия среды. Этот закон, надо

полагать, специфически проявляется на субиндивидуальных уровнях организации, в том числе и на тканевом уровне.

Реактивность тканей — это часть широкой проблемы реактивности организма как целого при действии факторов внешней среды. Проблема эта имеет большое общемедицинское и общebiологическое значение. При ее рассмотрении необходимо учитывать особенности, специфику реактивных проявлений, свойственных структурам различного уровня организации (субклеточного, клеточного, тканевого, органного, организменного).

Основой реактивности живых структур являются обмен веществ, биохимическое самообновление, ассимиляция и диссимиляция веществ в клетках и тканях. Клетка является той исходной единицей, основной живой системой, изучение которой позволяет глубже понять реактивность тканей. Это, казалось бы, общеизвестное положение следует особо подчеркнуть, так как в литературе появляются порой суждения о том, что клетка перестает быть элементарной специфической структурой ткани и что таковыми следует считать различные внутриклеточные образования. Блестящие достижения электронной микроскопии в изучении внутриклеточных структур, позволяющие глубже понять механизмы деятельности клеток, однако никак не умаляют значения клеточного и тканевого уровня организации живых структур. Клетки, находясь в составе тканей, функционируют не только под воздействием закономерностей клеточного уровня организации, но и под действием закономерностей, свойственных тканевому уровню.

Реактивные свойства тканевых клеток определяются в значительной мере закономерностями гистогенеза. Детерминация тканей определяет не только нормальный гистогенез, но и характер реактивных изменений клеток при действии повреждающих факторов на всех этапах как эмбрионального, так и постнатального развития ткани.

Реактивные изменения клеток при действии различных факторов многообразны. Возможны различные аспекты их изучения (биохимический, физиологический, морфологический и т. д.). В процессе реактивного ответа клеток в той или иной мере изменяются все клеточные органеллы и включения, свойства клеточной поверхности, интенсивность метаболизма клеток, деятельность их белоксинтезирующего аппарата и т. д. Новейшие методы исследований (электронная микроскопия, цитохимия, автордиография, цитоспектрофотометрия, цитометрия и др.) позволяют получить значительную по объему информацию об изменениях клеток и тканей. Многочисленные данные о реактивности клеток получены электрофизиологическими методами, так как процессы возбуждения и торможения, проведение потенциалов действия и т. д. являются неизменными признаками реактивности клеток. Вместе с тем не потеряли своего значения методы морфологического изучения реактивно-

сти клеток и тканей, методы цито- и гистологического анализа этих процессов.

С гистогенетических позиций под реактивностью тканей следует понимать изменения основных закономерных процессов гистогенеза (пролиферации, дифференцировки и интеграции клеток), происходящие под действием внешних для ткани факторов. При самых разнообразных воздействиях (травмы, ожоги, стрессовые ситуации и т. п.) ткани реагируют прежде всего понижением или повышением пролиферативной активности клеток. Угнетение митотической активности, или, наоборот, ее «вспышки» — непеременимые показатели реактивности тканей, наблюдаемые при действии ингибиторов или стимуляторов клеточного деления. В некоторых тканях признаком реактивного изменения пролиферации клеток является эндомитоз, приводящий к полиплоидизации. Велика роль гормонов и клеточных метаболитов — кейлонов и антикейлонов — в регуляции пролиферативной активности клеток. В последнее время изучаются особенности клеточного деления в связи с биологическими ритмами и их нарушениями. У животных, ведущих дневной образ жизни, повышение митотической активности отмечается обычно в ночное время. Впрочем, каждая ткань характеризуется некоторыми особенностями биоритмики пролиферативной активности клеток, и потому этот вопрос следует рассматривать конкретно, с учетом видовой и тканевой специфики клеток.

Реактивность тканей, кроме изменения степени пролиферации клеток, проявляется также в изменениях темпов и характера дифференцировки клеток. При действии ряда факторов (например, введение гормона тироксина) отмечается ускорение темпов клеточной дифференцировки. Механические воздействия на эпидермис вызывают явления гиперкератоза. При действии ультрафиолетовых лучей изменяется количественное соотношение меланоцитов и обычных эпителиоцитов в эпидермисе. Изменяется соотношение клеточных дифферонов в кишечном эпителии, в эпителии дыхательных путей и в других тканях при длительных воздействиях на них повреждающих факторов.

Наряду с повышением уровня дифференцировки клеток, реактивность тканей может характеризоваться и явлениями дедифференцировки клеток. Дедифференцированные клетки приобретают способность к пролиферации. В них активизируется синтез ДНК, РНК и общих неспецифических белков. Дедифференцировка как реактивно-приспособительное изменение клеток сопровождается увеличением относительных объемов ядер и ядрышек, увеличением числа свободных рибосом, исчезновением специальных органелл и включений в цитоплазме, редукцией мембран пластинчатого комплекса, уменьшением числа митохондрий и другими признаками. Под дедифференцировкой следует понимать структурно-адаптационную реакцию клетки, а не обратное ее развитие.



При изменении функциональной нагрузки на ткани реактивно-приспособительные изменения клеток проявляются в метаболических сдвигах — трофических нарушениях типа гипертрофий, дистрофий, атрофий, гипо- или гиперсекреции и т. д. При гипертрофии клеток наблюдается гиперплазия внутриклеточных структур (митохондрий, эндоплазматической сети, специальных органелл) как морфологический эквивалент повышенной функциональной активности.

Реактивность тканей, кроме изменений пролиферации и дифференцировки клеток, характеризуется также изменениями межклеточных взаимодействий, или изменениями процессов межклеточной интеграции. При действии повреждающих факторов в тканях может возникнуть состояние дезинтеграции клеток (например, нарушение межнейронных связей при интоксикациях, дисконплексація эпителиев при нарушении контактов между эпителиоцитами и т. д.).

Реактивные изменения тканей во многом зависят от силы раздражителя — повреждающего фактора. Существенное значение в реактивности тканей имеет наследственная природа клеток самой ткани, так как каждая ткань отличается генетически детерминированным диапазоном пластичности и изменчивости клеток. Диапазон изменчивости, или норма адаптационной реакции, обеспечивает функционирование ткани.

И. И. Шмальгаузен (1968 б) отмечал, что специфика реакций организма и его частей при определенных условиях внешней среды определяется наследственными свойствами организма, его генотипом. Любой генотип характеризуется определенной нормой реакций, но он определяет норму реакции лишь как возможность ее проявления, а фенотип — это уже реализованная средой возможность. Норма реакций — это потенциальная реактивность живой системы, которая превращается в действительность (реагирование) при ее взаимодействии с различными факторами внешней среды [Петленко В. П., 1971].

Реактивность скелетной мышечной ткани, ее механизмы и способы регуляции были предметом исследований, проведенных мной и моими сотрудниками [Клишов А. А., 1971, 1977; Кулагин Л. М., 1975; Четвергов В. Ф., 1975; Мишин В. Г., 1976; Данилов Р. К., 1982а; Кочутина Л. Н., 1982]. Л. М. Кулагин (1975) выявил особенности реактивности мионов разных типов в скелетных мышцах при длительном введении аналогов половых гормонов — тестостерона пропионата и синэстрола.

В. Г. Мишиным (1976) изучены реактивные изменения эмбриональной скелетной мышечной ткани после введения петаболила, преднизолона, трийодтиронина и мерказолила. Реактивные структурно-метаболические процессы в скелетной мышечной ткани при введении актиномицина D зародышам кур описаны Р. К. Даниловым (1982а).

Представляют интерес данные о реактивных изменениях скелетно-мышечной ткани при различных условиях ее растяжения. В опытах В. Ф. Четвергова (1975) установлено, что при постепенном растяжении реактивные процессы выражены в меньшей степени и в незначительной части мышечных волокон, тогда как одномоментное сильное растяжение мышцы вызывает глубокие реактивные изменения многих мышечных волокон преимущественно I типа. После тенотомии отмечаются реактивные изменения, сопровождающиеся уменьшением диаметра мышечных волокон и снижением активности сукцинатдегидрогеназы. При этом имеет место относительное увеличение мионов I типа и уменьшение мионов II и промежуточных типов. На протяжении 1—1½ мес после тенотомии реактивные изменения постепенно ослабевают, а мышечные волокна и их мионевральные синапсы приобретают нормальное строение и активность холинэстеразы.

Сходные реактивные изменения скелетных мышц у собак при удлинении голени по методу Г. А. Илизарова изучены Л. Н. Кочутиной (1982).

В этих исследованиях установлено, что после воздействия повреждающих факторов реактивные изменения ткани могут выходить за пределы диапазона изменчивости, характерного для нормального ее функционирования. Однако реактивные изменения клеток, обычно резко выраженные вначале, постепенно сглаживаются, и их структурно-функциональные свойства приближаются к норме, обеспечивая адаптацию ткани к функционированию в новых условиях. В процессе филогенеза и онтогенеза выработались сложные механизмы регуляции реактивных и приспособительных изменений тканей, включая нейрогуморальные, иммунологические, кейлонные и др.

Конкретные формы проявления реактивности клеток и механизмы регуляции этих процессов специфичны для каждой разновидности тканей. Наряду с общими закономерностями, реактивность тканей характеризуется специфическими особенностями структурно-функциональных изменений клеток при действии различных как обычных, так и экстремальных факторов.

Анализ реактивных и приспособительных изменений тканей, проведенный с гистогенетических позиций, позволяет рассматривать физиологическую регенерацию как динамическую смену клеточного состава ткани при сохранении равновесного соотношения между количеством гибнущих клеток (в результате их рабочего снашивания) и количеством вновь возникающих клеток путем их репродукции. Гистогенетические механизмы лежат в основе реактивности и адаптации тканей не только при физиологической, но и репаративной регенерации.

А. Г. Бабаева и Е. А. Шубникова (1979) различают 4 основных вида компенсаторно-приспособительного или адаптивного роста органа: 1) восстановительный рост органа в ответ на повреждение или удаление его части (регенерация, регенера-

ционная гипертрофия); 2) восстановительный рост органа в ответ на удаление или повреждение парного органа (компенсаторная гипертрофия); 3) приспособительный рост органа в ответ на повреждение другого органа, входящего в ту же функциональную систему, но имеющего иное строение; 4) приспособительный рост органа в ответ на нарушения общих регулирующих систем организма, которые вызваны различными экзо- и эндогенными влияниями. Реактивность тканей отчетливо проявляется в процессах регенерации, которые с гистогенетических позиций анализируются в следующих главах.

## РЕГЕНЕРАЦИЯ.

### ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ УЧЕНИЯ О ВТОРИЧНОМ РАЗВИТИИ

Регенерация — одна из актуальных медико-биологических проблем. Область исследований, связанная с изучением регенерации, как раньше, так и теперь является ареной острых дискуссий. Некоторые итоги дискуссии по проблеме регенерации, развернувшейся на страницах журнала «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», были подведены в одной из моих статей, где и указана основная литература [Клишов А. А., 1981а].

Содержание дискуссии составляют следующие вопросы: сущность регенерации; регенерационная способность органов и тканей в фило- и онтогенезе; закономерности, способы и механизмы регенерации; регенерация и гипертрофия; клеточная и внутриклеточная регенерация; дедифференцировка и камбиальность; соотношение между физиологической и репаративной регенерацией; направления в изучении проблемы регенерации и др. Дискуссия показала наличие большого разнообразия направлений и аспектов изучения проблемы регенерации органов и тканей. Судя по статье Л. В. Полежаева (1980) «О дискуссии в учении о регенерации», расхождения во взглядах исследователей по ряду принципиальных вопросов проблемы продолжают оставаться. Само понятие «регенерация» разные авторы трактуют противоречиво. Обычно к явлениям регенерации относят восстановление утраченного органа, заживление тканей после повреждения, перестройку в остатке органа по типу компенсации, а также другие перестройки (например, соматический эмбриогенез). Наиболее распространенные определения термина «регенерация» следующие.

Регенерация — процесс повторного развития, вызванный повреждением, наносимым организму, приводящий к образованию заново недостающей части организма [Лиознер Л. Д., 1970].

Регенерация — есть явление восстановления утраченной части организма — органа, ткани или клетки. При регенерации всегда восстанавливается форма, структура, но не всегда функция органа [Полежаев Л. В., 1968 а].

Регенерация — это процесс обновления структурных элементов организма и восстановления их количества после повреждения, направленный на сохранение необходимого уровня функциональной активности [Саркисов Д. С., 1970].

По А. В. Балахонову (1978), регенерация — это один из способов поддержания гомеостаза организма, так как при изучении соотношений процессов регенерации и иммунитета прослеживается определенная связь: оперированный орган — нарушение гуморального гомеостаза — изменения в лимфоидной ткани — влияние со стороны иммунокомпетентных клеток на ход регенерации.

Н. Н. Мотлох (1981) понимает под регенерацией восстановление и обновление структурных элементов организма, направленные на компенсацию дефицита их функции после действия разнообразных повреждающих агентов физической и химической природы, как экзогенных, так и эндогенных.

По мнению Б. П. Солопаева (1980), имевшие место в последнее время дискуссии по определению понятия «регенерация» имели в значительной мере терминологический аспект. Однако это не совсем так, поскольку и сущность регенерации при этом трактовалась также по-разному. Регенерацию разные исследователи понимали как восстановление организма, возникновение нового взамен утраченного, восстановление утраченного, воссоздание себе подобного и т. д.

Впервые М. А. Воронцова (1949) определила регенерацию как процесс вторичного развития органов, вызванный повреждением того или иного рода.

Л. Д. Лиознер писал, что термин «регенерация» хорошо отражает существо процесса повторного развития и основное отличие регенерации от эмбрионального развития сводится к повторности протекания процессов. Он употреблял термин «повторность» наряду с другим термином «вторичность»: «Вторичность, или повторность, процессов развития является первым четким признаком, позволяющим отдифференцировать регенерацию от других родственных процессов»<sup>1</sup>. Л. Д. Лиознер подчеркивал при этом, что «повторность развития вовсе не означает его идентичности первичному развитию. Оно повторное не в том смысле, что буквально повторяет то, что было, а в том, что имеется общее сходство между обоими сравниваемыми процессами. Лучше, может быть, в этом отношении звучит термин «вторичное развитие», но у него имеется тот недостаток, что вторичность можно понимать как несущественность, второстепенность. Оба термина можно в общем употреблять для характеристики регенерации»<sup>2</sup>. Как отмечал Л. Д. Лиознер (1981 а), вторичным развитием регенерация является не потому, что она просто

<sup>1</sup> Лиознер Л. Д. Основные проблемы учения о регенерации. М., «Наука», 1975, с. 8.

<sup>2</sup> Там же, с. 7.

повторяет первичное развитие, т. е. эмбриогенез, постнатальное развитие или развитие, свойственное бесполому размножению, а в силу того, что в результате повреждения ткани животных, вновь вступают на путь развития, вновь проделывают его. Поскольку это развитие протекает в условиях, отличающихся от ранее существовавших во время первичного развития, например свойственных эмбриогенезу, то оно может значительно отличаться от него. Все же в основном регенерация, как показывает сам термин, повторное образование того, что раньше уже было, но подверглось разрушению. Для того чтобы клетки приступили к развитию, они должны испытать повреждение, утратить свое устойчивое состояние (или относительно устойчивое), превратиться из сравнительно стабильных в способные к значительным изменениям. Если нарушение устойчивого состояния клетки связано с разрушением ее основных структур, приводящих к утрате клеткой ее типичных признаков, к известному упрощению строения, можно утверждать, что регенерации предшествовала дедифференцировка. Дедифференцировка клеток может быть столь отчетливо выражена, что их уже нельзя будет считать теми же самыми клетками.

Л. Д. Лиознер (1977) на поставленный им же вопрос, с какого момента онтогенеза оказывается возможной регенерация, отвечал, что возможность регенерации совпадает с возможностью вторичного развития. Последнее же возможно с самого начала онтогенеза. При этом имеется в виду регенерация не дефинитивного органа, которого еще нет и он только еще развивается, а определенная стадия его развития, т. е. повторно возникает то состояние, которое существовало в момент повреждения. С такой оговоркой, по мнению Л. Д. Лиознера (1977), возможно изучение регенерации в любой момент онтогенеза.

А. Н. Студитский (1977) отмечал, что скелетные мышцы взрослого организма за счет сателлитного аппарата как бы развиваются второй раз, путем анаморфоза. С его точки зрения, репаративная, или посттравматическая, регенерация относится к разряду процессов вторичного развития органов — анаморфозов. Физиологическая регенерация представляет собой также процесс повторного развития, анаморфоз, протекающий почти неуловимо для исследования [Студитский А. Н., 1977].

Наряду с трактовкой регенерации как вторичного развития, или вторичного формообразования, в литературе имеются и иные высказывания. Так, Д. С. Саркисов (1977) писал, что вообще проведение аналогии между регенерацией и процессом развития, особенно эмбрионального, является малообоснованным. Иными словами, регенерация это не повторное развитие, так как она возникает на основе уже развившихся и прочно установившихся внутриклеточных, тканевых и органных соотношений и заключается не в организации и формировании этих соотношений, а только в их восстановлении по заданному образцу.

Определив регенерацию как развитие новых тканевых и органных структур взамен утраченных, А. А. Войткевич (1970) отмечал, что нельзя принять термин «повторное развитие», поскольку он исключает явление атипичного восстановления. Кроме того, каждое новое, как бы оно ни приближалось по своим свойствам к старому, не является ему тождественным.

В. Ф. Сидорова подчеркивала: «Необходимо помнить, что восстановление есть явление вторичного развития, носящее только черты сходства с нормальным онтогенезом, а не «повторное» развитие, т. е. нет возврата к тому, что претерпел орган, его ткани на всех стадиях нормального онтогенеза»<sup>1</sup>. Она уточняла, что в случае восстановления органа не повторяется то, что уже пройдено им в процессе развития. При регенерации используются лишь те пути, которые характерны для процессов роста, дифференцировки, формообразования в органе в тот момент, когда наносится повреждение. При нормальном и восстановительном росте нет полной идентичности, однако эти процессы используют общие пути для своей реализации.

Л. В. Ахабадзе и В. В. Ахобадзе (1977) предприняли попытку анализа восстановительных процессов с помощью системных показателей целостности, упорядоченности, организованности и устойчивости. Авторы показали, что реализация программы восстановления исходной целостности и воссоздания себе подобного — регенерация — может происходить на любом структурном уровне биосистем. Целостность процесса развития обусловлена взаимосвязью пролиферации, дифференциации, роста, морфогенеза и других явлений. Единым критерием регенерации на всех структурных уровнях является воссоздание исходной целостности. Авторы заключают, что основным принципом регенерации в отличие от других форм регуляции следует считать воссоздание себе подобного на любом иерархическом уровне. Именно в этом аспекте они склонны рассматривать тезис о регенерации как о процессе повторного развития, считая, что это всегда должно быть вторичное развитие подобного.

Таким образом, до сих пор нет единства в понимании терминов «вторичное» и «повторное» развитие в приложении их к регенерации. Сопоставление взглядов разных авторов показывает, что нет единства и в понимании сущности самого процесса регенерации. В связи с этим представляет интерес монография Л. Д. Лиознера (1982), в которой проблема регенерации нашла обстоятельное освещение. Высказанные в рецензии Л. В. Полежаева (1983) на эту книгу критические замечания свидетельствуют о наличии многих дискуссионных вопросов в учении о регенерации, для решения которых требуются новые факты и новые теоретические подходы. Целесообразно поэтому на основе

<sup>1</sup> Сидорова В. Ф. Возраст и восстановительная способность органов у млекопитающих. М., «Медицина», 1976, с. 184.

анализа книги Л. Д. Лиознера еще раз обсудить, является ли регенерация вторичным развитием.

В монографии Л. Д. Лиознера поставлена задача аргументировать положение, что регенерация — это вторичное развитие. Во введении правильно подчеркнут взгляд, разделяемый большинством исследователей, что регенерация всегда оказывается процессом развития. Однако предметом дискуссии следует считать вывод: «...любая регенерация — это процесс вторичного развития»<sup>1</sup>. Возникает вопрос, почему «вторичного»? Может быть, повторного? А, может быть, многократного? Во избежание этих вопросов следует четко дифференцировать понятия «вторичное» и «первичное» развитие. Л. Д. Лиознер определяет первичное так: «Первичное развитие, которое, правда, обычно так не называют, — это онтогенез, индивидуальное развитие от яйца или группы клеток (при бесполом размножении) до взрослого состояния»<sup>2</sup>. Что же касается регенерации, то он пишет: «Регенерацию обычно определяют как образование заново или восстановление утраченных органов или частей организма. Определение это в общем верно, но оно требует разъяснений»<sup>3</sup>. В этом определении регенерации о тканях не упоминается.

Методологически неправильно понимать дефинитивные ткани как закончившие свое развитие. Между тем Л. Д. Лиознер пишет: «...внешнее воздействие приводит к вовлечению тканей организма, уже закончивших свое развитие, т. е. дефинитивных тканей, в новый процесс развития. В этом отношении оно и называется вторичным. Наиболее типичным случаем вторичного развития является регенерация»<sup>4</sup>. Автор пытается обосновать термин «вторичность развития» следующим образом: «Вторичность регенерации заключается в том, что процесс развития, который однажды уже протекал, начинается снова, т. е. ткани, закончившие свое развитие, вновь в него вовлекаются. Именно в этом заключается вторичность, повторный характер регенерации»<sup>5</sup>.

При изложении вопроса об изменениях регенерации в ходе эмбрионального развития Л. Д. Лиознер явно испытывает большие затруднения в трактовке процессов регенерации как вторичного развития. Он пишет: «Возникает сомнение, может ли происходить вторичное развитие, когда еще не закончено первичное... В принципе вопрос решается, несомненно, положительно»<sup>6</sup>. Однако для этого автору приходится допустить возможность невозможного, а именно — стабильности морфогенеза, допустить, «что повреждение сможет вызвать вторичное развитие.

<sup>1</sup> Лиознер Л. Д. Регенерация и развитие. М., «Наука», 1982, с. 4.

<sup>2</sup> Там же, с. 5.

<sup>3</sup> Там же, с. 4.

<sup>4</sup> Там же, с. 7.

<sup>5</sup> Там же, с. 8.

<sup>6</sup> Там же, с. 77.

т. е. что орган, практически не развивающийся, или, точнее сказать, слабо развивающийся, вновь будет вовлечен в процесс интенсивного развития, на этот раз вторичный, связанный с регенерацией»<sup>1</sup>. Здесь выражена все та же, на мой взгляд ошибочная, идея автора о том, что регенерация как вторичное развитие бывает после прекращения первичного развития. В эмбриогенезе о прекращении развития органов и тканей говорить нелогично. В отношении же взрослых животных автор четко формулирует свою позицию: «Поскольку органы взрослых животных прекращают дальнейшее развитие»<sup>2</sup>, постольку возможна их регенерация после повреждения, относимая Л. Д. Лиознером ко вторичному развитию. О «прекращении развития», о том, что ткани «заканчивают развитие», о «практически не развивающихся органах», о «тканях, испытавших уже развитие», о «дефинитивных, или однажды уже развившихся тканях», о том, что «один раз в своей жизни организм развитие уже осуществил» и т. п. в книге говорится многократно. В этих словах выражена методологическая позиция автора, позволяющая ему различать первичное и вторичное развитие. Однако с такой позицией согласиться нельзя. Она методологически неправильна, ибо допускает существование в живом организме тканей и органов, находящихся вне развития, неразвивающихся или закончивших свое развитие структур. Такого в жизни не бывает. В соответствии с основным принципом материалистической диалектики — принципом всеобщего развития — в живых организмах процессы развития не останавливаются ни на миг. Ткани и органы развиваются в соответствии с закономерностями гисто- и органогенеза на протяжении всего онтогенеза.

### ТКАНЕВЫЙ УРОВЕНЬ КАК ОБЪЕКТ ИЗУЧЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ

Анализ дискуссии по проблеме регенерации показывает, что разногласия ее участников обусловлены в значительной мере недостаточным учетом специфики структур, относящихся к различным уровням организации. Когда говорят о регенерации, то необходимо прежде всего уточнить о регенерации чего идет речь: органа, ткани, клетки или субклеточных структур? Без выяснения специфических особенностей регенерации объектов различного уровня структурной организации обобщенные и неконкретизированные суждения остаются малопродуктивными.

По взглядам Д. С. Саркисова (1977), многообразие уровней регенерации у млекопитающих может быть представлено в следующем виде: молекулярная регенерация (различные уровни обновления молекул); внутриорганойдная регенерация (норма-

<sup>1</sup> Лиознер Л. Д. Регенерация и развитие. М., «Наука», 1982. с. 77.

<sup>2</sup> Там же, с. 77.



лизация строения отдельных органоидов и их гипертрофия); органоидная регенерация (увеличение числа органоидов и гиперплазия ядерного аппарата); клеточная регенерация (деление клеток). Первые 3 уровня регенерации разворачиваются в пределах клеток, и они объединяются по этому признаку под общим названием внутриклеточной регенерации.

В этом перечислении уровней регенерации не хватает, однако, тканевого и органного, имеющих свои специфические закономерности восстановительных процессов. Так, регенерация тканей может происходить за счет внутриклеточных механизмов, путем клеточного деления, а также в результате сочетания в различных соотношениях внутриклеточной и клеточной форм регенерации. При регенерации органов на первый план выступают закономерности регенерации тканей, участвующих в восстановительном процессе, а также их межтканевые взаимодействия.

В. П. Михайлов и Г. С. Катинас (1977) применительно к высшим многоклеточным животным выделяли следующие уровни: организм — система органов — орган — морфофункциональная единица органа — ткань — клетка. Структуры, относящиеся к различным уровням организации, тесно взаимодействуют в составе целостного организма. Любая система, принадлежащая к уровню организации живого, более низкому, чем организм в целом, подчинена этому целому. Поэтому, говоря о ткани как о системе, нельзя не подчеркнуть ее частного характера (не самодовлеющего, а подчиненного целому и соподчиненного с другими тканями и органами, в составе которых они находятся) [Михайлов В. П., Катинас Г. С., 1977].

Промежуточные уровни (и особенно тканевый) организации живого нередко не принимаются во внимание. Отождествление органного и тканевого уровней или полное игнорирование тканевого уровня имеет место в работах Д. С. Саркисова, на что указывали В. П. Михайлов и Г. С. Катинас (1977). К сожалению, эти ошибочные взгляды отражены и в учебной литературе.

Например, в учебнике А. И. Струкова и В. В. Серова «Патологическая анатомия» специфика структур разного уровня организации не подчеркнута, когда отмечается, что «Гликоген нервных клеток, проводящей системы сердца, аорты, эндотелия, эпителиальных покровов, слизистой оболочки матки, соединительной ткани, эмбриональных тканей, хряща, лейкоцитов является необходимым компонентом клеток и не подвергается заметным количественным колебаниям»<sup>1</sup>. В табл. 5 учебника клеточная регенерация как преобладающая форма регенерации отмечается в следующих органах и тканях: кости, эпидермис, слизистая оболочка желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов, рыхлая соединительная ткань, эндотелий,

---

<sup>1</sup> Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия. М., «Медицина», 1979. с. 25.

кроветворная система, лимфоидная ткань, мезотелий. Из этих примеров видно, что авторы не делают четких различий между терминами «клетка», «ткань», «орган», «часть органа», «система органов».

«Регенерация как биологическое явление существует на различных уровнях организации живой материи — органом, клеточном и субклеточном...»<sup>1</sup>, — пишут А. П. Авцын и В. А. Шахламов. Первую половину этого положения следует признать совершенно правильной, но во второй его части почему-то упущен тканевый уровень. Игнорировать ткань как самостоятельный уровень организации живого нельзя при изучении развития, строения и функции многоклеточных организмов, и в частности при изучении процессов регенерации.

Л. В. Полежаев (1963) в рецензии на книгу Л. Д. Лиознера «Восстановление утраченных органов» (1962) правильно критиковал тех авторов, которые полагают, что регенерировать может только орган, а не ткань и что нет регенерации тканевой и органной, а есть только регенерация органов. Между тем Л. Д. Лиознер (1958) считал ошибочным подход тех исследователей к изучению регенерационных процессов, которые основное значение в реакции организма на повреждение приписывали специфическим особенностям тканей, входящих в состав травмированного органа. С этой точки зрения наличие или отсутствие регенерации зависит главным образом от того, какая ткань подвергается повреждению. Большинство органов считались неспособными к регенерации, так как они состоят из тканей, не обладающих восстановительными способностями. Это положение Л. Д. Лиознер квалифицировал как ошибочное и рассматривал как мешающее плодотворной разработке проблемы регенерации. Представление о возможности регенерации тканей у млекопитающих он считал неправильным, так как этот вид регенерации якобы противопоставляется регенерации органов, имеющей место у остальных животных. Занимаясь изучением регенерации на органном уровне, он явно недооценивал значения тканевой регенерации в восстановительных процессах органов.

Л. Д. Лиознер писал, что «...обновление происходит на различных уровнях. Таких уровней известно несколько: органной, клеточной, внутриклеточной, молекулярной»<sup>2</sup>. Станным образом автору оказался неизвестным тканевый уровень.

Позднее Л. Д. Лиознер (1975) несколько изменил свои взгляды, но сделал это половинчато. Из правильного суждения, что регенерация тканей происходит при восстановлении любого

<sup>1</sup> Авцын А. П., Шахламов В. А. Ультраструктурные основы патологии клетки. М., «Медицина», 1979, с. 198.

