

611.1
Ш 313

В. А. ШАХЛАМОВ

Капилляры

611.1
11313

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

В. А. ШАХТАМОВ

КАПИЛЛЯРЫ

(электронномикроскопическое
исследование)



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА — 1971

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
ПРИ ПРЕЗИДИУМЕ АМН СССР

Монография представляет собой исчерпывающий обзор современных представлений об ультраструктуре и функции кровеносных капилляров. Исследование в основном базируется на собственных данных электронномикроскопических исследований; применяются также цитохимический и количественный электронномикроскопический анализ. Книга содержит три части. Первая часть посвящена ультраструктуре стенки кровеносных капилляров в нормальных условиях. Особое значение имеет определение автором ультраструктурных различий между венозным и артериальным отделом кровеносных капилляров. На основе органичной специфичности ультраструктуры эндотелиальных клеток и базального слоя предложена новая классификация кровеносных капилляров. Обсуждается возможное участие перicyтов в иннервации кровеносных капилляров, а также роль субэндотелиальной зоны, обеспечивающей резервный объем в случае повышения интракапиллярного давления. Уделяется внимание транспорту веществ и мембран через эндотелий с помощью микроинцитозных везикул.

Во второй и третьей частях книги рассматривается ультраструктура стенки кровеносных капилляров в различных экспериментальных (гипоксия, гипероксия, действие гормонов и ферментов и т. п.), а также в некоторых патологических условиях.

Обсуждаются некоторые общие закономерности реакции эндотелиальных клеток и базального слоя на вредные воздействия и подчеркивается высокая устойчивость капиллярной стенки ко всякого рода повреждениям.

Книга рассчитана на цитологов, гистологов, патоморфологов, физиологов, патофизиологов, а также на врачей.

This book deals with ultrastructure and function of normal blood capillaries of laboratory animals and practically healthy men (biopsy material). The presentation is based mainly on the data of routine electron microscopy, but cytochemical and quantitative electron microscopic analyses are also employed.

Of special value is the contribution of the author to the fine structural differences between arterial and venous parts of blood capillary, as well as between blood and lymphatic capillaries. The role of the pericyte, the cellular component of the basement layer, in motor innervation of capillary wall is described. Possible role of the subendothelial zone in providing a „reserve volume” in capillary wall in case of increased capillary pressure is discussed. Particular emphasis is laid upon the question of transcapillary transport of substances. The problem of endothelial plasmalemma movements including formation of invaginations, processes, various forms of pinocytosis, phagocytosis, microclasmatosis is discussed in detail. The endothelium is considered by the author to be a special type of tissue.

On the basis of visceral specificity of the endothelial cells and the uncellular component of the basement layer a new classification of blood capillaries is presented. Of great interest is the information about formation of new mitochondria in the endothelial cells.

Study of blood capillaries under various experimental conditions as well as of human capillaries in some diseases made it possible to the author to draw conclusions about some general regularities in response of the components of blood capillary wall to various harmful effects.

This book is of value to the research workers in cytology, histology, pathology, physiology, as well as to practitioners.

ОТ АВТОРА

В основу книги положен многолетний труд по изучению тонкого строения стенки кровеносных, частично лимфатических капилляров, который был начат под руководством академика АМН СССР проф. Д. А. Жданова и продолжен под руководством академика АМН СССР проф. А. П. Авцына.

Как известно, в тканях кровь, кровеносные капилляры и окружающие капилляры клеточные и неклеточные компоненты взаимно связаны и влияют друг на друга. Все перечисленные структуры находятся в непрерывном движении. Обмен веществ в тканях осуществляется в условиях постоянного физиологического равновесия. Однако это равновесие при воздействии каких-либо вредных факторов на определенный срок может нарушаться, но благодаря устойчивости тех или иных структур, их высоким реактивным свойствам оно вновь восстанавливается. Именно в момент восстановления этого равновесия структурные изменения в компонентах стенки капилляров и в тканевом микрорайоне представляют большой интерес. Исследование субмикроскопических изменений во времени дает возможность составить представление о механизмах обмена между кровью и тканями через капиллярную стенку.

В существующей литературе описана тонкая структура стенки капилляров преимущественно в нормально функционирующем организме млекопитающих.

Излагаемый в I главе книги материал частично дополняет существующие в отдельных статьях и работах данные отечественных и зарубежных исследователей, применявших для изучения капилляров светоптические, а также электронномикроскопические методы исследования. Материалы, представленные во II главе книги, касаются реактивных свойств стенки кровеносных капилляров и в существующей литературе почти не обсуждались.

Еще в большей степени это касается III главы, где обсуждаются данные о стенке кровеносных капилляров в условиях патологии у человека.

Мы сознаем, что не все разделы книги освещены исчерпывающе. Нам хотелось поделиться с читателями результатами своих исследований, которые, как нам кажется, полезно знать специалистам в области как теоретической, так и практической медицины.

Автор считает своим приятным долгом выразить глубокую благодарность академику АМН СССР проф. А. П. Авцыну и академику АМН СССР проф. Д. А. Жданову за консультацию по теоретическим вопросам в области патологической и нормальной анатомии, а также сотрудникам лаборатории электронной микроскопии Научно-исследовательского института морфологии человека АМН СССР за оказание технической помощи в оформлении этой книги.

Мы будем весьма признательны читателям за все замечания и пожелания, которые они выскажут по любому вопросу, затронутому в настоящей работе.

ВВЕДЕНИЕ

После исследований Гарвея (Harvey, 1628), который впервые дал описание кровеносной системы и определил, что кровь течет от артерий к венам, наиболее важным открытием в области кровообращения явились исследования Malpighi (1661), обнаружившего «недостающее звено» в системе кровообращения — кровеносные капилляры. Malpighi описал капилляры в легких лягушки, затем они были найдены и в других органах (Leeuwenhoek, 1695). С тех пор кровеносные капилляры привлекали внимание многих исследователей, все больше и больше признавалась их роль как «обменного органа». Вплоть до середины XIX века ученые спорили о том, являются ли капилляры пространствами в тканях или они имеют собственную стенку.

Более ста лет назад было установлено, что кровеносные капилляры выстланы эндотелиальными клетками (Stricker, 1865; His, 1865; Hoyer, 1865). С помощью азотнокислого серебра удалось выявить границы эндотелиальных клеток. Затем было обнаружено, что, кроме эндотелия, в капиллярах имеется и «бесструктурная собственная оболочка» — *membrana propria* (Н. А. Хржонцевский, 1866). Было также отмечено, что, кроме этих двух слоев, в стенке капилляра есть еще и адвентиция, которая имеет клеточное строение (А. Голубев, 1868; А. Иванов, 1868; Rouget, 1873). В дальнейшем В. В. Воронин (1897) высказал весьма интересную мысль о наличии межклеточного цемента, располагающегося между эндотелиальными клетками. Он считал, что этот цемент является особым осадком белков плазмы крови, образовавшимся в момент ее прохождения из крови в ткань.

Форма и размеры капилляров сильно различаются в зависимости от вида животного и органа. В различных тканях капилляры образуют сеть различной плотности, что зависит от метаболической активности тканей органов (М. Д. Лавдовский и Ф. В. Овсянников, 1887; А. П. Нестеров, 1929; Б. Н. Кросовский, 1949).

Отечественными учеными введено понятие «критической толщины тканевого слоя», т. е. максимальной толщины ткани между двумя питающими капиллярами, обеспечивающей достаточную транспортировку кислорода и других веществ, необходимых для клеток, а также эвакуацию продуктов метаболизма. Иными словами, чем интенсивнее обменные процессы в органе, тем меньше критическая толщина тканевого слоя. В паренхиматозных органах критическая толщина тканевого слоя составляет 10—30 μ . В органах с замедленными метаболическими процессами (роговица глаза, гиалиновые хрящи) она достигает 1000 μ .

Следует отметить, что кровеносные капилляры не являются единственной связью между артериями и венами. Как показали исследования (А. П. Нестеров, 1929; Б. Н. Кросовский, 1949; Г. П. Мчедlishvili, 1951; Д. А. Жданов, 1964; В. В. Куприянов, 1965, и др.), существуют и артерио-венозные анастомозы, или так называемые магистральные капилляры, о которых в настоящей работе говорить не будет.

На раннем этапе исследования кровеносных капилляров было доказано наличие капилляров, определены три слоя капиллярной стенки и установлено, что эндотелиальные клетки имеют между собой границы, заполненные межклеточным цементом.

Затем интерес к изучению кровеносных капилляров слабнет, и лишь в начале XX века, по меткому выражению А. Крога (1927), капилляры

были «открыты снова как предмет, достойный изучения и экспериментального исследования». Интерес к ним возник сразу во многих странах, и за короткое время накопились новые данные об их гистофизиологии. В этот период с помощью световой микроскопии были проведены значительные исследования. Были выполнены работы о распределении капиллярной сети, сократительной способности капиллярной стенки, различии артериального и венозного отделов капилляра, прохождении эндотелиальных клеток, проницаемости капиллярной стенки, ее гистохимических особенностях, органической специфичности капилляров, независимости капиллярной реакции от артерий, об иннервации стенки капилляров и т. д. (Ebbecke, 1917; А. А. Максимов, 1926; А. Крог, 1927; А. П. Пестеров, 1929; Б. Н. Могильницкий, 1935, 1949; Я. Л. Раппопорт, 1935; С. И. Щелкунов, 1937; Н. А. Шевченко, 1944; Г. П. Роскин, 1944; А. А. Заварзин, 1945; Chambers, Zweifelach, 1947; Г. Д. Залесский, 1949; Н. Г. Хлощи, 1958; Б. В. Огнев, 1950; Б. Н. Косовский, 1951; Г. И. Мчедlishvili, 1951; Д. А. Жданов, 1952; М. Я. Субботин, 1952; Rappenheim, 1953; Т. А. Григорьева, 1954; В. Г. Елисеев, 1961; В. В. Курпьянов, 1965).

В классической гистологии с помощью световой микроскопии был определен следующий схематический план строения кровеносных капилляров.

1. Слой адсорбированных белков крови и тромбоцитов, покрывающих внутреннюю поверхность капилляра (В. В. Воронин, 1897).

2. Слой эндотелиальных клеток, выстилающих капиллярную трубку (Noyer, 1865; А. Голубев, 1868), причем считалось, что эндотелиальные клетки соединены между собой цементирующим веществом.

3. Базальная мембрана, состоящая из аморфного вещества и рыхлой соединительной ткани (Н. А. Хржанцевский, 1866; А. Голубев, 1868; А. А. Заварзин, 1945; С. И. Щелкунов, 1937, и др.).

4. Адвентициальный слой, состоящий из рыхлой соединительной ткани и ее клеточных элементов (П. Ф. Горяинов, 1837).

С появлением новых методов исследования все эти слои вновь подвергали исследованию, уточняли их структуру и функцию.

С 50-х годов этого столетия, когда в биологии и медицине начинает интенсивно применяться электронномикроскопический метод исследования, кровеносные, а затем и лимфатические капилляры позвоночных животных, в том числе и человека, становятся предметом новых исследований.

Историю изучения кровеносных капилляров, основанного на электронномикроскопических методах, можно разделить на три этапа. На первом этапе были описаны кровеносные капилляры в различных органах. Электронномикроскопические исследования подтвердили данные световой микроскопии об общем плане строения стенки кровеносных капилляров, а именно, что стенка кровеносных капилляров состоит из слоя эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносный капилляр по внутренней поверхности, базального слоя и перicyтов, расположенных со стороны окружающей соединительной ткани.

На основании данных электронномикроскопических исследований были отвергнуты представления о наличии слоя адсорбированных белков на поверхности эндотелиальных клеток со стороны просвета капилляра как структурного компонента его стенки. Данные электронной микроскопии этого периода отвергли представления некоторых исследователей о том, что эндотелий — это синцитий (Palade, 1953, 1961; Policard, Collet, Pregermain, 1957; Bennett, Luft, Hampton, 1959; Fawcett, 1959, 1963; Farquhar, 1961; Florey, 1964, 1966). Были также отвергнуты представления о наличии межклеточного цемента между смежными эндотелиальными клетками (Florey, Poole, Meck, 1959; Palade, 1953, 1961; Stehbens, 1965). Были получены новые данные о структуре базального слоя кровеносных капилляров.

Общепризнано, что базальный слой состоит из сети тонких фибрилл, погруженных в гомогенное аморфное вещество. Кроме того, установлено, что в базальном слое имеются кислые мукополисахариды (Buddecke, Kroez, Lanka, 1963; Grimmer, 1961). Многие исследователи, в том числе и физиологи, считают, что базальный слой является фильтром, который избирательно пропускает или задерживает молекулы в зависимости от их размера (Parrenheimer, 1953).

Было продемонстрировано, что перидиты не содержат в своей цитоплазме фибриллярных структур, и тем самым была отвергнута точка зрения о способности перидита благодаря своим якобы сократительным свойствам изменять просвет кровеносных капилляров, как это делают гладкомышечные клетки, расположенные в стенке артериол и венул.

Второй этап характеризуется анализом функций эндотелия, базального слоя и перидитов по данным электронной микроскопии. Интересы исследователей на этом этапе сосредоточились на изучении проницаемости капиллярной стенки, на роли, выполняемой эндотелиальными клетками и базальным слоем в процессе транспорта веществ через капиллярную стенку. В центре внимания оказались микроинцитозные везикулы, которым еще в 1953 г. Palade приписывал способность переносить порции, или «кванты», жидкости. Эта идея получила подтверждение в многочисленных экспериментах с электроннооптически плотными маркирующими частицами, вводимыми в ток крови (Palade, 1960; Florey, 1966, 1967; Jennings, Florey, 1967; Karnovsky, 1967).

В настоящее время все большее значение в исследовании тонкого строения и функции капиллярной стенки приобретают методы электронной гистохимии (Marchesi, Barnett, 1963, 1964; Karnovsky, Graham, 1966; Marchesi, Palade, 1967; В. А. Шахламов, 1968, 1969) и количественного электронномикроскопического анализа (Loud, Barany, Pack, 1965; Weibel, Kistler, Scherle, 1966; В. А. Шахламов, 1967, 1968). Представления об ультраструктуре компонентов стенки кровеносных капилляров настолько расширились, что появилась возможность с уверенностью говорить об их органической специфичности (В. А. Шахламов, 1968; Florey, 1968; Karnovsky, 1968; Bruns, Palade, 1968; Clementi, Palade, 1969).

Не следует, однако, забывать, что кровеносные капилляры изучены еще далеко не полностью. Поэтому получение новой информации об ультраструктуре стенки кровеносных капилляров в условиях нормально функционирующего организма, а также в экспериментальных условиях, когда организм находится в ситуации, приближенной к той или иной патологии, встречающейся обычно у человека, и сопоставление экспериментально полученных данных с данными, полученными в патологических условиях у человека, являются весьма важными для медицины вопросами. В I главе мы описали ультраструктуру стенки кровеносных капилляров в нормальных условиях. II и III главы нашей работы посвящены реактивным изменениям стенки кровеносных капилляров в экспериментальных и патологических условиях. При исследовании капилляров из каждого органа были взяты кусочки в различных участках; каждый кусочек в свою очередь был разрезан на 10—15 мелких, специально ориентированных в различных плоскостях, порезан и просмотрен на различной глубине. Наряду с большим количеством экспериментальных животных мы стремились добыть как можно больше биопсийного материала у человека.

Изучению патологического материала из свежих биопсийных кусочков, взятых у человека, мы придаем большое значение, так как предвидим большую будущность этого метода в патологической анатомии, когда электронномикроскопические исследования станут обычным цитопатологическим методом диагностики. Как в экспериментальных, так и в патологических условиях хорошо удается наблюдать крайние границы изменчивости, реактивные способности и те или иные функциональные особенности изучаемых структур.

Следует подчеркнуть, что по мере расширения субмикроскопических исследований стенки кровеносных и лимфатических капилляров, а также развития электронномикроскопического метода исследования и по мере появления новых фактов об ультраструктурных компонентах клеток и тканей все больше ощущается необходимость применения наиболее удобной и точной терминологии. Во избежание терминологической путаницы, которая в настоящее время угрожает правильному пониманию имеющейся информации о тонкой структуре стенки кровеносных капилляров, мы считаем необходимым дать определение значения некоторых применяемых нами терминов.

В работе применяется термин «истинный капилляр», или «функциональный капилляр», так как мы полагаем, что он наиболее применим к тем капиллярам, которые нами были исследованы, т. е. капиллярам диаметром от 2 до 12—14 μ . Хотя мы и встречали в различных работах разные названия этих капилляров (протокапилляры, мельчайшие сосуды — *minute vessels*, волосяные сосуды и т. д.), тем не менее термин «истинный капилляр», применяемый анатомами, по всей вероятности, наиболее правилен.

При изучении стенки кровеносных капилляров мы различаем три слоя: эндотелиальный, базальный, адвентициальный.

Эндотелиальный слой капилляров состоит из эндотелиальных клеток. Базальный, или средний, слой в различных работах, особенно в старых, назывался базальной мембраной, базальной пластинкой, базалью и т. д. Мы предпочитаем название «базальный слой» названию «базальная мембрана», так как в настоящее время слово «мембрана» применяется для обозначения конкретно существующих структур клетки и ее оргanelл. Кроме того, как будет показано в нашем исследовании, базальный слой — это совершенно конкретное образование, представленное клеточным (перипиты) и неклеточным (фибрилярно-сетчатым, погруженным в гомогенное вещество) компонентами, которое как по своему строению, так и по выполняемой им функции не имеет ничего общего с мембраной в современном субмикроскопическом понимании этого слова. Перипиты, относимые большинством исследователей к адвентициальному слою, правильнее будет отнести к базальному слою, поскольку они окутаны его неклеточным компонентом со всех сторон и, таким образом, составляют вместе с ним средний слой капиллярной стенки. Впервые такая точка зрения была высказана Bruns, Palade (1968). Правда, наши данные о функции перипитов отличаются от мнения указанных авторов (см. главу I, разделы 3, 4), но это не мешает определению принадлежности этих клеток к базальному слою. Вследствие малой изученности перипитов все описания и рассуждения о проницаемости, реактивности, органной специфичности базального слоя и т. п. будут преимущественно относиться к его неклеточному компоненту. Те немногие сведения, которые нам удалось получить о роли перипитов, выделены в специальный раздел. Мы сознаем, что только после всестороннего изучения ультраструктуры перипитов в функциональном аспекте можно будет в дальнейшем получить ясное представление о взаимоотношении обоих компонентов базального слоя в новом понимании.

Субэндотелиальная зона, расположенная между эндотелиальным слоем и базальным слоем, не выделяется в качестве отдельного слоя. К сожалению, этот компонент капиллярной стенки некоторые исследователи называют еще и перикапиллярным пространством, что совершенно неверно и вносит большую путаницу в представление о структуре стенки кровеносных капилляров.