<sup>2</sup> Лиознер Л. Д. Введение. — В кн.: Клеточное обновление. Л., «Медицина», 1966, с. 9.

органа, поскольку все органы состоят из тканей, он сделал неверный, на мой взгляд, вывод, что нет оснований выделять как особый вид регенерации регенерацию тканей, а все то, что относится к регенерации тканей, он «во избежание недоразумений» предлагал называть «регенерацией составных частей органов». Но ведь составные части органов и есть ткани!

Недооценка тканевого уровня структурной организации живых систем при изучении регенерации вновь явственно выступает в уже упоминавшейся монографии Л. Д. Лиознера (1982). В 1-й главе книги сказано, что характерной особенностью регенерации можно считать то, что вновь образующийся орган, заменяющий собой удаленный, сходен с этим утраченным органом. Здесь понятие регенерации ограничено лишь органическим уровнем, хотя в других местах регенерация понимается шире — как восстановление структуры органов после нанесенных им повреждений. Заживление ран также рассматривается как одна из разновидностей регенерации: «Заживление раны отличается от других регенерационных процессов более слабыми проявлениями развития, поскольку при нем не образуется заново орган или целая часть организма, но все же отнесение его к регенерации вполне оправдано»<sup>1</sup>. Подчеркнуто также, что сходство между эмбриональным и регенерационным развитием не бывает полным, потому что условия регенерации и эмбрионального развития неодинаковы.

Анализ процесса регенерации и сопоставление результатов исследований разных авторов затрудняют имеющиеся до сих пор расхождения в понимании объема и содержания терминов, в частности такого широко применяемого в литературе термина, как «орган». В книге Л. Д. Лиознера сказано: «Большой масштаб регенерации наблюдается при регенерации отдельного органа, тем более что этот орган может быть очень сложным и иметь значительные размеры по отношению ко всему организму, например, голова»<sup>2</sup>. Из этой фразы следует, что голова — это отдельный орган, а не часть тела. Имеются и другие недостатки терминологического порядка. В книге нет четкости в определении иерархии структурных уровней. Так, голова и конечность рассматриваются как целый комплекс органов в одном случае и как отдельные органы — в другом. Правда, в книге пишется, что эти органы, в свою очередь, состоят из комплекса органов более низшего порядка: кожи, мышц, скелета, сухожилий. Далее автор добавляет: «Эти части органа, опять-таки в силу несовершенства научной терминологии, не имеют специального названия. Иногда, впрочем, их называют компонентами органов»<sup>3</sup>. Таким образом, налицо терминологическая пута-

<sup>1</sup> Лиознер Л. Д. Регенерация и развитие. М., «Наука», 1982, с. 11.

<sup>2</sup> Там же. с. 17.

<sup>3</sup> Там же. с. 7.

ница (часть тела, орган, компонент органа), но ничего не сказано о тканях.

Рассматривая вопрос об особенностях подходов к изучению регенерации у биологов и патологов, Л. Д. Лиознер (1982) отмечает, что биологи в основном изучали регенерацию органов после их ампутации у беспозвоночных и низших позвоночных животных. Патологи же изучали восстановительные процессы у млекопитающих животных и человека преимущественно в патологически измененных органах. При этом считалось, что настоящей регенерации, которая характерна для всех остальных животных, у птиц и млекопитающих не обнаруживается, так как им свойственна особая «регенерация тканей», т. е. они лишены способности к регенерации органов.

В наши дни совершенно очевидна необходимость объединения усилий биологов и патологов для разработки общего учения о регенерации. Проблема регенерации не может считаться правильно методологически поставленной до тех пор, пока биологи и впредь будут ограничивать круг своих интересов лишь регенерацией органов. Вопреки мнению Л. Д. Лиознера, регенерация является свойством, характерным для структур разных уровней организации (органов, тканей, клеток, органелл). Изучение специфических особенностей регенерации с учетом закономерностей развития и взаимодействия структур различных иерархических уровней в наши дни приобретает все большую актуальность. Примером плодотворного решения ряда вопросов с этих позиций является учение Д. С. Саркисова о клеточной и внутриклеточной регенерации. Под клеточной регенерацией обычно понимают регенерацию, идущую за счет клеточного деления, т. е. обновления клеток как структурных компонентов тканей. Это соответствует в действительности тканевому уровню структурной организации животных и более соответствует по содержанию понятию «регенерация ткани». Термин «внутриклеточная регенерация» включает процессы обновления поврежденных ультраструктур клетки. В основном имеются в виду органеллы, находящиеся внутри клеток. Но к данному способу регенерации относятся также процессы восстановления, например, отростков клеток, микроворсинок, межклеточных соединений, мембранных рецепторов и др., т. е. необязательно внутриклеточных структур. Все эти изменения ультраструктур как компонентов клетки относятся к клеточному уровню восстановительных процессов. Поэтому для их обозначения более подходящим является понятие «регенерация клетки». Итак, регенерация ткани (или клеточная регенерация по ее цитологическому механизму) и регенерация клетки (или внутриклеточная регенерация, по Д. С. Саркисову) лежат в основе регенерации органов. Это обстоятельство далеко не всегда учитывалось биологами. Лишь позднее Л. Д. Лиознер (1977, 1980), наряду с регенерацией органов, стал различать

внутриорганный регенерацию, т. е. фактически регенерацию тканей и клеток.

Из приведенных данных следует, что ткань как объект изучения регенерации не привлекала должного внимания участников дискуссии — специалистов в области регенерации, но преимущественно гистологов. Лишь этим, вероятно, объясняется тот досадный факт, что при обсуждении проблемы регенерации никто из участников дискуссии даже не упомянул работ А. А. Максимова, А. А. Заварзина, Н. Г. Хлопина, С. И. Щелкунова и многих других гистологов, внесших значительный вклад в изучение регенерации тканей.

Между тем А. А. Заварзину (1945) и представителям его школы принадлежит серия классических сравнительно-гистологических исследований, в которых восстановительная способность тканей рассматривается в качестве одного из важных признаков эволюционной и онтогенетической их гистологической детерминированности. Для разработки проблемы регенерации большое значение имела теория камбиальности тканей А. А. Заварзина. Е. С. Данини (1957) писал, что основные положения теории камбиальности сводятся к следующему: камбием в гистологии называется совокупность малодифференцированных и активно размножающихся делением клеток той или иной ткани; все ткани делятся на две группы — камбиальные и некамбиальные; в тканях камбиальных регенерация (новообразование) происходит за счет размножения малодифференцированных клеток; в некамбиальных тканях во взрослом организме запас последних исчерпан и такая ткань уже неспособна пополнять запасы своих клеток. Камбиальные элементы являются не простыми остатками зародышевой мезенхимы, а только ее малодифференцированными потомками. Согласно С. И. Щелкунову (1958), под камбиальностью А. А. Заварзина понимал способность тканей к непрерывному развитию. Оно проявляется гибелью одних, потерявших жизнеспособность, клеток и размножением и дифференцировкой других, молодых, клеток. Он полагал, что сводить понятие о камбиальности лишь к наличию камбиальных клеток было бы неправильным. Камбиальность представляет собой более широкое понятие и обозначает постоянное непрерывное развитие и дифференцировку ткани как системы.

Н. Г. Хлопин (1946) и его сотрудники внесли существенный вклад в разработку проблемы регенерации тканей, обосновав повреждение или нанесение дефекта ткани как один из методов экспериментальной гистологии для выявления гистобластических потенций и степени детерминированности тканей. Весь фактический материал о гистологической детерминации, полученный школой Н. Г. Хлопина, несомненно, подтверждает одно из правил регенерации, а именно, что в процессе регенерации каждая ткань производит себе подобную. На важную роль де-

терминационных механизмов в восстановительных процессах неоднократно указывал С. И. Щелкунов, которому принадлежит большая серия исследований реактивности, пластичности и регенерации различных тканей.

Ценные фактические данные, анализ которых проведен в свете теоретических достижений эволюционной и экспериментальной гистологии, содержат работы А. А. Войткевича (1965), В. П. Михайлова (1965), А. И. Бухоновой (1969), А. А. Колосовой (1973), Н. Н. Кочетова (1977), Е. Ш. Герловина (1978), Г. С. Стреллина (1978), П. П. Румянцева (1982) и многих других гистологов. Исключительно важное значение для понимания сущности регенерации имеют полученные данные о тканевой детерминации и ведущей роли межтканевых взаимодействий.

Материалы по некоторым направлениям изучения регенерации органов и тканей представлены также в работах А. Г. Бабоевой (1972, 1982), Н. И. Григорьева (1975), П. П. Гусака (1975), Л. Д. Лиознера (1975, 1982), Р. Mattson (1982) и др. Кроме того, в последние 10—15 лет опубликовано много гистологических работ по проблеме регенерации в тематических сборниках [Гистогенез и регенерация тканей, 1970; Проблема регенерации..., 1970; Условия регенерации..., 1972; Регуляторные механизмы регенерации, 1973; Регенераторные процессы..., 1977; Новое в учении о регенерации, 1977; Современные проблемы регенерации, 1980, 1982; Морфогенез и регенерация, 1981; Muscle regeneration, 1979].

Н. Г. Хрущов (1982) справедливо подчеркивает важную роль тканей внутренней среды и клеток кроветворной ткани в процессах регенерации. При этом стволовые клетки, клетки-предшественники и зрелые клетки, составляющие в совокупности дифферон, участвуют в процессе регенерации в соответствии со своими потенциями к дифференцировке и пролиферации. Принципы исследования обновления и дифференцировки клеток в миелоидной и лимфоидной тканях используются теперь и при анализе развития и регенерации других тканей внутренней среды. Однако ряд вопросов регенерации остается нерешенным. К числу таких вопросов относятся: механизмы межклеточных взаимодействий, вопрос о кроветворных и соединительнотканых клетках как источнике факторов, регулирующих пролиферацию, роль местных и пришлых (гематогенных) клеток в новообразовании соединительной ткани при регенерации.

По данным Д. Н. Маянского (1982), в процессе заживления ран центральную роль играют взаимодействия между лимфоцитами, макрофагами и фибробластами. Главной связующей фигурой этой клеточной триады является макрофаг, который поддерживает через лимфо- и монокины прямые и обратные контакты с лимфоцитами, замыкается на исполнительном звене

триады — фибробластах, что регулирует фибрилlogenез как необходимый этап репаративного процесса.

В типично протекающем регенерационном процессе Ю. С. Ларин (1982) предлагает выделять следующие этапы: деструкция преимущественно высокодифференцированных рабочих элементов ткани; высвобождение малодифференцированных и редифференцированных клеток; включение иммунологического контроля; пролиферация (в некоторых случаях, как при регенерации нервов, лишь органоидная); вторичная дифференциация регенерирующих элементов системы.

Л. В. Полежаев (1981) отмечает, что в ходе изучения проблемы регенерации сложились 2 основные теории о клеточных источниках регенерации: теория резервных, или камбиальных, клеток, согласно которой при регенерации ткань образуется из определенных менее дифференцированных клеток и тканей, и теория дедифференцировки, согласно которой источником регенерации являются вполне дифференцированные ткани, после повреждения претерпевающие, с одной стороны, упрощение организации, например утрату специфических органелл или специфического межклеточного вещества, а с другой — приобретающие признаки, свойственные молодым или эмбриональным тканям. При этом теория камбиальных клеток постулирует типовую стабильность ткани — регенерирующая ткань развивается в строго определенном направлении и не превращается в другую. Теория дедифференцировки допускает как сохранение, так и превращение одного типа ткани в другой в процессе регенерации. Как правило, при регенерации органов и тканей у позвоночных специфичность тканей сохраняется. Учитывая имеющиеся расхождения во взглядах на клеточные источники регенерации, актуальной задачей продолжают оставаться выяснение этих источников и убедительное фактическое обоснование представлений по данному вопросу, важность которого не вызывает сомнений.

Приведенные примеры свидетельствуют о необходимости изучения регенерации с учетом специфики закономерностей развития, строения и функции структур различного уровня организации. По этому поводу П. П. Гусак и В. П. Михайлов (1974) в докладе на VIII Всесоюзном съезде анатомов, гистологов и эмбриологов подчеркивали необходимость подхода к проблеме регенерации в свете системно-структурного анализа. Различные уровни системной организации (клеточный, тканевый, единицы структурно-функционального порядка, органный) характеризуются собственными механизмами регенерации, усложняющимися в зависимости от уровня системы. Правильно отмечали авторы, что репаративная регенерация очень часто завершается на низших (первом и втором) уровнях системной организации, так как для высших уровней (третьего и четвертого) требуются особые условия (наличие определенных межтканевых корре-

ляций, хорошей васкуляризации, гуморального фона и др.). В разных органах и при различных условиях повреждения она протекает неодинаково и неоднотипно.

В этой связи следует считать методологически ошибочным подход к разработке проблемы регенерации, когда учитывается лишь один какой-либо уровень структурной организации. Об ограниченности решения проблемы регенерации органов без анализа при этом специфических закономерностей регенерации тканей и клеток сказано выше. Регенерацию тканей также следует изучать не в отрыве от органного и клеточного уровней, а с учетом сложных межуровневых взаимодействий структур в процессе их восстановления. Невозможно понять сущность регенерации, основываясь на изучении лишь субклеточных структур.

Так, Н. Н. Мотлох (1981) полагает, что под регенерацией надо понимать восстановление и обновление структурных элементов организма, направленные на компенсацию дефицита их функции после действия разнообразных повреждающих агентов физической и химической природы, как экзогенных, так и эндогенных. Под это определение подходит регенерация структур разного уровня организации — от органа до клеточных оргanelл. Автором составлена сводка исследований морфологических и функциональных изменений митохондрий в посттравматической регенерации. Отмечается, что, хотя митохондрии различных видов животных, органов, тканей и клеток имеют определенные, порой резко выраженные, особенности, их участие во внутриклеточной регенерации по основным морфологическим и функциональным признакам характеризуется комплексом почти однотипных превращений. Вместе с тем регенерация сопровождается увеличением структурной и функциональной гетерогенности митохондрий в клетке, ткани и органе. Как пишет Н. Н. Мотлох, за рамками его работы остается обсуждение вопроса о связи степени и направленности модификации параметров митохондрий со многими важнейшими характеристиками объекта регенерации: таксономическими, фило- и онтогенетическими, анатомическими, гистологическими и цитологическими, исходными показателями дифференцировки и пролиферативной активности, общей направленностью и частными деталями клеточного метаболизма по ходу регенерации и т. д. Между тем эти характеристики нельзя считать маловажными. Без учета всех параметров объекта исследования, например определенной степени дифференцировки и типа клеток в составе ткани со всеми ее органоспецифическими особенностями, рассуждения о митохондриях вообще малоинформативны, так как митохондрии не обладают индивидуальностью, и их отдельное рассмотрение в отрыве от конкретных клеток и тканей в значительной мере искусственно.



Следует иметь в виду несводимость закономерностей тканевого уровня к закономерностям клеточного и субклеточного уровней. В этой связи уместно привести справедливое высказывание А. Г. Кнорре (1971), что полноценное и всестороннее изучение живого возможно только при условии охвата закономерностей на всех уровнях организации от молекулярного, клеточного и тканевого до уровня целостного организма. По его мнению, не только биомолекулы, но и клетка не должны заслонять значение тканевых систем с присущими им своеобразными, именно гистологическими закономерностями.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ

На протяжении всей жизни организма в тканях происходят процессы изнашивания и отмирания клеток (физиологическая дегенерация) и замены их новыми (физиологическая регенерация). Физиологическая регенерация может быть внутриклеточной (обновление органелл) и клеточной (обновление путем деления клеток). Для каждой ткани характерны специфические особенности морфологических проявлений физиологической регенерации на клеточном и субклеточном уровнях. Долгое время физиологическую регенерацию рассматривали как обновление тканей лишь за счет клеточного деления. В зависимости от пролиферативной активности клеток все ткани подразделяли на лабильные (обновляющиеся), стабильные (растущие) и вечные (стационарные).

Если понимать физиологическую регенерацию тканей как процесс клеточного обновления, то к лабильным тканям следует отнести кроветворные ткани, кишечный эпителий, эпидермис, рыхлую соединительную ткань, мезотелий и некоторые другие. Для них характерна высокая митотическая активность клеток. Ряд тканей отличается сочетанием клеточной и внутриклеточной форм физиологической регенерации (эпителий печени, почек, легких, эндокринных органов, гладкая мышечная ткань и др.). Сердечная мышечная ткань и нервная ткань характеризуются внутриклеточной формой физиологической регенерации. В этих тканях, не имеющих камбиальных клеток, происходит непрерывное обновление внутриклеточных ультраструктур при сохранении стабильной структуры самих клеток.

Справедливо отмечал Д. С. Саркисов (1969), что каждая форма регенерации (клеточная или внутриклеточная) представляет собой эволюционно обусловленный, наиболее соответствующий структурным и функциональным особенностям того или иного органа, вариант реакции тканей.

На протяжении длительного периода так называемые стабильные ткани рассматривались как неспособные к физиологической регенерации; при этом последняя понималась лишь как

клеточное обновление путем митоза. По мере накопления фактов о наличии amitozов в стабильных тканях был расширен объем понятия физиологической регенерации. Однако эти новые представления все же не получили широкого распространения и признания, поскольку многие вопросы, касающиеся amitоза, продолжали и до сих пор продолжают оставаться дискуссионными. Некоторые исследователи физиологическую регенерацию считают универсальным явлением, свойственным всем организмам и всем тканям без исключения, независимо от степени их дифференцировки. Причиной регенерации при этом признается разрушение тканей, вызываемое функционированием. Поскольку функция свойственна всем органам и тканям, то универсальным свойством является и физиологическая регенерация. Намечалась тенденция к включению в понятие «физиологическая регенерация» представлений об обновлении не только клеточного состава, но также составных частей вплоть до молекулярного уровня.

Есть основание рассматривать гипертрофию клеток как одно из проявлений регенерации. В тех случаях, когда гипертрофия не является результатом патологии, она представляет собой часть развития. Нередко гипертрофия клетки бывает обусловлена ее полиплоидизацией, т. е. процессом, близким к делению. Поэтому отрывать гипертрофию клеток от других проявлений регенерации нельзя [Лиознер Л. Д., 1977].

Д. С. Саркисов (1977) отмечал первостепенную важность проблемы физиологической регенерации органов и тканей, проблемы, по его мнению, странным образом забытой, почти еще совсем не разработанной, во всяком случае по сравнению с огромным числом фактов, накопленных в отношении репаративной регенерации.

Однако это не совсем так, если к проблеме физиологической регенерации подойти с позиций учения о гистогенезе. При этом имеется в виду гистогенез не только эмбриональный, но и постнатальный, совершающийся на протяжении всей жизни организма. С таких гистогенетических позиций физиологическая регенерация может быть понята, как процесс восстановления изношенных клеток или внутриклеточных структур путем интенсификации тех или иных составляющих гистогенез процессов. При этом может происходить усиление митотического деления, миграции клеток, их роста (гипертрофия), дифференцировки (как дивергентной, так и цитодифференцировки), межклеточной интеграции, гибель клеток и т. д. Степень выраженности этих базисных процессов гистогенеза специфична для каждой ткани и определяется единством механизмов генетической детерминации и адаптивной изменчивости (функциональной адаптации) клеток. Прав Д. С. Саркисов (1977), что в начале развития организма регенераторная реакция во всех органах представлена главным образом митотическим делением, обеспечивающим

интенсивный рост его, в дальнейшем же параллельно с замедлением роста и созреванием органов регенераторная способность все более дифференцируется: в одних органах митоз и далее остается главной формой регенерации, в других же он в той или иной мере уступает место ее внутриклеточным формам и постепенно устанавливается все то разнообразие проявлений этой реакции, которое характерно для взрослого организма.

Л. Д. Лиознер выразил подход к регенерации с позиций учения о развитии следующими словами: «...изменения, наблюдаемые при физиологической регенерации, заключаются в размножении клеток, перемещении их, дифференцировании и гибели или отторжении... все эти изменения характерны для процессов развития. Особенностью последнего при физиологической регенерации является лишь то, что он протекает во взрослом, уже сформировавшемся организме. Поэтому масштабы его невелики. ...Физиологическую регенерацию следует понимать как процесс развития, продолжающийся во взрослом организме и протекающий на уровне клеточных популяций, органных структур и целых органов. Он включает деление клеток, их перемещение, дифференцирование и гибель. Наиболее характерной особенностью этого процесса является его периодичность, т. е. постоянная повторяемость»<sup>1</sup>.

Представление о том, что ткани развиваются на протяжении всего онтогенеза под действием общих закономерностей гистогенеза и физиологической регенерации, было мной обосновано серией экспериментальных исследований [Клишов А. А., 1970, 1971]. Анализ развития мышечных тканей показал, что изучение гистогенеза имеет исключительно важное значение для понимания процессов физиологической регенерации. Содержанием регенерационного процесса являются пролиферация клеток, их дифференцировка, интеграция и адаптация, т. е. те же основные проявления жизнедеятельности клеток, которые составляют основу всякого гистогенеза. Физиологическая регенерация тканей — это важный компонент процесса постнатального гистогенеза. Для нее свойственна генетическая детерминированность процессов, составляющих гистогенез; пролиферации клеток, их дифференцировки, интеграции и функциональной адаптации. Закономерности постнатального гистогенеза обуславливают не только физиологическую регенерацию тканей, но и все морфофункциональные стороны их возрастной динамики.

Сходную точку зрения высказал О. Я. Кауфман (1979). Он отметил, что рост гладкой мышечной ткани в условиях гипертрофии и регенерации происходит за счет тех же компонентов гистогенеза, которые характерны для эмбрионального периода: клеточного роста и размножения, клеточной миграции и диф-

---

Лиознер Л. Д. Физиологическая регенерация как процесс развития. — Арх. анат., 1967, т. 52, вып. 5, с. 88, 89.

ференцировки, межклеточных взаимодействий. Однако каждый из этих компонентов имеет качественные особенности, присущие постнатальному росту дифференцированных тканей, и представлен в неодинаковой степени в зависимости от интенсивности и качества повреждения.

По мнению П. П. Румянцева (1982), вполне естественно, что механизм регенеративной гиперплазии миокарда в своей основе такой же, какой характерен и для нормального гистогенеза этой ткани. Синтезируют ДНК и делятся митозом не мигрирующие в грануляционную ткань миобласты, а сохраняющие специфические контакты друг с другом миоциты, испытывающие лишь частичную дедифференциацию.

В ряде органов, дифференцировка тканей которых связана с торможением митотической активности, основным фактором физиологической регенерации становится образование полиплоидных клеток. Рост органов, так же как физиологическая их регенерация, осуществляется главным образом за счет двух процессов — увеличения количества клеток или их полиплоидизации [Бродский В. Я., 1965]. Отмечена очень важная закономерность, свидетельствующая о том, что в процессе развития тканей изменяется как темп регенерационных процессов, так и сама форма восстановления. Пролиферация клеток является основным способом физиологической регенерации тканей эмбрионов и молодых животных. У взрослых животных пролиферация клеток наблюдается наряду с полиплоидизацией, которая становится одной из основных форм восстановления некоторых тканей.

В. Я. Бродский и И. В. Урываева (1981) полагают, что регенерация — восстановление интенсивности функций поврежденного органа — может достигаться двумя путями: воспроизведением исходного числа клеток или же воспроизведением числа геномов в неделящихся клетках. В обоих случаях восстанавливается число матриц, необходимых для специфических синтезов и тем самым нормализуется активность ткани. В полиплоидных клеточных линиях, например в печени или в миокарде, полиплоидизация выступает как важный фактор регенераторного роста. Авторы высказали предположение об общем принципе регенерации (и физиологической, и репаративной) как о восстановлении суммарного тканевого генома. Восстанавливаются активность ткани, выработка специфических, важных для всего организма веществ или специальных структур.

В последние годы для решения ряда вопросов регенерации все шире используются новые методы исследования — электронная микроскопия, гистохимия, автордиография, иммуноморфологические методы. Применяются разнообразные экспериментальные модели и вариации опытов с различными повреждающими факторами. Однако одним из основных условий успешной разработки проблемы регенерации тканей следует

считать общее повышение теоретического уровня гистологии, более глубокое знание морфофизиологических свойств тканей в условиях нормы и учет их возрастной динамики.

Проблема гистогенеза является в этой связи весьма актуальной, так как без знания закономерностей развития тканей невозможно дать правильную трактовку фактических данных по регенерации тканей. Для развития всех тканей характерно определенное соотношение базисных процессов, входящих в комплекс явлений, приводящих к образованию ткани. Вместе с тем развитие каждой ткани отличается особенностями репродукции, дифференцировки и межклеточных взаимодействий. Без знания этих особенностей трудно иметь правильное представление о процессах регенерации тканей.

Можно привести ряд примеров о том, как изучение гистогенеза связано с решением проблем регенерации. Так, изучение гистогенеза показывает, что эпидермис представляет собой мозаичную систему взаимодействующих клеточных дифферонов — эпителиоцитов, меланоцитов, беспигментных гранулярных дендроцитов (Лангерганса), осязательных клеток. Межклеточные взаимодействия этих дифферонов в ходе нормального гистогенеза определяют и механизмы регенерации эпидермиса. В качестве примера может служить и эпителий желудка, в котором, наряду с основными клетками, описаны несколько типов эндокринных клеток. Оказывается, что разные клеточные диффероны имеют разный темп обновления в условиях физиологической регенерации (например, париетальные glanduloциты сохраняют радиоактивную метку на протяжении около 10 мес). Для проникновения в тонкие механизмы регенерации кишечных эпителиев надо глубже изучить их гистогенез и прежде всего происхождение и тканевую природу клеток энтеринной гормональной системы.

Эпителий семенных извитых канальцев как система поддерживающих клеток характеризуется особым видом обновления: митозом эти клетки не делятся, а происходит отрыв до 40 % массы цитоплазмы с последующей ее регенерацией.

В гистогенетическом аспекте с применением новых методов совершенно недостаточно исследованы такие ткани, как альвеолярный эпителий легких, почечный эпителий, глиальные эпителии органов чувств, эпителий гипофиза и многих других органов. Конечно, некоторые стороны развития, строения и функции этих тканей известны, но всесторонне для выяснения всего комплекса базисных процессов гистогенеза и их соотношений эти ткани изучены далеко не полно. Поэтому мало что известно в литературе и о их регенерации.

В последние годы много пишут о макрофагах, объединяемых в систему мононуклеарных фагоцитов, считая, что они образуются из моноцитов. Однако многие стороны генеза макрофагов в отдельных органах (например, звездчатых ретикулоэндотелиоцитов — клеток Купфера, альвеолярных и других макрофагов),

их адаптации и взаимодействий с местными клетками в тех или иных тканях мало изучены. А между тем в процессах физиологической регенерации тканей роль макрофагов немаловажна.

Вопросы гистогенеза, реактивности и регенерации сосудистого эндотелия приобретают все большую актуальность в связи с высоким удельным весом сердечно-сосудистой патологии. В многочисленных работах показана специфичность эндотелия как особой ткани, имеющей свой камбий. Теперь уже нельзя признать состоятельными взгляды на возможность развития эндотелия капилляров из клеток фибробластического ряда, а между тем такие представления находят еще отражение в гистологической литературе. Допускается даже возможность развития во взрослом организме капилляров из кровяных островков, подобно тому, что имеет место в раннем эмбриогенезе. От правильного решения этого вопроса зависит более глубокое понимание механизмов регенерации сосудов и сосудистой патологии.

Недостаточно глубоко изучено развитие хрящевых и костных тканей. Поэтому в работах травматологов источниками регенерации костной ткани при переломах сплошь и рядом называют хрящевую и жировую ткани, клетки крови и т. п. Допускается даже возможность широкой трансформации тканей (в том числе хрящевой в костную).

Изучение гистогенеза скелетной мышечной ткани привело к открытию и выяснению камбиальной роли клеток-сателлитов. Без учета этих новых и интересных данных невозможно теперь представить механизмы восстановления скелетных мышц.

Благодаря исследованиям гистогенеза сердечной мышечной ткани установлены важные морфофизиологические свойства миоцитов в условиях нормы и регенерации. Д. С. Саркисовым (1977), Н. В. Ямщиковым (1981) и др. показано, что для сердечной мышцы характерен не столько клеточный, сколько внутриклеточный тип регенерации, а это определяет и рациональные способы воздействия на течение восстановительных процессов.

Гистогенетический подход позволяет с реалистических позиций оценить и возможности регенерации нервной ткани. Поскольку еще на ранних стадиях эмбрионального гистогенеза нейроны необратимо теряют способность делиться митозом, то всякие попытки стимулировать митотическую активность нейронов у взрослых организмов бесперспективны.

Оригинальные направления изучения регенерации представляют весьма содержательные работы Г. С. Стрелина (1978), в которых показано, что ткани с отчетливо выраженной физиологической регенераторной активностью резко отличаются своей реакцией на облучение от тканей, у которых эта активность мало или вовсе не выражена. Поскольку облучение подавляет регенераторные процессы, оно резко изменяет те ткани,

которым свойственна интенсивная физиологическая регенерация. В противоположность этому в тканях, не обладающих физиологической регенерацией, не обнаруживается повреждений при тех же условиях облучения. В морфологически малоизменяющихся тканях лучевое повреждение сказывается в нарушениях регенерации, если она провоцируется дополнительной травмой. Такие ткани как бы скрывают лучевое повреждение до тех пор, пока не возникнут условия, при которых скрытые изменения проявляются в морфологических нарушениях.

Приведенные примеры свидетельствуют о прямой зависимости между успехами в изучении гистогенеза и более глубоком понимании механизмов физиологической регенерации тканей.

## РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ И РЕГЕНЕРАЦИОННЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ

Подход к проблеме регенерации с позиций учения о гистогенезе позволяет приложить общие закономерности развития тканей не только к физиологической, но и к репаративной регенерации. И те, и другие процессы определяются специфической природой — гистотипическими свойствами тканей — и потому между ними нет и не может быть принципиальных различий.

Представляет интерес мнение по этому поводу выдающегося гистолога А. А. Максимова (1898), который считал, что патологическая регенерация совершается посредством таких же гистогенетических процессов, как и нормальное развитие. На сходство процессов гистогенеза и регенерации тканей указывают и другие авторы.

Гистогенетический подход к проблеме регенерации тканей явился теоретической базой работ, выполненных под моим руководством [Гистогенез, регенерация..., 1970]. В одной из работ этого сборника сформулировано положение о том, что общие закономерности эмбрионального гистогенеза — пролиферация, дифференциация, детерминация, интеграция и функциональная адаптация клеток — проявляются с некоторыми особенностями в ходе репаративной регенерации мышечных тканей, определяя направление и характер восстановительного процесса. Основу трансплантационной регенерации мышечных тканей также составляют процессы дедифференцировки и редифференцировки, пролиферации, детерминации, интеграции и функциональной адаптации клеток [Клишов А. А., 1970].

А. Ю. Труупыльд (1975) пришел к выводу, что репаративная регенерация коркового вещества надпочечника представляет собой процесс развития, протекающий по закономерностям, в основном характерным для эмбрионального гистогенеза органа.

По мнению О. Я. Кауфмана (1979), физиологическая регенерация гладких мышц, различные типы гипертрофии этой

ткани и репаративная регенерация ее являются вариантами единого регенерационного процесса и связаны общими гистогенетическими закономерностями. При репаративной регенерации гладкой мышечной ткани выражены свойственные гистогенезу процессы: клеточный рост, проявляющийся гипертрофией клеток в целом и их ядер; клеточное размножение (синтез ДНК в ядрах мышечных клеток, завершающийся делением клеток, а иногда приводящий к их полиплоидизации); миграция мышечных клеток.

При изучении репаративной регенерации миокарда, согласно П. П. Румянцеву (1982), необходимо иметь в виду особенности пролиферативных процессов в развивающемся миокарде, в частности отсутствие резерва недифференцированных миобластов и приспособленность кардиомиоцитов к синтезу ДНК и митозу в частично дедифференцированном состоянии.

При описании процессов регенерации все чаще встречаются термины «гистогенез регенерата», «гистогенез раневого процесса», «гистогенез регенерирующих органов», «гистогенетические процессы, происходящие при регенерации», «гистогенетические основы регенерационных процессов», «регенерационный гистогенез» [Саркисов Д. С. и др., 1981].

Многочисленные исследования в области регенерации были обобщены Л. Д. Лиознером (1982). Автор рассмотрел вопрос о способах регенерации, понимая под этим термином общую структуру регенерационного процесса, соотношение старых и новых частей организма или органа, а также роста и дифференцирования. Речь идет здесь в основном о двух способах регенерации: эпиморфозе и морфаллаксисе. М. А. Воронцова (1953) как особый способ регенерации, характерный для резецирования внутренних органов, выделила «регенерационную гипертрофию». Заслуживает внимания ее упоминание о регенерации путем заполнения дефекта, когда рост тканей происходит от раневой поверхности, как и при эпиморфозе, но направлен не наружу, а внутрь органа, что имеет место при разрывах поперек скелетных мышц, сухожилий и др.

По мнению Л. Д. Лиознера (1982), типичной регенерацией следует считать лишь развитие органа, подобного утраченному и заменяющего его. К атипичной регенерации отнесено развитие органов, достаточно сильно отличающихся по своему строению от интактных. Поскольку регенерирующий орган всегда в известной степени отличается от существовавшего, то можно было бы сказать, что регенерация всегда атипична. Однако такой вывод автор смягчает ссылками на то, что отклонение регенерации от первичного развития обычно бывает не столь существенным, чтобы всякий раз оценивать регенерацию как атипичную. Тем не менее из приведенных в его книге примеров следует, что явления атипичной регенерации довольно многообразны. К атипичной регенерации отнесены автором все



случаи неполной регенерации или недоразвития регенерирующих органов. И даже регенерационная гипертрофия, а в более общей форме эндоморфоз представляют собой, по его мнению, характерный пример атипичной регенерации, поскольку полного восстановления органа не происходит, а восстанавливается лишь его масса.

С такой расширенной трактовкой атипичности регенерации вслед за Д. С. Саркисовым (1977) согласиться нельзя. При анализе этого вопроса Л. Д. Лиознер исходил из ограниченного понимания регенерации как регенерации органов. Если иметь в виду возможность регенерации структур различных иерархических уровней (тканей, клеток, органелл), то явления типичной регенерации предстанут гораздо шире распространенными.

Л. Д. Лиознер (1982) пишет о принципиальном разграничении понятий «регенерационная» и «компенсаторная гипертрофия», подчеркивая отсутствие расхождений во взглядах на эти явления с Д. С. Саркисовым. Приведя большой фактический материал относительно регенерации ряда внутренних органов (печень, поджелудочная железа, селезенка, желудок, кишечник, сердце, легкие, почки, яичники, семенники, слюнные и слезные железы, надпочечник и др.) Л. Д. Лиознер делает вывод, что регенерационная и компенсаторная гипертрофия поврежденных органов наступает в результате деления клеток и их гипертрофии. Количественное выражение этих процессов во многих случаях точно не установлено, но оно неодинаково. В одних органах резко преобладает клеточное деление, в других — гипертрофия клеток. Автор, как и большинство исследователей, признает лишь митотический способ деления клеток. «Вопрос о роли amitоза в процессах регенерационной и компенсаторной гипертрофии остается в совершенно неопределенном положении, т. е. в отношении его нельзя высказать никакого достоверного суждения и его, пока по крайней мере, приходится обходить»<sup>1</sup>. Эти слова характеризуют автора как весьма осторожного исследователя.

На мой взгляд, в случае регенерации после повреждения имеет место не начало вторичного развития, а продолжение единого процесса развития тканей и органов. После повреждения ткани не начинают развиваться заново, а продолжают свое развитие, но уже в иных, нередко экстремальных условиях. С позиций гистогенетической концепции регенерации представляются весьма дискуссионными взгляды тех авторов, которые неблагоприятный исход регенерации связывают с утратой восстановительных способностей органов и тканей. Суть дела состоит не в утрате и восстановлении регенерационной способности, а в необходимости выяснения диапазона детерминированной изменчивости тканей и межтканевых корреляций, свой-

<sup>1</sup> Лиознер Л. Д. Регенерация и развитие. М., «Наука», 1982, с. 59.

ственных нормальному развитию, и условий проявления этих закономерностей после повреждения органов. Закономерности гисто-органогенеза и межтканевые взаимодействия — основа для понимания механизмов регенерации органов и тканей. Экспериментальные вмешательства с целью регуляции регенерационного процесса могут изменять ход регенерации лишь в границах, определяемых действием указанных закономерностей [Клишов А. А., 1981 а; 1983 б].

В свете сказанного нельзя согласиться с Л. В. Полежаевым (1980), когда он пишет, что физиологическая регенерация — явление универсальное, в той или иной степени и форме свойственное всем органам и тканям всех животных и человека, а репаративная регенерация — явление не универсальное, свойственное только некоторым таксономическим группам животных и только некоторым органам и тканям. Из этого он делает вывод, что физиологическая регенерация не может быть основой репаративной. Несмотря на то, что выводы Л. В. Полежаева звучат вполне определенно и безапелляционно, признать их убедительными нельзя. Действительно, почему репаративная регенерация не является универсальной? Ведь это процесс восстановления ткани после повреждения, т. е. процесс развития ткани в особых условиях. Разве бывают ткани, находящиеся вне развития? Все живые системы любого уровня организации развиваются, но для каждой из них характерны свои формы проявления этого развития. Почему нужно допускать принципиально разные механизмы и закономерности для физиологической и репаративной регенерации? Ведь основой и той и другой — являются общие закономерности гистогенеза.

Есть все основания считать справедливыми представления Д. С. Саркисова о том, что механизмы физиологической и репаративной регенераций независимо от уровня их развертывания (клеточный, внутриклеточный) качественно едины. Отличия между ними лежат лишь в плоскости количественной; репаративная регенерация — в той или иной мере усиленная физиологическая. Репаративная регенерация возникает как реакция организма на нарушение физиологической регенерации «в недрах» последней и на ее базе и является, по сути дела, физиологической регенерацией в больном организме. Поэтому следует говорить об органическом единстве этих двух форм и о переходе одной в другую, а не об их противопоставлении или параллелизме.

Эти взгляды разделяют А. П. Авцын и В. А. Шахламов (1979), отмечая, что именно гипертрофия, а не гиперплазия клеток является более универсальной формой регенерации у млекопитающих и поэтому гипертрофию клеток следует рассматривать не отдельно от регенерации, как это делалось обычно, а в качестве одной из частных форм ее проявления.

Учитывая сходство механизмов физиологической и репаративной регенерации тканей, надо полагать, что закономерные процессы гистогенеза (детерминация, пролиферация, дифференциация, интеграция, адаптация) являются сходными для этих восстановительных процессов. При репаративной регенерации они проявляются с некоторыми особенностями, определяя направление и характер восстановительного процесса.

Репаративная регенерация тканей включает процессы распада поврежденных клеток, дедифференцировку сохранившихся жизнеспособных клеток, их пролиферацию (а при наличии камбиальных или стволовых клеток — пролиферацию этих клеток), вторичную дифференцировку, установление межклеточных связей (интеграцию клеток), адаптационную перестройку клеток регенерата. Несмотря на жесткую генетическую детерминированность направления (и общей программы) восстановительного процесса, составляющие этапы обладают определенным диапазоном изменчивости, лабильности в отношении продолжительности течения и степени выраженности.

Сразу же после повреждения в тканях развиваются реактивные изменения, сопровождающиеся нарушениями пролиферации, дифференцировки и интеграции клеток. Если поврежденные клетки не адаптируются к новым условиям, наступает их распад, гибель. Источником регенерации в этих случаях служат или камбиальные клетки (если они имеются), или дедифференцированные клетки, если они образуются. Ход репаративного процесса в значительной мере определяется особенностями нормального гистогенеза тканей.

Камбиальные клетки, обеспечивающие постоянное обновление погибающих дифференцированных клеток, т. е. физиологическую регенерацию ткани, выступают в качестве источника развития ткани и при посттравматической, репаративной ее регенерации.

Формы проявления репаративной регенерации (клеточное размножение или гиперплазия внутриклеточных структур) также обусловлены гистогенезом и специфичны для каждой ткани. Есть все основания называть регенерацию ткани регенерационным гистогенезом. Регенерационный гистогенез растущих тканей включает процессы как клеточной пролиферации, так и внутриклеточного увеличения структурных компонентов (органелл). Регенерационный гистогенез стационарных тканей происходит за счет внутриклеточных пролиферативных процессов (сердечная мышечная ткань, нервная ткань, где отмечается лишь регенерация нервных отростков и синапсов). Таким образом, нет утраты регенерационных способностей тканей, как нет и не может быть утраты способностей тканей к развитию. Однако есть разнообразие проявлений репарации тканей после повреждения, осуществляемых преимущественно или на клеточном, или на субклеточном уровнях.

В связи с этим неправильно противопоставлять репаративную регенерацию тканей и регенерационную гипертрофию. Репаративная регенерация — это восстановление тканей на месте повреждения за счет деления клеток. При регенерационной гипертрофии восстановление происходит во всем органе путем образования множественных очагов клеточной пролиферации или путем гипертрофии имеющихся клеток в связи с увеличением в них числа внутриклеточных структур.

Изучение условий успешной регенерации тканей — одна из важных медико-биологических задач. Решение ее возможно на путях более глубокого изучения гистогенезов, ибо стимуляция регенерации должна проводиться с учетом особенностей развития, регенерационного гистогенеза каждой конкретной ткани. Например, бесполезно стимулировать нейроны к митозу, если этот процесс им несвойствен. Напротив, стимуляция митозов в обновляющихся тканях вполне оправданна. Процесс регенерации (впрочем, как и всякий гистогенез) включает всегда сложный комплекс межтканевых взаимодействий (корреляций). В ходе регенерации складываются сложные взаимоотношения между эпителиями, соединительными и нервными тканями. Воспалительные разрастания соединительной ткани в значительной степени определяют исход восстановительного процесса. Взаимодействия различных тканей с нервной, эндокринной, сосудистой, иммунной системами оказывают существенное влияние на характер реактивности и регенерации тканей. Вместе с тем ткани, являясь составными частями органов, в своих регенеративных процессах подчинены органному закономерностям. Поэтому реализация способностей тканей к посттравматической регенерации осуществляется в системе органа на основе межтканевых корреляций.

Несмотря на известные трудности разграничения признаков тканевой и органной регенерации, нельзя, однако, забывать о неправомочности сведения закономерностей тканевого уровня к органному уровню. Между тем многие исследователи все еще недостаточно учитывают специфику закономерностей развития и восстановления структур, относящихся к различным уровням организации (органов, тканей, клеток).

Д. С. Саркисов и соавт. (1981) отмечают, что современные методы исследования — электронно-микроскопический, гистохимические, иммуноцитохимические, электронно-микроскопическая автордиография и др. — позволяют перейти от изучения общей морфологии заживления раны к анализу интимных процессов, развертывающихся в каждом из многих типов клеток, участвующих в этом процессе на разных его этапах. В этом состоит новый, по мнению авторов современный, аспект морфологических исследований гистогенеза заживления раны, которые в итоге должны привести к существенному расширению и углублению сложившихся в течение последних 100 лет классиче-

ских представлений о динамике раневого процесса. Уже сейчас вполне очевидно, что фибробласты, макрофаги, тканевые базофилы и другие клетки на протяжении раневого процесса проходят сложнейшую внутреннюю структурно-функциональную эволюцию, оказывая строго координированные специфические влияния на ход заживления раны. Только идя по пути дальнейшего все углубляющегося структурно-функционального анализа внутриклеточных изменений, можно приблизиться к пониманию тех глубинных механизмов, которые лежат в основе раневого процесса и определяют его эволюцию.

## Глава 11

# ГИСТОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

## ГИСТОГЕНЕЗ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Первый вопрос, возникающий при изучении гистогенеза любой ткани (в том числе и скелетной мышечной ткани), — это вопрос об источнике, т. е. исходном клеточном материале ее развития. В отношении источника развития скелетной мышечной ткани выдвинуто две гипотезы: первая предполагает мезенхимный миогенез, вторая — миотомный. Достижения последних лет говорят в пользу второй гипотезы. Методом маркировки, межвидовой или гетеротопической трансплантации установлено, что источником развития мускулатуры конечностей являются мигрирующие из миотомов стволовые миогенные клетки [Christ B. et al., 1978, 1979; Jakob M. et al., 1979; Schemainda H., 1979; Mauger A., Kienu M., 1980]. Аналогичные данные о происхождении мускулатуры конечностей получены при пересадке сомитной мезодермы от зародыша перепела куриному зародышу с применением  $^3\text{H}$ -тимидина [Chevallier A., 1978, 1979].

Следовательно, современные данные показывают, что скелетная мышечная ткань происходит из материала миотомов.

Для обозначения исходной мышечной клетки применяют разные термины. Так, эту клетку называют стволовой миогенной [Jakob M. et al., 1979]; миобластом [Клишов А. А., 1971; Minguetti G., Maig W., 1980], премиобластом [Жуков Е. К., 1974], презумптивным миобластом [Webb J., 1972]. По мнению Р. К. Данилова (1982 б), с которым можно согласиться, более подходящим является термин «промиобласт».

Все авторы описывают указанные клетки более или менее одинаково. Это веретенновидная клетка с относительно гладкими контурами, овальным светлым ядром с ядрышком, небольшим количеством цитоплазмы и всеми органеллами общего значения. В исходных мышечных клетках миофиламенты не об-

наружены. Описанные признаки позволяют под электронным микроскопом отличать их от клеток иной тканевой природы.

По данным Р. К. Данилова (1982), промиобласты выявляются в закладке скелетных мышц конечностей у 7—8-суточных куриных зародышей (рис. 1), 12-суточных крысиных эмбрионов (рис. 2) и 4—6-недельных эмбрионов человека. При светооптическом исследовании промиобласты невозможно отли-

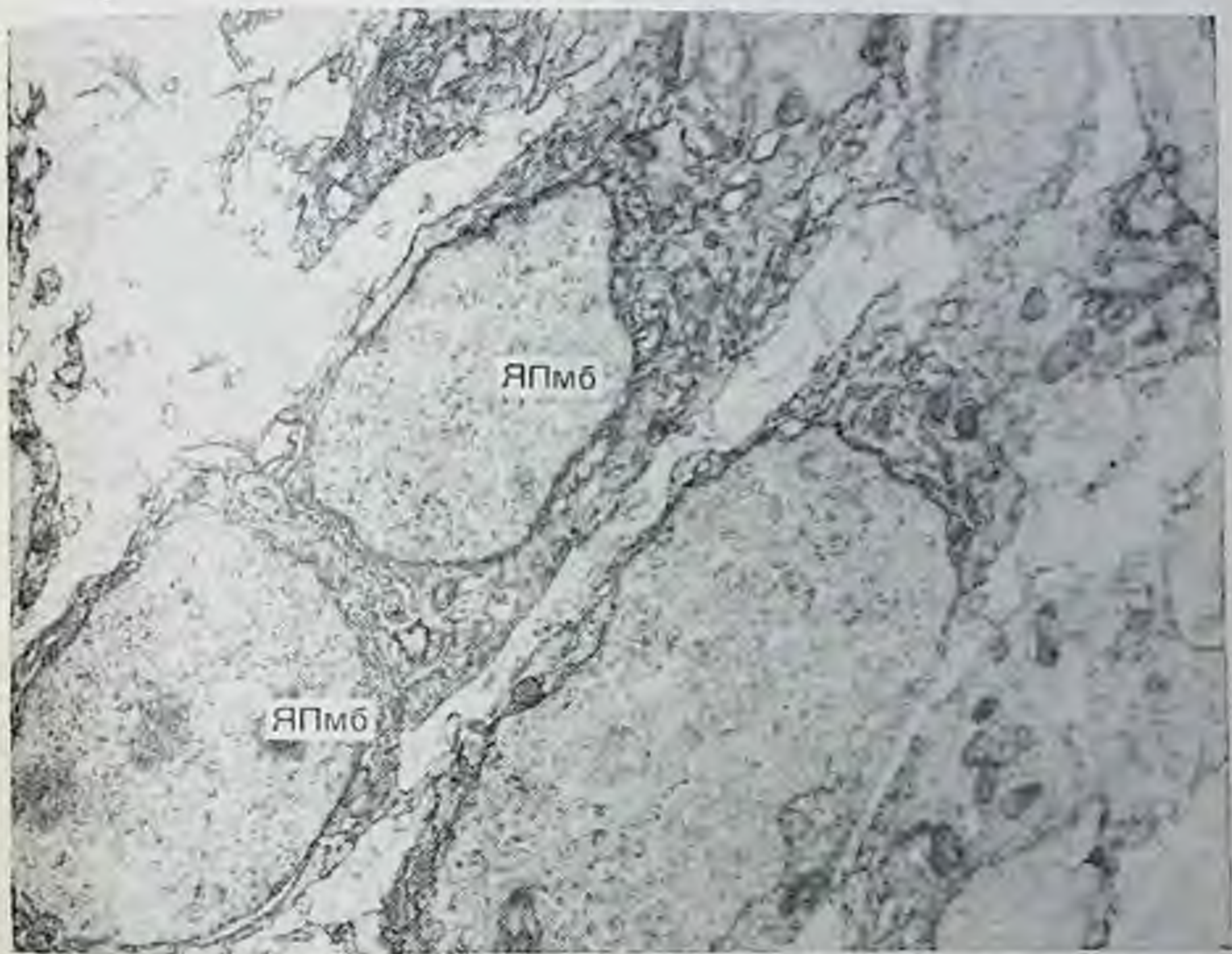


Рис. 1. Контакт промиобластов в закладке скелетных мышц ноги 8-суточного эмбриона.

Ув. 6000.

чить от более дифференцированных клеток — миобластов. Гетероморфность мышечных клеток свидетельствует и о различном функциональном их состоянии. В частности, одни клетки относятся к ДНК-синтезирующей субпопуляции — промиобластам, вторые (миобласты) имеют миофиламенты, а синтез ДНК в них репрессирован.

Таким образом, уже на ранней стадии миогистогенеза выделяются клетки, не содержащие в цитоплазме миофиламентов, и клетки, в которых морфологически и биохимически определяются сократимые структуры. По способности синтезировать ДНК различаются пролиферирующие клетки и клетки, прошедшие квантальный митоз.

Большинство исследователей [Борисов И. Н., 1968; Клишов А. А., 1971; Webb J., 1972, и др.], изучавших гистогенез мышечной ткани различных животных, выделяют следующие стадии: мнобластическую, миосимпластическую, мнотуб (мышечных трубочек), молодых и зрелых мышечных волокон. Каждая стадия многенеза имеет определенные закономерности структурной и метаболической организации.

Формирование первых миосимпластов совпадает с уменьшением индекса пролиферации мнобластов и усложнением их



Рис. 2. Контакт и слияние двух промиобластов в закладке скелетных мышц задней конечности 12-суточного эмбриона крысы.

Ув. 18000.

ультраструктуры. По данным R. Bischoff, H. Holtzer (1969), H. Holtzer и соавт. (1974), выход миобластов из митотического цикла запрограммирован и происходит после квантального, или дифференцирующего, митоза, а затем миобласты могут сливаться между собой. Слияние миобластов происходит в  $G_1$ -периоде митотического цикла в первые 4 ч после митоза [Konigsberg I. et al., 1978]. M. O'Neill (1976) полагает, что в течение  $G$ -периода имеется отрезок времени, ответственный за слияние миобластов. На слияние миобластов оказывает влияние плотность расположения клеток [Bayne E., Simpson B., 1980]. Перед слиянием в миобластах отмечается изменение метаболических процессов: активируется включение меченых аминокислот [Emer-

son C., Beckner S., 1975; Allen R. et al., 1979]; увеличивается содержание актина, миозина, специфических мышечных белков и ферментов [Delain D., Wahgmann J., 1975]; снижается обмен триглицеридов, что отражает переход от окислительного к гликолитическому обмену [Smith P. B., Finch R. A., 1979]; синтезируются простагландины, что повышает внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата [Zalin R., 1979].

Электронно-микроскопически установлено, что при ингибировании слияния миобластов в них синтезируются тонкие и толстые филаменты, организующиеся в миофибриллы [Trotter J. A., Nameroff M., 1976].

Миосимпласты представляют собой длинные цилиндрической формы образования, в центральной части саркоплазмы которых располагаются многочисленные ядра. Все органеллы симпластов хорошо развиты. Очень много рибосом и полисом, как свободных так и связанных с мембранами эндоплазматической сети. В саркоплазме начинается формирование поперечно-исчерченных миофибрилл, расположенных в периферических частях симпластов. Дифференцировка мышечных элементов происходит гетерохрононо, так что в закладке мышцы, наряду с многоядерными миосимпластами, имеются и одноядерные мышечные клетки. Некоторые из этих клеток в результате дивергентной дифференцировки промиобластов составляют популяцию клеток-сателлитов, или миосателлитов.

Клетки-сателлиты впервые описаны в скелетных мышцах взрослой лягушки А. Мауго (1961), который относительно их происхождения выдвинул несколько гипотез. Он считал, что эти клетки могут возникать из ядер поврежденного многоядерного мышечного волокна или они представляют собой бездействующие миобласты, способные повторять эмбриональное развитие при повреждении мышечного волокна. Клетки-сателлиты рассматривались и как блуждающие клетки, которые пенетрируют сарколемму и включаются в состав волокна.

Термин «клетка-сателлит» не является единственным и общепризнанным. Так, можно встретить термины-синонимы: «сателлитный миобласт» [Church J., 1969], «свободная клетка» [Lee J., 1965], «фибробластоподобная клетка» [Ischikawa H., 1966], «камбиальный миобласт» [Данилов Р. К., 1982 б]. Согласно Международной гистологической номенклатуре (1970), клетка-сателлит определяется как миосателлитоцит.

Вопрос о появлении миосателлитов в мышечной ткани тесно связан с ее гистогенезом. Авторы, изучавшие ранние стадии развития мышечной ткани (миобластическую, миосимпластическую), миосателлиты не описывают [Przybylski R., Blumberg J., 1966; Kelly A., Zacks S., 1969]. Появление этих клеток наблюдается со стадии мышечных трубочек и молодых мышечных волокон, когда отчетливо дифференцируется



базальная мембрана [Schippel K. et. al., 1975; Tomanek R., Colling-Saltin A. S., 1977]. Н. Gamble и соавт. (1978) выделяют миосателлитоциты мышечных трубочек. G. Goldspink (1972) полагает, что миосателлитоциты представляют собой дифференцированные миобласты, которые не слились во время эмбрионального развития, но сохранили способность к повторной дифференцировке.



Рис. 3. Продольный срез мышечной трубочки в передней большеберцовой мышце 11-суточного куриного зародыша.  
Ув. 8500.

Первые миосимпласты и мышечные трубочки в мышцах конечностей возникают у 11-суточных куриных, 12—14-суточных крысиных эмбрионов и у 8—10-недельных плодов человека.

Развитие мышечных трубочек характеризуется появлением и постепенным увеличением в саркоплазме количества миофибрилл. По сравнению с миосимпластами объем саркоплазмы значительно увеличивается, ядра продолжают занимать центрально-осевое положение (рис. 3). Пучки миофибрилл ориентированы вдоль длинной оси мышечной трубочки. Количество и размер митохондрий увеличиваются, они располагаются между пучками миофибрилл. К мышечным трубочкам тесно прилежат миосателлитоциты, которые располагаются и митотически размножаются

под формирующейся базальной мембраной сарколеммы. Популяция миосателлитов гетероморфна. Одни клетки по ультраструктуре ядра и цитоплазмы не отличаются от промиобластов (рис. 4). Другие — имеют хорошо развитую цитоплазму, в которой содержатся большое количество рибосом и элементы эндоплазматической сети, иногда миофиламенты. Взаимодействие указанных клеток с мышечными трубочками осуществляется с помощью соединений типа «щелевых», по ходу плазмолеммы



**Рис. 4.** Контакт промиобласта с мышечной трубочкой.

Передняя большеберцовая мышца 11-суточного куриного зародыша. Ув. 15000.

клетки и симпласта локализуется большое число эндоцитозных пузырьков.

Большая часть миосателлитов сливается с симпластами (рис. 5). Слияние клетки с симпластом начинается с небольшого участка контакта плазмолеммы. В этом месте наблюдается усиленный миофибриллогенез. В дальнейшем вся клетка входит в состав симпласта, а наружная часть клетки включается в состав сарколеммы [Данилов Р. К., 1982 б]. Меньшая часть миосателлитов прилежит к поверхности мышечных трубочек (рис. 6). В процессе развития происходит морфологическая перестройка мышечных трубочек, связанная с распадом некоторых из них. Это явление носит название физиологической дегенерации.



Рис. 5. Область слияния миосателлитоцита с мышечной трубкой.  
Передняя большеберцовая мышца 10—11-недельного плода человека. Ув. 30000.

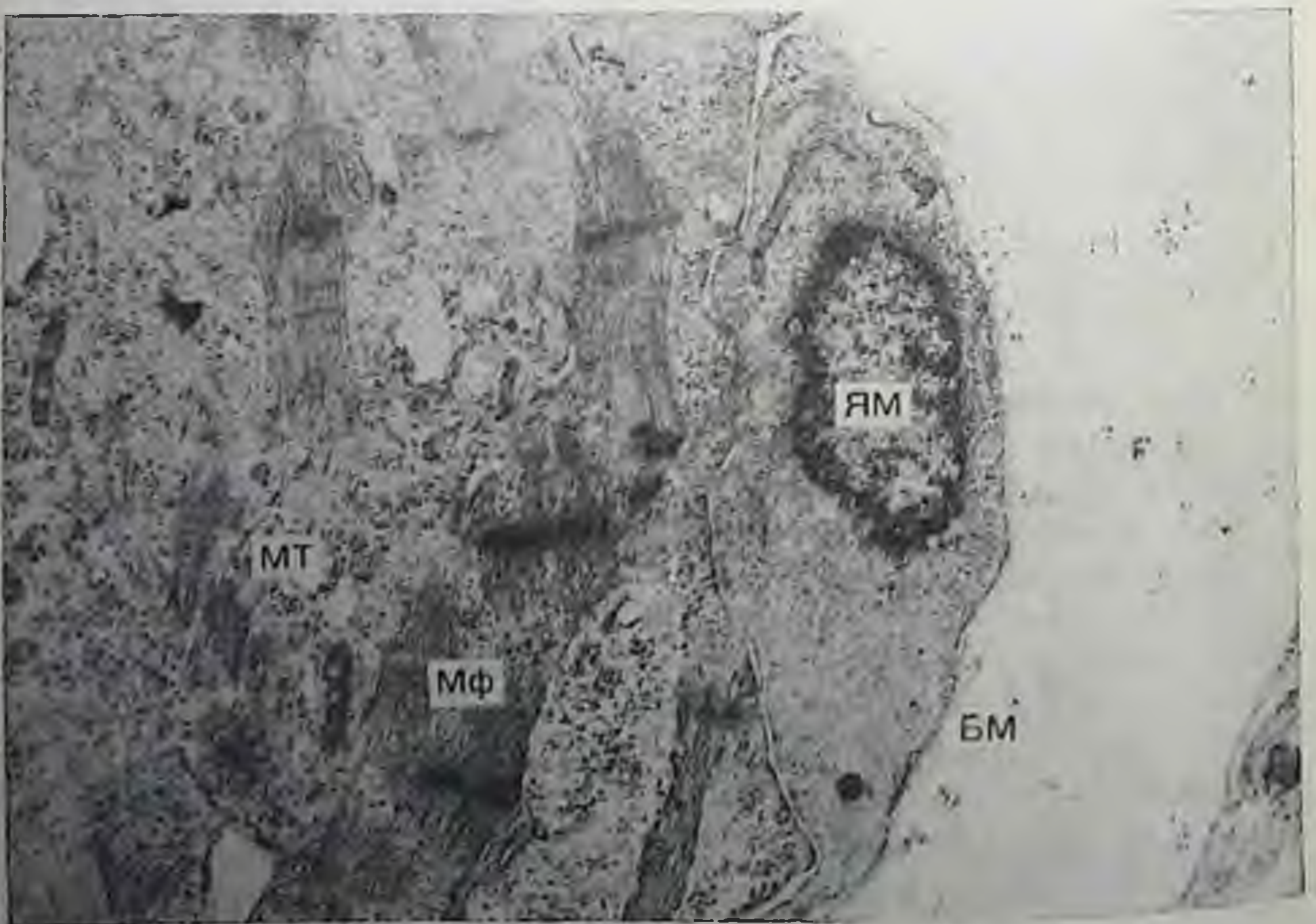


Рис. 6. Миосателлитоцит, прилежащий к мышечной трубке.  
Четырехглавая мышца бедра 10-недельного плода человека. Ув. 12000.