Адвентициальный слой кровеносных капилляров состоит из клеточных (фибробласты и макрофаги) и волокнистых (коллагеновые и эластические фибриллы) структур, а также из основного вещества соединительной ткани. Ультраструктура компонентов этого слоя не требует специ-

ального толкования, так как она описана в многочисленных работах. Поэтому в настоящем исследовании не дается подробного описания этого слоя стенки кровеносных капилляров.

Приведенной систематизации слоев стенки кровеносных капилляров в настоящее время придерживаются Bruns, Palade, Д. А. Жданов, А. П. Чернух, Я. Л. Караганов и многие другие исследователи. Эта систематизация признает сплошную непрерывность стенки всей сосудистой системы, в том числе от артериолы к капилляру и венуле, и позволяет рассматривать и четко выделять функциональную роль каждого слоя капиллярной стенки. Кроме того, она отражает общий принцип строения стенки кровеносных сосудов.

Очень важно придерживаться единой терминологии при описании различных вариантов лимфоцитоза. Видимо, нельзя называть микролифоцитозные везикулы «мешочками», или «вакуолями», поскольку смысл этих названий совершенно иной. Часто при описаниях эндотелиальных клеток путают названия «пóra» и «фенестра». Термин «пóra» в настоящей работе мы применяли в случаях наличия отверстия в цитоплазме эндотелия или в базальном слое, через которое может осуществляться свободное движение жидкости или коллоидов. Термин «фенестра» мы применяли к тем крайне истонченным участкам цитоплазмы эндотелиальных клеток, которые не имеют цитоплазматического матрикса, а представлены лишь одной элементарной мембраной. Вопрос о том, могут ли на месте фенестр возникать поры, остается спорным и нуждается в дальнейшем изучении.

При анализе литературы об ультраструктуре стенки кровеносных капилляров обращает на себя внимание почти полное отсутствие данных о различии тонкого строения артериального и венозного отделов стенки кровеносного капилляра. Очень мало сведений имеется о различии ультраструктуры стенки кровеносных и лимфатических капилляров, почти не изучены типы межклеточных соединений эндотелиальных клеток, классификация кровеносных капилляров очень несовершенна, недостаточно исследована гистохимия различных структурных компонентов стенки кровеносных капилляров, не определена субмикроскопическая основа органической специфичности стенки кровеносных капилляров и т. д. Перечисленные проблемы и ряд других малозученных вопросов стали предметом нашего изучения и представлены в первой части настоящей работы.

Отдельным разделом выделены исследования везикулярной системы эндотелиальной клетки. В этом разделе сделана попытка на основании собственных данных разобрать механизм транспорта веществ через эндотелиальную клетку с помощью везикул и определить его гистофизиологический смысл. Была исследована АТФ-азная активность эндотелиальных клеток, а также проницаемость стенки кровеносных капилляров.

Первую главу мы сочли необходимым закончить классификацией кровеносных капилляров по данным электронной микроскопии. В работу умышленно не включен раздел о делении эндотелиальных клеток, так как на субмикроскопическом уровне в нашем распоряжении мало данных, а о физиологической регенерации сосудистой стенки имеется капитальное исследование В. П. Малюка (1970).

Во II главе описаны реактивные свойства стенки кровеносных капилляров в самых разнообразных условиях: гипоксия дыхательная и циркуляторная, гипероксия, влияние ферментов, гормонов (АКТГ) и т. д. Все эксперименты, включенные в этот раздел, были проведены таким образом, что организм находился в условиях, которые часто встречаются в лечебной практике. В этой же части описаны кровеносные капилляры в условиях ателектаза и реэрации, в условиях гипериммунизации, при экспериментальной чуме. Мы считали необходимым дать описание изменений ультраструктуры стенки кровеносных капилляров после наступления клинической смерти у животных, для того чтобы можно было

отличить посмертные изменения от изменений, которые возникают при экспериментальных или патологических условиях, а также для дифференцировки обратимых изменений от необратимых.

После того как были исследованы кровеносные капилляры у животных в норме и в различных условиях эксперимента, возникла необходимость интерпретации полученных данных применительно к патологическим условиям у человека.

В III главе работы, посвященной ультраструктуре стенки кровеносных капилляров человека в некоторых патологических условиях, были выбраны наиболее доступные для биопсии органы, кусочки из которых были получены в различных операционных. Но вполне понятным причинам трудно было соблюсти полную однородность исследуемого материала. Однако после сбора материала мы все же постарались в определенной степени достичь этого, для чего пришлось поступиться количеством исследованного материала.

Нам хотелось максимально раскрыть ультраструктурные основы проницаемости и реактивные свойства стенки кровеносных капилляров, чтобы способствовать изучению механизмов патологических процессов, которые развиваются, естественно, не без участия кровеносных и лимфатических капилляров. И если в какой-либо степени нам это удалось, то мы будем вполне удовлетворены.

УЛЬТРАСТРУКТУРА КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В НОРМАЛЬНО ФУНКЦИОНИРУЮЩЕМ ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

1. УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Размеры и форма эндотелиальных клеток

Эндотелиальные клетки — это уплощенные клетки, высота которых в месте расположения ядра не превышает 3—4,5 μ (Fawcett, 1963); на периферии клетки истончены до 0,1 μ (Altschul, 1954; Поликарп и Бо, 1962; Fawcett, 1963; Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964; Florey, 1966). Длина эндотелиальных клеток сильно колеблется. Еще в 1868 г. А. Е. Голубев определил, что длина веретенообразных клеток выстилки кровеносных сосудов составляет 10—120 μ . В эти размеры входили данные об эндотелиальных клетках как капилляров, так и более крупных сосудов. В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки кровеносных капилляров имеют длину 25—30 μ , ширину 8—10 μ (Altschul, 1954; Florey, 1966). Форма эндотелиальных клеток зачастую определяется функциональным состоянием кровеносных капилляров, а также органов, которые они обслуживают.

Ядро и органеллы эндотелиальных клеток

Первое исследование об ультраструктуре эндотелия кровеносных капилляров принадлежит Palade (1952). Затем последовали и другие работы. Следует отметить, что принципы строения эндотелиальных клеток во всех органах одинаковы.

Каждая эндотелиальная клетка имеет овальное или округлое ядро с диффузно распределенным в нем хроматином. Однако контуры ядра не всегда бывают одинаковыми даже в одном и том же капилляре. Хроматин ядра представлен зернами умеренно электроноплотного материала диаметром 100—200 Å , распределенного по всей нуклеоплазме. В некоторых участках встречаются уплотненные зоны гетерохроматина. Интерхроматиновые гранулы размером 250—400 Å представляют собой мелкие электроноплотные скопления. Перихроматиновые гранулы нуклеоплазмы размером 500—600 Å образованы флоккулентным материалом. По мнению Трунр и др. (1965), хроматин состоит из нитей толщиной 150—170 Å , причем каждая из них состоит из двух параллельно расположенных микрофибрилл толщиной 50—70 Å , которые переплетаются в виде спиралей. Межхроматиновые пространства ядерной мембраны хроматин располагает более компактной узкой полосой. Некоторые исследователи отмечают, что ширина этой полосы у различных видов животных различна. По нашим данным, у человека эта околосмембранная полоса хроматина приблизительно вдвое уже, чем у экспериментальных животных.

Оболочка ядра состоит из двух мембран. Наружная ядерная мембрана имеет в своем поперечнике 70—80 Å ; внутренняя несколько толще,



Рис. 1. Кровеносный капилляр с закрытым просветом из пахового лимфатического узла человека (бионский материал). Ядро (Я) и цитоплазма (ЦЭ) эндотелиальных клеток гидратированы.
ПрК — просвет капилляра ($\times 21\,600$).

80—90 Å. Каждая из них имеет строение, характерное для элементарной мембраны: два белковых слоя по 25—30 Å и один средний липидный слой шириной 25—30 Å. Между наружной и внутренней ядерной мембраной имеется перинуклеарное пространство, поперечник которого колеблется от 200 до 1500 Å. Ядерная оболочка имеет поры диаметром 300—500 Å, которые закрыты одной элементарной мембраной.

Если ядро эндотелиальной клетки находится в стадии набухания, то контуры его гладкие, ровные, четко видна двойная ядерная оболочка (рис. 1). Если ядро эндотелиальной клетки потеряло значительное количество жидкости, то оно имеет извилистые контуры и хроматин собирается глыбками, особенно на периферии, хотя не теряется и диффузное распределение некоторой его части (рис. 2).

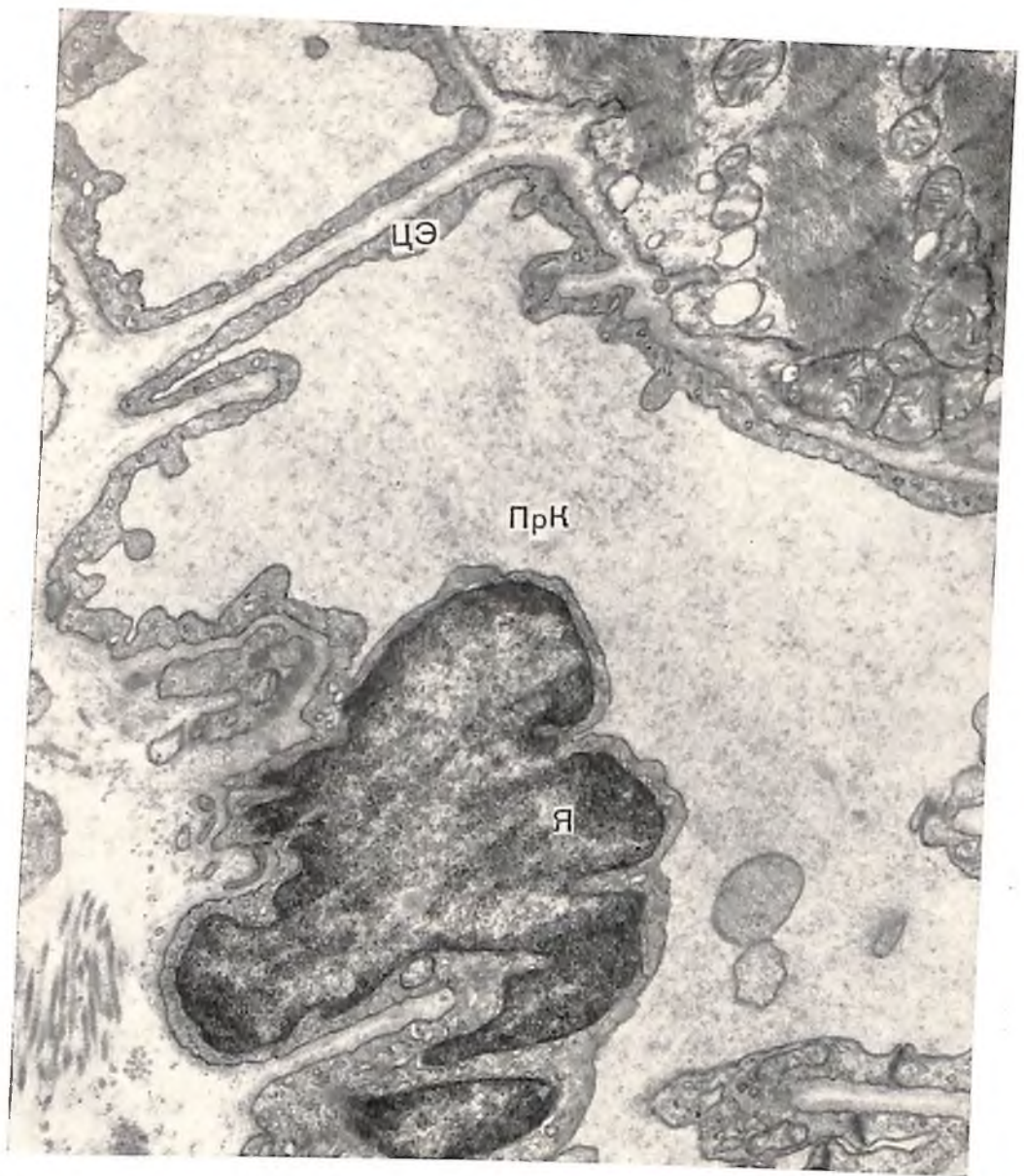


Рис. 2. Кровеносный капилляр с открытым просветом из сердца человека (биопсийный материал).
 Обозначения те же, что на рис. 1 ($\times 17\,000$) (по Т. А. Белоусовой).

Ядрышко эндотелиальных клеток не отграничено какой-либо мембраной от матрикса ядра. На препаратах, фиксированных четырехокисью осмия, в эндотелиальных клетках выявляется одно или два ядрышка, состоящих из фибриллярной и гранулярной частей.

В зависимости от функционального состояния эндотелиальной клетки ядрышко может иметь различную форму (рис. 3): овальную, округлую, чечевицеобразную или неправильную, с неровными извилистыми краями. Встречаются компактные и рыхлые ядрышки или чередование зон уплотнения и разрежения в одном ядрышке. В одних случаях четко видна нитевидная субстанция ядрышка, в других — гранулярная; иногда одновременно наблюдаются и нитевидная, и гранулярная части ядрышка. Однако гранулярная часть чаще всего перекрывает фибриллярную, поэтому последняя бывает почти не видна.

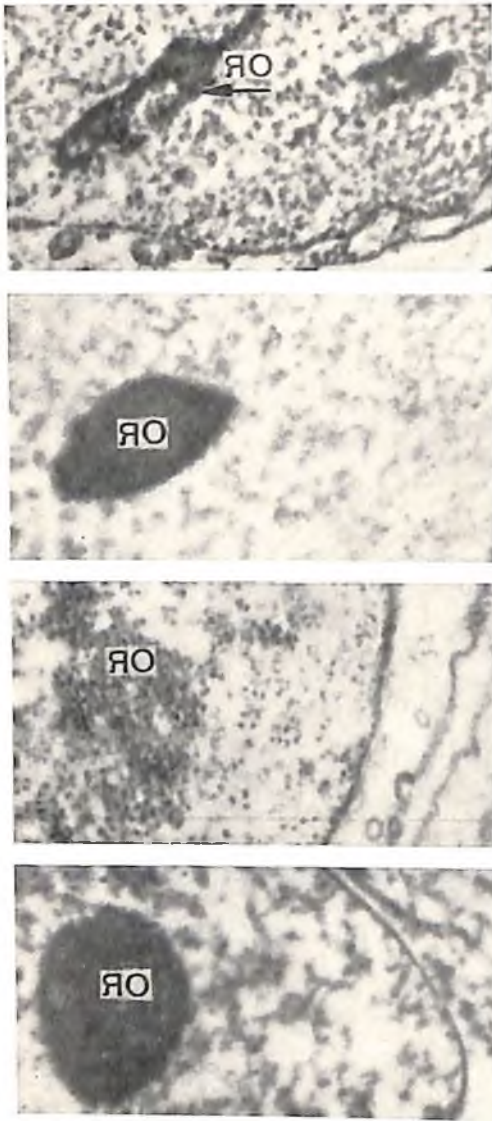


Рис. 3. Различные формы ядрышек (ЯО) эндотелиальных клеток кровеносных капилляров ($\times 60\ 000$).

Цитоплазма эндотелиальных клеток ограничена плазмалеммой¹, представляющей собой трехслойную «элементарную» мембрану (Robertson, 1960, 1962). Ширина ее составляет 70—80 Å. Плазмалемма эндотелиальной клетки способна образовывать псевдоподии и цитоплазматические отростки длиной от 0,1 до 7 μ . Кроме того, она образует большие и мелкие инвагинации, приводящие к возникновению везикул, осуществляющих транспорт веществ через эндотелиальную клетку.

Поверхность эндотелиальной клетки, обращенная в просвет капилляра, обычно имеет неровные контуры. Поверхность, обращенная к базальному слою, бывает почти всегда гладкая (см. рис. 1, 2), однако в тех капиллярах, где базальный слой истончен или отсутствует, иногда можно встретить единичные цитоплазматические отростки, направленные в сторону базального слоя.

Всю эндотелиальную клетку можно подразделить на следующие зоны: перикарион, периферическая часть цитоплазмы, маргинальная часть цитоплазмы.

П е р и к а р и о н, где расположено ядро, — утолщенная часть клетки. Эту зону выделяют многие исследователи (Wolff, Merker, Florey, 1967; Palade, 1968). В ней чаще всего располагаются комплексы Гольджи, большая часть митохондрий, гранулярный и агранулярный эндоплазматический ретикулум и большая часть полисом и свободных рибосом.

Уплотненная периферическая часть цитоплазмы эндотелиальных клеток или вообще не содержит органелл (Wolff, Merker, 1966), или содержит единичные митохондрии, а также везикулы различного калибра и иногда полисомы и свободные рибосомы.

Сильно истонченная маргинальная часть цитоплазмы в некоторых участках имеет утолщенные цитоплазматические отростки, содержащие везикулы, иногда митохондрии и свободные рибосомы.

Следует отметить, что в венозных капиллярах переходы от одной части эндотелиальной клетки к другой более плавные, чем в артериальных, где они выражены более четко. Матрице цитоплазмы эндотелиальных клеток в норме электронооптически прозрачен. В нем, кроме органелл, содержатся короткие и тонкие (диаметром до 50 Å) мицеллярные компоненты, рассредоточенные более или менее равномерно. Иногда можно наблюдать

¹ Цитомембрана или плазматическая мембрана.