Естественно возникающая гибель клеток является одним из важных компонентов развития тканей. Однако остается неясным, является ли такая гибель элиминацией клеток с генетическими аномалиями или это нормальный генетически запрограммированный процесс. Нет также достаточной ясности о биологическом значении этого явления. В скелетных мышечных тканях гибель мышечных трубочек описана многими авторами [Клишов А. А., 1971; Manasek F., 1969; Seinsch W., Schweichel J.-U., 1974; Hayes V., Hikida R., 1976; Webb J., 1977]. Они отмечают, что гибель мышечных трубочек (их физиологическую дегенерацию) следует рассматривать как составную часть гистогенеза соматической мышечной ткани. Однако причины и биологическое значение их гибели, а также судьба продуктов распада трактуются неоднозначно. Полагают, что физиологическая дегенерация мышечных трубочек есть рекапитуляция метаморфоза, нарушение специфических отношений между мышечной и соединительной тканями, нарушение нервно-мышечных отношений или генетически предопределенный процесс.

В мышечных трубочках, подвергающихся сарколизису, определяется повышенная активность кислой фосфатазы [Grim M., 1978]. W. Seinsch, J.-U. Schweichel (1974) считают, что лизосомы участвуют в расщеплении электронно-плотных масс миофибрилл.

По данным Р. К. Данилова (1982), мышечные трубочки скелетных мышц животных неоднородны по морфологическим и цитохимическим признакам. С помощью электронно-микроскопической радиоавтографии установлено, что ядра в погибающих мышечных трубочках включают  $^3\text{H}$ -тимидин. В них определяется большое количество контрактурно измененных миофибрилл, много гранул гликогена и мелких митохондрий, липидных капель. Изучение последовательности гибели мышечных трубочек в миогистогенезе у животных позволяет выделить три стадии: интенсификация внутриклеточного биосинтеза и накопление РНК, белков и гликогена; слияние миофибрилл в электронно-плотный конгломерат (восковидный некроз миофибрилл); распад и рассасывание некротических масс. Продукты гибели мышечных трубочек, вероятно, влияют на соотношение процессов пролиферации и дифференциации промиобластов.

На стадии молодых мышечных волокон миогистогенеза, которая отмечена на 14—16-е сутки развития у куриных зародышей, у новорожденных крысят и у 16—18-недельных плодов человека, развитие симпластических элементов происходит вместе с мюсателлитоцитами. Среди них встречаются два крайних морфологических типа, между которыми существуют промежуточные формы. Одни клетки, которых большинство, имеют светлое ядро, хорошо развитую цитоплазму, они сливаются с симпластами. Методом электронно-микроскопической ра-

диоавтографии в них выявлен синтез ДНК, они могут митотически делиться (рис. 7). Другие — содержат темное ядро, так как происходит слияние гетерохроматина в крупные глыбки, которые располагаются по периферии ядра. Их цитоплазма в виде узкого ободка окружает ядро и бедна органеллами. Соотношение количества этих двух типов клеток зависит от степени дифференцированности мышечной ткани.

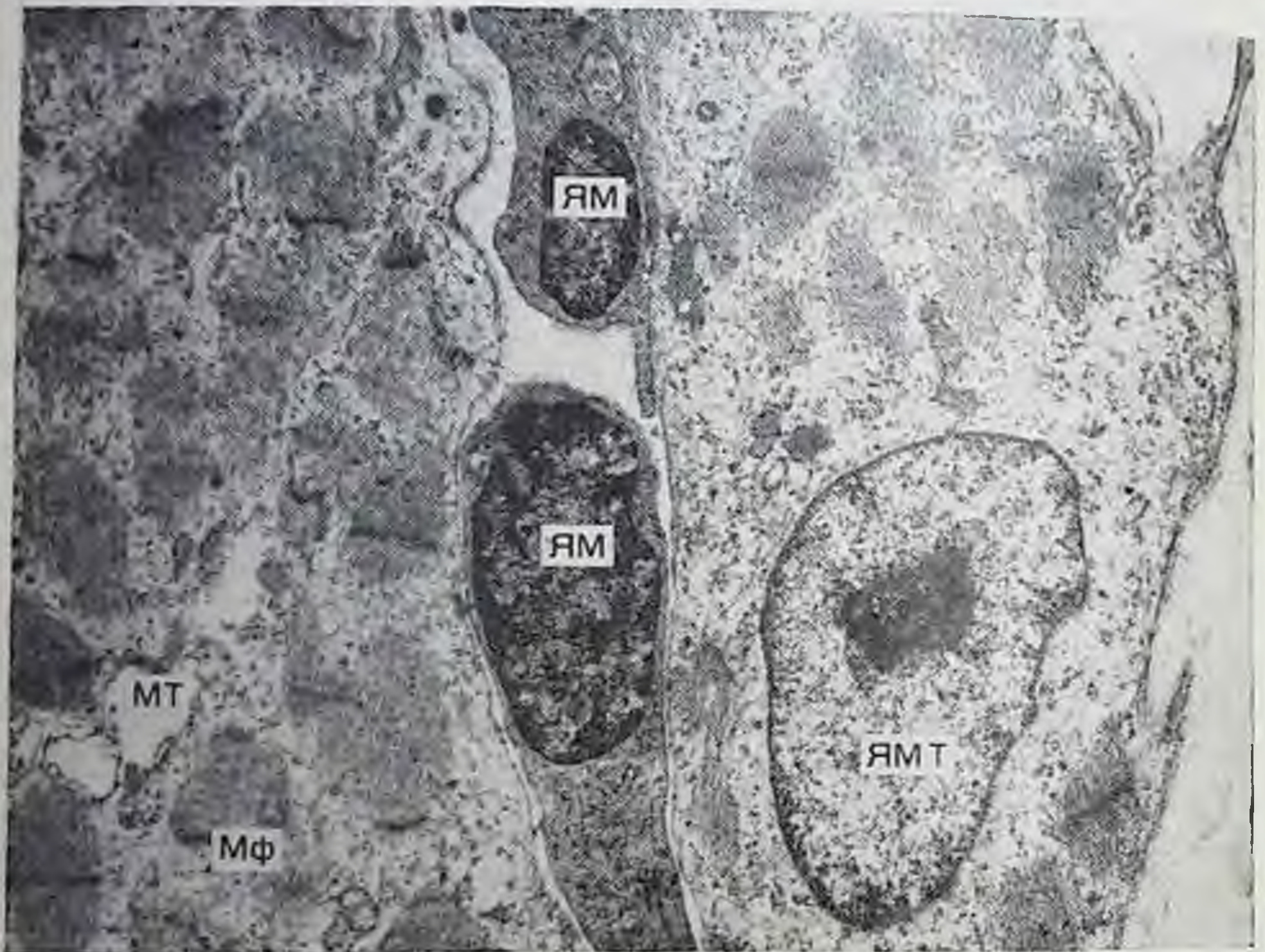


Рис. 7. Постмитотические миосателлитоциты, прилежащие к мышечной трубке.

Дельтовидная мышца 10—11-недельного плода человека. Ув. 9000.

С целью морфологической классификации миосателлитоцитов в порядке дополнения к Международной гистологической номенклатуре (1973) предлагается клетки со светлыми ядрами и хорошо развитой цитоплазмой относить к миосателлитоцитам II типа, а клетки с темным ядром и узким ободком цитоплазмы к I типу. Последние впервые обнаружены А. Мауго (1961) в зрелой мышечной ткани [Клишов А. А., Данилов Р. К., 1981].

По мере созревания скелетной мышечной ткани количество миосателлитоцитов постепенно уменьшается, и у взрослых особей они встречаются редко. Между миосателлитоцитами и

мышечными волокнами сохраняется тесная структурная и метаболическая связь, которая нарушается только в мышцах у старых животных.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование развивающейся скелетной мышечной ткани свидетельствует о тесной взаимосвязи клеточного и симпластического компонентов, которые происходят дивергентно из единого источника — промиобластов. Появлению зрелых миосателлитов предшествуют структурные преобразования исходных клеток, которые строго синхронизированы с развитием мышечных волокон. Это означает, что миосателлиты, как и симпласты, имеют сложный путь развития. Полученные данные опровергают гипотезы об эмбриональных остатках, дремлющих клетках и клетках иной тканевой природы как об источниках миосателлитогенеза. Окончательное созревание миосателлитов происходит вместе с созреванием мышцы как органа, после чего миосателлиты сохраняются в составе мышечных волокон на протяжении всего онтогенеза животных. Процесс преобразования мышечных трубочек в зрелые мышечные волокна сопровождается их ростом в длину и толщину; увеличением количества миофибрилл, занимающих не только периферическое положение, но и всю толщину волокна под сарколеммой.

По мере созревания мышечных волокон происходит дифференцировка всех органелл. Параллельно с организацией definitiva структуры волокна имеет место структурно-функциональное усложнение миофибрилярного аппарата. Если на стадиях миосимпластов и мышечных трубочек еще не выявляется четкое гексагональное распределение миофибрилл, отсутствуют саркомеры, то с поздней стадии мышечных трубочек и на стадии молодых мышечных волокон происходит упорядочение миофибрилл с характерным расположением толстых и тонких миофиламентов [Webb J., 1972; Schippel G. et al., 1976; Platzer A., 1978]. Современные представления об ультраструктурной организации миофибрилл нашли отражение в работе J. Mogel, I. Pinset-Härström (1975).

Формирование саркоплазматической сети и Т-системы происходит параллельно [Walker S. et al., 1975]. С появлением миофибрилл обнаруживается саркоплазматическая сеть, которая имеет продольную ориентацию [Walker S., Schrodtt G., 1967; Kelly A., 1971]. Формирование Т-системы особенно интенсивно протекает в зрелых мышечных трубочках [Schiaffino S. et al., 1977]. С появлением молодых мышечных волокон изменяется ориентация триад от продольной к поперечной. У крыс это происходит в конце эмбриогенеза, у человека на 28-й неделе внутриутробного развития.

В последующем наблюдается усложнение межмембранных контактов в триадах, что подробно описано в работе С. А. Кроленко (1975).

С возрастанием степени зрелости мышечных волокон наблюдается увеличение электронной плотности матрикса и числа крист митохондрий, увеличивается активность ферментов. По мере дифференциации мышечных волокон форма митохондрий изменяется. Из округлых они становятся удлинёнными. В незрелых миомах митохондрии располагаются у миофибрилл беспорядочно, а затем ориентируются по бокам Z-линий [Webb J., 1972].

В развивающейся скелетной мышечной ткани центриоли описаны лишь в клеточных элементах. Что касается симпластических структур, то мнения авторов расходятся. По данным R. Przybylski (1971), центриоли не обнаруживаются в симпластах. Из 2000 мышечных волокон только в двух обнаружены центриоли [Campion D. et al., 1981]. Есть указания на присутствие центриолей в миосимпластах 13—16-дневных эмбрионов мышей [Бушмарин М. С., Румянцев П. П., 1981]. До настоящего времени не установлено, как происходит исчезновение центриолей и какие факторы определяют этот процесс.

Рибосомы хорошо изучены биохимически и морфологически [Иванов И. И. и др., 1977; Galavasi G., 1971; Webb J., 1972]. В скелетной мышечной ткани 60—80 % общего числа рибосом приходятся на полисомы. При изучении развития мышечной ткани куриных зародышей установлено, что на 10-е сутки в мышечных элементах преобладают актиновые полисомы, на 14-е сутки появляются миозиновые, на 18-е — тропомиозиновые. Рибосомы чаще локализуются в области I-дисков. Выделяют полисомы, окруженные мембраноподобной структурой, свободные, нитевидные, в виде розеток. Актиновые филаменты синтезируются на полисомах, содержащих 15—25, а миозиновые — 70—75 рибосом с диаметром 12,5 нм [Webb J., 1972].

Лизосомы лучше изучены в дефинитивной скелетной мышечной ткани, и, по мнению Ю. А. Хорошкова (1975), они участвуют в обновлении структур мионов.

В зрелых мышечных волокнах миосателлитоциты располагаются в углублениях на поверхности волокон так, что общий контур миона не нарушается. При малых увеличениях электронного микроскопа и в световом микроскопе плазмолеммы не видны, поэтому ядра миосателлитоцитов принимались за ядра мышечных волокон. Миосателлитоциты имеют размеры от 10 до 100 мкм. Ядра вытянутые, темные вследствие большого количества гетерохроматина, расположенного преимущественно по периферии ядра. На долю гетерохроматина приходится около 50 % площади ядра, в то время как в мышечных ядрах он занимает около 22 % площади [Kryvi H., 1975]. Цитоплазма образует ободок вокруг ядра и содержит мало митохондрий с незначительным числом крист, свободные рибосомы, слабо развитую эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи, центриоли, гранулы гликогена.

В молодой мышечной ткани выявляются две основные разновидности миосателлитов. Одни имеют узкое гетерохроматиновое ядро, цитоплазма в виде небольшого ободка окружает ядро. Другие клетки содержат светлое округлое ядро, имеют хорошо развитую цитоплазму, богатую органеллами: свободными рибосомами, полисомами, митохондриями, комплексом Гольджи с развитыми цистернами, зернистой эндоплазматической сетью, которая имеет расширенные полости цистерн. Описанные формы миосателлитов встречаются в мышечной ткани мышей [Schultz E., 1974 a, b, 1976], крыс [Schirpel K. et al., 1975], плодов человека [Gamble H. et al., 1978]. Соотношение мнормсателлитов в мышцах с возрастом меняется в сторону преобладания первой разновидности. Т. А. Morris, А. L. Politoff (1980) различают длинные и короткие миосателлиты, соотношение которых зависит от типа мышцы.

В зрелых мышцах с миосателлитами связывают трофическое обеспечение мышечных волокон. Это основывается на обнаружении большого количества микропиноцитозных пузырьков, соединенных с цитолеммой миосателлита [Митин К. С. и др., 1973; Мауго А., 1961; Кгуви Н., 1975; Carlson B., Rogers S., 1976; Trupin G., 1976]. Наличие микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме миосателлитов расценивается как показатель метаболической активности в процессе выполнения клеткой трофической функции [Laguens R., 1963]. На связь миосателлитов с трофическим обеспечением мышечного волокна указывает так же и то, что более половины этих клеток тесно связаны с капиллярами [Schmalbuech H., Hellhammer U., 1977] и что часто они концентрируются вблизи нервно-мышечных соединений. По данным А. Kelly (1978 b), 87 % миосателлитов находятся рядом с нервно-мышечным синапсом.

У старых животных пространство между плазмолеммами миосателлитов и мышечного волокна увеличивается до 100 нм и более и заполняется волокнистым компонентом, напоминающим по строению базальную мембрану сарколеммы. Сама клетка лежит на поверхности мышечного волокна. По мнению М. Snow (1977 a), увеличение расстояния между клеткой и мионом у старых крыс отражает переход клетки в интерстициальное пространство.

Особенности организации скелетной мышечной ткани как системы клеточных и симпластических структур представляют интерес для исследования отношений митоза и амитоза. В настоящее время многие стороны данной проблемы представляют лишь исторический интерес. На современном этапе изучения митогенеза доказательства в пользу амитоза, полученные только описательными методами, нельзя считать убедительными. Новые методы исследования (цитофотометрия и др.) показали,



что все ядра мышечных волокон строго диплоидны и не включают  $^3\text{H}$ -тимидин, т. е. не синтезируют ДНК [Данилов Р. К., 1982 б; Moss F., Leblond C., 1971]. Наблюдаемые в скелетной мышечной ткани фигуры митоза принадлежат миосателлитоцитам.

По данным А. Kelly и S. Zacks (1969), увеличение числа ядер в симпластах происходит путем деления миосателлитоцитов и инкорпорации их в состав симпластов. Так, с 19-го дня



Рис. 8. Синтез ДНК в промиобласте в передней большеберцовой мышце 19-суточного куриного зародыша.

Фиксация мышцы через 24 ч после введения зародышу  $^3\text{H}$ -тимидина. Ув. 25000.

внутриутробного развития до 19-недельного возраста у мышей общее число ядер в миопах увеличивается в 4 раза [Cardasis C., Cooper G., 1975]. По данным Е. Schultz (1974 a, b), у 7-дневных мышей в поясничной мышце количество мышечных волокон составляет 326, а у 30-дневных — 346, при этом наблюдается уменьшение численности популяции миосателлитоцитов. Количество последних в длинном разгибателе пальцев у 1-месячных крыс составляет  $3,9 \cdot 10^5$ , а у 12-месячных —  $1,55 \cdot 10^5$  [Gibson M., Schultz E., 1980]. F. Moss, C. Leblond (1970, 1971) выделяют в мышце 14-17-дневных крысят 2 типа мышечных ядер: ядра мышечных волокон и ядра миосателли-

тоцитов. После введения  $^3\text{H}$ -тимидина через 1—10 ч метятся ядра миосателлитоцитов, а через 24 ч — ядра мышечных волокон, количество которых постепенно возрастает. Авторы считают, что миосателлитоциты синтезируют ДНК и делятся митозом, а 15 % дочерних ядер этих клеток сливаются с мионами. Приведенные данные согласуются с радиоавтографическими

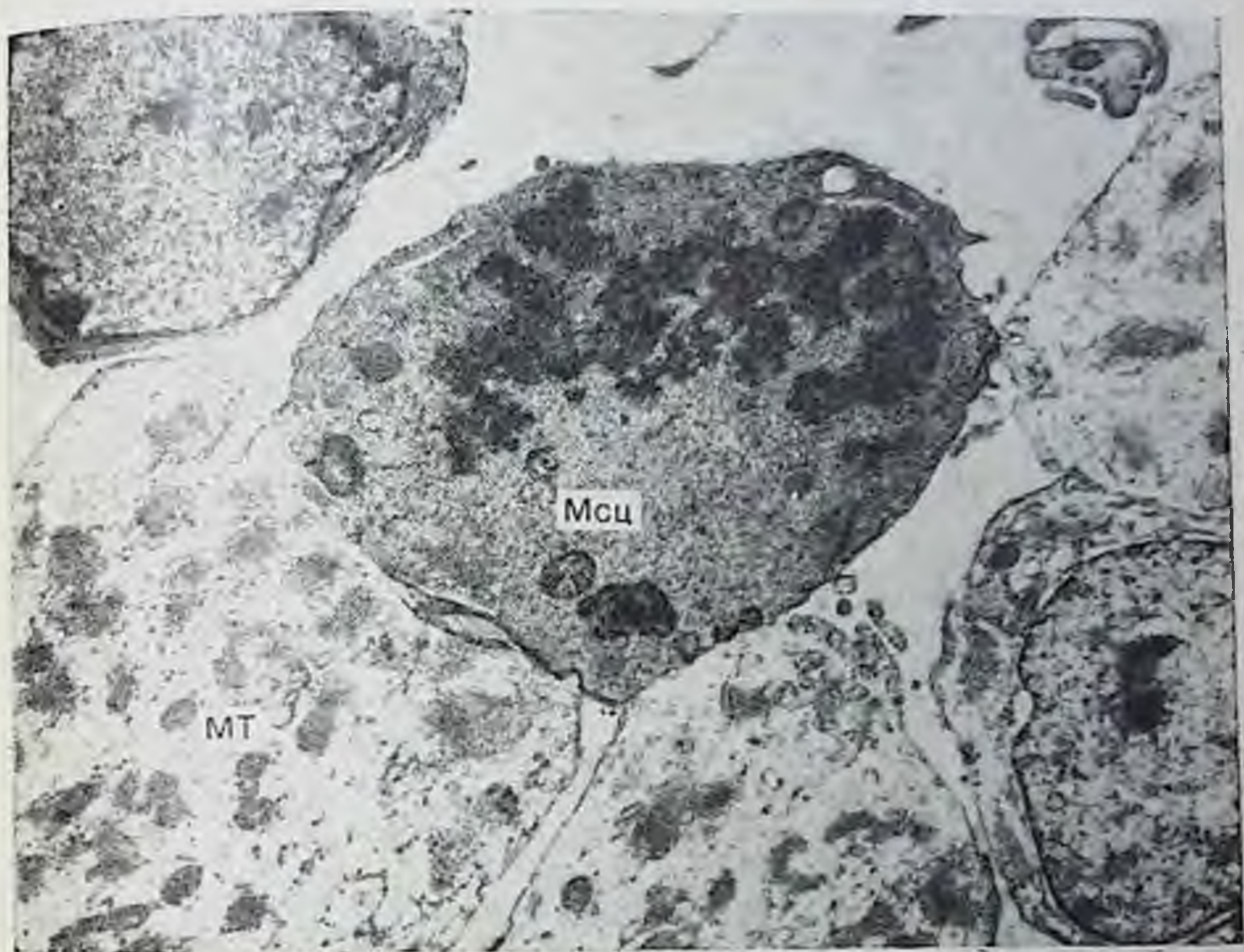


Рис. 9. Митотически делящийся промиобласт в большеберцовой мышце 12-суточного куриного зародыша.  
Ув. 10000.

исследованиями D. Allbrook и соавт. (1971), A. Kelly (1978 а).

Как показано в исследованиях Р. К. Данилова (1982 б), при многократном введении  $^3\text{H}$ -тимидина в организм куриных зародышей практически все миосателлитоциты на стадии мышечных трубочек потенциально способны к синтезу ДНК, т. е. находятся в автосинтетической интерфазе митотического цикла, следовательно, являются промиобластами (рис. 8). В молодой мышечной ткани при многократном введении изотопа зародышам только половина миосателлитоцитов потенциально способна вступать в цикл репродукции. Остальные клетки ДНК не синтезируют, а находятся в гетеросинтетической интерфазе жизненного цикла. Это позволяет выделить  $G_0$ -субпопуляцию промиоцитов. Результаты, полученные методом радиоавтографии, под-

тверждают морфологические данные о том, что гетероморфность миосателлитоцитов отражает их различное функциональное состояние: одни клетки синтезируют ДНК (промиобласты) и могут делиться (рис. 9), другие — находятся в фазе пролиферативного покоя (промиоциты). В зрелых мышечных волокнах преобладают миосателлитоциты I типа.

Таким образом, выход промиобластов из митотического цикла, переход в состояние пролиферативного покоя и преобразование ультраструктуры клеток — это звенья одной цепи формирования сателлитного аппарата мионов скелетных мышц. Развитие миосателлитоцитов протекает в тесной связи с метаболическими процессами в симпластических элементах скелетных мышц.

В постнатальном миогенезе путем описанных сложных взаимодействий между миосателлитоцитами и симпластической частью мышечных волокон осуществляется физиологическая регенерация на клеточном и тканевом уровнях. Эти же клеточно-симпластические взаимодействия оказывают влияние на характер обновления молекулярного состава мышечного волокна.

С помощью гисторадиоавтографических методов выявлено, что синтез белков идет наиболее интенсивно у концов миофибрилл и в области Z-линии [Mogkin E., 1970]. Применение радиоактивного глицина позволило показать, что обновление белков зрелых мионов у крыс происходит за 30 дней [Dreyfus J. et al., 1960].

Установлено также, что период полужизни быстрообновляющихся белков в миомах составляет 7—13 дней, а медленно обновляющихся — 31—34 дня [Dadoune J., 1976].

Возрастание количества саркомеров в процессе развития мышц у котят сопровождается увеличением длины мионов [Guiti E., Lewis D., 1974]. Участками продольного роста и местом синтеза белков саркомеров являются концы мионов [Griffin G. et al., 1971]. Эти данные согласуются с морфометрией саркомеров в миомах, количество которых с возрастом животного увеличивается [Williams P., Goldspink G., 1971]. Электронно-радиоавтографически показано, что меченая аминокислота больше включается в области Z-линии, затем I-диска, меньше — A-диска [Dadoune J. et al., 1978]. Уровень обновления белков в миомах остается высоким на протяжении почти всей жизни животного.

В онтогенезе животных постоянно обнаруживаются реактивно измененные мионы [Cugny S., 1976]. Н. Meltzer и соавт. (1976) считают, что измененные мышечные волокна могут присутствовать и в мышцах практически здоровых людей. Обнаружено, что центрально расположенные ядра в миомах мышц нижних конечностей встречаются с частотой 11—17 на 1000 мышечных волокон, мионы малого диаметра — 2,5—3,5 на

1000 волокон, локальные поля растекания Z-линий выявляются у 30 % мужчин и 100 % женщин.

Несмотря на то, что развитие скелетной мышечной ткани изучается давно и довольно интенсивно, до сих пор остается невыясненным вопрос о том, свойственна ли скелетным мышцам физиологическая регенерация, т. е. подвергаются ли они клеточному обновлению. Больше всего было приведено данных в пользу того, что с течением времени часть мышечных волокон погибает, а новые возникают путем расщепления старых мышечных волокон. Однако общего признания эта точка зрения не получила. Поэтому наиболее вероятно представление, что обновление мышц имеет лишь «внутриклеточный» характер, а возможно, что и молекулярный, который свойствен всем живым организмам [Люзнер Л. Д., 1981].

В литературе по регенерации скелетных мышц многократно описано образование новых мышечных волокон за счет продольного расщепления предсуществующих [Студитский А. Н., 1959, 1977]. Н. Schmalbuech (1976 a, b) склонен считать этот феномен скорее признаком слияния волокон, чем их разделения. В. Ф. Кондаленко и соавт. (1981) рассматривают расщепление волокон как способ компенсаторного развития мышцы. Другие исследователи считают, что расщеплению подвергаются дегенерирующие мышечные волокна. Н. П. Резвяков и соавт. (1981) полагают, что в скелетных мышцах образование новых мышечных волокон при регенерации и статической нагрузке может происходить как за счет продольного расщепления существующих мышечных волокон, так и за счет вторичного формообразования, сходного с эмбриональным развитием мышц, о чем свидетельствуют митотическое деление миосателлитов, их выселение в интерстициальную соединительную ткань и образование мышечных трубочек с последующей дифференцировкой их в мышечные волокна. Однако авторы не представили новых доказательств для подтверждения гипотезы продольного расщепления мышечных волокон. Таким образом, несмотря на большое число работ, в которых речь идет о продольном расщеплении мышечных волокон, его механизм по-прежнему остается неясным, в связи с чем и реальность этого способа физиологической регенерации мышц представляется весьма сомнительной.

## РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Огромная литература по репаративной регенерации мышц проанализирована В. М. Carlson (1973), Р. П. Женевской (1974), А. А. Клишовым (1977), А. Н. Студитским (1977), С. Ф. Целлариус и Ю. Г. Целлариус (1979).

Регенерация скелетной мышечной ткани на светооптическом уровне изучена достаточно подробно. Установлены стадии регенерации, описаны элементы каждой стадии, сроки регенерации, изучены пролиферация миобластов и их дифференцировка. Однако многие стороны регенерационного миеогенеза остаются неясными. Наиболее сложен вопрос об источниках регенерации.

По мнению Л. В. Полежаева (1981), в настоящее время имеются следующие 3 теории источников регенерации мышц: теория регенерации мышц путем дедифференцировки мышечных волокон и образования миобластов, теория регенерации за счет миосателлитов и теория регенерации мышц за счет каких-то циркулирующих гематогенных элементов. Согласно Л. В. Полежаеву (1981), анализ теорий происхождения скелетных мышц при регенерации у позвоночных показывает, что: 1) по крайней мере у взрослых тритонов скелетные мышцы могут регенерировать путем дедифференцировки поперечно-полосатых мышечных волокон; 2) последние у ряда видов позвоночных имеют миосателлиты, из которых при повреждении мышц образуются миобласты и мышечные волокна; 3) у взрослых млекопитающих и куриных зародышей при определенных условиях опыта миобласты, а потом и мышечные волокна могут возникать путем индукции из каких-то немиеогенных, циркулирующих клеток (полибласты? Стволовые клетки?).