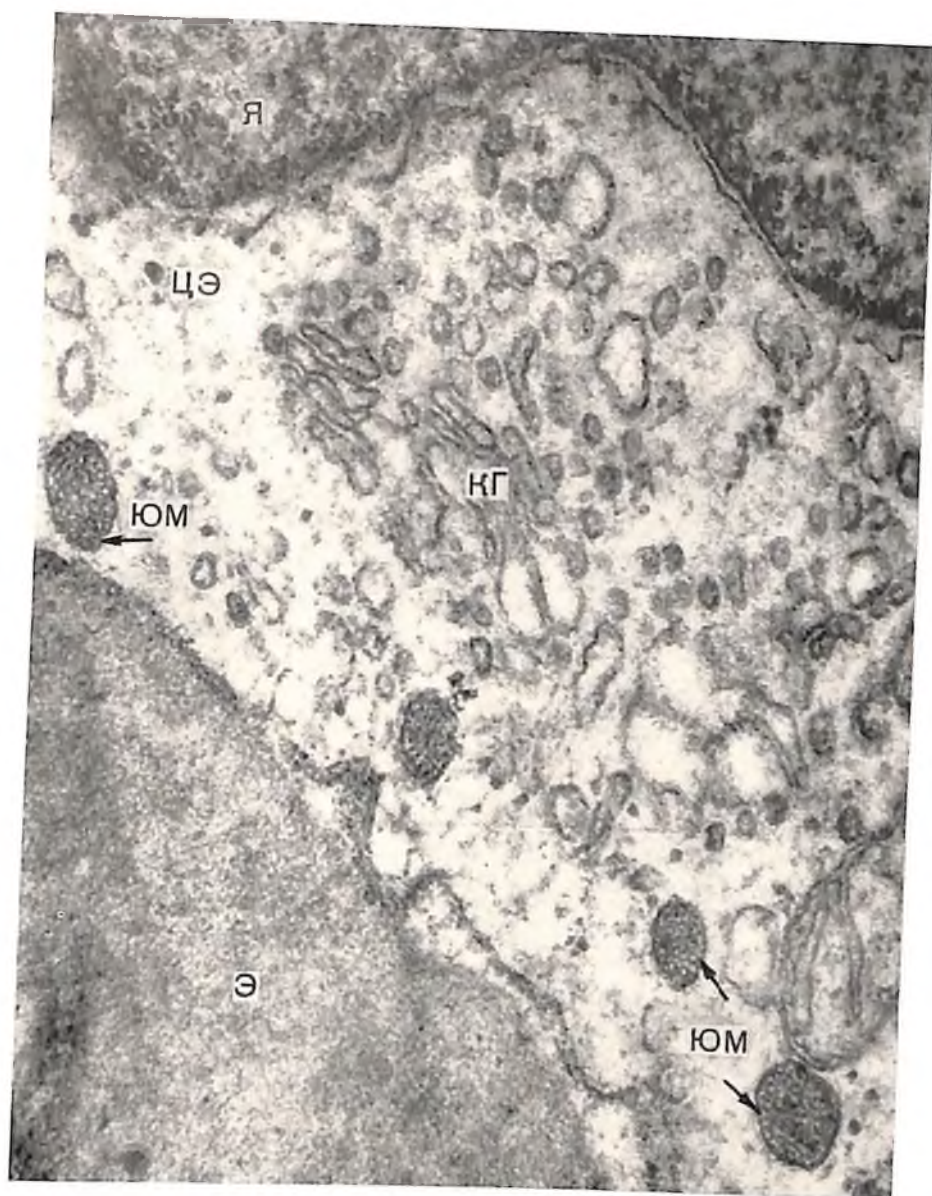


Рис. 4. Комплексы Гольджи (КГ), расположенный в перикарионе эндотелиальной клетки кровеносного капилляра пахового лимфатического узла человека (условно норма). В просвете капилляра эритроцит (Э). По свободному краю цитоплазмы эндотелиальной клетки (ЦЭ) расположены переходные формы юных митохондрий (ЮМ) ($\times 96\ 000$).

скопление их в отдельных участках цитоплазмы, что, по всей вероятности, связано с функциональным состоянием цитоплазмы. Возможно, это — структурный белок (Fawcett, 1963).

Агранулярный и гранулярный эндоплазматический ретикулум эндотелиальных клеток представлен в виде вытянутых цистерн, расположенных в цитоплазме на значительном расстоянии друг от друга (см. рис. 4).

В цитоплазме эндотелиальных клеток капилляров различных органов можно встретить свободные рибосомы и полисомы, расположенные в виде розеток, коротких цепочек и тетрад (см. рис. 4). Рибосомы (размером не более $150\ \text{Å}$) имеют сферическую форму, электроннооптически плотны и содержат значительное количество РНК. Они принимают участие в синтезе белков, необходимых для метаболизма клетки. Иными сло-

Функция этих оргanelл не отличается от функции таких же оргanelл в других клетках.

Комплекс Гольджи (рис. 4) в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров состоит из уплощенных цистерн, которые на поперечных срезах имеют вид коротких извитых трубочек поперечником 700—1500 Å. На периферии комплекса расположены крупные везикулы диаметром около 2000 Å с прозрачным содержимым. Важным компонентом комплекса Гольджи являются мелкие везикулы диаметром 200—500 Å, которые располагаются вокруг уплощенных цистерн и между крупными везикулами. По своей электроннооптической плотности их содержимое не отличается от содержимого крупных везикул и матрикса окружающей цитоплазмы.

Более подробно необходимо остановиться на митохондриальной системе эндотелиальных клеток.

Митохондрии в условиях нормального функционирования эндотелиальных клеток имеют овальную форму на продольном срезе и округлую — на поперечном. Длина их почти всегда остается в пределах 0,1—1 м. По своей ультраструктуре они отличаются от митохондрий других клеток своеобразным светлым матриксом и малым числом крист, обычно не более 5—6. Митохондрии эндотелиальных клеток, так же как и митохондрии других клеток, имеют две мембраны, каждая из которых построена по типу элементарной мембраны, как и мембраны крист, и имеет трехслойное строение. Светлый промежуток между наружной и внутренней мембранами имеет ширину 80—100 Å. Ширина наружной и внутренней мембран составляет 60—80 Å, ширина крист — 300 Å, интеркристного промежутка — 140 Å. Эти данные относятся к материалу, залитому в эпоксидные смолы. Принято считать, что число крист на единицу объема митохондрии свидетельствует об интенсивности обмена веществ в клетке; у митохондрий эндотелиальных клеток кровеносных капилляров этот показатель явно низкий. В связи с этим некоторые исследователи полагают, что интенсивность обмена эндотелиальных клеток не очень высока.

Изменения и специализация плазмалеммы эндотелиальных клеток при абсорбции

Эндотелиальная клетка, как и другие абсорбирующие клетки, способна изменять конфигурацию своей поверхности при поглощении твердых веществ и жидкостей. В соответствии с характером и объемом поглощаемого вещества, а также в зависимости от участвующего в этом процессе клеточного механизма проявления активности плазмалеммы абсорбирующей клетки можно разделить на следующие четыре типа (по Fawcett, 1965).

1. Образование псевдоподий для захвата внеклеточного твердого вещества. Это явление, как известно, носит название фагоцитоза.

2. Образование на поверхности клетки тонких ундулирующих складок, способных захватить большие капли жидкости (рис. 5, I; рис. 6).

3. Образование инвагинаций на поверхности клетки, приводящее к формированию везикул субмикроскопического размера (рис. 5, II).

4. Образование на клеточной поверхности более глубоких инвагинаций, приводящее к созданию длинных каналов, от конца которых отпочковываются мелкие везикулы (рис. 5, III).

Впервые на способность эндотелия к фагоцитозу указал И. И. Мечников (1886), однако этот вопрос до настоящего времени полностью не решен. Противоречивые данные световой микроскопии не дают ответа на ряд вопросов, связанных с проблемой фагоцитоза эндотелием, а именно: способен ли к фагоцитозу эндотелий в нормально функционирующем организме или это имеет место только при определенных состояниях? Обладают ли способностью к фагоцитозу эндотелиальные клетки всей сосудистой

системы или эта способность ограничивается только капиллярной системой? Во всех ли органах эндотелиальные клетки кровеносных капилляров способны к фагоцитозу или только в определенных органах? Является ли фагоцитоз селективным?

На ряд этих вопросов удалось ответить с помощью электронномикроскопических исследований. Так, установлено, что к фагоцитозу способны в основном эндотелиальные клетки капилляров (Altschul, 1954; Cot-

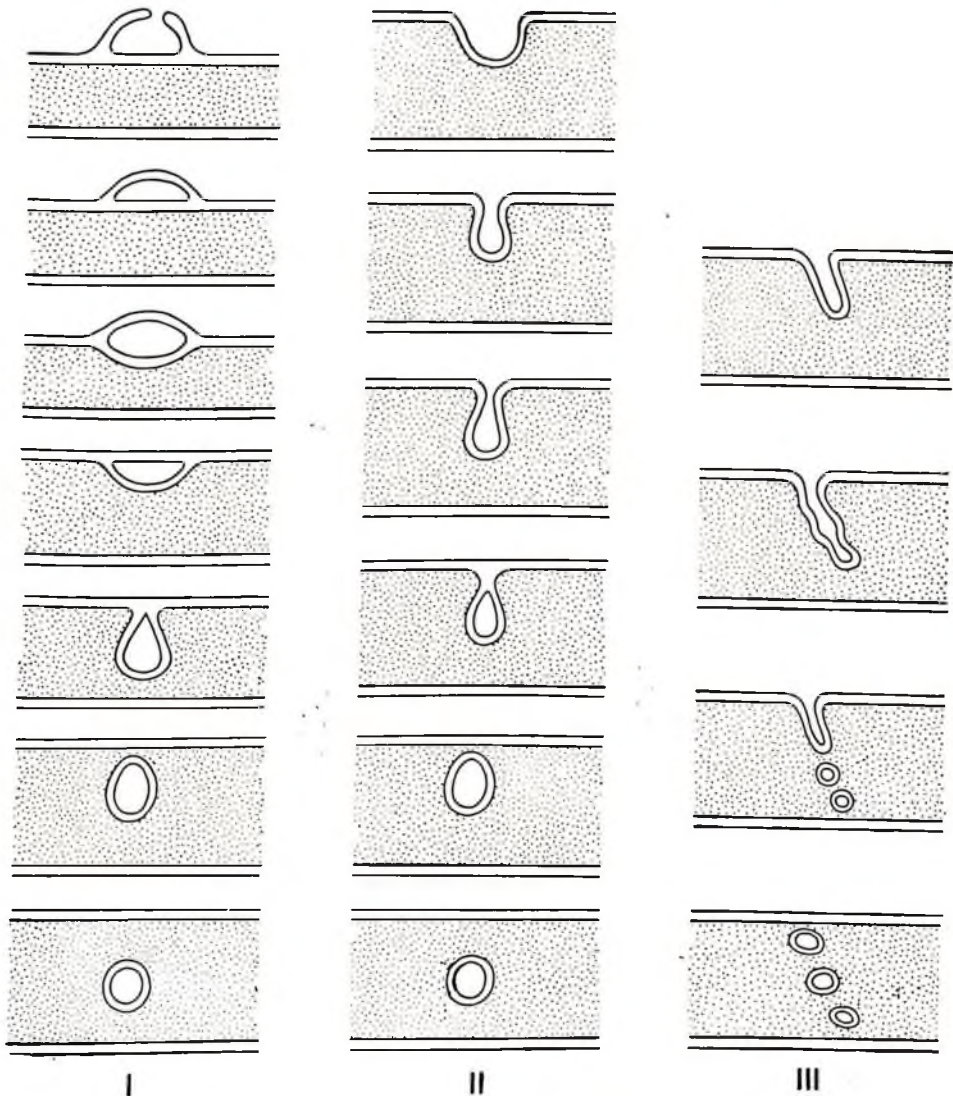
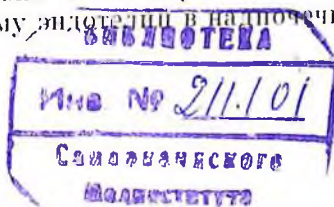


Рис. 5. Схема мембранной динамики при различных типах пиноцитоза.

gan, 1965). Кроме того, выяснено, что эндотелиальные клетки способны к фагоцитозу преимущественно при воспалительных реакциях (Мајно, 1964).

Электронномикроскопические исследования, сопоставленные с данными световой микроскопии, позволили внести некоторые поправки в представления о фагоцитарной способности эндотелия капилляров некоторых органов. Так, эндотелий синусоидов печени, надпочечников и гипофиза принято относить к ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС), и именно на этом основании его наделяют способностью к фагоцитозу. Однако недавно было опубликовано сообщение Mori, Onoe (1967), согласно которому эндотелий в надпочечниках не относится к РЭС



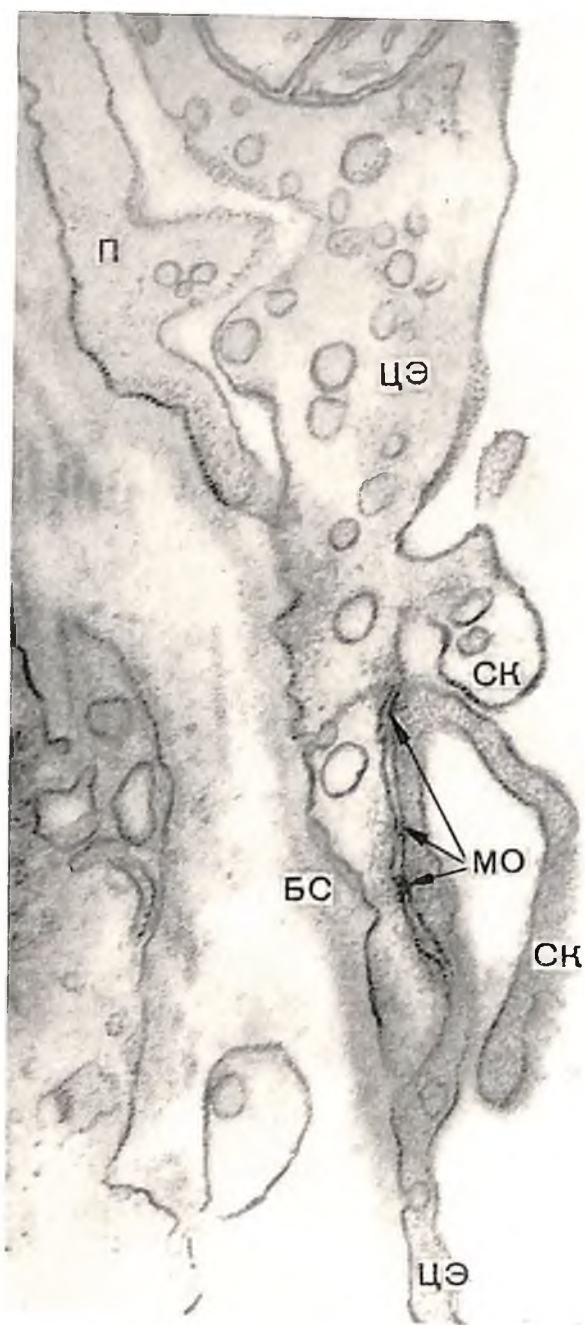


Рис. 6. Стенка кровеносного капилляра из сердца нормальной крысы. Образование на поверхности эндотелиальных клеток (ЦЭ) складок (СК); *masulae occludentes* (МО) между эндотелиальными клетками (указано стрелками); контакты между эндотелиальной клеткой и перикци (П); БС — не клеточный компонент базального слоя ($\times 56\ 000$).

ной той, которая наблюдается при воспалении. Еще труднее получить данные о способности эндотелия к фагоцитозу у здорового человека или в условиях патологии.

Поэтому единичные находки, свидетельствующие о фагоцитарной активности эндотелиальных клеток в естественных условиях, представляют

Было продемонстрировано, что эндотелиальные клетки синусоидов не фагоцитируют частичек коллоидного железа; те же клетки, в которых наблюдается заметная фагоцитарная активность, оказались не эндотелиальными клетками, а гистиоцитами, что на световом уровне не определялось. Таким образом, в данном случае было отвергнуто представление о фагоцитозе эндотелием. Это неказывает, что, может быть, и в случае с синусоидами печени и гнофиза нужна тщательная проверка, действительно ли эндотелий этих сосудов относится к РЭС. Но даже если все эти виды эндотелия не относятся к РЭС, это еще не доказывает, что они сами не способны в какой-то мере в определенных условиях к фагоцитозу. Следует отметить, что исследование фагоцитарной способности эндотелиальных клеток капилляров вообще сопряжено с большими трудностями. При интерпретации поглощения эндотелием мелких коллоидных частиц (различных маркеров), которое представляет собой один из вариантов фагоцитоза, так называемую коллоидопексию, необходимо помнить, что при введении экспериментальным животным различных, даже биологически индифферентных, веществ методом перфузии в систему крови нельзя расценивать полученные данные как доказательство нормального функционирования эндотелия. Скорее всего это проявление реакции эндотелия, аналогич-

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров из паховых лимфатических узлов человека нами были обнаружены кристаллоподобные структуры диаметром 0,5—1,1 μ , отделенные от цитоплазмы элементарной мембраной, иногда содержащие отдельные липидные включения (рис. 7). Рядом, вплотную к этим структурам, располагались митохондрии, при этом матриксе цитоплазмы эндотелиальных клеток имел обычную электроннооптическую плотность. В том же материале в цитоплазме эндотелиальных клеток были обнаружены фрагментированные кристаллоподобные включения, которые, однако, по-прежнему располагались в пределах общей элементарной мембраны, отделяющей их от цитоплазмы (рис. 8).

Нам не удалось обнаружить стадий проникновения этих кристаллоподобных структур в цитоплазму эндотелиальных клеток. Мы считаем, что эти структуры проникли в цитоплазму путем фагоцитоза, так как они не могут быть производными эндотелиальной клетки. Против вирусного происхождения этих кристаллоподобных структур говорят их крупные размеры и внешний вид. По своей ультраструктуре вышеописанные включения сходны с частицами кремния в макрофагах лимфатических узлов экспериментальных животных.

Поглощение жидкости с помощью трех остальных видов активности плазмалеммы носит общее название пиноцитоза, хотя размеры поглощенных капель и характер движений клеточной мембраны при них совершенно различны.

Захват клеткой больших капель жидкости диаметром до 1 μ путем активных движений ундулирующих складок мембран на периферии клетки — это так называемый классический, или истинный пиноцитоз, впервые описанный у макрофагов в культуре тканей (Lewis, 1931). В эндотелиальных клетках активность такого рода наблюдается в истонченных маргинальных частях клетки. В местах стыка двух эндотелиальных клеток нередко обнаруживаются тонкие складки, поднимающиеся от клеточной поверхности в просвет сосуда — это так называемые маргинальные, или пограничные, складки. Некоторые авторы неправильно интерпретировали их как микроворсинки (Kisch, 1963). Иногда можно наблюдать, как пограничная складка загибается по направлению к центру клетки, ее край смыкается с клеточной поверхностью и захватывает жидкость, которая затем погружается в цитоплазму, образуя так называемую пограничную вакуоль; по мере ее передвижения от межклеточного соединения на месте прежней маргинальной складки возникает новая. Впервые такая последовательность явлений была описана Fawcett в 1963 г. На рис. 5, I схематично представлены последовательные стадии захвата эндотелиальной клеткой жидкости с помощью пограничных складок.

Частота, с которой пограничные складки вакуоли встречаются в эндотелии, не позволяет считать эту форму пиноцитоза механизмом, количественно важным для функционирования кровеносных капилляров. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что роль этой формы пиноцитоза может существенно возрастать в некоторых экспериментальных условиях, когда происходит передвижение больших количеств жидкости через вены, когда происходит передвижение клетки. По данным О. В. Алексеева и цитоплазму эндотелиальной клетки. По данным О. В. Алексеева и

А. М. Чернуха (1969), подобного рода складки играют защитную роль в случаях, когда необходим быстрый транспорт жидкостей из крови в ткань. По мнению Fawcett, кроме захвата больших объемов жидкости, пограничные складки эндотелиальных клеток могут выполнять и чисто механическую функцию, оказывая влияние на ток крови, отклоняя форменные элементы крови к центру просвета и увеличивая сопротивление около стенки, способствуя тем самым созданию более быстрой струи в центре.