В материалах конференции, посвященной регенерации мышц [Muscle regeneration, 1979], представлены убедительные данные в пользу несомненного участия клеток-сателлитов в восстановительных процессах. Роли миосателлитов как источника регенерации поврежденных скелетных мышц посвящено 25 статей участников конференции. Что касается гладких мышц и миокарда, то регенерация этих тканей связывается с пролиферацией дифференцированных клеток.

Миосателлитогенез при повреждении скелетных мышц специально рассмотрен в ряде обзоров [Студитский А. Н., 1977; Клишов А. А., Данилов Р. К., 1981; Betz E. et al., 1966; Reznik M., 1969, 1973; Carlson B., 1973; Schmalbruch H., 1980].

Дискуссионным является вопрос, что служит источником новых мышечных клеток: предшествующие миосателлиты или клетки, образующиеся путем сегрегации ядерно-цитоплазматического участка мышечного волокна?

Многие авторы склонны считать миосателлиты единственным источником новой генерации мышечных элементов в поврежденной мышце. Исследования J. Church (1970 a, b), проведенные на мышцах перепонки летучих мышей методом электронно-микроскопической морфометрии, показали, что миосателлиты в области травмы сохраняются 3 дня. На 4-й день после травмы они исчезают, и на их месте обнаруживаются миобласты, которые делятся митозом. С 7-го дня после травмы мио-

бласты формируют мышечные трубочки и мышечные волокна, к которым прилежат новые миосателлиты. Аналогичные явления отмечены при термическом повреждении мышц [Shafiq S., Goguski M., 1965], некрозе мышц в результате перевязки артерий [Kaspar U. et al., 1969], повреждении мышц при переломе костей у обезьян [Allbrook D. et al., 1966], ампутации бедра у головастиков шпорцевой лягушки [Тучкова С. Я., 1981]. О скорости размножения миобластов говорит факт, что 4 миосателлита дали 55 новых ядер в течение 3 дней эксперимента на крысах [Galavasi G., Szirmai J., 1971]. При механическом и термическом повреждении мышц, а также в условиях аутотрансплантации электронно-микроскопически и радиоавтографически прослеживаются этапы активации миосателлитов и превращение их в миобласты [Румянцев П. П. и др., 1977; Клишов А. А., Виноградова В. Н., 1981; Schmalbruch H., 1976 a, b; Hansen-Smith F., Carlson M., 1979]. В электронно-микроскопических исследованиях показано, что для увеличения количества миосателлитов в мышцах достаточно легкой компрессии, не вызывающей дегенеративных изменений в миомах.

Другая точка зрения на миосателлитогенез заключается в признании того, что в скелетных мышцах обособляются ядерно-саркоплазматические участки поврежденного мышечного волокна, которые превращаются в миосателлиты. Последние являются переходной стадией при образовании свободных миобластов. Так, по данным М. Reznik (1973), через 24—48 ч после повреждения мышц различными факторами некоторые ядра мионов увеличиваются в объеме. Вокруг них располагаются многочисленные свободные рибосомы. Одновременно появляются вакуоли и щели — разветвления саркотубулярной системы. Эти вакуоли и щели постепенно расширяются и разрастаются между неповрежденными миофибриллами и мышечным ядром; позднее они, сливаясь друг с другом, отделяют ядро с узким участком саркоплазмы от мышечного волокна. Таким образом, новая одноядерная клетка выступает в момент своего появления как «клетка-сателлит» [Reznik M., 1968; 1969 a, b, 1976].

В литературе имеются описания двух способов образования клеточной мембраны, отграничивающей ядерно-саркоплазматическую часть мышечного волокна, которая в дальнейшем станет сателлитом-миобластом. Первый способ аналогичен приведенному выше. Второй — заключается в формировании вокруг ядра многослойной концентрической системы параллельных мембран [Елякова Г. В., 1972, 1980].

При регенерации скелетных мышц у крыс некоторые авторы обнаруживают как переход миосателлитов в миобласты, так и выделение ядерно-саркоплазматических участков с переходом их в миосателлиты [Володина А. В., Поздняков О. М., 1981].

Вопрос о путях преобразований миосателлитоцитов при повреждении мышц крайне важен, так как позволяет обосновать различные взгляды на источник и процесс регенерации: первый — за счет имеющихся в норме миосателлитоцитов; второй — допускает, что ядра мышечных волокон не теряют способности к синтезу ДНК и размножению, а могут путем организации цитоплазмы вокруг себя превращаться в одноядерную жизнеспособную клетку. В. Carlson (1973) считал, что исследователи, распознающие миосателлитоциты в нормальной мышечной ткани, полагают, что презумптивные миобласты возникают в результате активации миосателлитоцитов при повреждении мышечного волокна. И, напротив, исследователи, которые совсем не находят миосателлитоцитов в нормальной мышце или обнаруживают их в малом количестве, расценивают презумптивные миобласты как результат вычленения ядерно-саркоплазматического участка поврежденного миома.

Сложность процесса регенерации и быстрота взаимопревращения одной формы организации мышечной ткани в другую являются причиной высказанных некоторыми авторами представлений о немиогенном происхождении миобластов. E. Guttaп и соавт. (1976) в опытах по трансплантации мышц крысам с применением метода световой радиоавтографии доказывали немиогенный источник миобластов. При применении золота как индикатора клеток описано, что после повреждения мышц через 24 ч появляется много макрофагов, содержащих золото. В дальнейшем в формирующихся мышечных трубочках также обнаруживаются включения золота [Yagom R. et al., 1976]. На основе указанных фактов авторы делают вывод о том, что макрофаги могут быть источником мышечных клеток. В обзоре J. Sloper и T. Partridge (1980) обосновывается вывод о происхождении миобластов при регенерации скелетных мышц как из миосателлитоцитов, так и из клеток соединительной ткани. H. Wekerle и соавт. (1975), U. Ketelsen и H. Wekerle (1976) считают, что мышечные клетки имеют происхождение от плюрипотентных стволовых клеток. Этот вывод сделан на основе культивирования зубной железы крыс и мышей, где показано появление миобластов и мышечных трубочек, содержащих миофибриллы. Переход миобластов в фибробласты и наоборот в культуре миогенной ткани описан В. В. Исаевой (1979). Большая часть приведенных работ выполнена на светоптическом уровне, что во многом снижает доказательность полученных результатов.

Вопрос об источниках регенерации мышечной ткани и о детерминации мышечных элементов требует дальнейшего изучения с применением современных методов исследования, позволяющих надежно маркировать клетки мышечно-соединительнотканного регенерата. Совокупность всех имеющихся фактов свидетельствует о стойкой детерминированности мышечных

элементов (миосателлитоцитов, миобластов, миосимпластов, мышечных волокон).

Вопрос об источниках репаративной регенерации скелетной мышечной ткани был предметом наших исследований [Клишов А. А., Вишegradова В. Н., 1981]. При светооптической микроскопии передней большеберцовой мышцы крыс на 1—2-е сутки после разреза отмечается распад поврежденных мышечных волокон. На 3—4-е сутки на границе с неповрежденной тканью встречаются многочисленные миобласты и единичные миосимпласты. Число последних к 5-м суткам возрастает за счет слияния миобластов. С 7-х суток формируются мышечные трубочки, которые позднее дифференцируются в зрелые мышечные волокна. Подробно эти реактивные и восстановительные процессы в скелетных мышцах после травмы описаны в работах А. Н. Студитского (1959, 1977), А. А. Клишова (1971), Е. В. Дмитриевой (1975).

Электронно-микроскопическое исследование показало, что после повреждения мышечных волокон происходит лизис миофибрилл, распад митохондрий, кариопикноз. В реактивно-измененных мышечных волокнах отмечается отек саркоплазмы в околядерной области (рис. 10). Встречаются углубления плазмолеммы в околядерном участке мышечного волокна (рис. 11). На фоне неизмененных мышечных волокон наблюдаются периферически расположенные миосателлитоциты (рис. 12). При этом цитолемма миосателлитоцитов прилежит к плазмолемме мышечного волокна. Хроматин в их ядрах расположен диффузно. В околядерной цитоплазме много рибосом. Местами встречаются полисомы. Митохондрии мелкие и единичные. По комплексу ультраструктурных признаков их следует считать миосателлитоцитами I типа. Сходное строение имеют миосателлитоциты, расположенные в участке повреждения мышцы (рис. 13). Их цитолемма контактирует с плазмолеммой поврежденного мышечного волокна, находящегося в состоянии распада. В цитоплазме миосателлитоцита наблюдаются отдельные митохондрии, которые мельче, чем в саркоплазме неизмененных мышечных волокон. Хроматин в ядре менее плотный.

Ядро миосателлитоцита, находящегося в состоянии активации, содержит менее плотный хроматин (рис. 14). В цитоплазме много рибосом и полисом. Начинает формироваться эндоплазматическая сеть. Расположенный в нише мышечного волокна миосателлитоцит начинает отделяться от него. Отчетливо видна широкая разделяющая их щель. Миосателлитоцит имеет цитоплазму, отграниченную от цитоплазмы мышечного волокна. Такого рода клетки, находящиеся в состоянии повышенной синтетической активности, есть основание считать миосателлитоцитами II типа (рис. 15). Они позже превращаются в миобласты и являются источником регенерации мышечного волокна. Приведенные данные подтверждают взгляд, согласно





Рис. 10. Ядерно-саркоплазматический участок реактивно-измененного скелетного мышечного волокна.  
Ув. 27500.



Рис. 11. Углубление плазмолеммы в околядерном участке скелетного мышечного волокна.  
Ув. 27500.



Рис. 12. Миосателлитоцит I типа на фоне неизмененного мышечного волокна.  
Ув. 36800.

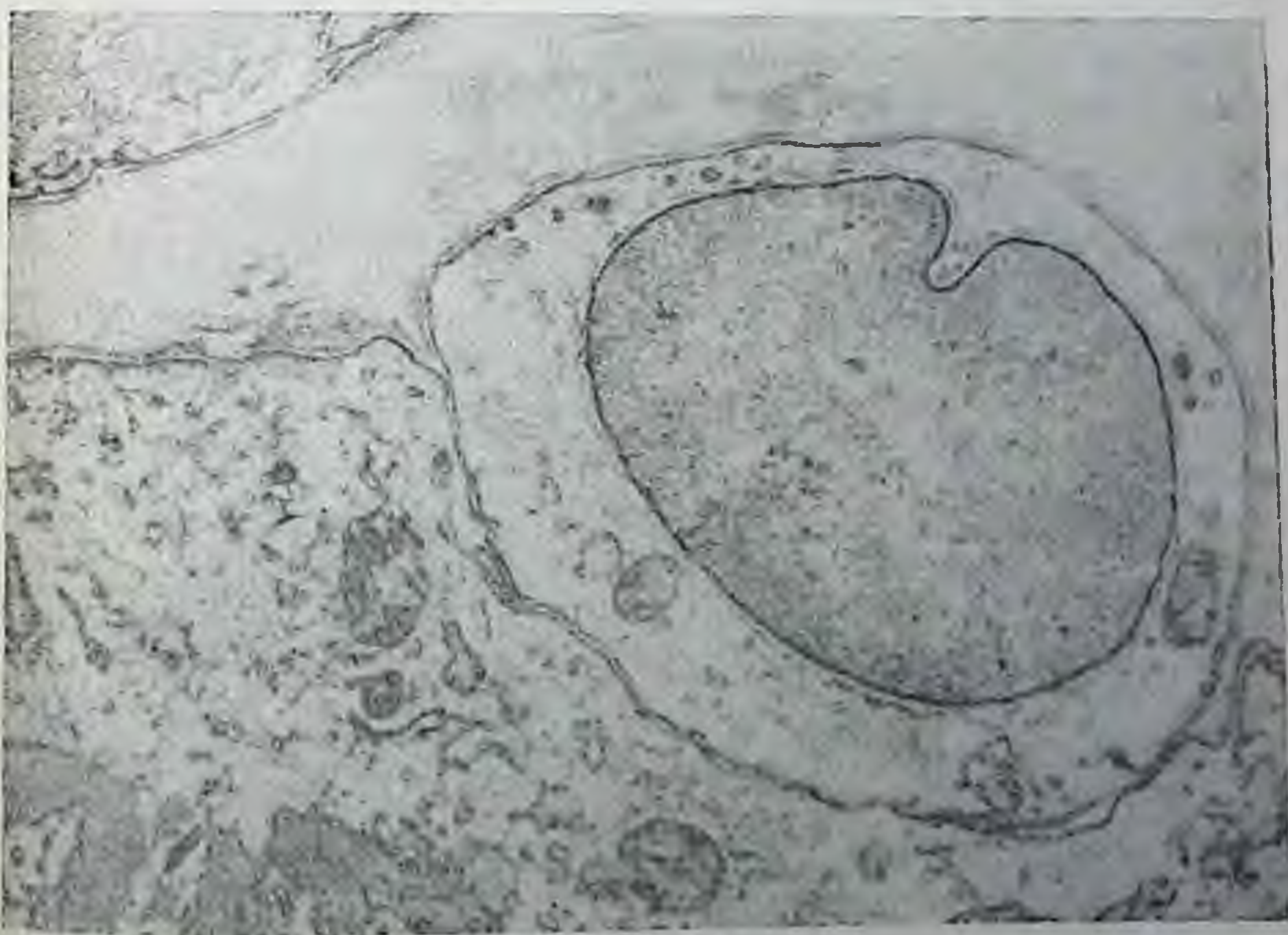


Рис. 13. Миосателлитоцит в поврежденном скелетном мышечном волокне.  
Ув. 21600.

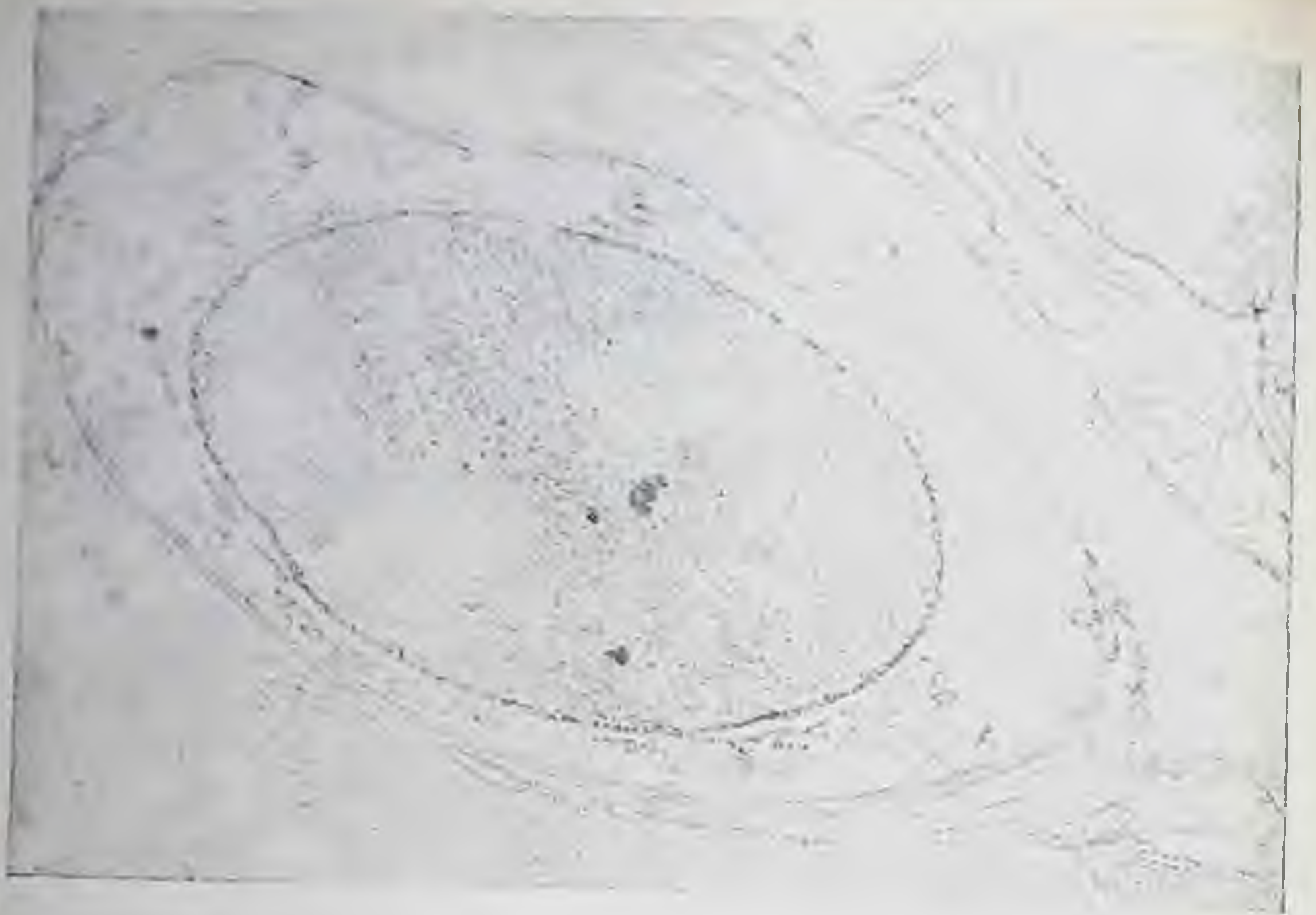


Рис. 14. Миосателлитокит в активированном состоянии.  
Ув. 27500.

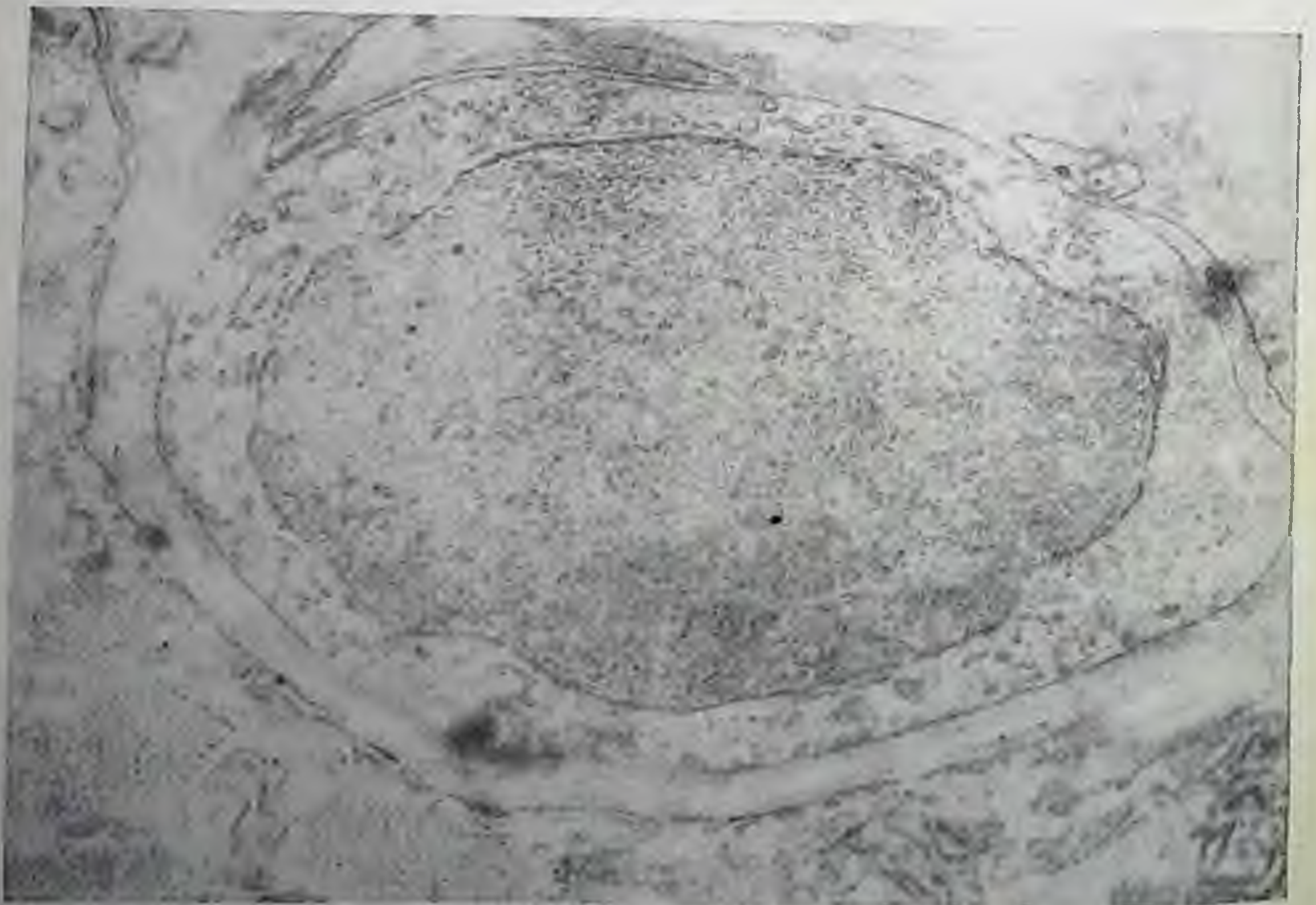


Рис. 15. Миосателлитокит в состоянии повышенной синтетической активности  
(миосателлитокит II типа).  
Ув. 37000.

которому миосателлитоциты представляют собой резерв способных к размножению миогенных клеток.

Наряду с этим в участке повреждения встречаются мышечные ядра, расположенные под базальной мембраной мышечного волокна. Гетерохроматин в таком ядре расположен глыбками со значительным уплотнением под карнотекой. Вокруг ядра расположена малодифференцированная саркоплазма, содержащая много свободных рибосом. Происходит миосарколизис [Целларнус С. Ф., Целларнус Ю. Г., 1979]. Около таких ядер бывают видны разрежение околядерной саркоплазмы и углубление в нее плазмолеммы со всех сторон от ядра, но вычленения из мышечного волокна ядерно-саркоплазматического участка на многих сотнях изученных срезов обнаружить не удалось.

Проведенное исследование позволяет считать источником регенерации предшествующие миосателлитоциты I, превращающиеся в миосателлитоциты II и далее в миобласты, способные к митотическому делению и слиянию друг с другом с образованием миосимпластов.

Полученные в нашей работе [Клишов А. А., Виноградова В. Н., 1981] данные не отвергают другую точку зрения на источник регенерации мышц, а именно — за счет образования камбиальных миогенных клеток в результате сегрегации ядерно-саркоплазматических участков поврежденных мышечных волокон. О возможности второго способа свидетельствуют экспериментальные данные Р. К. Данилова (1982).

Регенерация скелетных мышц изучена им на 82 мышцах линии С57ВЕ/6, которым под тиопенталовым наркозом на область брюшка икроножной мышцы накладывали лигатуру и затягивали ее на 15 мин. Животные были разделены на 3 группы. Первая — контрольная; животным второй группы перед травмой мышц в течение 18 дней ежедневно однократно под кожу спины вводили тубокурарин-хлорид в дозе 0,4 мг/кг; животным третьей группы, как и второй, инъецировали антихолинэстеразный препарат фосфакол в дозе 0,4 мг/кг массы. При сопоставлении метаболических показателей в миомах неповрежденных скелетных мышц у всех животных установлено, что снижение функциональной активности мышц тубокурарином ведет к преобладанию распада белков над их синтезом, снижению оптической плотности гликогена в саркоплазме мышечных волокон. Фибрилляция мышц, вызванная функциональной денервацией скелетных мышц фосфаколом, приводит к уменьшению содержания гликогена в миомах, но мало отражается на оптической плотности белков саркоплазмы и на включении аминокислот в мионы скелетных мышц. После отмены введения препарата животным метаболические показатели, характеризующие синтез белков в миомах икроножной мышцы, нормализуются к 7—12-м суткам, а гликогена — к 20—30-м суткам.

Травма икроножной мышцы животных 2-й и 3-й групп углубляет различия изученных метаболических показателей между контролем и опытом, замедляет восстановление исходных показателей обмена, вызывает более обширные зоны некроза в мышечной ткани. При этом происходит фагоцитоз поврежденных мышечных волокон. Во многих мышечных волокнах после травмы имеет место очаговый лизис миофибрилл.

При повреждении скелетных мышц образование миобластов происходит двумя способами. Так, у животных всех групп в мышцах возникает активация миосателлитов, просветляются их ядра, увеличивается объем цитоплазмы за счет гиперплазии органелл, возникает синтез ДНК и появляются фигуры митоза, после чего обнаруживаются миобласты. Последние путем развития и слияния формируют новые симпласты. Эти данные согласуются с результатами исследований, посвященных источникам регенерации мышечной ткани [Румянцев П. П. и др., 1977; Клишов А. А., Виноградова В. Н., 1981; Church J., 1970 a, b]. У животных 3-й группы установлено, что миобласты возникают путем сегрегации ядерно-саркоплазматического участка мышечного волокна при введении фосфакола (рис. 16). Это сопровождается организацией вокруг ядра мышечного волокна мембран, происходящих из продольной системы саркоплазматической сети. Эти данные согласуются с результатами исследования источников миобластов в денервированной скелетной мышце [Елякова Г. В., 1972, 1980]. Соотношение двух систем развития миобластов из имеющегося резерва миосателлитов и путем отделения ядерно-саркоплазматической территории мышечного волокна зависит от условий эксперимента. При механическом повреждении мышечных волокон жизнеспособность сохраняют миосателлиты. При травме предварительно денервированных мионов возможно отделение ядерно-саркоплазматической территории из неповрежденного участка мышечного волокна. Трансформация в миосателлиты и миобласты клеток иной тканевой природы не установлена.

Репаративная регенерация скелетных мышц характеризуется комплексом процессов деструкции и дедифференцировки поврежденных мышечных волокон, пролиферации, вторичной дифференцировки и интеграции мышечных элементов регенерата. Основное направление и последовательность этапов дифференцировки в ходе восстановительного процесса обуславливаются гистологической детерминацией источников регенерации. Несмотря на жесткую генетическую детерминированность направления восстановительного процесса, составляющие его этапы (некроз, дедифференцировка, пролиферация, вторичная дифференцировка, межклеточная и межтканевая интеграция) обладают определенным диапазоном изменчивости и лабильности в отношении продолжительности течения и степени вы-

раженности. Имеются некоторые особенности пролиферации, дифференцировки и интеграции клеток и тканей в функционально различных скелетных мышцах. Различными экспериментальными приемами можно целенаправленно усилить или ослабить процессы дедифференцировки, повысить или понизить пролиферативную активность миобластов, ускорить или замедлить дифференцировку мышечных элементов (миосимпласмов, мышечных трубочек, зрелых мионов), изменить характер



Рис. 16. Отделение миосателлитодита от мышечного волокна. Передняя большеберцовая мышца мыши. Денервация мышц фосфаколом.  
Ув. 12000.

мышечно-соединительнотканых корреляций в сторону количественного преобладания той или иной ткани в составе регенерата.

Анализ литературных и собственных данных по эмбриональному, постнатальному и репаративному гистогенезу скелетной мышечной ткани высших позвоночных животных и человека свидетельствует о том, что для всех этих процессов характерны общие закономерности развития. Они сводятся к сходству направления и морфологического выражения дифференцировки мышечных элементов. Объясняется это общей генотипической основой, детерминирующей направление и последовательные

стадии развития мышечных структур. Детерминация как фактор программирования и стабилизации генотипических свойств ткани проявляется на очень ранних этапах эмбрионального мюогенеза и обеспечивает стабильность фенотипического выражения действия генов в мышечных элементах на протяжении всего онтогенеза. На основе механизмов детерминации осуществляется экспрессия генов, приводящая к прогрессивной дифференцировке мышечных волокон, представляющих своеобразную тесно интегрированную систему, состоящую из клеточной (миосателлитоциты) и мюосимпластической частей. Последние находятся на протяжении всего мюогенеза в состоянии структурно-метаболического взаимодействия. Пролиферация миосателлитоцитов с последующей их инкорпорацией в состав симпластов служит источником увеличения ядер мышечных волокон в эмбриональном, постнатальном и репаративном гистогенезах.

В последние годы на основе применения новых методов исследования изучены многие стороны детерминации, дифференцировки, репродукции, межклеточной интеграции, адаптивных перестроек мышечной ткани.

Особенно подробно исследован эмбриональный мюогенез. Выявленные при этом закономерности мюогенеза позволили глубже понять возрастную динамику скелетной мышечной ткани. Несмотря на кажущуюся с первого взгляда статичность структуры мышечных волокон, в скелетной мышечной ткани идут динамические гистогенетические процессы, которые не останавливаются ни на миг и совершаются на всех этапах онтогенеза. Для скелетных мышц характерны интенсивно идущие разнообразные по выражению процессы физиологической регенерации, представляющие, по сути дела, морфофункциональное проявление постнатального гистогенеза. Изложенные позиции позволяют и репаративную регенерацию скелетной мышечной ткани рассматривать не как какое-то особое биологическое явление, а как продолжение гистогенеза, но происходящего в экстремальных по сравнению с нормой условиях. Несмотря на это репаративная регенерация разворачивается на базе механизмов физиологической регенерации и также определяется общими закономерностями развития тканей.

Репаративный гистогенез скелетных мышц характеризуется сложными межтканевыми взаимодействиями. Изыскание эффективных способов регуляции этих взаимодействий составляет актуальную медико-биологическую задачу.

## РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

Разработка проблем гистогенеза и регенерации позволила подойти к раскрытию тонких механизмов раневого процесса. В последние годы детально изучены на клеточном и субкле-

точном уровнях морфологические процессы заживления ран. В частности, уточнены функции фибробластов, участие митохондрий, лизосом, клеточных мембран в синтезе коллагена в ране. Гистохимические методы исследования позволили определить роль ферментов в этом процессе на всех стадиях [Раны и раневая..., 1981].

Отмечается активизация исследований регуляции восстановительных процессов. В качестве важной медико-биологической задачи поставлено изыскание способов целенаправленной стимуляции регенерации тканей. Разумеется, при этом следует учитывать, что воздействие на течение репаративной регенерации с лечебной целью может состоять не в изменении, переделке регенераторных возможностей, а только в обеспечении реализации тех способностей, которые уже заложены в данной ткани, которыми она потенциально обладает. Если исходить из того, что способность к регенерации тканей в разных органах соответствует особенностям структуры и функции каждого из них, то перед исследователем стоит задача выявить специфику регенераторного процесса в том или ином органе и на основании этого научиться регулировать его интенсивность. Например, если миокарду и клеткам ЦНС свойственна своеобразная разновидность регенерации — внутриклеточная, то попытка вызвать в них деление клеток означает не усиление естественной регенераторной способности, а коренную переделку ее, смену одной формы регенерации на другую [Саркисов Д.С., 1981].

Большое значение для эффективного поиска средств стимуляции процессов заживления ран имеет глубокое знание закономерностей развития тканей при их регенерации. Особенности гистогенеза и межтканевых взаимодействий в значительной мере определяют течение и исход регенерации. В этой связи Н. Г. Хлопин (1964) отмечал, что скелетная мускулатура, например у высших позвоночных, в частности птиц, хорошо регенерирует, однако у человека после механической травмы и ранений регенерация, как известно, неполноценна и наблюдается сильное развитие рубцовой ткани. Это зависит не от слабых регенеративных возможностей самих мышечных волокон, а, по-видимому, в первую очередь, от быстро наступающего созревания грануляционной ткани и ее превращения в рубцовую. Кроме того, течение и исход регенерации скелетной мускулатуры и ее взаимоотношения с соединительной тканью не могут не зависеть от регулирующего влияния нервной системы, а вместе с тем от установления связей между регенерирующими мышечными элементами и нервными волокнами.

Имеется значительное число работ, в которых применялись различные способы нормализации мышечно-соединительнотканых взаимоотношений в ходе восстановительного процесса. С этой целью рану заполняли серозной жидкостью, кровью,



трупной мышцей, кетгутом и т. д. Для снижения степени воспалительной реакции в области мышечной раны применялись различные средства: гиалуронидаза, гиалуроновая кислота, витамин Р, витамин С, гистамин, димедрол и др. [Клишов А. А., 1971].

На протяжении ряда лет мной и сотрудниками проводились исследования с целью изменения межтканевых взаимодействий в ходе регенерации и создания благоприятных условий для заживления ран. Результаты этих исследований опубликованы в научных сборниках [Гистогенез, регенерация..., 1970; Межтканевые взаимодействия..., 1973; Морфоадаптация мышц..., 1975; Экспериментальная и патологическая..., 1976]. С учетом выявленных особенностей реактивности и адаптации скелетной и сердечной мышечных тканей при регенерации выяснено влияние ряда фармакологических веществ, обладающих специфическим действием на нуклеиновый, белковый, углеводный и медиаторный метаболизм. Так, было изучено действие 6-меркаптопурина и 5-фторурацила на регенерацию скелетных мышц у морских свинок. 6-Меркаптопурин по химическому составу близок к аденину. Являясь его структурным аналогом, он активно вмешивается в пуриновый обмен, вызывая изменения синтеза ДНК. При введении 6-меркаптопурина ускоряется процесс перестройки поврежденных мышечных волокон, высвобождается большое количество миобластов, которые интенсивно делятся митозом. Вместе с тем 6-меркаптопурин задерживает вторичную дифференцировку мышечных элементов, в результате чего миобласты в зоне регенерации сохраняются до 15—20 сут. Изменяющиеся при этом межтканевые корреляции оказываются более благоприятными для развития полноценного мышечного регенерата. 5-Фторурацил, блокируя синтез ДНК, снижает митотическую активность миобластов и приводит к изменению корреляций между мышечной и соединительной тканями, в результате чего на месте повреждения формируется соединительнотканый рубец.

Благоприятный эффект на регенерацию мышечной ткани оказывает рибонуклеаза, задерживающая дифференцировку соединительнотканых клеток в составе регенерата. Отмечено некоторое ускорение восстановительных процессов в травмированных скелетных мышцах после введения препаратов ДНК и РНК. Актиномицин D, угнетая активность РНК-полимеразы и блокируя синтез РНК на матрицах ДНК, снижает реактивные свойства мышечной ткани, в связи с чем ухудшается течение восстановительных процессов и регенерация мышц заканчивается образованием соединительнотканного регенерата с незначительным количеством мышечных волокон.

Регуляция реактивных и приспособительных изменений мышечных тканей при регенерации возможна путем применения гормональных препаратов. Изучено действие преднизоло-

на, гидрокортизона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), инсулина, тестостерона и других гормонов на посттравматическую регенерацию скелетных мышц. Значительное ускорение восстановления поврежденной мышечной ткани отмечено в опытах с многократным введением тестостерона. Преднизолон вызывает задержку вторичной дифференцировки миобластов. Введение гидрокортизона стимулирует фибриллогенез клетками фибробластического ряда. Действие гормонов на реактивно-восстановительные процессы в скелетных мышцах зависит от дозы и продолжительности их введения.

Реактивные и приспособительные изменения в мышечных тканях удастся в известной мере целенаправленно регулировать посредством введения  $\alpha$ -токоферола, трипсина, цистамина, милерана, препарата мумие, галоперидола. Некоторые из способов регуляции межтканевых взаимодействий в процессе регенерации, изученные в условиях эксперимента, могут быть предложены для клинической проверки.

Изучение реактивных и адаптационных процессов проведено также в условиях гомо- и гетеротопической пересадок скелетных мышц и миокарда. Установлено, что алло- и ксенотрансплантация мышечных тканей сопровождается глубокой перестройкой трансплантата с явлениями распада, дедифференцировки и вторичной дифференцировки мышечных элементов. Для каждого из этих процессов характерны специфические межклеточные и межтканевые корреляции, которые приобретают особенно сложный характер при алло- и ксенотрансплантации, когда тканевая несовместимость сопровождается иммуноклеточной реакцией реципиента на трансплантат. При свободной пересадке фрагментов миокарда и скелетных мышц от животных-доноров в скелетную мышцу животным-реципиентам алло- и ксенотрансплантаты отторгаются (точнее, резорбируются), оказывая, однако, при этом стимулирующее действие на восстановительные процессы в тканях реципиента. Регуляция реактивных, адаптационных и восстановительных процессов при пересадке миокарда и скелетных мышц возможна различными способами (продление жизнеспособности трансплантата, уменьшение его антигенной активности, снижение местной и общей иммунологической реактивности на трансплантат, стимуляция процессов регенерации окружающих трансплантат тканей реципиента и др.).

В проведенных исследованиях достаточно эффективно удавалось регулировать иммуноклеточную реакцию на мышечные алло- и ксенотрансплантаты путем многократного введения реципиентам различных иммунодепрессоров (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, преднизолон, гидрокортизон, актиномицин D, милеран, тиофосфамид, АКТГ и др.). Под влиянием этих иммунодепрессоров существенно изменяются реактивные свойства мышечных трансплантатов (степень и продолжительность рас-

пада, глубина и срок дедифференцировки мионов, пролиферативная активность миобластов). Так, 6-меркаптопурин продлевает жизнеспособность трансплантатов, которые переходят в «пластическое», т. е. дедифференцированное состояние с высокой пролиферативной способностью миобластов. Вторичная их дифференцировка несколько задерживается, так что адаптационная перестройка регенерата в области пересадки затягивается на более продолжительный, чем у контрольных животных, период. При введении 5-фторурацила пролиферация и редифференцировка миобластов менее выражены в связи с понижением уровня нуклеинового метаболизма. Актиномицин D также угнетает пролиферативную активность и вторичную дифференцировку миобластов. Мощным фактором регуляции реактивных и приспособительных процессов при алло- и ксенотрансплантации мышц может служить преднизолон, при длительном введении которого удается значительно уменьшить степень реакции отторжения трансплантата. Менее эффективны в этом плане гидрокортизон и АКТГ. Тиофосфамид, рентгеновское облучение реципиента и трипсинизация мышечного трансплантата ускоряют процессы дедифференцировки и резорбции поврежденных тканей. В результате изменения реактивности мышц продлевается срок жизнеспособности трансплантатов, что обеспечивает более выраженное стимулирующее влияние ксенотрансплантата на восстановительные процессы в скелетных мышцах реципиента. Адаптационная перестройка регенерата при этом сопровождается изменением межтканевых корреляций с преобладающим ростом мышечной ткани.

Регуляция реактивных и приспособительных изменений скелетных мышц и миокарда возможна путем снижения их антигенной активности и перевода трансплантатов в пластическое состояние. В известной мере этого удастся достигнуть предварительной травматизацией мышц донора, пересадкой измельченных мышц, использованием для пересадки эмбриональных мышц, а также мышц, консервированных как химическими (0,5 % формалин, трипсин, среда 199 и др.), так и физическими (понижение температуры, высушивание в силикагеле и др.) способами. Некоторые итоги изучения морфогенетических основ трансплантации мышечных тканей и способов регуляции реактивных и приспособительных процессов при пересадке тканей приведены в моей статье, опубликованной в сборнике «Межтканевые взаимодействия в процессах развития и восстановления мышц» (1973). Нормализация мышечно-соединительных корреляций в регенерирующих скелетных мышцах достигалась или путем снижения воспалительной реакции, или за счет торможения дифференцировки соединительной ткани, или же благодаря стимуляции восстановительных способностей мышечной ткани.

В ряде исследований было показано, что фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию миобластов и замедляет процесс их слияния. Гормон роста, инсулин и тестостерон оказывают лишь незначительное влияние на скорость деления миобластов и их слияние. Циклический АМФ тормозит ход отдельных этапов дифференцировки и замедляет слияние клеток, но не влияет на биосинтез специфических мышечных белков. Цитохалазин В, колхицин и колцимид тоже тормозят слияние клеток [Sengbusch P., 1982].

Разработка проблемы регуляции процессов репаративной регенерации тканей может быть переведена с эмпирического уровня, который все еще преобладает, на более высокий уровень целенаправленной стимуляции при условии глубокого знания механизмов регенерационного гистогенеза. Для этого необходимо дальнейшее выяснение специфики развития и реактивности конкретных клеток и тканей и их взаимодействий на всех последовательных этапах регенерационного процесса. Разумеется, необходимо также точное знание механизмов действия веществ (стимуляторов или ингибиторов) на конкретные клетки и ткани в определенные периоды их дифференцировки в процессе регенерации. Лишь при сочетании этих необходимых условий регуляция гистогенетическими и восстановительными процессами при заживлении ран может быть научно обоснованной и в достаточной мере перспективной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный этап развития гистологии характеризуется лавинообразным ростом объема фактического материала, получаемого на основе комплексного применения светооптических, электронно-микроскопических, гистохимических, гистоавтордиографических и других методов исследования, позволяющих изучать структурно-функциональные и структурно-метаболические изменения тканей. Чрезвычайно актуальной стала задача синтеза, обобщения, теоретического анализа арсенала этих фактов. Накопление фактов о развитии, строении и функции тканей — не самоцель. Факты необходимы для открытия устойчивых, закономерных связей между ними. В связи с этим выдвижение гипотез и проверка их на практике представляют собой необходимые этапы на пути от эмпирического к теоретическому уровню научного познания, на пути к обобщению фактов и открытию закономерностей. Определенная система закономерностей, основанная на диалектико-материалистических принципах, составляет теорию. Зрелость всякой науки характеризуется именно системой теорий. Гистология как одна из фундаментальных медико-биологических дисциплин представляет собой систему теорий о развитии, строении и функциях тканей. Теоретическое содержание гистологии включает известные теории эволюции тканей А. А. Заварзина и Н. Г. Хлопина. Вместе с тем одной из основных задач гистологии следует считать дальнейшую разработку теории гистогенеза.

Гистогенез как одна из актуальных проблем современной гистологии и составил основной предмет обсуждения в данной монографической сводке. Проблема гистогенеза — далеко не новая проблема гистологии, но в наши дни она приобрела особое звучание в связи с достижениями молекулярной биологии и генетики, цитологии и биологии развития, на основе которых появилась возможность глубже понять молекулярно-генетические механизмы развития организма и составляющих его структур различных уровней организации. При этом гистогенез следует понимать не только как возникновение ткани в эмбриональном периоде, а как процесс развития ткани после ее возникновения на всем протяжении жизни организма. Таким образом, в понятие «гистогенез» включаются процессы эмбрионального и постнатального развития тканей, возрастная динамика и их изменения при старении организма.

Изучение гистогенеза разных тканей показало, что это очень сложный процесс, сопровождающийся глубокими структурно-функциональными изменениями клеток и всей ткани как системы. Гистогенез — это диалектическое единство взаимодействующих факторов как внутренних, выражающих генетическую детерминацию, так и внешних, обуславливающих адаптационную изменчивость клеток. Гистогенез включает в качестве ба-

зисных механизмов процессы клеточной и тканевой детерминации, клеточной дифференцировки, пролиферации и гибели клеток, миграции и межклеточной интеграции. Эти процессы являются общими, закономерными для развития всех тканей. Вместе с тем конкретные формы и степень их выражения специфичны для каждой отдельной ткани.

Ведущая роль в развитии тканей признается за детерминацией, морфологическим выражением которой служат дифференцировка и специализация клеток. Закономерностью следует считать повышение степени детерминированности тканей в процессе их фило- и онтогенетического развития, в связи с чем у высших позвоночных животных и человека становится невозможной метаморфоза дифференцированных тканей.

Важной закономерностью развития тканей является соотношение процессов дифференцировки и репродукции. Наряду с общими для всех тканей чертами, эта закономерность имеет специфические особенности своего проявления в тканях с различной степенью камбиальности (обновляющихся, растущих, стационарных).

Представляет интерес закономерность, отражающая соотношение между пролиферацией и генетически запрограммированной гибелью клеток в гистогенезе. Дальнейшее изучение этой закономерности гистогенеза весьма перспективно.

Развивающаяся ткань характеризуется прогрессивным усложнением механизмов межклеточных взаимодействий, обеспечивающих становление ее системности и целостности. Эта закономерность в деталях по-разному проявляется в тканях с различно выраженной способностью клеток к миграции и межклеточной интеграции.

Системно-структурный анализ и синтез гистогенеза и его закономерностей позволили установить между ними определенные системные соотношения и взаимосвязи. Приведенная в гл. 7 схема закономерных соотношений процессов составляет каркас теории системно-структурной (системно-процессуальной) организации гистогенеза.

Теория системно-структурной организации гистогенеза служит направляющим фактором в теоретическом анализе материала, отражающего различные стороны развития тканей. Вопросы соотношения процессов детерминации и адаптации, дифференцировки и интеграции, пролиферации и клеточной гибели, пролиферации и дифференцировки, миграции и межклеточной интеграции и др. должны быть проанализированы с учетом специфики конкретных тканей. В этой связи вновь возникает вопрос о том, что же такое ткань. Проведенный историко-гносеологический анализ понятия «ткань» свидетельствует о необходимости не только уточнения понятия «ткань», но и создания теории ткани, основы которой сформулированы выше.

В теорию ткани входят составляющие определенную систему научных знаний широко известные уже апробированные теории эволюции тканей и теории, еще нуждающиеся в дальнейшей разработке: теория системно-структурной организации гистогенеза, теория тканевой регуляции, теория тканевого гомеостаза, гистогенетическая теория реактивности и регенерации тканей и др. Эти теории характеризуют неодинаковый уровень обобщения законов и фактов. Наиболее широкой по охвату материала о тканях следует считать теорию ткани, включающую в себя теории эволюции тканей, гистогенеза, тканевой регуляции, реактивности и регенерации тканей и др. Теория ткани должна объединять все частные теории и закономерности, присущие тканям в фило- и онтогенезе, в условиях нормального функционирования и при действии повреждающих факторов. Привлечение внимания гистологов к разработке этих фундаментальных проблем особенно актуально теперь в связи с тем, что до сих пор некоторые исследователи недооценивают и даже игнорируют ткань как структурный уровень иерархической организации живых систем. Дальнейшая разработка этих проблем крайне необходима. Без решения их затрудняется создание общеприемлемой классификации тканей, необходимой не только в гистологии, но и в других медико-биологических и клинических дисциплинах.

Сопоставление генетической и морфофизиологической классификации тканей, проведенное выше, намечает путь к дальнейшему совершенствованию предложенного мной варианта классификации тканей на основе данных об их органоспецифической детерминации, морфологии и функциональном значении. Важно при этом учитывать различия в содержании понятий «ткань» и «тканевая система», отражающих разные структурные уровни иерархии клеточной и тканевой организации.

Изучение закономерностей гистогенеза и особенностей его проявления в разные моменты функционирования тканей необходимо не только само по себе для углубления знаний о структурно-функциональной организации клеток и тканей, но и для разработки проблем патологии, так как закономерности нормального гистогенеза служат фундаментом при выяснении сущности патологических процессов.

В постановлении совместной сессии АН СССР и АМН СССР «О дальнейшем развитии фундаментальных исследований для медицины» сказано: «...В области медико-биологических наук... сосредоточить усилия на развитии основных направлений научных исследований...» в том числе «...дальнейшее выяснение закономерностей развития типовых патологических процессов, таких, как повреждение, воспаление, регенерация, ишемия и расстройства микроциркуляции, шок, трофические расстройства...»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Фундаментальные науки — медицине. М., «Наука», 1981, с. 272.

В этом перечне актуальных медицинских проблем указано на необходимость дальнейшего выяснения закономерностей регенерации.

Проблема регенерации, наряду с гистогенезом, является традиционной для гистологии. В данной монографии регенерация анализируется с позиций учения о структурных уровнях организации, что в большинстве работ по регенерации недооценивалось. Обычно речь шла лишь о регенерации органов. Мною сделан акцент на тканевом уровне восстановительного процесса. Сформулированы основные положения гистогенетической теории реактивности и регенерации тканей. Автор полностью сознает, что некоторые моменты этой концепции дискуссионны. В частности, далеко не все исследователи проблемы регенерации, которые рассматривали этот процесс как вторичное развитие, согласятся с моей гистогенетической трактовкой регенерации тканей. Кто прав — покажут дальнейшие исследования. Однако бесспорным является то, что изучение регенерации без глубокого знания гистогенеза всех взаимодействующих в очаге повреждения тканей — беспредметное и бесперспективное занятие. В основе репаративной регенерации лежат процессы физиологической регенерации, а физиологическая регенерация — это одна из важных закономерных сторон постнатального гистогенеза. Репаративная регенерация тканей, протекающая на основе закономерностей нормального гистогенеза, характеризуется значительным усложнением межклеточных и межтканевых взаимодействий в очаге повреждения. В связи с этим необходимо изучение специфики гистогенетических изменений регенерирующих тканей после их повреждений.

В книге в качестве иллюстрации к общетеоретическим положениям приведены краткие литературные и собственные данные по гистогенезу и регенерации скелетной мышечной ткани. Эти материалы свидетельствуют о плодотворности анализа процессов регенерации мышечных тканей, осуществленного с гистогенетических позиций. Вместе с тем полученные результаты показывают далеко еще не полное решение назревших вопросов гистогенеза и регенерации мышечных тканей. Несомненно, однако, что на основе достигнутого открываются широкие перспективы дальнейших исследований. Особенно актуальной становится теперь задача научного обоснования и изыскания эффективных способов регуляции гистогенетических и восстановительных процессов в тканях с учетом запросов практической медицины.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авцын А. П., Шехламов В. А. Ультраструктурные основы патологии клетки. — М., Медицина, 1979.
- Алексеев П. В. Предмет, структура и функции диалектического материализма. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1983.
- Андреев И. Д. Теория как форма организации научного знания. — М.: Наука, 1979.
- Арсеньев А. С., Библер В. С., Кедров Б. М. Анализ развивающегося понятия. — М.: Наука, 1967.
- Архипенко В. И., Гербильский Л. В. Участие базальных мембран в межклеточных взаимодействиях. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзн. симпозиума по базальным мембранам. Баку, 1978, с. 337.
- Архипенко В. И., Гербильский Л. В., Черненко Ю. П., Чуич Г. А. Структура и функции межклеточных контактов. — В кн.: Структура и функции биологических мембран. — М., 1975, с. 77—95.
- Архипенко В. И., Маленков А. Г., Гербильский Л. В. и др. Структура и функции межклеточных контактов. — Киев: Здоровье, 1982.
- Аскин Я. Ф. Философский детерминизм и научное познание. — М.: Мысль, 1977.
- Афанасьев Ю. И. Предисловие. — В кн.: Морфология процессов адаптации клеток и тканей. М., 1971, с. 3—4.
- Ахабадзе Л. В., Ахабадзе В. В. Регенерация и компенсация в свете теории систем. — Журн. общ. биол., 1977, № 3, с. 336—347.
- Бабаева А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. — М.: Медицина, 1972.
- Бабаева А. Г. Послесловие редактора перевода. — В кн.: П. Мэттсон. Регенерация — настоящее и будущее. М., 1982, с. 165—170.
- Бабаева А. Г., Шубникова Е. А. Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979.
- Бабминдра В. П., Брагина Т. А. Структурные основы межнейронной интеграции. — Л.: Наука, 1982.
- Базитов А. А. Содержание и объемы понятий «дифференцировка», «специализация» и «детерминация». — Арх. анат., 1979, вып. 12, с. 87—98.
- Базитов А. А. Принципы определения и классификации тканей. — Арх. анат., 1982, вып. 6, с. 92—100.
- Балахонов А. В. Восстановительные процессы у животных и явления иммунитета. — Успехи совр. биол., 1978, № 3, с. 423—430.
- Балахонов А. В., Пескова Т. Н. Нормальная гибель клеток в эмбриогенезе позвоночных животных. — Успехи совр. биол., 1982, вып. 3, с. 433—445.
- Батко А. Структура онтогенеза в филогенетической таксономии низших растений. — В кн.: Проблема взаимосвязи организации и эволюции в биологии. М., 1978, с. 190—221.
- Беклемишев В. Н. Морфологическая проблема животных структур (в критике некоторых из основных понятий гистологии). — Изв. биол. НИИ при Пермск. гос. ун-те, 1925, № 3, прилож. 1, с. 1—74.
- Бобровский П. П., Петленко В. П. Методологическая модель уровней живой природы. — В кн.: Методология естественнонаучного познания. Л., 1977, с. 64—72.
- Борисов И. Н. Гистогенез поперечнополосатых мышц птиц. — Арх. анат., 1968, № 6, с. 65—72.
- Борисов И. Н. О принципах классификации эпителиев. — Арх. анат., 1981, вып. 1, с. 87—84.
- Браун А. А., Михайлов В. П. Теория тканевой эволюции А. Л. Заварзина и Н. Г. Хлопина и вопрос об их творческом синтезе. — Арх. анат., 1958, вып. 3, с. 8—18.
- Браун А. А., Рахмиев А. Р. Клетки и ткани живого организма. — Алма-Ата: Казахстан, 1975.
- Бродский В. Я. Трофика клетки. — М.: Наука, 1966.

- Бродский В. Я., Урываева И. В. Клеточная полиплоидия. Проллиферация и дифференцировка. — М.: Наука, 1981.
- Булатов М. А. Логические категории и понятия. — Киев: Наукова думка, 1981.
- Бутенко З. А. Стволовые кроветворные клетки и лейкоз. — Киев: Наукова думка, 1978.
- Бухонова А. И. О способах компенсаторных реакций органа на повреждение. — *Арх. анат.*, 1969, вып. 10, с. 101—109.
- Бушмарин М. С., Румянцев П. П. Центриоли в раннем миогенезе. — В кн.: VI Всесоюзн. совещание эмбриологов. М., 1982, с. 25.
- Васильев Ю. М., Маленков А. Г. Клеточная поверхность и реакция клеток. — Л.: Медицина, 1968.
- Вахтин Ю. Б. Генетика соматических клеток. — Л.: Наука, 1974.
- Вахтин Ю. Б. Генетическая теория клеточных популяций. — Л.: Наука, 1980.
- Вахтин Ю. Б. Предисловие. — В кн.: И. Н. Швембергер, Т. Н. Мосевич, Л. А. Чернина и др. Генетическая классификация рабдомиосарком. Л., 1981, с. 5—7.
- Веденов М. Ф., Кремьянский В. И., Шаталов А. Т. Концепция структурных уровней в биологии. — В кн.: Развитие концепции структурных уровней в биологии. М., 1972, с. 7—70.
- Вермель Е. М. История учения о клетке. — М.: Наука, 1970.
- Вишаренко В. С. Детерминация в биологических процессах. — Л.: Наука, 1975.
- Войткевич А. А. Восстановительные процессы и гормоны. — Л.: Медицина, 1965.
- Войткевич А. А. Роль гормональной индукции в развитии нового взамен утраченного. — В кн.: Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений: Труды Горьковск. мед. ин-та, 1970, с. 28—31, т. 60.
- Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976.
- Володина А. В., Поздняков О. М. Ультраструктурное исследование ранних этапов регенерации скелетной мышцы у половозрелых животных. — *Бюл. exper. биол. и мед.*, 1981, № 6, с. 757—759.
- Воронцова М. А. Регенерация органов у животных. — М.: Советская наука, 1949.
- Воронцова М. А. Восстановление утраченных органов у животных и человека. — М.: Советская наука, 1953.
- Георгиевский А. Б., Петленко В. П., Сахно А. В., Царегородцев Г. И. Философские проблемы теории адаптации. — М.: Мысль, 1975.
- Герловин Е. Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез. — М.: Медицина, 1978.
- Гистогенез и регенерация тканей. Труды Калининск. мед. ин-та/Под ред. А. П. Гладкого. Калинин: Изд-во МЗ РСФСР и Моск. мед. стоматол. ин-та, 1970.
- Гистогенез, регенерация и трансплантация миокарда и скелетных мышц/Под ред. А. А. Клишова. Куйбышев: Изд-во МЗ РСФСР и Куйбышевск. мед. ин-та, 1970.
- Гистология/Под ред. В. Г. Елисеева, Ю. И. Афанасьева, Ю. Н. Копаева, Н. А. Юриной. — М.: Медицина, 1972.
- Гистология/Под ред. В. Г. Елисеева. — М.: Медгиз, 1963.
- Гистология/Под ред. В. Г. Елисеева, Ю. И. Афанасьева и Н. А. Юриной. Изд. 3-е. — М.: Медицина, 1983.
- Горский Д. П. Определение (логико-методологические проблемы). — М.: Мысль, 1974.
- Грачева Н. Д. Автораднография синтеза нуклеиновых кислот и белков в нервной системе. — Л.: Наука, 1968.
- Григорьев Н. И. Строение и регенерация печени после ее местного повреждения. — Л.: Медицина, 1975.

- Гусак П. П. К анализу некоторых узловых моментов регенераторных реакций. — *Арх. анат.*, 1975, вып. 6, с. 102—115.
- Гусак П. П., Михайлов В. П. О некоторых дискуссионных вопросах учения о репаративной регенерации. — В кн.: Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Ташкент, 1974, с. 113.
- Данилов Р. К. О соотношении процессов пролиферации и дифференциации в гистогенезе соматической мышечной ткани у птиц. — *Арх. анат.*, 1979, вып. 4, с. 26—31.
- Данилов Р. К. Структурно-метаболические процессы в скелетной мышечной ткани при введении актиномицина Д зародышам кур. — *Арх. анат.*, 1982а, вып. 7, с. 55—61.
- Данилов Р. К. Функциональная морфология мюссателлюцитов в онтогенезе высших позвоночных и человека. — *Арх. анат.*, 1982б, вып. 10, с. 71—78.
- Данини Е. С. Опыт ревизии принципов классификации тканей. — *Изв. Пермск. биол. НИИ*, 1934, т. 9, вып. 4—5, с. 133—169.
- Данини Е. С. Самообновление тканей и теория камбиальности академика А. А. Заварзина. — *Арх. анат.*, 1957, вып. 1, с. 16—21.
- Десницкий А. Г. Клеточный цикл и программирование генной активности и дифференциации клеток. — В кн.: Клеточное размножение и процессы дифференциации. Л., 1983, с. 216—230.
- Дичев Т. Г., Тарасов К. Е. Проблема адаптации и здоровье человека. Методологические и социальные аспекты. — М.: Медицина, 1976.
- Дмитриева Е. В. О роли почек и мюбластов при репаративной регенерации мышечных волокон скелетного типа. — *Арх. анат.*, 1975, вып. 2, с. 37—43.
- Дондуа А. К. Кинетика клеточных популяций и процессы дифференциации. — В кн.: Клеточное размножение и процессы дифференциации. Л., 1983, с. 230—233.
- Евгеньева Т. П. Межклеточные взаимодействия и их роль в эволюции. — М.: Наука, 1976.
- Елисеев В. Г. Об экспериментальных методах исследования в морфологии и некоторых спорных вопросах гистологии. — *Арх. анат.*, 1953, вып. 6, с. 25.
- Елисеев Э. Н., Сачков Ю. В., Белов Н. В. Потоки идей и закономерности развития естествознания. — Л.: Наука, 1982.
- Елякова Г. В. Электронномикроскопическое исследование образования мюбластов в регенерирующей мышечной ткани. — *Докл. АН СССР*, 1972, № 5, с. 1196—1198.
- Елякова Г. В. Ультраструктура развивающихся элементов мышечной ткани. *Докл. АН СССР*, 1980, № 6, с. 1454—1455.
- Епифанова О. И., Терских В. В., Полуновский В. А. Покоящиеся клетки. — М.: Наука, 1983.
- Женевская Р. П. Нервно-трофическая регуляция пластической активности мышечной ткани. — М., Наука, 1974.
- Жинкин Л. Н. Дифференциация и продолжительность жизни клеток. — В кн.: Руководство по цитологии. М.; Л., 1966, т. 2, с. 550—574.
- Жуков Е. К. Гистогенез и органогенез поперечнополосатой мускулатуры. — В кн.: Развитие сократительной функции мышц двигательного аппарата. Л., 1974, с. 35—48.
- Заварзин А. А. О сравнительном методе в гистологии. — *Изв. Пермск. биол. НИИ*, 1925, т. 4, с. 1—14.
- Заварзин А. А. Курс гистологии. Ч. 1. Изд. 2-е. М.; Л.: Огиз, 1933.
- Заварзин А. А. Курс гистологии и микроскопической анатомии. Изд. 3-е. — Л.: Огиз, 1936.
- Заварзин А. А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. — М.; Л.: Медгиз, 1941.
- Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. — М.: Медгиз, 1945, вып. 1; 1947, вып. 2.
- Заварзин А. А., Румянцева А. В. Курс гистологии. Изд. 6-е. — М.: Медгиз, 1946.