Поглощение эндотелиальной клеткой мелких капелек жидкости путем инвагинации клеточной поверхности и образования мелких везикул (d = 300 — 800 Å) впервые было описано Palade в 1953 г. под наз-



Рис. 7. Кристаллоподобное (КПС) включение с липидной гранулой (указано стрелками), фагоцитированное эндотелиальной клеткой (ЦЭ) кровеносного капилляра из пахового лимфатического узла человека (условно норма).

Э — эритроцит; М — митохондрии; БС — не клеточный компонент базального слоя ($\times 66\ 000$).

ванием субмикроскопического пиноцитоза. Общее распространение получил термин «микропиноцитоз», предложенный Odor в 1956 г.

Одним из интересных видов микропиноцитоза является микропиноцитоз, осуществляемый с помощью глубоких инвагинаций клеточной мембраны, приводящих к образованию длинных каналов, от конца которых отделяются мелкие, наполненные жидкостью везикулы. По нашим данным и данным Majno, Palade (1961), микропиноцитоз такого типа может иметь место в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров млекопитающих (крысы, кролики) в условиях нормы, но чаще всего в экспериментальных условиях.

Вопросу формирования везикул и их передвижения в цитоплазме эндотелиальной клетки посвящен специальный раздел (глава I). О роли



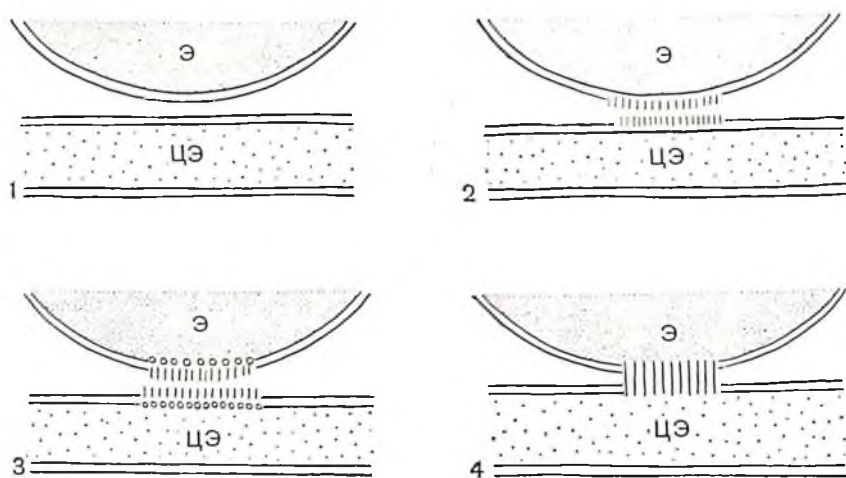
Рис. 8. Фрагментированные кристаллоподобные структуры (КПС) и липидная субъединица (указано стрелкой), имеющие общую мембрану, в цитоплазме эндотелиальной (ЦЭ) клетки кровеносного капилляра из пахового лимфатического узла человека (условно норма) ($\times 84\ 000$).

этих везикул в транспорте веществ через капиллярную стенку говорится в разделе «Проницаемость кровеносных капилляров». Следует отметить, что с точки зрения физиологов микроциркулации не объясняет той довольно высокой избирательности, которую проявляет капиллярная стенка по отношению к различным веществам.

В настоящее время накопились свидетельства, показывающие, что мукополисахаридный покров, существующий на поверхности многих клеток, обладает способностью притягивать определенные ионы и молекулы к клеточной поверхности перед образованием инвагинации, из которой затем образуются везикулы (Bennett, 1963).

Так, например, Bessis, Breton-Gorius (1959), Fawcett (1963) описали поглощение ферритина клетками эритропоэтического ряда костного моз-

га млекопитающих и показали, что плазмалемма эритроцита представляет собой типичную элементарную мембрану с гладкой поверхностью. Однако в некоторых небольших участках, где должны будут образоваться микроинцитозные везикулы, клеточная мембрана имеет локально измененную тонкую структуру, а именно в этих специализированных участках появляется вертикальная исчерченность, позволяющая говорить о тонких филаментах, отходящих от наружного слоя элементарной мембраны. Внутренний слой мембраны в этих местах также содержит тонкие короткие филаменты, идущие в цитоплазму. Создается впечатление, что филаменты, отходящие от наружного слоя плазмалеммы, простираются на небольшое



Р и с. 9. Схема рекомбинации плазмалеммы эритроцита и эндотелиальной клетки при образовании микротоннелей.
Э — эритроцит; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки.

расстояние через мембрану в нижележащую цитоплазму. Частицы ферритина прилипают к наружной поверхности филаментозного покрова на этих маленьких специализированных участках клеточной поверхности. Вскоре вслед за прилипанием ферритина следует инвагинация плазмалеммы, приводящая к образованию везикулы. По мнению Fawcett, описанная выше локальная специализация поверхности клетки, вероятно, придает известную долю селективности процессу поглощения, который в противном случае был бы безразличным и довольно неэффективным. Такая же локальная специализация плазмалеммы, возможно, имеет место и у эндотелиальных клеток.

Мы обнаружили локальную специализацию плазмалеммы эндотелиальной клетки при ее контакте с эритроцитом. Специализация мембран происходила как у эритроцита, так и у эндотелиальной клетки (рис. 9) и заключалась в том, что на наружном слое мембран появлялись мелкие тонкие щетинки, расстояние между которыми приблизительно равнялось 18—20 Å. Аналогичные щетинки появлялись и на внутренней поверхности элементарных мембран эндотелиальной клетки и эритроцита с таким же расстоянием между смежными щетинками. Эти щетинки появлялись в момент максимального сближения плазматических мембран эритроцита и эндотелиальной клетки. Напротив щетинок внутренние белковые слои мембран эритроцита и эндотелиальной клетки приобретали четкообразный вид. В дальнейшем эта четкообразность исчезает и щетинистые края наружных слоев элементарных мембран эритроцита и эндотелиальной клетки сливаются, создавая впечатление, что образуются каналы, с помощью которых возникают сообщения (микротоннели) между цитоплазмой эритроцита и цитоплазмой эндотелиальной клетки (см. рис. 9).

Полученные данные позволяют говорить о наличии микропор в клеточной мембране, с помощью которых, возможно, осуществляется перенос ионов. Существование микропор в мембранах эритроцитов было доказано еще раньше на примере гемолизированных эритроцитов («тени») (цит. по Э. де Робертису, В. Новинскому, Ф. Сазу, 1967).

С помощью радиоактивных изотопов было показано, что проникновение ионов в клетку не всегда сопровождается осмотическими явлениями (S. Brooks, M. Brooks, 1941). Предполагается, что в мембране существуют электрически заряженные микропоры, с помощью которых происходит обмен ионов (M. Hokin, L. Hokin, 1959). Полагают также, что одни микропоры имеют положительные заряды, другие — отрицательные, третьи — не имеют заряда совсем. Диаметр пор, по данным различных авторов, различный: от 3,5 до 8 Å (Solomon, 1960).

Известно, что на поверхности клеточной мембраны, обращенной наружу, всегда имеются положительные заряды, а на внутренней поверхности — отрицательные заряды. Когда происходит сближение мембран эритроцита и эндотелиальных клеток, то в мембранах обеих клеток, возможно, возникают микропоры; при этом может иметь место временное образование своего рода «ионных тоннелей», через которые ионы перемещаются из одной клетки в другую. Так может осуществляться обмен между эритроцитом и эндотелиальной клеткой ионами O_2 , CO_2 , Na^+ , K^+ , Cl^- или другими гидратированными ионами.

Везикулярная система эндотелиальных клеток и ее функциональное назначение

Впервые везикулярная система в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров была описана на электронномикроскопическом уровне Palade (1953). Вслед за эндотелиальными клетками везикулы были обнаружены и в других клетках млекопитающих. Palade наблюдал в эндотелиальных клетках мелкие везикулы диаметром до 800 Å и связывал их образование с явлением микроинцитоза. Им же было высказано предположение о том, что одной из начальных стадий образования микроинцитозных везикул является инвагинация плазматической мембраны.

В настоящее время везикулярная система эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических капилляров рассматривается, с одной стороны, как морфологическое выражение способности эндотелиальных клеток транспортировать жидкость и растворенные в ней вещества, а также коллоиды (Palade, 1953; Florey, 1964; Moore, Ruska, 1957; В. А. Шахламов, 1965); с другой стороны, — как выражение динамики мембран в эндотелиальной клетке (Bennett, 1956; Wolff, 1966; В. А. Шахламов, 1967, 1968). Несмотря на то что в настоящее время накопилась определенная литература, касающаяся образования везикул, их ферментной активности, механизма образования везикул, их отрыва от плазмалеммы и т. п., слияния их мембран с плазмалеммой клетки до сих пор является предметом обсуждения, так как имеется еще много неясностей и не поддающихся объяснению явлений. До сих пор не дана четкая классификация везикул. Нет единой терминологии, отсутствие которой в значительной степени мешает пониманию данных, полученных различными исследователями. Все перечисленные вопросы и являются предметом обсуждения в следующих разделах настоящего исследования.

Форма и размеры микроинцитозных везикул

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров обнаруживаются шаровидные и колбовидные везикулы (рис. 10). Каждая из них может быть с открытым устьем или с диафрагмой. По локализации они разделяются на

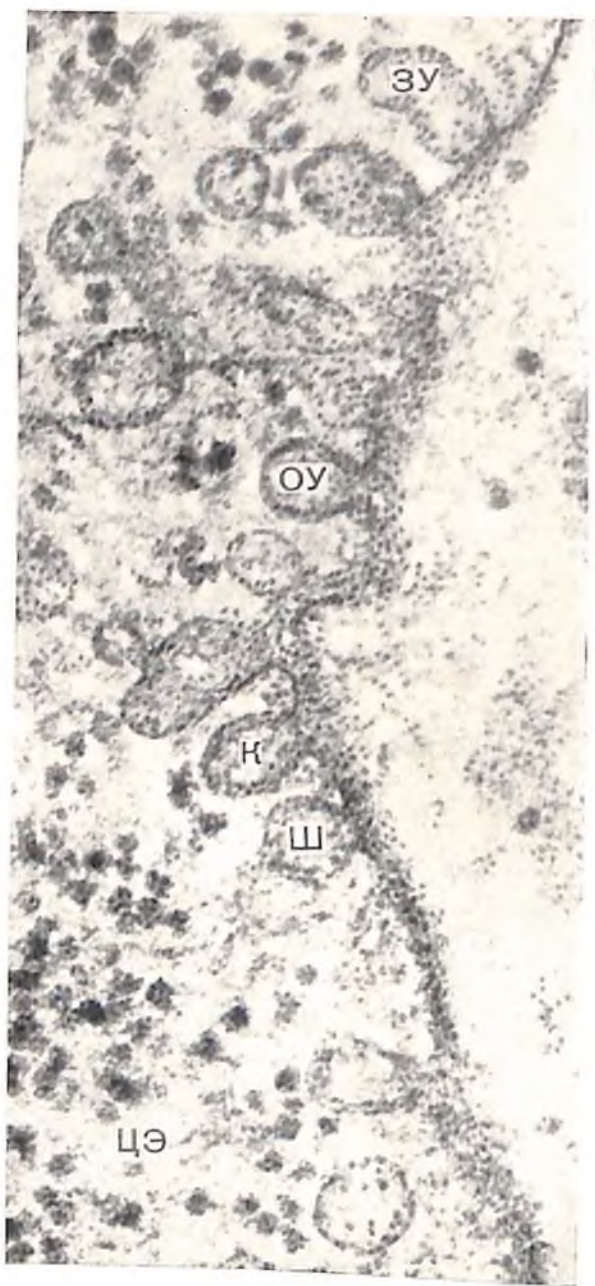


Рис. 10. Различные формы везикул эндотелиальных клеток: шаровидные (Ш), колбовидные (К), с открытым устьем (ОУ) и с закрытым устьем (ЗУ) в эндотелиальной клетке (ЦЭ) кровеносного капилляра эндокринной части поджелудочной железы собаки ($\times 126\ 000$).

везикулы, расположенные по базальному краю цитоплазмы, по свободному краю, а также лежащие свободно в матриксе цитоплазмы эндотелиальных клеток. Свободно лежащие везикулы могут быть только шаровидными.

По размерам везикулы эндотелия подразделяются на две группы: везикулы диаметром от 200 до 800 Å и везикулы диаметром от 800 до 1500 Å. В свою очередь везикулы первой группы составляют две подгруппы: а) диаметром от 200 до 400 Å, б) диаметром от 400 до 800 Å.

Количественный анализ показал, что в артериальном отделе кровеносного капилляра из сердца крысы на поперечном срезе капилляра диаметром до 5 μ в цитоплазме эндотелиальной клетки в плоскости среза, прошедшего через ядро, в среднем обнаруживается до 240 везикул диаметром до 500 Å. Из этого количества 20% везикул расположены по свободному краю, 32% — по базальному и 48% — свободно в цитоплазме. В венозном же отделе на поперечном срезе капилляра диаметром свыше 8 μ в цитоплазме эндотелиальной клетки в плоскости среза, сделанного через ядро, встречается приблизительно до 200 везикул, из них 20% — по свободному краю, 49% — по базальному и 31% — свободно в цитоплазме.

Образование микропиноцитозных везикул

Как упоминалось, везикулы образуются из плазмалеммы путем инвагинации ее на каком-то небольшом участке. Образовавшаяся везикула отрывается от плазмалеммы и передвигается в цитоплазме (Palade, 1953; Palade, Bruns, 1964). Были уточнены некоторые промежуточные стадии перемещения везикул к противоположной стороне плазмалеммы клетки (Palade, Bruns, 1968). В качестве промежуточных стадий описаны расположенные у плазмалеммы везикулы с узким устьем и везикулы с диафрагмой (Luft, 1965). Считается, что везикулы с узким устьем представляют собой

стадию, следующую за инвагинацией, т. е. они готовятсяделиться в цитоплазму. Везикулы же с диафрагмой — это везикулы, готовые к выбросу содержимого за пределы клетки (Palade, Bruns, 1968).

До последнего времени не удавалось наблюдать момента слияния плазматической и везикулярной мембран. Это объясняется тем, что методы обработки тканей для электронной микроскопии не позволяли хорошо разрешать трехслойную мембрану. С применением новых методов окраски и фиксации удалось установить, что толщина слоев трехслойной плазматической мембраны и толщина слоев трехслойной везикулярной мембраны совпадают. Затем последовало сообщение Palade и Bruns (1968), которым удалось наблюдать некоторые этапы слияния этих мембран.

Мы обнаружили следующие стадии образования и передвижения везикул диаметром от 300 до 800 Å (см. рис. 10, 11). Сначала возникает маленькая, едва заметная инвагинация трехслойной мембраны (стадия ПВ₁), затем инвагинировавшийся участок шириной около 200 Å углубляется в цитоплазму под прямым углом к плазмалемме. При этом расширяется дно углубления, оно приобретает шаровидную форму (стадия ПВ₂). Вслед за этим начинается истончение шейки везикулы и некоторое удлинение ее (стадия ПВ₃). Далее происходит слияние концов внутреннего листка везикулярной мембраны, а внешний слой везикулярной мембраны все еще сохраняет связь с плазмалеммой (стадия ПВ₄). Затем происходит отрыв от плазмалеммы наружного слоя везикулярной мембраны, концы которого сливаются. В результате образуется типичная везикула, направляющаяся к противоположной стороне эндотелиальной клетки, например к базальной части (стадия ПВ₅). Следующая стадия — это прилипание везикулы к плазмалемме на противоположной стороне клетки (ПВ₆). Далее следует слияние наружного слоя мембраны везикулы с внутренним слоем плазмалеммы, а затем слияние внутреннего слоя везикулярной мембраны с наружным слоем плазмалеммы (стадия ПВ₇). В этом положении микроциноцитозная везикула имеет округлую форму, устье ее затянато диафрагмой, которая иногда едва контурируется (стадия ПВ₈, изображенная без диафрагмы). Диаметр таких везикул остается в пределах 200—800 Å. Стадии ПВ₄, ПВ₇ нами выделены как период опорожнения везикул (ПВ₈, ПВ₉). Эта стадия начинается постепенным разрывом мембраны — диафрагмы везикулы (Palade, Bruns, 1968), которая все больше растягивается и затем полностью исчезает, а содержимое везикулы выбрасывается за пределы клетки. Затем опустевшие везикулы начинают расправляться (стадия ПВ₁₀). На этой стадии заканчивается и транспорт мембран от одной поверхности клетки к другой. Речь идет о везикулярной мембране, которая оторвалась от одной поверхности клетки и вклинилась в противоположную поверхность, осуществляя микроциноцитоз. Теперь поверхность, где оно-

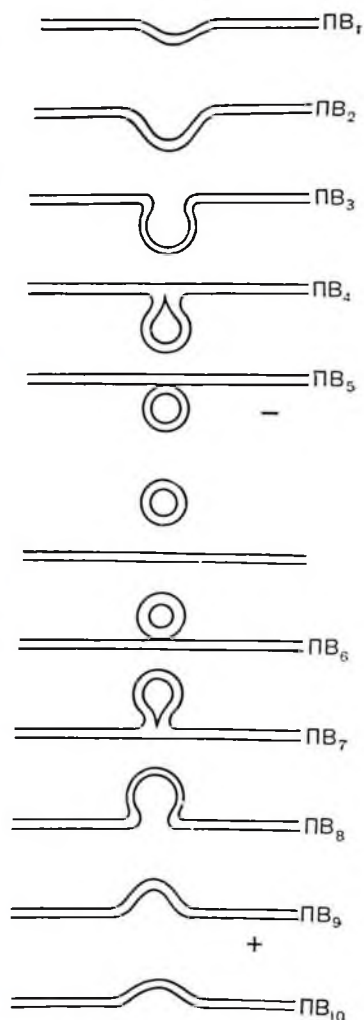


Рис. 11. Схема полного жизненного цикла микроциноцитозной везикулы. Объяснение в тексте.