- Заварзин А. А., Шелкунов С. И. Руководство по гистологии. — Л.: Медгиз, 1954.
- Заварзин А. А. (мл.). Синтез ДНК и кинетика клеточных популяций в онтогенезе млекопитающих. — Л.: Наука, 1967.
- Заварзин А. А. Основы частной цитологии и сравнительной гистологии многоклеточных животных. — Л.: Наука, 1976.
- Заварзин А. А., Харазова А. Д. Основы общей цитологии. — Л.: Изд-во Лен. ун-та, 1982.
- Зуфаров К. А. Актуальные проблемы приспособительных процессов. — Ташкент: Медицина, 1970.
- Иванов И. И., Коровкин Б. Ф., Пинаев Г. П. Биохимия мышц. — М.: Медицина, 1977.
- Иванова В. Ф. Дискуссионные аспекты проблемы амитоза. — Арх. анат., 1982, вып. 8, с. 81—87.
- Исаева В. В. Модуляция фенотипа мышечных волокон куриного зародыша в суспензионной культуре. — Онтогенез, 1979, № 6, с. 616—621.
- Казначеев В. П., Субботин М. Я. Этюды к теории общей патологии. — Новосибирск: Наука, 1971.
- Каракo П. С. Философские аспекты индивидуального развития организма. — Минск: Изд-во БГУ, 1974, с. 160.
- Карпов В. П. Гистогенез. — В кн.: БМЭ, Изд. 1-е. М., 1929, т. 7, с. 239—240.
- Катинас Г. С. Некоторые способы оценки пространственной и временной организации тканей. — В кн.: Временная и пространственная организация тканей. Л., 1981, с. 7—25.
- Кауфман О. Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц. — М.: Наука, 1979.
- Кацнельсон З. С. Сто лет учения о клетке. История клеточной теории. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1939.
- Кветной И. М. APCD система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии). — Арх. пат., 1981, вып. 1, с. 81—87.
- Кетлинский С. А. Роль кейлонов в регуляции пролиферации клеток в процессе становления тканей. — Арх. анат., 1981а, вып. 2, с. 90—96.
- Кетлинский С. А. Влияние эпидермальных кейлонов на пролиферацию клеток регенерирующего эпидермиса. — Цитология, 1981б, вып. 7, с. 788—795.
- Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Иммуноморфологический анализ локализации G<sub>2</sub>-кейлона в тканях эпидермального типа. — Арх. анат., 1981, вып. 6, с. 58—65.
- Клишов А. А. Проблема ядерно-цитоплазмических отношений. — Арх. анат., 1966, вып. 3, с. 106—117.
- Клишов А. А. Авторадиографическое исследование эмбрионального гистогенеза скелетно-мышечной ткани. — В кн.: Гистогенез, регенерация и трансплантация миокарда и скелетных мышц. Куйбышев, 1970, с. 36—39.
- Клишов А. А. Гистогенез, регенерация и опухолевый рост скелетно-мышечной ткани. — Л.: Медицина, 1971.
- Клишов А. А. О некоторых общих вопросах эволюционной гистологии. — В кн.: Материалы научн гистол. конф., посвящ. 50-летию образования СССР. Л., 1972, с. 115—116.
- Клишов А. А. Гистологический аспект проблемы адаптации. — В кн.: Морфоадаптация мышц в норме и патологии. Саратов, 1975а, с. 6—29.
- Клишов А. А. Классификация тканей на основе их органоспецифической детерминации. — В кн.: Морфоадаптация мышц в норме и патологии. Саратов, 1975б, с. 149—158.
- Клишов А. А. Дифференцировка миотуб и мионов на типы в эмбриональном гистогенезе скелетных мышц человека. — В кн.: Дифференцировка клеток в гисто- и органогенезах. Киев, 1975в, с. 160—164.
- Клишов А. А. Регуляция реактивных и приспособительных изменений скелетно-мышечной и сердечно-мышечной тканей. — Арх. анат., 1977, вып. 2, с. 105—112.
- Клишов А. А. Гистогенетический аспект проблемы регенерации. — Арх. анат., 1981а, вып. 2, с. 84—89.

- Клишов А. А. О взаимодействии закономерностей гистогенеза и органогенеза. — В кн.: Труды 2-го Моск. мед. ин-та, 1981б, т. 164, вып. 2, с. 108—113.
- Клишов А. А. Историко-гистологический анализ понятия «ткань». — Арх. анат., 1982, вып. 7, с. 74—93.
- Клишов А. А. О содержании и соотношении понятий «дифференцировка», «детерминация» и «специализация». — Арх. анат., 1983а, вып. 3, с. 73—81.
- Клишов А. А. Является ли регенерация вторичным развитием? (по поводу книги Л. Д. Лиознера «Регенерация и развитие». М.: Наука, 1982). — Арх. анат., 1983б, вып. 8, с. 83—90.
- Клишов А. А., Виноградова В. Н. Об источнике репаративной регенерации скелетно-мышечной ткани. — Арх. анат., 1981, вып. 8, с. 72—77.
- Клишов А. А., Данилов Р. К. Процессы пролиферации и дифференциации в гистогенезе скелетной мышечной ткани у человека. — Арх. анат., 1980, вып. 7, с. 37—45.
- Клишов А. А., Данилов Р. К. Миосателлитоциты. — Арх. анат., 1981, вып. 1, с. 95—107.
- Кнорре А. Г. Сорок лет советской эмбриологии. — Арх. анат., 1958, вып. 2, с. 3—16.
- Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки) — Л.: Медицина, 1971.
- Кнорре А. Г. Гистогенез. — В кн.: БМЭ. Изд. 3-е М., 1977, т. 6, с. 59—60.
- Кнорре А. Г. Методологические проблемы морфологии. — Арх. анат., 1981а, вып. 1, с. 9—20.
- Кнорре А. Г. Происхождение и эволюция мышечных тканей. — В кн.: Проблемы мютогенеза. Л.: Наука, 1981б, с. 6—21.
- Козлов В. А., Журавкин И. Н., Цырлова И. Г. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ. — Новосибирск: Наука, 1982.
- Колосова А. А. Некоторые аспекты изучения регенерации миокарда. — В кн.: Морфологические особенности сердечно-сосудистой и нервной систем в норме и патологии. Ростов-на-Дону, 1973, с. 27—41.
- Кондаленко В. Ф., Сергеев Ю. П., Иваницкая В. В. Электронно-микроскопическое исследование проявлений гиперплазии мышечных волокон скелетных мышц спортсменов. — Арх. анат., 1981, вып. 6, с. 66—69.
- Конюхов Б. В. Генетика развития позвоночных. — М.: Наука, 1980.
- Корольков А. А., Петленко В. П. Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине. — М.: Медицина, 1977.
- Короткова Г. П., Токин Б. П. Понятие «дифференциации» в современной биологии. — Арх. анат., 1974, вып. 1, с. 102—111.
- Корочкин Л. И. Взаимодействие генов в развитии. — М.: Наука, 1977.
- Корочкин Л. И. О путях логического анализа индивидуального развития. — В кн.: Математическая биология развития. М., 1982, с. 224—231.
- Кочетов Н. Н. Экспериментально-гистологические исследования регенерации тканей и органов после повреждений, являющихся следствием ортостаза. — В кн.: Регенеративные процессы после повреждений в результате ортостаза. Ярославль, 1977, с. 5—30.
- Кочетов Н. Н. К вопросу об определении понятия «ткань». — Арх. анат., 1984, вып. 3, с. 88—94.
- Кочутина Л. Н. Морфологические данные исследования мышц голени при различных темпах ее удлинения в эксперименте. — В кн.: Теоретические и клинические аспекты дистракционного остеосинтеза. Л., 1982, с. 33—42.
- Крестьянский В. И. Структурные уровни живой материи. Теоретические и методологические проблемы. — М.: Наука, 1969.
- Крестьянский В. И. Методологические проблемы системного подхода к информации. — М.: Наука, 1977.
- Кроленко С. А. Т-система мышечных волокон. Структура и функция. — Л.: Наука, 1975.
- Кръстев Х. Теоретични проблеми на морфологията. Върху учението за тъканите и тъканната класификация от биологично и философско гледище. — Вет.-мед науки, 1977, т. 14 № 7, с. 3—13.

- Кулагин Л. М. Особенности реактивности и адаптации мышечных волокон I и II типов при введении тестостерона. — В кн.: Морфоадаптация мышц в норме и патологии. Саратов, 1975, с. 80—89.
- Куприянов В. В. Материалистические основы учения о реактивности организ. — М.: Знание, 1965.
- Ларин Ю. С. Регенерационный процесс и защитная система организма. — В кн.: Современные проблемы регенерации. Йошкар-Ола, 1982, с. 248—250.
- Лежава А. С. Противоречия в современном учении о тканях и их причины. — Труды Тбилисск. ун-та, 1941, т. 21, с. 31—32.
- Лежава А. С. Некоторые вопросы структурного развития животных организмов. — Труды Тбилисск. ун-та, 1963, т. 28, с. 5—42.
- Лиознер Л. Д. О биологическом и клиническом аспектах изучения регенерации. — Вестн. АМН СССР, 1958, № 8, с. 28—34.
- Лиознер Л. Д. Восстановление утраченных органов. — М.: Изд-во АН СССР, 1962.
- Лиознер Л. Д. Регенерационная гипертрофия как один из основных способов восстановления органов. — Арх. анат., 1965, вып. 1, с. 96—102.
- Лиознер Л. Д. Физиологическая регенерация как процесс развития. — Арх. анат., 1967, вып. 5, с. 83—90.
- Лиознер Л. Д. Изменение тканей и регенерация органов. — М.: Знание, 1970.
- Лиознер Л. Д. Основные проблемы учения о регенерации. — М.: Наука, 1975.
- Лиознер Л. Д. Введение. — В кн.: Новое в учении о регенерации. М., 1977, с. 7—20.
- Лиознер Л. Д. Внутриорганный регенерация и ее разновидности. — Успехи совр. биол., 1980, вып. 2(5), с. 270—285.
- Лиознер Л. Д. Основные закономерности преобразования клеток при регенерации. — Онтогенез, 1981а, № 2, с. 123—129.
- Лиознер Л. Д. Регенерация мышц. — В кн.: Проблемы миогенеза. Л., 1981б, с. 209—219.
- Лиознер Л. Д. Регенерация и развитие. — М.: Наука, 1982.
- Лопашов Г. В. Механизмы развития зачатков глаз в эмбриогенезе позвоночных. — М.: Изд-во АН СССР, 1960.
- Лопашов Г. В., Хоперская О. А. Механизмы индукции и программирование дифференцировки. — Онтогенез, 1977, № 6, с. 563—581.
- Мажуга П. М. Кровеносные капилляры и ретикуло-эндотелиальная система костного мозга. — Киев: Наукова думка, 1978.
- Максимов А. А. К вопросу о патологической регенерации семенной железы: Дис. докт. — СПб., 1898.
- Максимов А. А. Основы гистологии. Ч. II. Пг.: Изд. К. Л. Риккера, 1915.
- Маленков А. Г., Чуич Г. А. Межклеточные контакты и реакции ткани. — М.: Медицина, 1979.
- Мамзин А. С. Проблема взаимосвязи организации и исторического развития в современной биологии. — В кн.: Проблема взаимосвязи организации и эволюции в биологии. М., 1978, с. 18—33.
- Манина А. А. Ультратрунтурные основы деятельности мозга. — Л.: Медицина, 1976.
- Маянский Д. Н. Воспаление и регенерация: каналы связи. — В кн.: Современные проблемы регенерации. Йошкар-Ола, 1982, с. 127—134.
- Межтканевые взаимодействия в процессах развития и восстановления мышц/Под ред. А. А. Клишова. — Саратов: Изд-во МЗ РСФСР и Саратовск. мед. ин-та, 1973.
- Мелюхин С. Т. О месте философских принципов в теоретических основаниях естествознания. — В кн.: Философская борьба идей в современном естествознании. М., 1977, с. 86—98.
- Метаплазия тканей. — М.: Наука, 1970.
- Миклин А. М., Подольский В. А. Категория развития в марксистской диалектике. — М.: Мысль, 1980.
- Мирзоян Э. Н. Развитие основных концепций эволюционной гистологии. — М.: Наука, 1980.

- Митин К. С., Секамова С. М., Соколова Н. А. Ультраструктура скелетных мышц человека. — *Арх. анат.*, 1973, вып. 2, с. 13—19.
- Михайлов В. П. Репаративная регенерация тканей при воздействии ионизирующей радиации. — *Арх. анат.*, 1965, вып. 2, с. 3—16.
- Михайлов В. П. Биология тканей. — В кн.: Д. А. Бирюков и В. П. Михайлов. Эволюционно-морфологические и физиологические основы развития советской медицины. Л., 1967, с. 69—89.
- Михайлов В. П. Классификация тканей и явления метаплазии в свете принципа тканевой детерминации. — *Арх. анат.*, 1972, вып. 6, с. 12—33.
- Михайлов В. П. Генетическая система тканей и их иерархическая taxonomia. — В кн.: Тканевая биология. Тарту, 1980, с. 3—14.
- Михайлов В. П., Катинас Г. С. Об основных понятиях гистологии. — *Арх. анат.*, 1977, вып. 9, с. 11—26.
- Михайлов В. П., Катинас Г. С. Тканевый гомеостаз и его механизмы. — В кн.: IX Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов. Минск, 1981, с. 268—269.
- Михайлов В. П., Кнорре А. Г. К пониманию и применению исторического метода в морфологии. — *Арх. анат.*, 1976, вып. 6, с. 5—20.
- Михайлов В. П., Пыльдвере К. И. Дифференцировка клеток. Образование тканей. — В кн.: Введение в цитологию. Л., 1968, с. 200—213.
- Мишин В. Г. Реактивно-дистрофические изменения эмбриональной скелетной мышечной ткани при метаболических повреждениях. — В кн.: Экспериментальная и патологическая морфология нервно-мышечной системы. Саратов, 1976, с. 71—75.
- Морфоадаптация мышц в норме и патологии/Под ред. А. А. Клишова. — Саратов: Изд-во МЗ РСФСР и Саратовск. мед. ин-та, 1975.
- Морфогенез и регенерация в норме и патологии/Под ред. Н. Н. Кочетова. — Ярославль: Изд. МЗ РСФСР и Ярославск. мед. ин-та, 1981.
- Мостепаненко М. В. Философия и методы научного познания. — Л.: Лениздат, 1972.
- Мотавкин П. А., Власов Г. С. Гистофизиологическая характеристика эффекторной иннервации артерий основания головного мозга в онтогенезе у крыс. — *Арх. анат.*, 1976, вып. 7, с. 41—46.
- Мотлох Н. Н. Митохондрии и посттравматическая регенерация. — *Успехи совр. биол.*, 1981, № 3, с. 422—439.
- Нейфах А. А. Дифференцировка. — В кн.: БСЭ. М., 1972, т. 8, с. 342.
- Нейфах А. А., Тимофеева М. Я. Проблемы регуляции в молекулярной биологии развития. — М.: Наука, 1978.
- Новое в учении о регенерации/Под ред. Л. Д. Лиознера. — М.: Медицина, 1977.
- Оленев С. Н. Развивающийся мозг. — Л.: Наука, 1978.
- Оленов Ю. М. Проблемы молекулярной генетики (клетка, онтогенез, рак, эволюция). — Л.: Наука, 1977.
- Органная специфичность тканевых структур. — Труды Крымск. мед. ин-та, 1981, т. 88.
- Орлова И. И. Физиологические деструктивные процессы и эмбриогенезе. — *Успехи совр. биол.*, 1972, вып. 1, с. 96—112.
- Павленко С. М. Проблема реактивности в свете нервно-трофической теории. — М.: Медицина, 1965.
- Петленко В. П. Философские вопросы теории патологии. — Л.: Медицина, кн. 1, 1968; кн. 2, 1971.
- Петленко В. П. Основные методологические проблемы теории медицины. — Л.: Медицина, 1982.
- Петленко В. П., Струков А. И., Хмельницкий О. К. Детерминизм и теория причинности в патологии. — М.: Медицина, 1978.
- Петленко В. П., Царегородцев Г. И. Философия медицины. — Киев.: Здоров'я, 1979.
- Полежаев Л. В. Рецензия на книгу Л. Д. Лиознера «Восстановление утраченных органов». М.: Наука, 1962. — *Арх. анат.*, 1963, вып. 4, с. 116—119.

- Полежаев Л. В. Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных. — М.: Наука, 1968а.
- Полежаев Л. В. Регенерация и гипертрофия (вместо рецензии) — Арх. анат., 1968б, вып. 9, с. 70—75.
- Полежаев Л. В. Регенерация и дедифференцировка. — Арх. анат., 1974, вып. 2, с. 102—114.
- Полежаев Л. В. Регенерация путем индукции. — М.: Медицина, 1977.
- Полежаев Л. В. О дискуссии в учении о регенерации. — Арх. анат., 1980, вып. 5, с. 87—97.
- Полежаев Л. В. Проблема специфичности тканей при регенерации у позвоночных. — Успехи совр. биол., 1981, вып. 2, с. 277—292.
- Полежаев Л. В. Рецензия на книгу Л. Д. Лиознера «Регенерация и развитие». М.: Наука, 1982. — Арх. анат., 1983, вып. 1, с. 100—102.
- Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений/Под ред. Б. П. Солопаева. — Горький: Изд-во МЗ РСФСР и Горьковск. мед. ин-та, 1970.
- Пыльдвере К. И. Естественная (гистогенетическая) классификация нервных тканей. — Арх. анат., 1983, вып. 2, с. 93—96.
- Раджабов У. А. Динамика естественно-научного знания. — М.: Наука, 1982.
- Райхлин Н. Т., Кветной И. М. «APUD-система» и нейроэндокринные опухоли («апудомы») — Арх. пат., 1977, вып. 5, с. 74—79.
- Раны и раневая инфекция/Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. — М.: Медицина, 1981.
- Регенераторные процессы после повреждений в результате ортостаза/Под ред. Н. Н. Кочетова. — Ярославль: Изд-во МЗ РСФСР и Ярославск. мед. ин-та, 1977.
- Регуляторные механизмы регенерации/Под ред. А. Н. Студитского и Л. Д. Лиознера. — М.: Медицина, 1973.
- Резвязов Н. П., Винтер Р. И., Абдулхаев Ф. А. и др. Ультраструктура скелетных мышечных волокон крыс при длительной статической нагрузке. — Арх. анат., 1981, вып. 3, с. 53—58.
- Резников К. Ю. Пролиферация клеток мозга позвоночных в условиях нормального развития мозга и при его травме. — М.: Наука, 1981.
- Румянцев А. В. Опыт исследования эволюции хрящевой и костной тканей. — М.: Изд-во АН СССР, 1958.
- Румянцев П. П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации. — Л.: Наука, 1982.
- Румянцев П. П., Дмитриева Е. В., Сеина Н. В. Ультраструктура клеток и синтез ДНК при регенерации скелетных мышц. Исследование регенерации портняжной мышцы лягушки методом электронно-микроскопической автордиографии. — Цитология, 1977, № 12, с. 1333—1339.
- Рябинина З. А., Бенюш В. А. Полиплоидия и гипертрофия клеток в процессах роста и восстановления. — М.: Медицина, 1973.
- Садовский Г. И. Ленинская концепция понятия и эволюция понятия «вид». — Минск: Наука и техника, 1970.
- Саркисов Д. С. Новый этап в дискуссии по проблеме регенерации. — Арх. анат., 1969, вып. 10, с. 83—100.
- Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение. — М.: Медицина, 1970.
- Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. — М.: Медицина, 1977.
- Саркисов Д. С. Компенсаторно-приспособительные процессы. — В кн.: А. И. Струков и В. В. Серов. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1979, с. 133—155.
- Саркисов Д. С. Компенсаторные процессы. — В кн.: БМЭ. Изд. 3-е М., 1983, т. 20, с. 521—523.
- Саркисов Д. С., Пальцын А. А., Музыкант Л. И. и др. Морфология раневого процесса. — В кн.: Раны и раневая инфекция. М., 1981, гл. II, с. 55—113.
- Светлов П. Г. Проблема детерминации и подходы к ней в современной науке. — В кн.: Тезисы VII Всесоюзн. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Тбилиси, 1966, с. 25—27.



- Светлов П. Г.* Физиология (механика) развития. Т. 1: Процессы морфогенеза на клеточном и организменном уровнях. Т. 2: Внутренние и внешние факторы развития. — Л.: Наука, 1978а.
- Северцов А. Н.* Морфологические закономерности эволюции. — М.: Изд-во АН СССР, 1939.
- Семенова-Тян-Шанская А. Г., Кнорре А. Г.* Половой зачаток (гонобласт), его происхождение и эволюция. — В кн.: Итоги науки и техники. Морфология человека и животных. Т. 9. М., 1980, с. 9—32.
- Серов В. В., Шехтер А. Б.* Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981.
- Сетров М. И.* Организация биосистем. Методологический очерк принципов организации живых систем. — Л.: Наука, 1971.
- Сидорова В. Ф.* Возраст и восстановительная способность органов у млекопитающих. — М.: Медицина, 1976.
- Современные проблемы регенерации/Под ред. Г. Л. Биллч и В. Э. Колла.* — Йошкар-Ола: Изд-во Марийск. ун-та, 1980.
- Современные проблемы регенерации/Под ред. Г. Л. Биллч и В. Э. Колла.* — Йошкар-Ола: Изд-во Марийск. ун-та, 1982.
- Солопаев Б. П.* Регенерация нормальной и патологически измененной печени. Экспериментальные основы терапии болезней печени. — Горький: Волго-Вятское изд-во, 1980.
- Спиркин А. Г.* Закон. — В кн.: БСЭ. М., 1972, т. 9, с. 305.
- Степин В. С., Елсуков А. Н.* Методы научного познания. — Минск: Высшая школа, 1974.
- Стрелин Г. С.* Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения. — М.: Медицина, 1978.
- Строева О. Г.* Морфогенез и врожденные аномалии глаза млекопитающих. — М.: Наука, 1971.
- Строева О. Г.* Органогенез. — В кн.: ВМЭ. Изд. 3-е, М., 1981, т. 17, с. 390.
- Струков А. И., Серов В. В.* Патологическая анатомия. — М.: Медицина, 1979.
- Струков А. И., Хмельницкий О. К., Петленко В. П.* Морфологический эквивалент функции. (Методологические основы). — М.: Медицина, 1983.
- Студитский А. Н.* Гистогенез и формообразование. — Журн. общ. биол., 1947, № 6, с. 443—472.
- Студитский А. Н.* Экспериментальная хирургия мышц. — М.: Изд-во АН СССР, 1959.
- Студитский А. Н.* Тканевая регуляция и ее биологическое значение. — Арх. анат., 1964, вып. 1, с. 29—49.
- Студитский А. Н.* Трансплантация мышц у животных. — М.: Медицина, 1977.
- Сыкало А. И.* Анализ эволюции самоорганизующихся систем. — В кн.: Информационный анализ в морфологических исследованиях. Минск, 1981, с. 18—44.
- Токин Б. П.* Общая эмбриология. — М.: Высшая школа, 1977.
- Токин И. Б.* Проблемы радиационной цитологии. — Л.: Медицина, 1974.
- Труцпыльд А. Ю.* О гистологических аспектах посттравматической регенерации. — Арх. анат., 1976, вып. 2, с. 96—104.
- Туманишвили Г. Д.* Дифференцировка клеток. — Тбилиси: Мецниереба, 1977.
- Туманишвили Г. Д., Саламатина Н. В.* Дифференцировка, рост и размножение клеток. — Тбилиси: Мецниереба, 1973.
- Тичкова С. Я.* Клетки-сателлиты в мышце регенерирующей конечности у головастика. — Докл. АН СССР, 1981, № 3, с. 706—709.
- Уманский С. Р.* Генетическая программа клеточной гибели: гипотеза и некоторые приложения (трансформация, канцерогенез, старение). — Успехи совр. биол., 1982, вып. 1, с. 139—148.
- Условия регенерации органов и тканей у животных/Под ред. Л. Д. Лиознера.* — М.: Медицина, 1972.
- Филатов Д. П.* Сравнительно-морфологическое направление в механике развития, его объект, цели и пути. — М.: Изд-во АН СССР, 1939.
- Фомин В.* Ткани. — В кн.: БМЭ. Изд. 1-е. М., 1935, т. 32, с. 547—550.

- Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. — М.: Медицина, 1973.
- Фундаментальные науки — медицине. — М.: Наука, 1981.
- Хаджиолов А. И. Приноси към теоретичната хистология. За половата и кръвна тъкань. — *Extrait de L'univestite' de Sofia*, 1932, t. XI, с. 457.
- Хилова Ю. К., Графова Г. Я. Научное совещание на тему «Фундаментальные проблемы гистологии», посвященное 60-летию образования СССР. — *Арх. анат.*, 1982, вып. 12, с. 87—93.
- Хлопин Н. Г. Культура тканей. — Л.: Медгиз, 1940.
- Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. — М., Л.: Изд-во АН СССР, 1964.
- Хлопин Н. Г. Детерминация тканей и явление метаплазии. — В кн.: Злокачественные опухоли. Л., 1947, т. 1, с. 40.
- Хлопин Н. Г. Тканевые типы и их модификация. — В кн.: Памяти акад. А. А. Заварзина. М.; Л., 1948, с. 316—325.
- Хлопин Н. Г. Советская эволюционная гистология. — *Успехи совр. биол.*, 1949, вып. 2(5), с. 246—265.
- Хлопин Н. Г. Гистогенез. — В кн.: БМЭ. Изд. 2-е. М., 1958, т. 7, с. 368—370.
- Хорошков Ю. А. Ультраструктура и функции лизосом скелетно-мышечной ткани человека. — *Арх. анат.*, 1975, вып. 7, с. 67—72.
- Христолюбова Н. Б. Функциональная морфология цитоплазматических оргanelл. — Новосибирск: Наука, 1977.
- Хрущов Г. К., Бродский В. Я. Орган и клетка. — *Успехи совр. биол.*, 1961, вып. 1, с. 181—207.
- Хрущов Н. Г. Гистогенез. — В кн.: БМЭ. Изд. 3-е. М., 1971, т. 6, с. 567.
- Хрущов Н. Г. Гистогенез соединительной ткани. — М.: Наука, 1976.
- Хрущов Н. Г. Ткани внутренней среды и регенерация. — В кн.: Современные проблемы регенерации. Йошкар-Ола, 1982, с. 3—7.
- Цанев Р., Сендов Б. Регуляция активности генов в эукариотных клетках. — В кн.: Клеточное ядро. М., 1972, с. 40.
- Целлариус С. Ф., Целлариус Ю. Г. Гистопатология очаговых метаболических повреждений волокон соматической мускулатуры. — Новосибирск: Наука, 1979.
- Чернух А. М. Общая патология и медицина. — В кн.: Фундаментальные науки — медицине. М., 1981, с. 105—110.
- Чертков И. Л. Родоначальная клетка кроветворной системы. — В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция. М., 1976, с. 40.
- Четвергов В. Ф. Морфоадаптационные изменения скелетных мышц в условиях длительного растяжения. — В кн.: Морфоадаптация мышц в норме и патологии. Саратов, 1975, с. 72—80.
- Швалев В. Н., Стронус Р. А. Медиаторный этап функционирования вегетативной нервной системы в пре- и постнатальном онтогенезе и значение его исследований для клиники. — *Арх. анат.*, 1979, вып. 5, с. 5—20.
- Швембергер И. Н. Рак и дифференцировка клеток. — Л.: Наука, 1976.
- Швембергер И. Н., Вахтин Ю. Б. Клетка и ткань. К вопросу о биологических основах патологической морфологии. — *Арх. пат.*, 1972, № 1, с. 61—65.
- Шевченко Н. А. Эмбриональный гистогенез эндотелия. — *Арх. анат.*, 1981, вып. 2, с. 5—18.
- Шептулин А. П. Диалектический метод познания. — М.: Изд-во полит. лит-ры, 1983.
- Шмальгаузен И. И. Органогенез. — В кн.: БМЭ. Изд. 2-е. 1961, т. 21, с. 1154.
- Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. — М.: Наука, 1968а.
- Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. — Новосибирск: Наука, 1968б.
- Шмальгаузен И. И. Избранные труды. — М.: Наука, 1982.
- Шубникова Е. А. Лекции по гистологии. — М.: Изд-во Моск. гос. ун-та, 1974.
- Шубникова Е. А. Функциональная морфология тканей. — М.: Изд-во Моск. гос. ун-та, 1981.
- Щелкунов С. И. Клеточная теория и учение о тканях. — Л.: Медгиз, 1958.