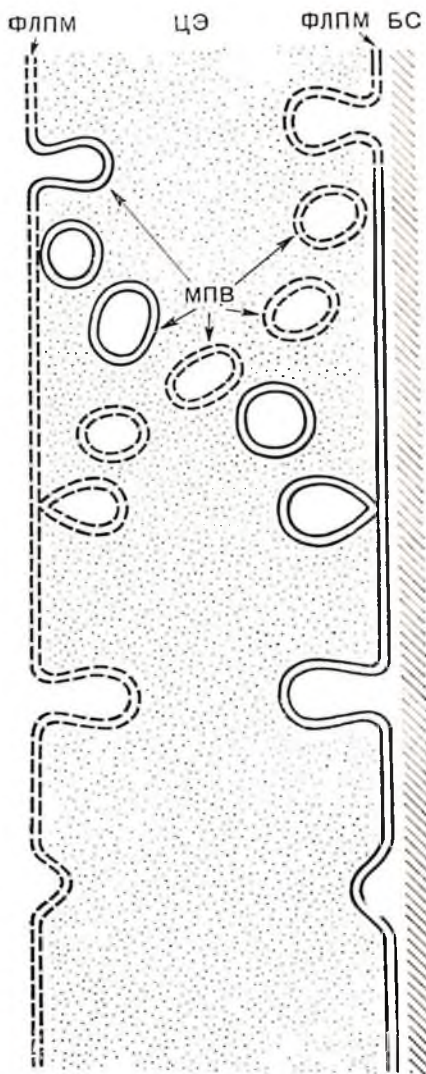


Рис. 12. Схема транспорта мембран микроинцитозными везикулами в эндотелиальной клетке. ФЛПМ — липопротеиновая мембрана; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; БС — базальный слой; МПВ — микроинцитозные везикулы.

также сердечной мышцы человека. Кроме того, их можно наблюдать и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров легких и других органов. Нами установлено, что образование везикул имеет место и из клеточной мембраны, обращенной к межклеточным щелям, имеющим, как правило, большую протяженность. В зоне коротких межклеточных щелей образование везикул встречается весьма редко. Это правило нарушается в условиях эксперимента и при некоторых патологических условиях, описанных во II и III главах настоящей работы.

Слияние микроинцитозных везикул

Предположения о возможности слияния клеточных мембран высказывались неоднократно. Доказательства этого представлены рядом исследователей (Karrer, Cox, 1960; Elfvin, 1965; Luft, 1965; Palade, Bruns,

рожнилась везикула, увеличилась ровно на длину окружности везикулярной мембраны (— мембрана). Вместе с тем та поверхность, откуда отделилась везикула, уменьшилась на такую же длину (— мембрана) (рис. 12). Изучение образования везикул делает совершенно очевидной динамику мембран.

Считается, что в нормально функционирующей эндотелиальной клетке имеется определенная закономерность в движении везикул от одной части цитоплазмы к другой и обратно; при этом целостность клетки и ее характерная конфигурация сохраняются.

До сих пор не уточнен вопрос о направлении движения везикул в зависимости от принадлежности капилляра к артериальному или венозному отделу.

В условиях патологии, когда перемещение везикул происходит в одном направлении, можно наблюдать увеличение мембранной поверхности клетки на люминальной или базальной стороне. Вполне возможно, что везикула, отделившаяся от люминального края, вновь может направляться в силу каких-то нарушений полярности внутри цитоплазмы к люминальной же поверхности клеточной мембраны. Точно такая же возможность не исключена и для везикул, расположенных или образующихся по базальному краю цитоплазмы. Этот вопрос остается открытым впредь до применения специальных методов исследования.

Все описанные стадии образования везикул хорошо видны в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров сердечной мышцы кролика, крысы, а

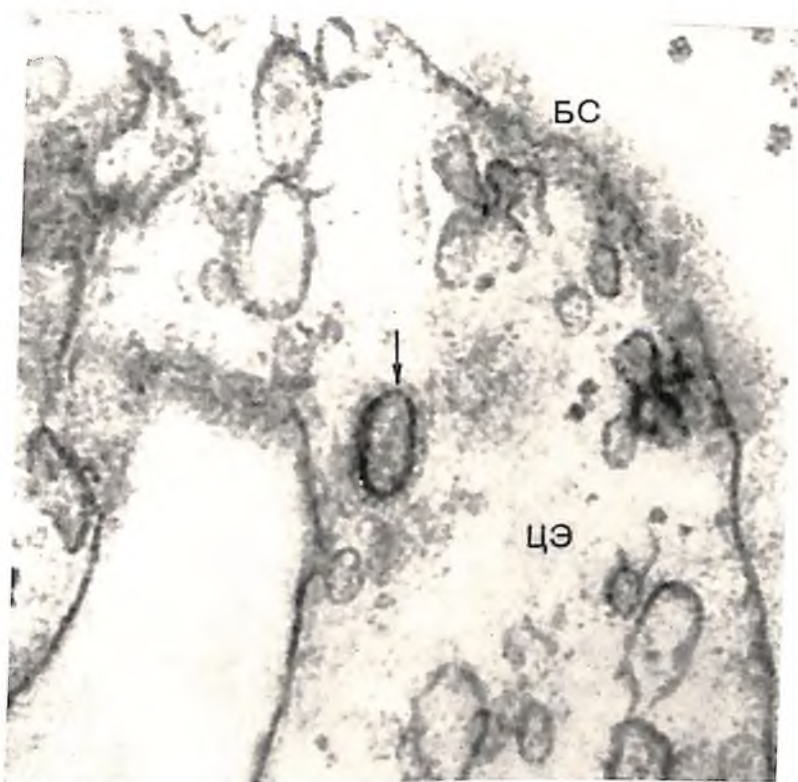


Рис. 13. «Обайвленные» микроинцитозные везикулы (указано стрелкой) в эндотелии (ЦЭ) кровеносного капилляра из миокарда человека. BC — неклеточный компонент базального слоя ($\times 165\ 000$).

1968; В. А. Шахламов, 1968). Наблюдения свидетельствуют о том, что к слиянию способны только однородные клеточные мембраны. Слияние везикулярных мембран между собой в эндотелиальных клетках нормально функционирующего организма имеет место, но в незначительном количестве. Тем не менее удалось составить представление об этом процессе.

Механизм слияния везикулярных трехслойных мембран оказался таким же, как и при слиянии везикулярных мембран с плазмалеммой. Сначала сливаются наружные слои мембран, а затем — внутренние. В условиях эксперимента или в патологических условиях могут сливаться одновременно от 2 до 10 везикул, образуя при этом в цитоплазме эндотелиальных клеток мультивезикулярные тела или полиморфные каналы (см. главы II, III).

В определенной степени остается спорным вопрос о том, в каком направлении идет процесс при так называемом образовании мультивезикулярных тел. Вполне возможно, что отмечается и новообразование везикул, хотя наблюдения дают больше оснований склоняться в сторону слияния везикул.

Ни в условиях эксперимента, ни в норме при самом тщательном изучении материалов не удается обнаружить слияния везикулярных мембран с мембранами митохондрий, агранулярного или цистерн компартиментального ретикулума, а также с мембранами везикулярных мембран с мембранами Гольджи. Не наблюдается и слияния везикулярных мембран с мембранами ядер, что является определенным доказательством отсутствия сродства между ними, а также в определенной степени опровергает точку зрения Robertson (1959, 1960) о происхождении эндоплазматического ретику-

лума из плазмалеммы. Следует отметить, что при слиянии везикул в истонченных частях цитоплазмы эндотелиальных клеток, которое осуществляется по описанным выше принципам, образуются или фенестры, или разрывы в стенке клеток.

Кроме описанных выше мелких везикул с гладкой мембраной, в цитоплазме эндотелиальных клеток можно наблюдать более крупные везикулы с такой же гладкой мембраной диаметром 1000—1500 Å. Кроме того, в цитоплазме эндотелиальных клеток встречаются везикулы диаметром до 1500 Å с шероховатой мембраной, так называемые окаймленные (coated) везикулы (рис. 13). Шероховатая зона на внешней поверхности везикулы представлена в виде ореола шириной 18—20 Å. При приближении таких везикул к плазмалемме на месте стыковки мембран шероховатый ореол исчезает. Однако после слияния с плазмалеммой мембрана такой везикулы остается окаймленной со стороны цитоплазмы. Пока не удалось обнаружить, чтобы такие везикулы имели колбовидную форму, характерную для микроиноцитозных везикул при их образовании, не удалось также наблюдать момента отрыва таких везикул от плазмалеммы. В цитоплазме эндотелиальных клеток нормально функционирующего организма такие везикулы встречаются довольно редко. Частично это можно отнести за счет их плохой выявляемости применяемыми методами. Но мы склонны думать, что их функция связана с функцией комплекса Гольджи (см. гл. III, 3).

Для осуществления описанного выше передвижения микроиноцитозных везикул необходима определенная затрата энергии. В связи с этим представляет интерес выявление в них активности аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы).

Активность аденозинтрифосфатазы в кровеносных капиллярах

В результате ряда гистохимических исследований мелких кровеносных сосудов, в том числе и капилляров, было установлено, что в их стенке гидролизуются аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ) (Padykula, Herman, 1955; Wachstein, Meisel, 1959; Novikoff, 1961). Однако светооптические гистохимические методы не дают возможности точно локализовать или связать продукты реакции со структурными компонентами клетки. Вопрос этот мог быть решен только на электронномикроскопическом уровне.

Локализация АТФ-азной активности в плазмалемме и в мембранах микроиноцитозных везикул эндотелия представляет особый интерес. На возможность присутствия АТФ-азной активности в клеточных мембранах указывает ряд биохимических исследований (Acs, Garzo, Grosz, Molnar, Stephaneck, Straub, 1955; Emmelot, Bos, 1962). Для обеспечения движения везикул, содержащих порции («кванты») жидкости, от одного края эндотелиальной клетки к другому необходима энергия. По мнению некоторых авторов, эта энергия обеспечивается процессом окисления (Bennett, 1956). В 1963 г. Marchesi и Barnett представили данные, подтверждающие наличие АТФ-азной активности в везикулах эндотелиальных клеток кровеносных капилляров; однако они не были уверены, выявляется ли активность АТФ-азы на мембранах везикул или в самих мембранах. Биохимические исследования фракций клеточных мембран также не позволяют с уверенностью сказать, происходит активация или синтез АТФ-азы в самих мембранах или в прилегающей цитоплазме.

Как известно, АТФ-аза катализирует расщепление АТФ до АМФ с выделением свободной энергии. В настоящее время известно пять ферментов, способных дефосфорилировать АТФ: 1) специфическая, активируемая кальцием АТФ-аза мышц; 2) активируемая магнием АТФ-аза мышц и других тканей; 3) аденилирофосфатаза; 4) аспираза; 5) щелочная фосфатаза.

По мнению Novikoff, Hausman, Podber (1958), ферментная активность, выявляемая методом инкубации Вахштейна — Майзель, где в качестве субстрата используется АТФ, на 50% представляет собой АТФ-азную активность, а активность щелочной фосфатазы выявляется слабо или почти совсем не выявляется. Это позволяет говорить о том, что при инкубации по упомянутому методу, который был положен в основу разработанной нами модификации (см. Приложение), выявляется скорее специфическая, чем неспецифическая, фосфатаза.

На основе разработанной нами методики было проведено исследование АТФ-азной активности в капиллярах сердечной мышцы, а также в клетках миокарда. В цитоплазме эндотелиальных клеток АТФ-азная активность выявляется в везикулах диаметром от 200 до 800 Å. При этом, когда плоскость среза проходит по касательной к поверхности везикул, АТФ-азная активность выявляется внутри везикул сплошным слоем. Если же плоскость среза проходит через наибольший диаметр таких везикул, то активность фермента выявляется в самой мембране везикул в виде отдельных, близко расположенных друг к другу зерен. В мембранах крупных везикул диаметром 1000—1500 Å, расположенных в цитоплазме эндотелиальных клеток, выявляются единичные зерна фосфата свинца. АТФ-азная активность выявляется также в виде единичных точек в плазмалемме эндотелиальных клеток, в основном в местах формирования микроцинтозных везикул.

Конечные продукты ферментной активности обнаруживают также и в ядрах эндотелиальных клеток, однако в них зерна фосфата свинца распределены относительно редко и равномерно по всей нуклеоплазме (рис. 14). В ядрах же миокардиальных клеток активность фермента видна в основном в виде узкой полосы шириной 1200 Å у внутренней ядерной мембраны (рис. 15), а остальная часть нуклеоплазмы миокардиальной клетки полностью свободна от гранул фосфата свинца.

Следует отметить, что высокая активность АТФ-азы определяется и в ядрышках эндотелиальных клеток (см. рис. 14) и клеток миокарда (см. рис. 15), причем наибольшая АТФ-азная активность выявляется в фибриллярной части ядрышка. Кроме того, можно наблюдать различную интенсивность осадка фосфата свинца в обеих зонах ядрышка, что можно связать с его различным функциональным состоянием. Однако активность в фибриллярной части всегда выше активности в гранулярной части ядрышка.

Кроме того, АТФ-азная активность выявляется на мембранах эритроцитов, расположенных в просвете капилляров. В этом случае она довольно высока; интенсивность ее соответствует интенсивности АТФ-азной активности в микроцинтозных везикулах базального слоя капилляров миокарда.

В неклеточном компоненте базального слоя капилляров миокарда АТФ-азная активность не обнаруживается. В цитоплазме пероцитов АТФ-азная активность выявляется преимущественно в мембранах везикул различного диаметра (от 300 до 1500 Å) в виде одиночных гранул, расположенных на некотором расстоянии друг от друга.

В капиллярах различных органов отмечается различная локализация АТФ-азной активности (Essner, Novikoff, Masek, 1958; Torack, Barnett, 1964). Так, микроцинтозные везикулы капилляров головного мозга не содержат АТФ-азной активности, зато в этих капиллярах она обнаруживается в неклеточном компоненте базального слоя. А в капиллярах гломерул почки АТФ-азная активность выявляется только в неклеточном компоненте базального слоя и в мембранах перикапиллярных клеток. Различная локализация активности АТФ-азы в капиллярах различных органов, несомненно, является отражением органической специфичности этих капилляров.

Большой интерес представляет демонстрация АТФ-азной активности в ядрышке эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда.

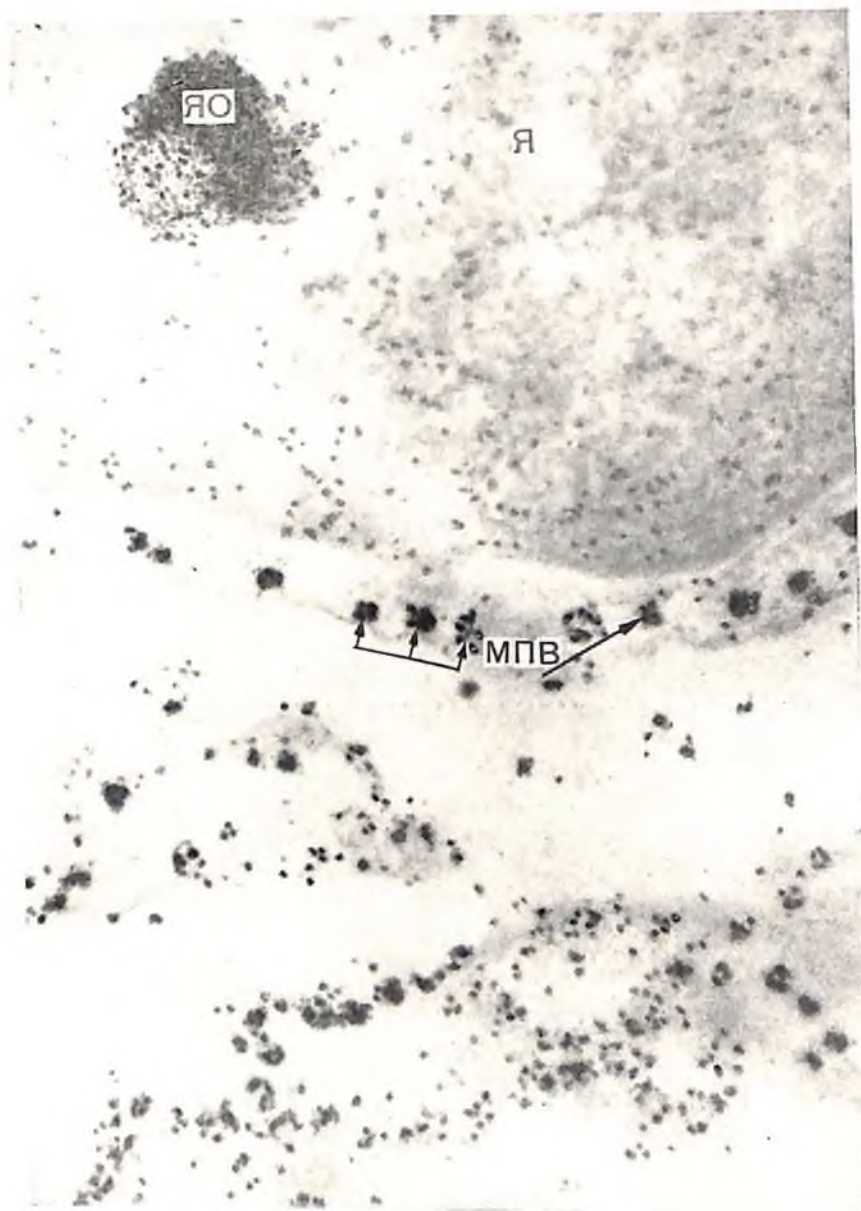


Рис. 14. АТФ-азная активность в эндотелиальной клетке кровеносного капилляра из миокарда кролика: в ядрышке (ЯО), в ядре (Я) и микроинцитозных везикулах различной величины (МПВ). Неокрашенный препарат ($\times 57\ 000$).

Известно, что содержание АТФ-азы в ядрышке до настоящего времени остается спорным, хотя некоторые исследователи и выявляли АТФ-азную активность в ядрышке эндотелиальных клеток (Novikoff, 1961). Мы считаем наличие активности АТФ-азы в ядрышке эндотелиальных клеток кровеносных капилляров вполне закономерным явлением: в ядрышке имеется большой процент фосфопротеидов (80—85% от общего сухого веса ядрышек), следовательно, присутствие в нем АТФ-азы в определенной степени оправдано, так как АТФ-аза принимает участие в метаболизме фосфопротеидов (И. А. Алов и др., 1969).

Мы не обнаружили активности АТФ-азы в других органеллах эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. Точно так же, как Marchesi и Barnett (1963), нам не удалось выявить активности этого фермента в митохондриях клеток миокарда, а также в неклеточном компоненте базального слоя кровеносных капилляров миокарда и перикапиллярных

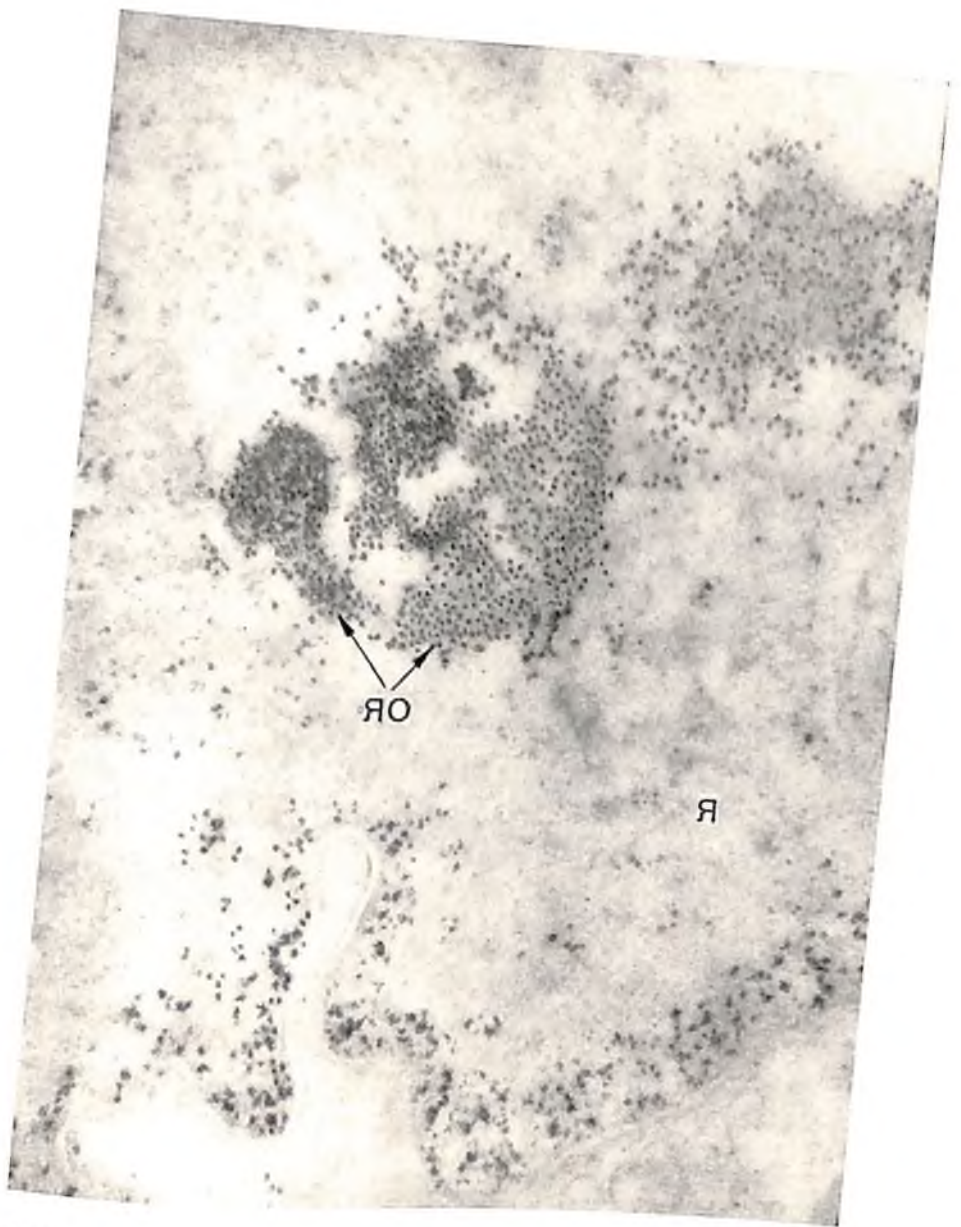


Рис. 15. АТФ-азная активность ядра (Я) и ядрышка (ЯО) миокардиальной клетки здорового кролика. Неокрашенный препарат ($\times 24\ 300$).

элементах. Однако это не означает, что АТФ-азная активность там отсутствует. Вполне возможно, что она селективно подавляется примененным фиксатором или буфером. На такую мысль наводит тот факт, что до сих пор при применении какодилатного буфера не удавалось четко выявить АТФ-азную активность ядрышка. Однако замена при префиксации какодилатного буфера трис-буфером создает условия для выявления более высокой ядрышковой АТФ-азной активности. Возможно, что какодилатный буфер играет в этом случае в какой-то степени роль ингибитора. Вместе с тем какодилатный буфер не оказывает подобного действия на АТФ-азную активность в везикулах эндотелиальной клетки.

Количественная обработка полученных данных показала, что количество продукта реакции в мембранах мелких везикул эндотелиальных клеток больше, чем в крупных, что активность фермента в ядрышке выше, чем в ядре, а также что в $1\ \mu^3$ цитоплазмы АТФ-азная активность в $1,55 \pm$

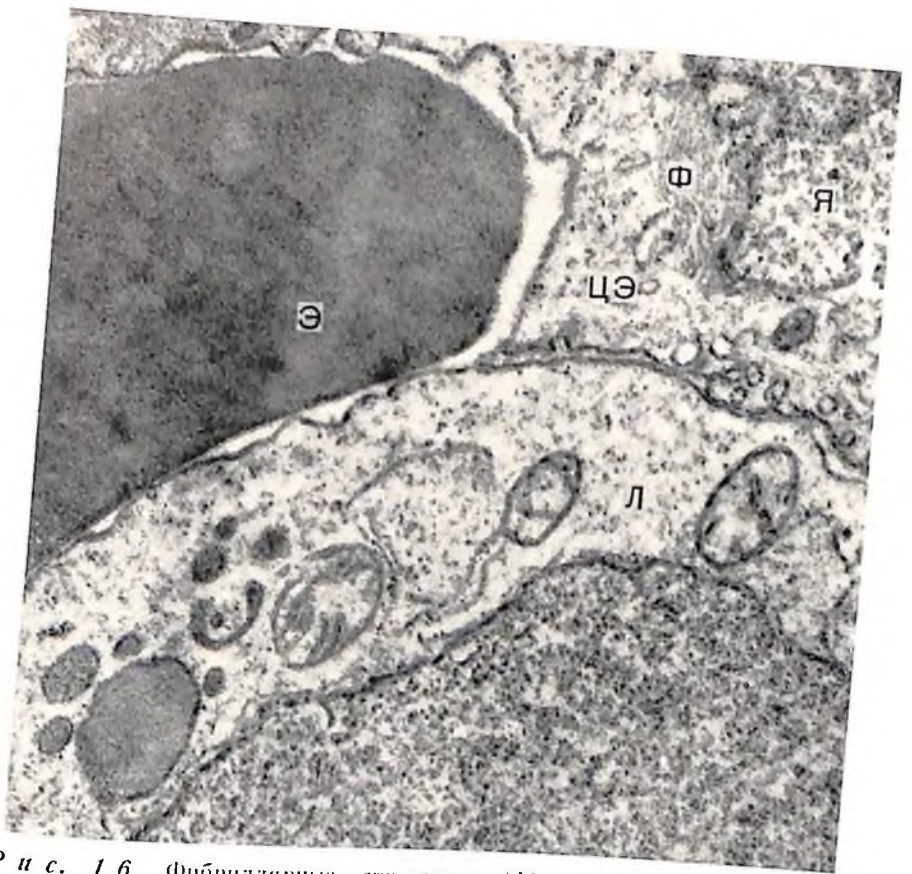
± 0.056 раза выше, чем в $1 \mu^3$ ядра (В. А. Шахламов, 1968). Полученные данные позволяют предположить существование различий в энергетически производящих системах, присутствующих в упомянутых структурах. Степень активности АТФ-азы в той или иной структуре может быть определенным образом связана с движением этой структуры. Чем выше активность фермента, тем более активными могут быть движения структуры.

Присутствие АТФ-азной активности в мембранах микроцитоплазматических везикул эндотелиальных клеток говорит о наличии там энергии, которая, вероятно, используется для транспорта содержимого везикул и везикулярных мембран от одного края цитоплазмы к другому. Важно отметить, что в более крупных везикулах (диаметром 1000—1500 Å), которые, как известно, гораздо менее подвижны, чем мелкие везикулы (диаметром 200—600 Å), АТФ-азная активность очень незначительна. Немаловажен также тот факт, что в плазмалемме эндотелиальных клеток АТФ-азная активность выявляется в тех местах, где формируются микроцитоплазматические везикулы, т. е. в местах повышенной активности мембран.

Фибриллярные структуры в эндотелиальных клетках

Первые электронномикроскопические наблюдения фибриллярных структур в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров принадлежат Palade (1953) и Fawcett (1959), которые описали, но не продемонстрировали на микрофотографиях так называемые фибриллярные пучки в эндотелиальных клетках. По данным этих авторов, отдельные филаменты имели в поперечнике менее 100 Å (по Fawcett) и 240 Å (по Palade). Несколько позже Rhodin (1962) обнаружил фибриллярные структуры в эндотелии артериол и артерий в тонком кишечнике мыши. Он определил, что диаметр одной фибриллы составлял около 70 Å. L. Zwillenberg, H. Zwillenberg (1962), L. Zwillenberg (1965) дали более подробное описание фибриллярных структур в эндотелиальных клетках кисточковых артерий селезенки кролика, собаки, кошки и лошади. По данным Seong, Avery (1963), фибриллярные структуры в эндотелиальных клетках сосудов пульпы зуба хомяка имели диаметр 60—70 Å. Эти фибриллы были прикреплены к стенке клетки, в связи с чем авторами было высказано предположение, что они могут выполнять такую же функцию, которую выполняют фибриллы в эпителиальных клетках. В 1964 г. Bensch, Gordon, Miller сделали сообщение о фибриллярных структурах в эндотелиальных клетках легочных кровеносных капилляров у морских свинок и у человека, похожих на фибриллярные структуры лейомиомы. Авторам удалось наблюдать пучки фибрилл даже с помощью светового микроскопа на срезах толщиной 1μ , окрашенных толудиновым синим. При электронномикроскопическом исследовании диаметр таких фибрилл на поперечном срезе составлял 75—80 Å. Фибриллы располагались беспорядочно в цитоплазме и не были соединены с плазмалеммой.

Проведенные нами исследования дали возможность установить наличие фибриллярных структур в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров брыжеечных лимфатических узлов, а также в кровеносных капиллярах и артериолах из подкожной соединительной ткани у пожилого и молодого человека (см. главу III). У молодого человека в эндотелиальных клетках фибриллы располагались пучками в цитоплазме недалеко от ядра параллельно плазмалемме (рис. 16). В каждом пучке обнаруживалось до 15—18 фибрилл. Диаметр отдельной фибриллы составлял 30—35 Å. Протяженность пучка составляла 0,8— 1μ . Расстояние же между отдельными фибриллами в пучке составляло 50—60 Å. Контакты между фибриллярными пучками и плазмалеммой, а также с мембранами органелл эндотелиальных клеток не обнаружены. Вокруг пучков фибрилл в цитоплазме располагались свободные рибосомы и микроцитоплазматические везикулы.



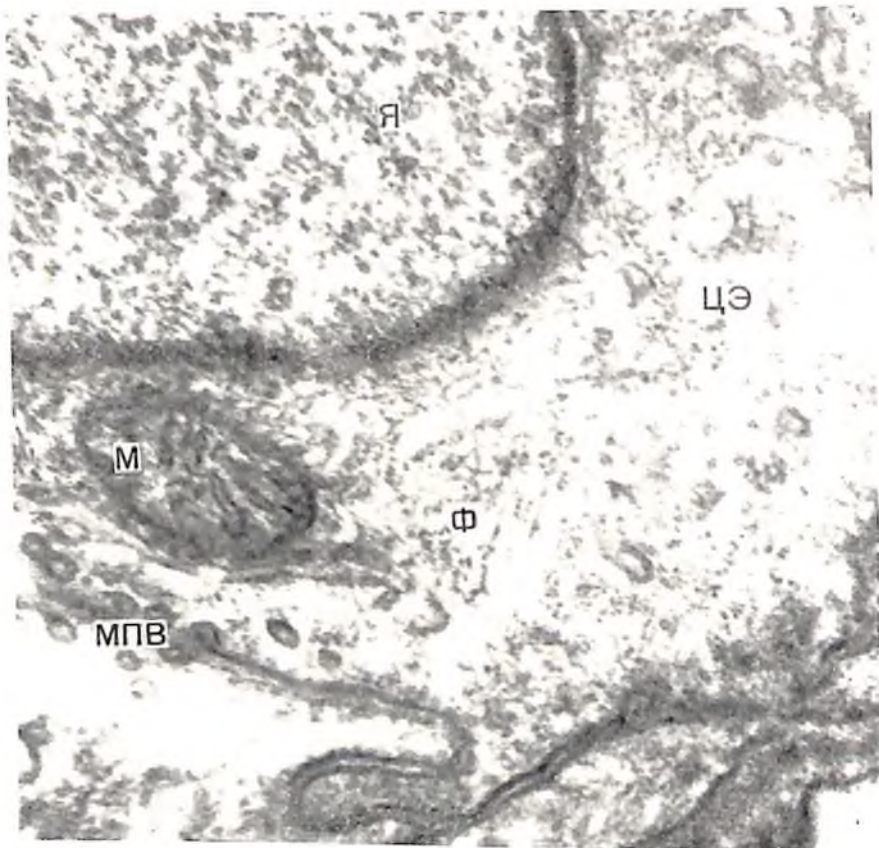
Р и с. 16. Фибриллярные структуры (Ф) в эндотелиальной клетке кровеносного капилляра из пахового лимфатического узла человека (условно норма).

Л — лимфоцит; Э — эритроцит; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; Я — ядро эндотелиальной клетки ($\times 33\ 750$).

При исследовании капилляров и артериол из подкожной соединительной ткани человека 32 лет в эндотелиальных клетках были также обнаружены фибриллярные структуры (рис. 17). Пучки фибрилл имели различный ход и располагались рыхло в цитоплазме у наружной ядерной мембраны. В каждом пучке насчитывалось до 18 фибрилл диаметром 40—60 Å. Расстояние между отдельными филаментами составляло около 100 Å. Подобные фибриллярные структуры наблюдались и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров легких собаки. Эти структуры также располагались в цитоплазме в виде тонких пучков небольшой протяженности, полагавшихся по 5—6 фибрилл. На поперечном срезе капилляра они имели радиальное направление. Ни в одном случае какой-либо периодичности в фибриллах эндотелиальных клеток капилляров и артериол человека и собаки не отмечалось.

Как известно, физиологи уже давно спорят, обладают ли эндотелиальные клетки кровеносных капилляров и артериол сократительными свойствами¹ или же этими свойствами обладают перициты. Однако перициты,

¹ Проблема сократимости эндотелия осталась нерешенной и в век электронной микроскопии. В 1959 г. появилось сообщение Маэно с соавторами, где говорится о сократительной способности эндотелия венул, артериол и капилляров под действием медиаторов гистаминного типа. Авторы пришли к заключению, что сокращение эндотелиальных клеток в капиллярах не носит такого сильного характера, причиной чему может быть не только различная степень, но и различный тип сокращения эндотелия. Известно, что каждая эндотелиальная клетка обладает способностью изменять свою форму, что действительно может быть связано с сокращением, но для сокращения эн-



Р и с. 17. Эндотелиальная клетка артериолы из подкожной соединительной ткани человека (условно норма) (деталь). Демонстрируются фибриллярные структуры (Ф).
 МПВ — микроцитозные везикулы; Я — ядро эндотелиальной клетки; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; М — митохондрии ($\times 67500$).

как мы увидим далее, не содержат структур, которые могли бы обеспечить такую способность. Обнаруженные в эндотелиальных клетках фибриллярные структуры пока не являются несомненным доказательством того, что они обеспечивают контрактильность. Следует обратить внимание на то, что фибриллярные структуры имеются и в артериях, где способность эндотелиальных клеток сокращаться вряд ли имеет большое значение. С другой стороны, они находятся в эндотелиальных клетках артериол и кровеносных капилляров, которые обслуживают довольно подвижную ткань и т. д.). О биохимической природе фибриллярных структур, описанных в эндотелиальных клетках, пока ничего не известно. Электронномикроскопические данные скорее всего свидетельствуют об их белково-липидной природе. Необходимо отметить, что упомянутые структуры не похожи на микротрубочки, так как в них нет полостей. Можно думать еще и о том, что они помогают удерживать эндотелиальную клетку у стенки кро-

дотелиальные клетки должны обладать целым рядом особенностей, например, должны содержать актомиозин, наличие которого в эндотелии кровеносных капилляров до сих пор убедительно не доказано. Несмотря на то что Becker и Murphy (1969) с помощью меченых флуоресцентом антител продемонстрировали присутствие актомиозина в стенке синусов печени, представленные ими снимки не дают возможности точно локализовать актомиозин в эндотелиальных клетках, так как он выявляется в капиллярной стенке суммарно. Следует помнить и о том, что контрактильный механизм может иметься и при полном отсутствии морфологически выявляемых эквивалентов сократительного белка. Для его выявления, вероятно, нужны более совершенные методы исследования.

венозного сосуда. Но тогда на столь большом количестве препаратов удалось бы наблюдать и места прикрепления этих филаментов к стенке, что, однако, никем не наблюдалось.

Границы между эндотелиальными клетками

Между эндотелиальными клетками кровеносных капилляров всех органов имеются щелевидные пространства диаметром от 30 до 150 Å самой разнообразной формы, которую можно связать с перемещениями цитоплазмы эндотелиальных клеток, что в свою очередь связано с функционированием клетки и капиллярной стенки в целом. Возможные варианты стыка между двумя эндотелиальными клетками можно разделить на следующие группы.

1. Простой стык. Между краями цитоплазмы смежных эндотелиальных клеток имеется короткая прямая щель (рис. 18, а; 20, I).

2. Полуусложненный стык. Слегка извитая щель между смежными эндотелиальными клетками, напоминающая шов костей черепа; у ее начала в сторону просвета капилляра могут отходить 1—2 коротких цитоплазматических отростка (рис. 18, б, в; рис. 20, II).

3. Сложный короткий стык в виде шва костей черепа с короткими цитоплазматическими отростками или без них, с образованием слегка извитых щелей между эндотелиальными клетками (рис. 18, г; 20, III).

4. Сложный удлиненный стык. Щель между смежными эндотелиальными клетками описывает сложные изгибы в виде завитков и зигзагов, с наложениями цитоплазмы одной клетки на другую, с инвагинациями и взаимными пенетрациями (см. рис. 19, а; б; рис. 20, IV). Кроме того, имеются еще и различные промежуточные формы.