- Щелкунов С. И. Цитологический и гистологический анализ развития нормальных и малигнизированных структур. — Л.: Медицина, 1971.
- Щелкунов С. И. Основные принципы клеточной дифференцировки. — М.: Медицина, 1977.
- Экспериментальная и патологическая морфология нервно-мышечной системы/Под ред. А. А. Клишова и Л. М. Кулагина. — Саратов: Изд-во МЗ РСФСР и Саратовск. мед. ин-та, 1976.
- Экспериментальные модели органогенеза и дифференцировки тканей/Под ред. П. В. Дунаева. Свердловск: Изд-во МЗ РСФСР, Свердловск. и Тюменск. мед. ин-тов, 1976.
- Энгельгардт В. А. Изучение живого на неживых объектах. — Природа, 1965, вып. 5, с. 17—19.
- Эренпрейс Я. Г. Роль нуклеиновых кислот в дифференцировке и малигнизации. — Рига: Изд-во АН Лат. ССР, 1963.
- Югай Г. А. Функциональная связь в живой природе и системное исследование в гистологии. — Арх. анат., 1977, вып. 4, с. 5—18.
- Ямщиков Н. В. Ультраструктурный анализ реактивных изменений миокарда при воздействии на зародыш альтирирующего агента. — Арх. анат., 1981, вып. 3, с. 64—68.
- Abercrombie M. Concepts in morphogenesis. — Proc. Roy. Soc., London, 1977, v. 199, N 1136, p. 337—344.
- Allbrook D., Baker W., Kirkaldy-Willis W. Muscle regeneration in experimental animals and in man. — J. Bone a. Joint Surg., 1966, v. 48, N 1, p. 153.
- Allbrook D., Han M., Hellmuth A. Population of muscle satellite cells in relation to age and mitotic activity. — Pathology, 1971, N 3, p. 233—243.
- Allen R., Stromer M., Goll D. Accumulation of myosin, actin, tropomyosin and  $\alpha$ -actinin in cultured muscle cells. — Develop. Biol., 1979, v. 69, N 2, p. 655—660.
- (Balázs A., Blazsek I.) Балаж А., Блажек И. Эндогенные ингибиторы клеточной пролиферации. — М.: Мир, 1982.
- Bard L. La specificité cellulaire et l'histogenèse chez l'embryon. — Arch. physiol., 1886, v. 7, ser. 3, p. 406—420.
- Bargmann W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Bd. I: Zellen und Gewebelehre. 5 Aufl. — Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1964.
- Barnhard H. The stability of the determined state in normal development. — Life Sci. Res. Dept., 1977, N 7, p. 153—168.
- Bayne E., Simpson B. Influence of environmental factors on the accumulation and differentiation of pre-fusion G<sub>1</sub> lizard myoblaste in vitro. — Exp. Cell Res., 1980, v. 127, N 1, p. 15—30.
- Bernfield M. Mechanisms of embryonic organ formation. — Life Sci. Res. Rept., 1978, N 10 p. 101—120.
- Betz E., Firket H., Reznik M. Some aspects of muscle regeneration. — In: Internat. Rec. Cytol. New York, London, 1966, v. 19, p. 203—227.
- Bischoff R., Holzner H. Mitosis and the processes of differentiation of myogenic cells in vitro. — J. Cell. Biol., 1969, v. 41, N 1, p. 188—200.
- Black I. B., Patterson P. H. Developmental regulation of neurotransmitter phenotype. — Curr. Top. Develop. Biol., 1980, v. 15, pt 1, p. 27—40.
- (Bodemer Ch. W.) Бодемер Ч. Современная эмбриология. — М.: Мир, 1971.
- Bronner-Fraser M. V., Cohen A. M. The neural crest: what can it tell us about cell migration and determination? — Curr. Top. Develop. Biol., 1980, v. 15, pt 1, p. 1—25.
- Campion D. R., Fowler S. P., Hausman C. J. Ultrastructural analysis of skeletal muscle development in the fetal pig. — Acta anat., 1981, v. 110, N 3, p. 277—284.
- Cardasis C. A., Cooper G. W. An analysis of nuclear numbers in individual muscle fibers during differentiation and growth: a satellite cell muscle fiber growth unit. — J. Exp. Zool., 1975, v. 191, N 3, p. 347—357.
- Carlson B. M. The regeneration of skeletal muscle. A review. — Am. J. Anat., 1973, v. 137, N 2, p. 119—149.

- Carlson B. M., Rogers S. L.* Satellite cells in the limb musculature of the axolotl. — *Folia Morfol. (CSSR)*, 1976, r. 24, N 4, I. 359—361.
- Chevallier A.* Etude de la migration des cellules somatiques dans le mesoderme somatopleural de l'ébauche de l'aile. — *Roux Arch. Develop. Biol.*, 1978, v. 184, N 1, p. 57—73.
- Chevallier A.* Role of the somatic mesoderm in the development of the thorax in bird embryos. II. Origin of thoracic and appendicular musculature. — *J. Embriol. Exp. Morphol.*, 1979, v. 49, p. 73—88.
- Christ B., Jacob H. J. a. Jacob M.* On the formation of the myotomes in avian embryos. An experimental and scanning electron microscope study. — *Experientia*, 1978, v. 34, N 4, p. 514—516.
- Christ B., Hirschberg M. a. Jacob H. J.* Experimentelle Befunde zur Entwicklung der distalen Extremitätenmuskulatur. — *Anat. Anz.*, 1979, Bd. 146, Ergänzungsh., S. 519—525.
- Church J. C.* Satellite cells and myogenesis: a study in the fruitbot web. — *J. Anat.*, 1969, v. 105, N 3, p. 419—433.
- Church J. C.* Cell populations in skeletal muscle after regeneration. — *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 1970a, v. 23, N 2, p. 531—537.
- Church J. C.* A model for myogenesis using the concept of the satellite cell segment. — In: *Regeneration of striated muscle and myogenesis*. Amsterdam, 1970b, p. 118—121.
- Church J. C., Noronha R. F., Allbrook D. B.* Satellite cells and skeletal muscle regeneration. — *Brit. J. Surg.*, 1966, v. 53, N 7, p. 638—642.
- Collins M. F.* The role of the cell surface in embryonic morphogenesis — In: *Neoplasia and Cell Different.* Basel et al., 1974, p. 234—278.
- (Cowan W.) *Ковэн У.* Развитие мозга. — В кн.: *Мозг: Пер. с англ.* М., 1982, с. 113—139.
- (Cowdry E. V.) *Каудри Е.* Раковые клетки. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1958.
- (Crick F.) *Крик Ф.* Мысли о мозге. — В кн.: *Мозг.* М., 1982, с. 257—275.
- Curry C.* Degenerative and regenerative changes within soleus muscle fibres of normal rats. — *J. Anat.*, 1976, v. 121, N 2 p. 424.
- Curtis A. S.* Le positionnement cellulaire et la morphogenese. — *Bull. Soc. zool. France*, 1976, v. 101, N 1, p. 9—21.
- Dadoune J. P.* Protein turnover in striated muscle as visualized by radioautography after (<sup>3</sup>H) leucine administration. — *Exp. Cell Res.*, 1976, v. 97, N 1, p. 31—41.
- Dadoune J. P., Terquom A., Alfonsi M. F.* High resolution radioautographic study of newly formed protein in striated muscle with emphasis on red and white fibres. — *Cell Tissue Res.*, 1978, v. 193, N 2, p. 269—282.
- Delain D., Wahrmann J. P.* Is fusion a trigger for myoblast differentiation? — *Exp. Cell Res.*, 1975, v. 93, N 2, p. 495—498.
- (Deuchar E. M.) *Дьюкар Э.* Клеточные взаимодействия в развитии животных. — М.: Мир, 1978.
- Dreyfus J. C., Kruh J., Shapira G.* Metabolism of myosin and life time of myofibrils. — *Biochem. J.*, 1960, v. 75, N 3, p. 574—578.
- Dvorak M.* Submicroscopic cytodifferentiation. — In: *Ergeb. der Anat. und Entwicklung.* Bd. 5, H. 4. Berlin; Heidelberg; New York, 1971, S. 1—118.
- (Ebert J. D.) *Иберт Дж.* Взаимодействующие системы в развитии. — М.: Мир, 1968.
- (Edelman G. M., Mountcastle V. B.) *Эдельман Дж., Маункасл В.* Разумный мозг. Кортикальная организация и селекция групп в теории высших функций головного мозга. — М.: Мир, 1981.
- Emerson C., Bersner S. K.* Activation of myosin synthesis in fusing and mononucleated myoblasts. — *J. Molec. Biol.*, 1975, v. 93, p. 431—447.
- (Ephrussi B.) *Эфрусси Б.* Гибридизация соматических клеток. — М.: Мир, 1976.
- Galavasi G.* Identification of helical polyribosomes in sections of mature skeletal muscle fibers. — *Z. Zellforsch.*, 1971, Bd. 121, H. 4, S. 531—541.

- Galavasi G., Szirmai J. A.* Cytomorphometry of skeletal muscle: The influence of age testosterone on the rat m. levator ani. — *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.*, 1971, Bd. 121, H. 4, S. 507—530.
- Gamble H. I., Fenton J., Allsopp G.* Electron microscope observations on human fetal striated muscle. — *J. Anat.*, 1978, v. 126, N 3, p. 567—589.
- Gibson M. C., Schultz E.* Skeletal muscle satellite cell populations decrease with age. — *J. Cell Biol.*, 1980, v. 83, N 2, pt 2, p. 264a.
- Geyer G.* Histologie und mikroskopische Anatomie. — Leipzig: Georg Thieme Verlag, 1980.
- Goldin G. V.* Towards a mechanism for morphogenesis in epithelionesenchymal organs. — *Quart. Rev. Biol.*, 1980, v. 55, N 3, p. 251—265.
- Goldspink G.* Postembryonic growth and differentiation of striated muscle. — In: *The structure and function of muscle*, v. 1, 2nd ed., New York, 1972, p. 179.
- Goss R. J.* Unsolved problems of growth. — In: *Regulat. Organ and Tissue Growth*. New York; London, 1972, p. 337—339.
- Griffin G. E., Williams P. E., Goldspink G.* Region of longitudinal growth in striated muscle fibres. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 232, N 27, p. 28—29.
- Grim M.* Acid phosphatase activity in normal and sarcolytic myotubes in muscle anlagen of the human hand. — *Histochemistry*, 1978, v. 56, N 3—4, p. 307—316.
- Guiti E., Lewis D. H.* Structural features of muscle fibres from a fast and a slow twitch muscle in the kitten during postnatal development. — *J. Anat.*, 1974, v. 118, N 2, p. 253—260.
- Guttmann E., Mares V., Stichova J.* Fate of <sup>3</sup>H-thymidine labelled myogenic cells in regeneration of muscle isografts. — *Cell. Tissue Res.*, 1976, v. 167, N 1, p. 117—123.
- (Ham A. W., Cormack D. H.) *Хэм А., Кормак Д.* Гистология. Т. 1. — М.: Мир, 1982.
- Hansen-Smith F. M., Carlson B. M.* Cellular responses to free grafting of the extensor digitorum longus muscle of the rat. — *J. Neurol. Sci.*, 1979, v. 41, N 2, p. 149—173.
- (Hay E.) *Хэй Э.* Регенерация. — М.: Мир, 1969.
- Hayes V. E., Hikida R. S.* Naturally occurring degeneration in chick muscle development: ultrastructure of the m. complexus. — *J. Anat.*, 1976, v. 122, N 1, p. 67—76.
- Holtzer H., Rubinstein N., Dienstman S. et al.* Perspectives in myogenesis. — *Biochemie*, 1974 (1975), v. 56, N 11, p. 1575—1580.
- Ishikawa H.* Electronmicroscopic observations of satellite cells with special reference to the development of mammalian skeletal muscles. — *Z. Anat. Entwickl. Gesch.*, 1966, Bd. 125, S. 43—61.
- Jacob M., Christ B., Jacob H. J.* Ultrastrukturelle Untersuchungen zur Migration myogener Zellen der Beinanlagen von Hühnerembryonen. — *Anat. Anz.*, 1979, Bd. 145, Ergantungsh., S. 533—536.
- Kaplan Ph., Goidl E. A.* On a model for ontogenic development. — *Mech. Ageing Develop.*, 1975, v. 4, N 5—6, p. 371—375.
- Kaspar U., Wiesmann U., Mumenthaler M.* Necrosis and regeneration of the tibialis anterior muscle in rabbit. — *Arch. Neurol.*, 1969, v. 21, N 4, p. 363.
- Kelly A. M.* Sarcoplasmic reticulum and T-tubules in differentiating rat skeletal muscle. — *J. Cell Biol.*, 1971, v. 49, N 2, p. 335—344.
- Kelly A. M.* Satellite cells and myofiber growth in the soleus and extensor digitorum longus muscles. — *Develop. Biol.*, 1978a, v. 65, N 1, p. 1—10.
- Kelly A. M.* Perisynaptic satellite cells in the developing and mature rat soleus muscle. — *Anat. Res.*, 1978b, v. 190, N 4, p. 891—903.
- Kelly A. M., Zacks S. I.* The histogenesis of rat intercostal muscle. — *J. Cell Biol.*, 1969, v. 42, N 1, p. 135—153.
- Ketelsen U. P., Wekerle H.* Thymus-derived striated muscle clones. An ultrastructural analysis of cell differentiation. — *Differentiation*, 1976, v. 5, N 2—3, p. 185—187.

- Konigsberg I. R., Sollmann P. A., Mixter L. O. The duration of the terminal G<sub>1</sub> of fusing myoblasts. — *Develop. Biol.*, 1978, v. 63, N 2, p. 11—26.
- Kryvi H. The structure of the myosatellite cells in axial muscle of the shark *Galeus melastomus*. — *Anat. Embryol.*, 1975, v. 147, N 1, p. 35—44.
- Loguens R. Satellite cells of skeletal muscle fibers in human progressive muscular dystrophy. — *Virch. Arch. path. Anat.*, 1963, Bd. 336, S. 564—569.
- Leblond C. P. Growth and renewal. — In: *Regulat. Organ and Tissue Growth*. New York; London, 1972, p. 13—39.
- Lee G. C. Electron microscopic observations on myogenic free cells of denervated skeletal muscle. — *Exp. Neurol.*, 1965, v. 12, N 2, p. 123—135.
- Leutert G. Über die histologische Biomorphose. — *Anat. Anz.*, 1975, Bd. 136, Ergänzungsh., S. 333—348.
- Lockshin R. A., Beaulaton J. Programmed cell death. — *Life Sci.*, 1974, v. 15, N 9, p. 1549—1565.
- Manasek F. I. Myocardial cell death in the embryonic chick ventricle. — *J. Embryol. exp. Morphol.*, 1969, v. 21, p. 271—284.
- (Mattson P.) Мэттсон П. Регенерация — настоящее и будущее. — М., 1982.
- Mauger A., Kieny M. Sur les potentiales des collules myogenes contenues dans les masses premusculaires des membres des liseaux. — *C. R. Acad. Sci.*, 1980, v. D 290, N 12, p. 779—781.
- Mauro A. Satellite cells of skeletal muscle fibers. — *J. Biol. Biochem. Cytol.*, 1961, v. 9, N 2, p. 493—495.
- Meltzer H. Y., Kuncl K. W., Click J. Incidence of Z band streaming and myofibrillar distruptions in skeletal muscle from healthy young people. — *Neurology*, 1976 v. 26, N 9, p. 853—857.
- Minguetti G., Mair W. G. The developing human muscle: ultrastructural differences between myoblasts and fibroblasts. — *Rev. brasilesquisas med. biol.*, 1980, v. 13, N 1—3, p. 1—8.
- Moon R. T. Cell death: an integral aspect of development. — *Biologist (USA)*, 1981, v. 63, N 1, p. 5—26.
- Morel J. E., Pinset-Härström I. Ultrastructure of the contractile system of striated skeletal muscle and the processes of muscular contraction. I. Ultrastructure of the myofibril and source of energy. — *Biomedicine*, 1975, v. 22, N 2, p. 88—96.
- Morkin E. Postnatal muscle fiber assembly: Localization of newly synthesized myofibrillar proteins. — *Science*, 1970, v. 167, N 3924, p. 1499—1501.
- Morris T. A., Politoff A. L. Frog striated muscle contains two morphologically distinct satellite cell types. — *J. Cell Biol.*, 1980, v. 83, N 2, pt 2, p. 269a.
- Moss F. P., Leblond C. P. Nature of dividing nuclei in skeletal muscle of growing rats. — In: *Regeneration of striated muscle and myogenesis*. Amsterdam, 1970, p. 165—166.
- Moss F. P., Leblodn C. P. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. — *Anat. Rec.*, 1971, v. 170, N 4, p. 421—435.
- Muscle Regeneration*/Ed. A. Mauro. — N. Y.: Raven Press, 1979.
- O'Neill M. C. Population modeling in muscle cell culture: comparisons with experiments. — *Develop. Biol.*, 1976, v. 53, N 2, p. 190—205.
- Platzer A. C. The ultrastructure of normal myogenesis in the limb of the mouse. — *Anat. Res.*, 1978, v. 190, N 3, p. 639—657.
- (Policard A., Bessis M.) Поликар А., Бессу М. Элементы патологии клетки. — М.: Мир, 1970.
- Prescott D. M. The cell cycle and the control of cellular reproduction. — *Adv. Genet.*, 1976, v. 18, p. 99—177.
- Przybylski R. J. Occurence of centrioles during skeletal and cardiac myogenesis. — *J. Cell Biol.*, 1971, v. 49, N 1, p. 214—221.
- Przybylski R. J., Blumberg J. M. Ultrastructural aspects of myogenesis in the chick. — *Lab. Invest.*, 1966, v. 15, N 5, pp. 836—863.
- Rauber A. (1883). Цит. по Н. Г. Хлопину, 1946.
- Reznik M. Stude autoradiographique du muscle strie regeneration in vivo. — *J. Embriol. Exp. Morphol.*, 1968, v. 2, p. 283—297.

- (Ringertz N. R., Savage R. E.) Рингерц Н., Сэвидж Р. Гибридные клетки. — М.: Мир, 1979.
- Rival J. M., Le Douarin N. Les migrations cellulaires au cours de l'embryogenese: etude experimentale, application a la pathologie. — Sci. med., 1975, v. 6, N 5, p. 367—375.
- Saunders J. W. Death in embryonic systems. — Science, 1966, v. 154, p. 604. (Saxen L., Toivonen S.) Саксен Л., Тойвонен С. Первичная эмбриональная индукция. — М.: Изд-во иностр. лит., 1963.
- Saxen L., Karkinen-Jääskeläinen M. Inductive interactions in morphogenesis. — In: Early Develop. Mammals. 2nd Symp. Brit. Soc. Develop. Biol. Cambridge et al., 1975, p. 319—334.
- (Saxen L., Karkinen-Jääskeläinen M.) Саксен Л., Каркинен-Яскелейнен М. Морфогенетические клеточные взаимодействия. — Онтогенез, 1980, № 5, с. 451—466.
- Schemainda H. Über die Entwicklung der occipitalen Somiten. Experimentelle Untersuchungen an Wachtel- und Hühnerembryonen. — Anat. Anz., 1979, Bd. 146, Ergänzungsheft, Teil 1, S. 527—532.
- Schiaffino S., Cantini M., Sartore S. T-system formation in cultured rat skeletal tissue. — Tiss. a. Cell., 1977, v. 9, N 3, p. 437—446.
- Schippel K., Schippel G., Welt K., Scheller W. Untersuchungen zur postnatalen Differenzierung von Skelettmuskelfasern. — Beitr. Orthop. Traumatol., 1975, Bd. 22, N 10, S. 535—537.
- Schippel G., Schippel K., Welt K. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Differenzierung von Skelettmuskelfasern. — Anat. Anz., 1976, Bd. 140, N 4, S. 400—404.
- Schmalbruch H. The morphology of regeneration of skeletal muscle in the rat. — Tiss. a. Cell., 1976a, v. 8, N 4, p. 673—692.
- Schmalbruch H. Regeneration of skeletal muscle fibres. — Acta physiol. Scand., 1976b, v. 98, Suppl. N 440, p. 93.
- Schmalbruch H. Entwicklung, Untergang und Regeneration von Skelettmuskelfasern. — Dtsch. med. Wschr., 1980, Bd. 105, H. 17, S. 614—617.
- Schmalbruch H., Hellhammer U. The number of satellite cells in normal human muscle. — Anat. Res., 1976, v. 185, N 3, p. 279—287.
- Schmalbruch H., Hellhammer U. The number of nuclei in adult rat muscles with special reference to satellite cells. — Anat. Res., 1977, v. 189, N 2, p. 169.
- Schultz E. A quantitative study of the satellite cell population in postnatal mouse lumbrical muscle. — Anat. Res., 1974a, v. 180, N 4, p. 589—595.
- Schultz E. A study of satellite cells in denervated skeletal muscle. — Anat. Res., 1974b, v. 178, p. 459.
- Schultz E. Fine structure of satellite cells in growing skeletal muscle. — Am. J. Anat., 1976, v. 147, N 1, p. 49—69.
- (Schwann Th.) Шванн Т. Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1939.
- Seinsch W., Schweichel J.-U. Physiologic cell necroses during the early development of muscles of the back in embryonic mice. — Z. Anat. Entwicklungsgesch., 1974, Bd. 145, N 1, p. 10—112.
- (Sengbusch P.) Зенгбуш П. Молекулярная и клеточная биология: Пер. с нем. — М.: Мир, 1982. Т. 3.
- Shafiq S. A., Gorycki M. A. Regeneration in skeletal muscle of mouse: some electron-microscope observations. — J. Path. a. Bact., 1965, v. 90, N 1, p. 123—127.
- Sloper J. C., Partridge T. A. Skeletal muscle: Regeneration and transplantation studies. — Brit. med. Bull., 1980, v. 36, N 2, p. 153—158.
- Smith P. B., Finch R. A. Alteration in lipid metabolism of developing muscle cells in culture. — Biochem. biophys. Acta, 1979, v. 572, N 1, p. 139—145.
- Snow M. H. An autoradiographic study of satellite cell differentiation into regenerating myotubes following transplantation of muscles in young rats. — Cell a. Tissue Res., 1978, v. 186, p. 535—540.
- Stephan-Dubois F., Lanot R., Bautz A. M. Aspects structuraux des degenerescen-

- ces cellulaires au cours des processus morphogenetiques. — In: Embryologie chim. exp. Paris, 1975, p. 27—34.
- Stohr Ph., Möllendorff W.* Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen. — Jena: Gustav Fischer Verlag, 1955.
- Stochdirph O.* Neurensysteme als Einteilungsprinzip in der Neuroanatomie. — Anat. Anz., 1978, Bd. 144, Ergänzungs., S. 719—720.
- (Terzi M.) *Терци М.* Генетика и животная клетка. — М.: Мир, 1977.
- Tomanek R. J., Colling-Saltin A.-S.* Cytological differentiation of human fetal skeletal muscle. — Am. J. Anat., 1977, v. 149, N 2, p. 227—245.
- (Trinkauss J.) *Тринкаус Дж.* От клетки к органам. — М.: Мир, 1972.
- Trotter J., Nameroff M.* Myoblast differentiation in vitro: Morphological differentiation of mononucleated myoblasts. — Develop. Biol., 1976, v. 49, N 2, p. 548—555.
- (Truman D.) *Трумэн Д.* Биохимия клеточной дифференцировки. — М. 1976.
- Trupin G. L.* The satellite cells of normal anuran skeletal muscle. — Develop. Biol., 1976, v. 50, N 2, p. 517—524.
- Vogel H., Niewisch H., Mantioli G.* Stochastic development of stem cells. — J. Theor. Biol., 1969, v. 22, N 2, p. 249—270.
- Vracko R.* Basal lamina scafflod-anatomy and significance for maintenance of orderly tissue structure. — Am. J. Path., 1974, v. 77, N 2, p. 314—338.
- (Waddington C.) *Уоддингтон К.* Морфогенез и генетика. — М.: Мир, 1964.
- (Waddington C.) *Уоддингтон К.* Теоретическая биология и молекулярная биология. — В кн.: На пути к теоретической биологии. I. Пролигомены. М., 1970, с. 100—105.
- Walker S. M., Schrodtt G. R.* Triads in foetal skeletal muscle. — Nature (Engl.), 1967, v. 216, N 5119, p. 985—988.
- Walker S. M., Schrodtt G. R., Currier G. J.* Relationship of the sarcoplasmic reticulum to fibril and triadic junction development in skeletal muscle fibers of fetal monkeys and humans. — J. Morphol., 1975, v. 146, N 1, p. 97—127.
- (Welsch U., Storch V.) *Вельш У., Шторх Ф.* Введение в цитологию и гистологию животных. — М.: Мир, 1976.
- Webb J. N.* The development of human skeletal muscle with particular reference to muscle cell death. — J. Path., 1972, v. 106, N 4, p. 221—228.
- Webb J. N.* Cell death in developing skeletal muscle: histochemistry and ultrastructure. — J. Path., 1977, v. 123, N 3, p. 175—180.
- Wekerle H., Paterson B., Ketelsen U.-P.* Striated muscle fibres differentiated in monolayer cultures of adult thymus reticulum. — Nature, 1975, v. 256, N 5517, p. 493—494.
- Williams P. E., Goldspink G.* Longitudinal growth striated muscle fibres. — J. Cell Sci., 1971, v. 9, N 3, p. 751—767.
- (Wolff E.) *Вольф Э.* Специфические межтканевые взаимодействия в органогенезе. — Арх. анат., 1971, вып. 1, с. 16—27.
- (Wolpert L.) *Вольперт Л.* Морфогенез в процессе развития. — В кн.: Молекулы и клетки. М., 1982, вып. 7, с. 115—133.
- Yaron R., Behar A. J., Yanko L.* Gold tracer studies of muscle regeneration. — J. Neuropath. Exp. Neurol., 1976, v. 35, N 4, p. 445—457.
- Zalin R.* The cell cycle, myoblast differentiation and prostaglandin as a developmental signal. — Develop. Biol., 1979, v. 71, N 2, p. 274—288.



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
Условные обозначения . . . . .	12
<b>Часть I. Гистогенез . . . . .</b>	<b>13</b>
Глава 1. Методологические аспекты соотношений онтогенеза, органо- генеза и гистогенеза . . . . .	13
Глава 2. Проблема гистогенеза . . . . .	28
Глава 3. Детерминация, дифференцировка и специализация клеток . . . . .	35
Глава 4. Репродукция, рост и генетически запрограммированная ги- бель клеток . . . . .	53
Глава 5. Миграция клеток и межклеточная интеграция . . . . .	66
Глава 6. Адаптационная изменчивость клеток и тканей . . . . .	78
Межтканевые взаимодействия . . . . .	88
Глава 7. Теория системно-структурной организации гистогенеза . . . . .	96
<b>Часть II. Теория ткани . . . . .</b>	<b>105</b>
Глава 8. От определения понятия «ткань» — к теории ткани . . . . .	105
Глава 9. Морфофизиологические и генетические классификации тканей и проблема их синтеза . . . . .	129
<b>Часть III. Регенерация . . . . .</b>	<b>149</b>
Глава 10. Гистогенетическая теория реактивности и регенерации тка- ней . . . . .	149
Реактивность тканей . . . . .	149
Регенерация. Дискуссионные вопросы учения о вторичном развитии . . . . .	154
Тканевый уровень как объект изучения регенерации . . . . .	159
Физиологическая регенерация тканей и постнатальный гистогенез . . . . .	168
Репаративная регенерация и регенерационный гистогенез . . . . .	174
Глава 11. Гистогенез и регенерация скелетной мышечной ткани . . . . .	180
Гистогенез скелетной мышечной ткани . . . . .	180
Репаративная регенерация скелетной мышечной ткани . . . . .	195
Регуляция процессов репаративной регенерации тканей . . . . .	206
Заключение . . . . .	212
Список литературы . . . . .	216

**Алексей Андреевич Клишов**

**ГИСТОГЕНЕЗ**

**И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ**

Зав. редакцией Р. С. ГОРЯИНОВА. Редактор В. В. МОЛЧАНОВА.  
Редактор издательства Н. А. ГАБУЗОВ. Художник В. А. ТЮЛЮКИН.  
Художественный редактор Т. Г. КАШИЦКАЯ.  
Технический редактор Э. П. ВЫБОРНОВА. Корректор Т. Н. ШЛЁНСКАЯ.

**ИБ № 3212**

Сдано в набор 03.02.84, Подписано в печать 04.06.84. М-25912 Формат бумаги 60X90<sup>1/16</sup>  
Бумага книжно-журнальная Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 14,5  
Усл. кр.-отт. 14,5. Уч.-изд. л. 16,57. Тираж 1719 экз. Заказ № 52. Цена 2 р. 80 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина».  
Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного  
Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой  
Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, поли-  
графии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.