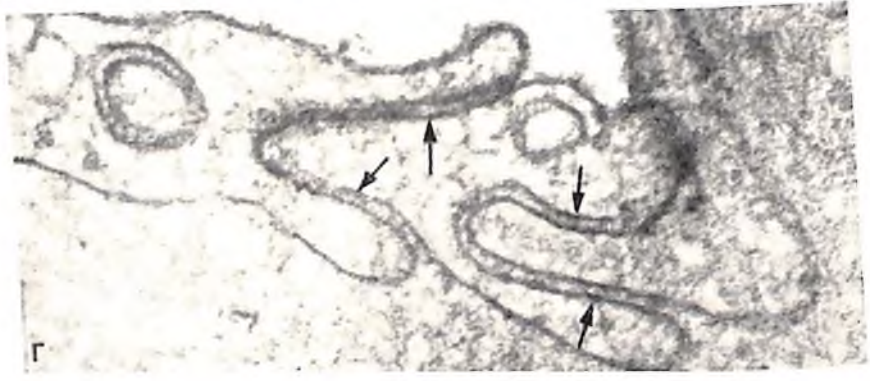
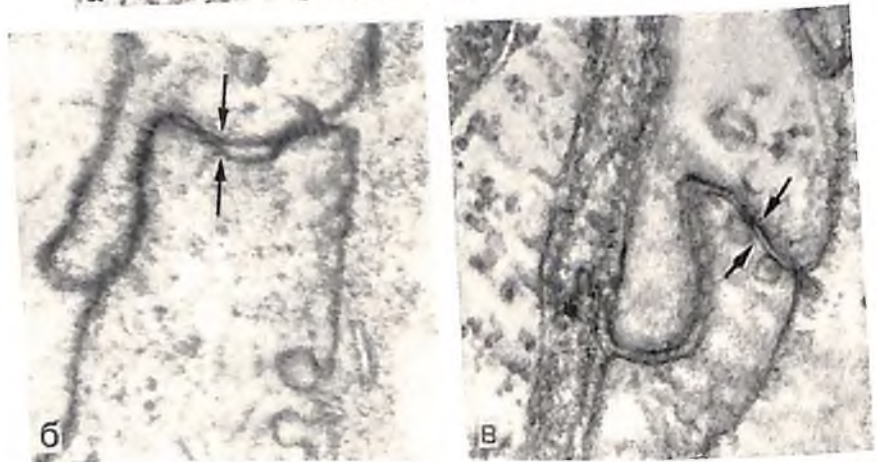
Необходимо отметить, что независимо от формы описанных выше стыков между смежными эндотелиальными клетками существуют специализированные участки контактов, так называемые десмосомы (*maculae adherentes*), а также зоны и пятна облитерации (*zonulae occludentes*, *maculae occludentes*). Десмосомальная связь между эндотелиальными клетками кровеносных капилляров очень четко выражена у рыб и земноводных (Fawcett, 1963) и почти не встречается в капиллярах млекопитающих, у которых специализированные участки контактов между смежными эндотелиальными клетками представлены зонами и пятнами облитерации (*zonulae et maculae occludentes*).

До последнего времени считали, что в эндотелии капилляров всех органов млекопитающих межклеточные соединения замкнуты *zonulae occludentes*, которые отделяют просвет капилляра от перикапиллярного пространства. Однако, по мнению Karnovsky (1967, 1968), петлистые *zonulae occludentes* замыкают межклеточные щели эндотелия только в гольном мозге, где они являются частью морфологической основы гематоэнцефалического барьера. В остальных же органах межклеточные щели замкнуты пятнами облитерации — *maculae occludentes*, которые более проницаемы, чем *zonulae occludentes*.

Иногда на протяжении одного межклеточного соединения встречается несколько *maculae occludentes*, а между ними располагаются расширенные участки («мешочки» по Karnovsky).

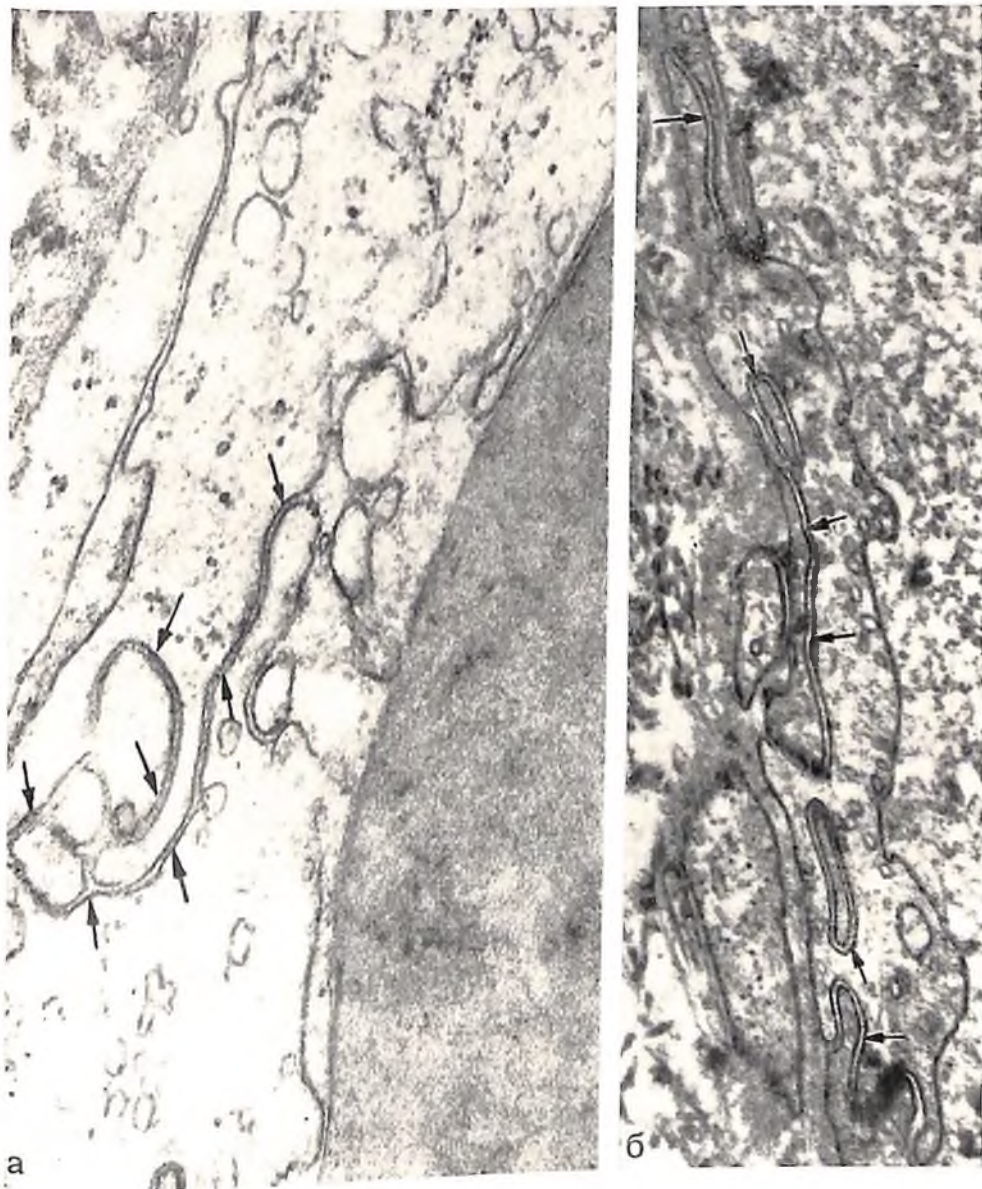
Как *maculae occludentes*, так и *zonulae occludentes* образованы слиянием слоев противоположащих плазматических мембран. Следует помнить, что, в то время как в местах образования *zonulae occludentes* слияние мембран обнаруживается в любой плоскости среза, при наблюдении *maculae occludentes* в условиях сильного увеличения по мере продвижения от точки слияния в направлении к ткани появляется просвет.

В существующей литературе по вопросу о зонах и пятнах облитерации между эндотелиальными клетками нет единого подхода к определению количества слоев в местах слияния мембран. Так, Brunns, Palade (1968)



Р и с. 18.

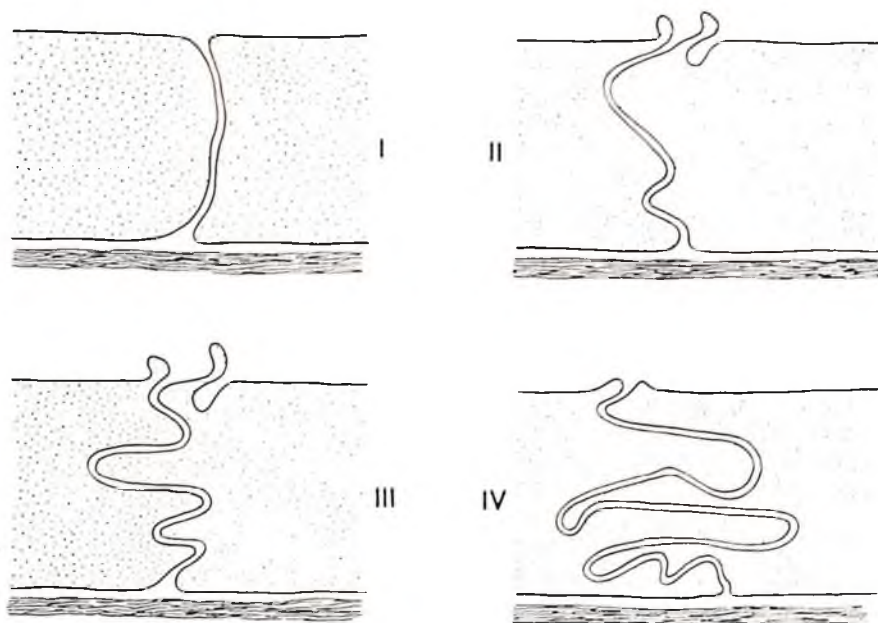
а — границы между эндотелиальными клетками (указано стрелками) кровеносного капилляра из панкреатической железы крысы (по В. Ф. Кошдаленко) ($\times 56\,000$); б, в — границы между эндотелиальными клетками кровеносного капилляра из легкого собаки ($\times 49\,300$); г — границы между эндотелиальными клетками кровеносного капилляра из легкого собаки ($\times 84\,000$).



Р и с. 19.

а — сложный стык между двумя эндотелиальными клетками кровеносного капилляра из пахового лимфатического узла человека (указано стрелками) ($\times 56\,700$); б — сложный стык между двумя эндотелиальными клетками кровеносного капилляра из сердца человека (указано стрелками) ($\times 30\,000$).

считают, что *zonulae occludentes* имеют пять слоев, включая и линию слияния внешних слоев мембран. Каждый из этих слоев имеет толщину около 30 \AA , общая толщина *zonulae occludentes* составляет 150 \AA . В этом случае учитываются по два слоя каждой из элементарных мембран смежных клеток (внутренний белковый и средний липидный), а пятый слой межклеточного соединения образован слиянием наружных белковых слоев мембран. Karnovsky (1967, 1968) и Luft (1966) также полагают, что в местах образования *zonulae occludentes* имеются пять слоев, но они считают слой образования *zonulae occludentes* иначе: две элементарные мембраны по краям, посередине — линия слияния эндотелиальных слоев. По их измерениям, толщина зоны составляет около 40 \AA . При этом они измеряют только линию слияния эндотелиальных слоев. Совершенно очевидно,



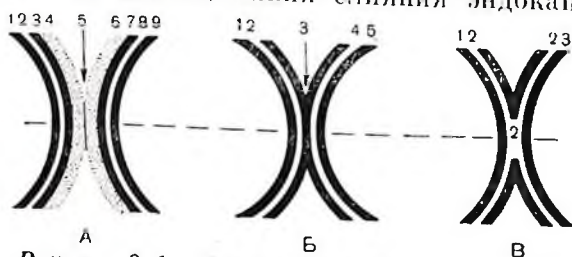
Р и с. 20. Схема основных возможных вариантов стыка между смежными эндотелиальными клетками кровеносных капилляров.

что Bruns и Palade говорят об одном виде слияния плазматических мембран, а Karnovsky и Luft — о другом. Bruns и Palade в последних сообщениях представили еще один вид слияния мембран смежных эндотелиальных клеток, который назвали «более глубоким слиянием», где уже имеется не только слияние наружных белковых слоев, но и слияние внутренних липидных слоев с исчезновением местами наружных белковых слоев.

Мы в своих исследованиях наблюдали все три вида слияния между мембранами эндотелиальных клеток (рис. 21). Во избежание путаницы при подсчете слоев мы предлагаем в любом случае учитывать в местах слияния мембран каждую электронооптически плотную и электронооптически неплотную зоны как самостоятельный слой.

В одних случаях границы между эндотелиальными клетками могут иметь зоны или пятна слияния в виде пятислойной структуры: два внутренних белковых слоя и два липидных слоя элементарных мембран обеих клеток и один белковый, образованный в результате слияния двух наружных белковых слоев мембран эндотелиальных клеток (рис. 22, б).

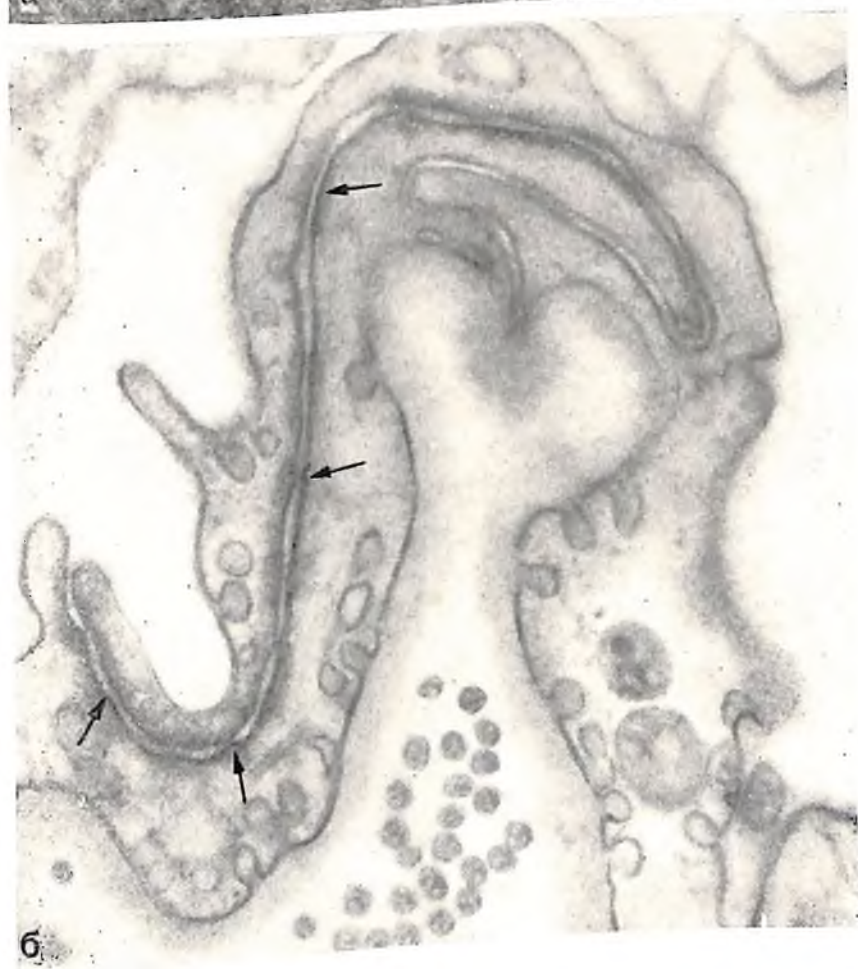
Места слияния между эндотелиальными клетками могут иметь девятислойную структуру: три слоя элементарных мембран обеих эндотелиальных клеток, линия слияния эндотелиальных слоев, определяемая



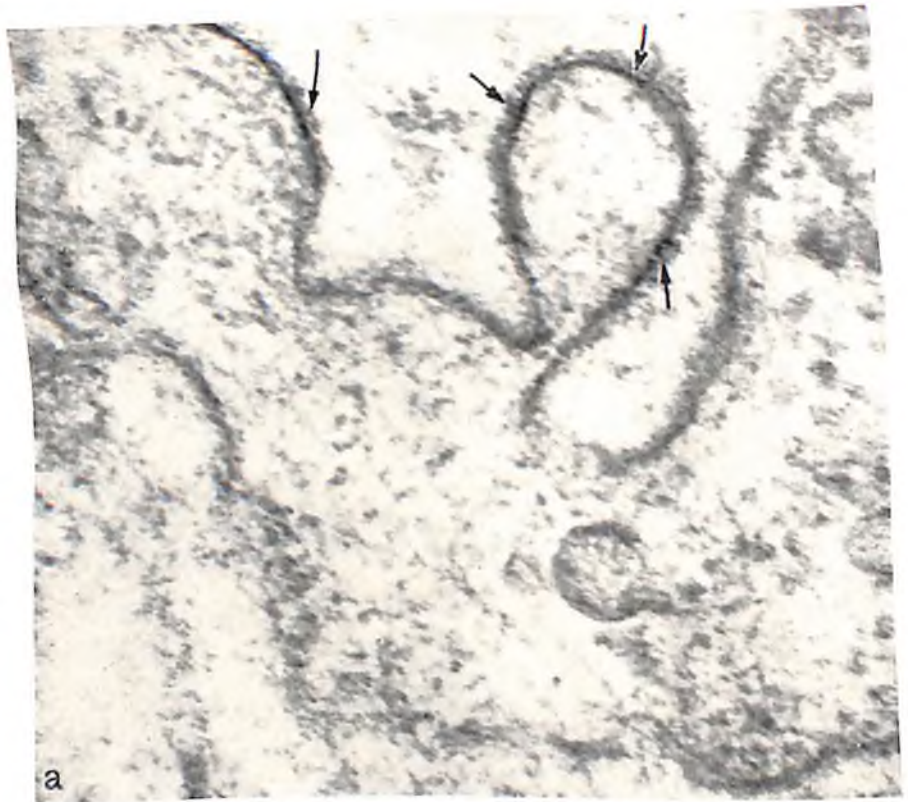
Р и с. 21. Схема различных видов пятен и зон облитерации в межклеточных щелях эндотелиального слоя кровеносных капилляров. Подсчет слоев производится на уровне пунктирной линии.

в виде электронооптически плотной линии с размытыми нечеткими контурами, и два электронооптически прозрачных слоя по обе стороны от линии слияния эндотелиальных слоев (рис. 22, а).

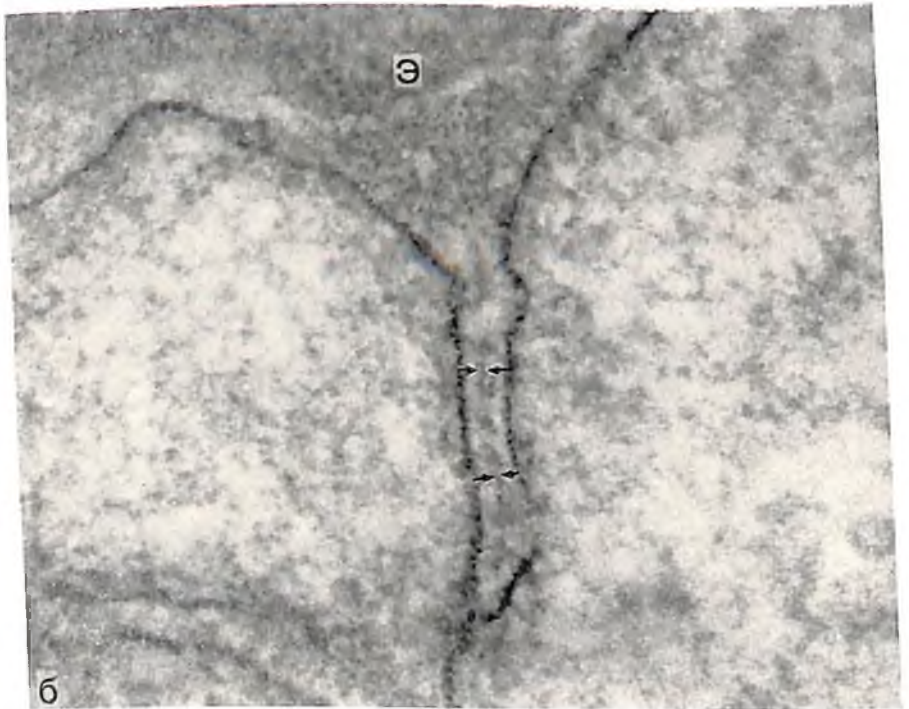
И, наконец, последний тип, описанный Bruns, Palade (1968), — так называемый глубокий тип слияний между эндотелиальными клетками,



Р и с. 22. Зона и пятна облитерации между двумя эндотелиальными клетками (указано стрелками).
 а — из кровеносного капилляра щитовидной железы человека при тиреотоксикозе ($\times 46\,000$). б — из кровеносного капилляра миокарда человека, страдающего хронической сердечной недостаточностью ($\times 84\,000$).



а



б

Р и с. 23.

а — хлопьевидный слой умеренной электроннооптической плотности (мукополисахаридный водилекс) (указано стрелкой) на поверхности плазмалеммы эндотелиальной клетки кровеносного канальца из поджелудочной железы собаки. Фиксация четырехокисью осмия ($\times 150\,000$); б — хлопьевидный слой умеренной электроннооптической плотности (указано стрелками) в зоне межклеточного соединения между эндотелиальными клетками кровеносного канальца из поджелудочной железы собаки. В просвете канальца эритроцит (Э). Фиксация четырехокисью осмия ($\times 162\,000$).

на протяжении которых местами линия слияния наружных белковых слоев элементарных мембран эндотелиальных клеток исчезает (рис. 21, в). В каждом из перечисленных типов контактов зона слияния отличается от пятна слияния своей протяженностью. Пятно облитерации имеет малую протяженность (рис. 22, а), в то время как зона облитерации имеет большую протяженность (рис. 22, б).

Chambers и Zweifach (1947) утверждали, что межклеточные щели заполнены цементом, свойствами которого объясняются особенности проницаемости эндотелиальных клеток. Как известно, большинство исследователей, изучавших кровеносные капилляры, не обнаружили между эндотелиальными клетками никакого межклеточного вещества. По их мнению, между эндотелиальными клетками циркулирует плазма крови (Flörey, Poole, Meek, 1959; Stehbens, 1965; Palade, 1961).

Однако исследования последних лет, проведенные с применением новых методов, позволили по-новому интерпретировать проблему межклеточного цемента. Оказалось возможным с помощью рутениевого красителя — неорганического красителя, который применяется ботаниками для окраски пектина, выявить так называемый эндокапиллярный слой, т. е. слой хлопьевидного материала, расположенный на свободной поверхности эндотелиальных клеток и между смежными клетками (Luft, 1966), — там, где предполагалось присутствие межклеточного цемента (Chambers, Luft, 1947). По мнению Luft, рутениевый краситель выявляет на поверхности клеток мукополисахаридные комплексы. При достаточно хорошей осмиевой фиксации удается наблюдать эндокапиллярный слой и без применения рутениевого красителя (Leak, Burke, 1968). В кровеносных капиллярах поджелудочной железы собаки при осмиевой фиксации на плазмалемме эндотелиальных клеток нами был обнаружен хлопьевидный слой умеренной электроннооптической плотности (рис. 23, а), продолжающийся и в зону межклеточного соединения (рис. 23, б). Надо полагать, что таких свидетельств еще недостаточно, чтобы с уверенностью говорить о наличии цемента. Вместе с тем пока нет еще полных оснований и для того, чтобы окончательно решить вопрос о наличии цемента между эндотелиальными клетками в отрицательном смысле.

2. СУБЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ЗОНА

На электронномикроскопических снимках принято считать субэндотелиальной зоной, расположенную между слоем эндотелиальных клеток и базальным слоем стенки кровеносных капилляров. Эта зона обычно имеет ширину 200—300 Å. Обычно она четко ограничена со стороны эндотелиального слоя и менее четко со стороны базального слоя. Она заполнена коллоидным веществом, в котором электронномикроскопически с помощью рутениевого красителя выявляются кислые мукополисахариды. До настоящего времени точный биохимический состав коллоидов субэндотелиальной зоны не определен. Не известен и источник происхождения мукополисахаридов в субэндотелиальной зоне. Можно думать, что их продуцируют эндотелиальные клетки.

Иногда в субэндотелиальной зоне, особенно при острых воспалениях, можно обнаружить цитоплазматические отростки нейтрофильных лейкоцитов, расположенных в перикапиллярном пространстве.

Следует отметить, что никто не наблюдал каких-либо поперечных септ или уплотнений, разграничивающих субэндотелиальную зону, которые соответствовали бы переходу от одной эндотелиальной клетки к другой или от одного типа сосуда к другому типу (например, от артериального капилляра к венозному).

Вопрос о функциональном значении субэндотелиальной зоны представляет большой интерес как с общетеоретической, так и с практической

точки зрения. Вместе с тем это один из наиболее неразработанных вопросов о строении стенки кровеносных капилляров.

Мы наблюдали, что при повышении внутрикапиллярного давления выше физиологически допустимых пределов (см. главу II, раздел 3) края субэндотелиальной зоны смыкаются, т. е. эндотелиальные клетки вплотную подходят к базальному слою. При снятии этого эффекта поперечник субэндотелиальной зоны восстанавливается, что позволяет сделать предположение о том, что субэндотелиальная зона может выполнять функцию резервного объема капиллярной стенки в случаях повышения внутрикапиллярного давления.

3. УЛЬТРАСТРУКТУРА БАЗАЛЬНОГО СЛОЯ

О существовании «базальной мембраны», так называемого слоя межклеточного вещества соединительной ткани, впервые упоминают П. Ф. Горяинов (1837), Schwann (1839) и Н. А. Хризонцевский (1866). Позднее в 1868 г. А. Е. Голубев также отмечал роль межклеточного вещества и его связь со строением кровеносных капилляров. Vimtrup (1922) и Krogh (1927) отрицали существование базальной мембраны, однако эта точка зрения быстро была опровергнута гистологическими находками.

За 10 лет до того, как электронный микроскоп был использован для исследования кровеносных капилляров, с помощью реакции периодная кислота — Шифф (ШИК-реакция) было установлено, что вокруг эндотелия кровеносного капилляра существует слой гликопротеида, который, по мнению исследователей, принадлежал базальной мембране.

В 1952 г. электронномикроскопические наблюдения (Palade, 1952) подтвердили существование «базальной мембраны» кровеносных капилляров — тонкого электроннооптически плотного слоя, находящегося между эндотелиальными клетками и перикапиллярной соединительной тканью.

Как уже говорилось, более уместно говорить не о «базальной мембране» капилляров, а о базальном слое, так как слово «мембрана» слишком тесно связано с плазмалеммой. Базальный слой окружает кровеносный капилляр со всех сторон. Поперечник его колеблется от 200—500 Å в капиллярах одних органов (сердце, поперечнополосатая мускулатура, эндокринные органы, лимфатические узлы) до 1500 Å в капиллярах других органов (гломерулы почек). Кроме того, толщина базального слоя капилляра может быть неодинаковой на протяжении одного и того же среза.

В некоторых органах базальный слой капилляра может резко истончаться или отсутствовать на некотором расстоянии. Так, в синусоидах печени толщина прерывистого (пористого) базального слоя равна всего 100 Å, а в синусах костного мозга базальный слой вообще отсутствует, благодаря чему в этих органах плазма крови имеет свободный доступ к клеткам печени и к форменным элементам костного мозга.

В настоящее время к базальному слою относят и перицит (Bruns, Palade, 1968; В. А. Шахламов, 1969), подразделяя базальный слой на два компонента: неклеточный (базальный слой в прежнем понимании) и клеточный — перицит. Неклеточный компонент базального слоя, окутывая стенку, прочно удерживает его в составе капиллярной стенки, что имеет свой физиологический смысл, как это будет показано далее.

По данным большинства исследователей, неклеточный компонент базального слоя кровеносных капилляров во всех органах, независимо

¹ Здесь и далее, за исключением случаев, когда будет сделана специальная оговорка, имеется в виду неклеточный компонент базального слоя. Клеточный же компонент базального слоя (перицит) описывается в разделе 4 настоящей главы.

от своей толщины, имеет фибриллярное строение (Yamada, 1955; Bennett, Luft, Hampton, 1959; Fawcett, 1959; Palade, 1961; Florey, 1966; В. А. Шахламов, 1965, 1969). Фибриллы, толщина которых составляет не более 30 Å, сплетены между собой, в их промежутках расположено аморфное вещество. Фибриллы базального слоя кровеносных капилляров, видимо, не скреплены жестко между собой (Bennett, 1963), а свободно пересекают друг друга. Промежутки между ними, вероятно, могут увеличиваться или уменьшаться при изменении гидродинамических условий, а также при задержке жидкостей в коллоидной субстанции (деполимеризация).

Niessing и Rollhauser (1954), наблюдая кровеносные капилляры в поляризованном свете, установили наличие в неклеточном компоненте базального слоя концентрически расположенных слоев фибрилл. Слоистость неклеточного компонента базального слоя удалось наблюдать и под электронным микроскопом (Kurtz, 1961; В. А. Шахламов, 1965, 1967). При сильном увеличении в некоторых случаях можно различить в базальном слое три полосы: 1) центральную, несколько уплотненную полосу (*lamina densa interna*); 2) обращенную к перикапиллярному пространству, более рыхлую и с меньшей электронной плотностью полосу (*lamina rara externa*); 3) полосу, обращенную к субэндотелиальной зоне (*lamina rara interna*), имеющую такую же плотность, что и *lamina rara externa*. Такая архитектура неклеточного компонента базального слоя, вероятно, придает капиллярной стенке дополнительную эластичность и прочность. Следует отметить, что слоистость базального слоя капилляров не во всех органах выражена четко. Кроме того, она плохо видна при малых увеличениях.

Существует и другая точка зрения о строении неклеточного компонента базального слоя. Так, Bergstrand, Bucht (1964) утверждают, что *laminae rarae* — это артефакт, зависящий от заливочной среды. Позднее, когда для заливки были применены вестопал W и эпон, были получены снимки, на которых базальный слой имел равномерную фибриллярную структуру (Vernier, 1964); аналогичные данные приводит и Bennett (1963).

Однако надо заметить, что, хотя при применении этих заливочных сред в базальном слое действительно наблюдаются участки равномерного распределения фибриллярных структур, наряду с этим в некоторых случаях в базальном слое одного и того же капилляра можно наблюдать и слоистое строение, что, вероятно, отражает различное функциональное состояние отдельных его участков.

Поверхность базального слоя, направленная к перикапиллярной соединительной ткани, шероховатая, фибриллярные структуры выходят за пределы базального слоя и вплетаются в различные фибриллы окружающей соединительной ткани. В тех случаях, когда фибрилл, вплетающихся в соединительную ткань, много, капилляр, вероятно, оказывается менее подвижен. Если же вокруг него выявляются лишь единичные фибриллы, отходящие в окружающую соединительную ткань, то капилляр может иметь большую подвижность.

В наружных частях базального слоя некоторые исследователи выявили полые фибриллы диаметром около 100 Å с периодичностью приблизительно около 200 Å (Palade, Bruns, 1964). Иногда такие же фибриллы обнаруживаются и во внутренних зонах базального слоя (в гломерулярных капиллярах) (Farquhar, Wissig, Palade, 1961). Подобные фибриллярные структуры регулярно встречаются на периферии эластических волокон (Palade, 1961; Low, 1961). Мы также наблюдали фибриллярные структуры с полым профилем в неклеточном компоненте базального слоя капилляров, как в центральной части, так и на периферии его, а также эластические волокна; периодичность этих фибрилл удавалось выявить не всегда, но иногда она хорошо видна, особенно на периферии базального слоя



Р и с. 24. Кислые мукополисахариды (указано стрелками) неклеточного компонента базального слоя и субэндотелиальной зоны капилляров из сердца здорового кролика, выявленные при окраске рутениевым красным (по Т. А. Белоусовой) ($\times 13\,800$).

и в фибриллах, расположенных вокруг эластических волокон. В некоторых случаях в базальном слое можно встретить и единичные фибриллы с периодичностью, характерной для коллагеновых (640 А).

Биохимические данные (Lazarow, Dische, 1964) свидетельствуют о том, что фибриллярная часть базального слоя состоит в основном из белка, родственного коллагену. Более того, известно, что фибриллярный белок может образовывать различные типы фибрилл в зависимости от степени и характера полимеризации своей мономерной единицы. В этом смысле хорошо известна полиморфность молекулы тропоколлагена (Hodge, Schmitt, 1961). Можно полагать, что фибриллярные структуры базального слоя родственны по своему белковому составу тропоколлагену, хотя это предположение, конечно, еще требует дополнительных доказательств.

Как указывалось выше, между ячейками сети фибрилл неклеточного компонента базального слоя содержится гомогенный материал, богатый протеино-мукополисахаридным комплексом. По последним данным (Venpelt, 1963; Luft, 1966; Т. А. Белоусова, 1970), в базальном слое обнаруживаются кислые мукополисахариды. Они хорошо выявляются в неклеточном компоненте базального слоя и субэндотелиальной зоне капилляров при окраске рутениевым красным (рис. 24).

О происхождении неклеточного компонента базального слоя существуют две точки зрения. По мнению одних исследователей, он является производным эндотелиальных клеток (Andres, Morgan, Hsu et al., 1962; Farquhar, Palade, Wissig, 1961), по мнению других, — производным соединительнотканых элементов (Gersh, Catchpole, 1949; Lillie, 1952; Kafalides, Winzler, 1966). Сторонники

первой точки зрения основываются на том, что эндотелиальные клетки являются разновидностью эпителиальных, а всем эпителиальным клеткам свойственно наличие базального слоя, который является уже их производным.

В пользу соединительнотканного происхождения базального слоя говорят данные о его ультраструктуре, в том числе его электронооптическая плотность и биохимические показатели. Между составными компонентами базального слоя и межклеточным веществом нет резкой границы. Возможно, гомогенная часть базального слоя является продолжением

межуточного вещества, внедрившегося между фибриллярными структурами.

По нашему мнению, между первой и второй точкой зрения нет противоречия, так как вполне вероятно, что коллоидный субстрат базального слоя продуцируют эндотелиальные клетки, а ферменты, способствующие фибриллообразованию, содержатся в межтучном веществе окружающей соединительной ткани. По мнению Bennett (1963), базальный слой капилляров является одним из примеров так называемого гликокаликса — богатого полисахаридами внеклеточного слоя, свойственного если не всем, то большинству клеток. В качестве других примеров гликокаликса Bennett называет внеклеточный покров амебы, кутикулу в эпителии насекомых, внеклеточный слой мышечной клетки, *antennulae microvillares* в эпителии желчного пузыря, кишечника и т. д. До сих пор точно неизвестно, какие клеточные элементы принимают участие в создании межтучного вещества.

4. УЛЬТРАСТРУКТУРА КЛЕТЧНОГО КОМПОНЕНТА БАЗАЛЬНОГО СЛОЯ И ЕГО РОЛЬ В ИННЕРВАЦИИ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ

Перициты, которые большинством исследователей выделяются как составной компонент адвентициального слоя, правильнее будет отнести к базальному слою кровеносных капилляров. Действительно, эти клетки со всех сторон, как указывалось выше, окутаны диссоциированным не клеточным компонентом базального слоя.

Впервые эти клетки были описаны как адвентициальные клетки кровеносных капилляров А. Е. Голубевым (1868) и А. Ивановым (1868). Последний наблюдал в капиллярах стекловидного тела глаза лягушки клетки, имеющие многочисленные отростки и оплетающие стенку капилляра; вследствие их сходства с адвентициальными клетками артерий и вен он назвал их адвентициальными клетками капилляров. В 1873 г. их описал Rouget, и до настоящего времени они называются его именем. Кроме этого, им также дано было название «перицит». В дальнейшем эти клетки изучались рядом авторов (Mayer, 1902; Zimmerman, 1923; Maximov, 1926; Krogh, 1927; А. И. Нестеров, 1929; С. И. Щелкунов, 1935; А. А. Завазани, 1945; Б. Н. Косовский, 1951, и др.).

По своей ультраструктуре перицит имеет сходство как с эндотелиальной, так и с гладкомышечной клеткой. Как и у эндотелиальной клетки, овальное ядро перицита имеет различную ориентацию по отношению к длинной оси капилляра, однако перикарион перицита с ядром часто выступает в перикапиллярное пространство (рис. 25, а, б). Электронооптически светлый матрикс цитоплазмы, а также митохондрии и другие оргanelлы почти не отличаются от таковых у эндотелиальных клеток. В цитоплазме перицита встречаются микропиноцитозные везикулы (диаметр 200—800 Å, 1000—1500 Å), как правило, расположенные по краю цитоплазмы, обращенному к перикапиллярному пространству. Однако иногда они располагаются и по краю, обращенному к эндотелиальному слою капилляра. Активность АТФ-азы в периците выявляется преимущественно в мембранах крупных везикул (1000—1500 Å), тогда как в эндотелиальных клетках она сосредоточена в мембранах микропиноцитозных везикул диаметром до 800 Å (В. А. Шахламов, 1969). От гладкомышечной клетки перицит отличается как своей формой, так и ориентацией ядра (в гладкомышечных клетках палочковидное ядро ориентировано перпендикулярно к длинной оси сосуда).

Для перицита характерно наличие длинных, сложной формы цитоплазматических отростков, расположенных вдоль продольной оси капилляра; в отростках иногда можно наблюдать тонкие фибриллы (Bruns, Palade, 1968; В. А. Шахламов, 1969, 1970), часто переходящие

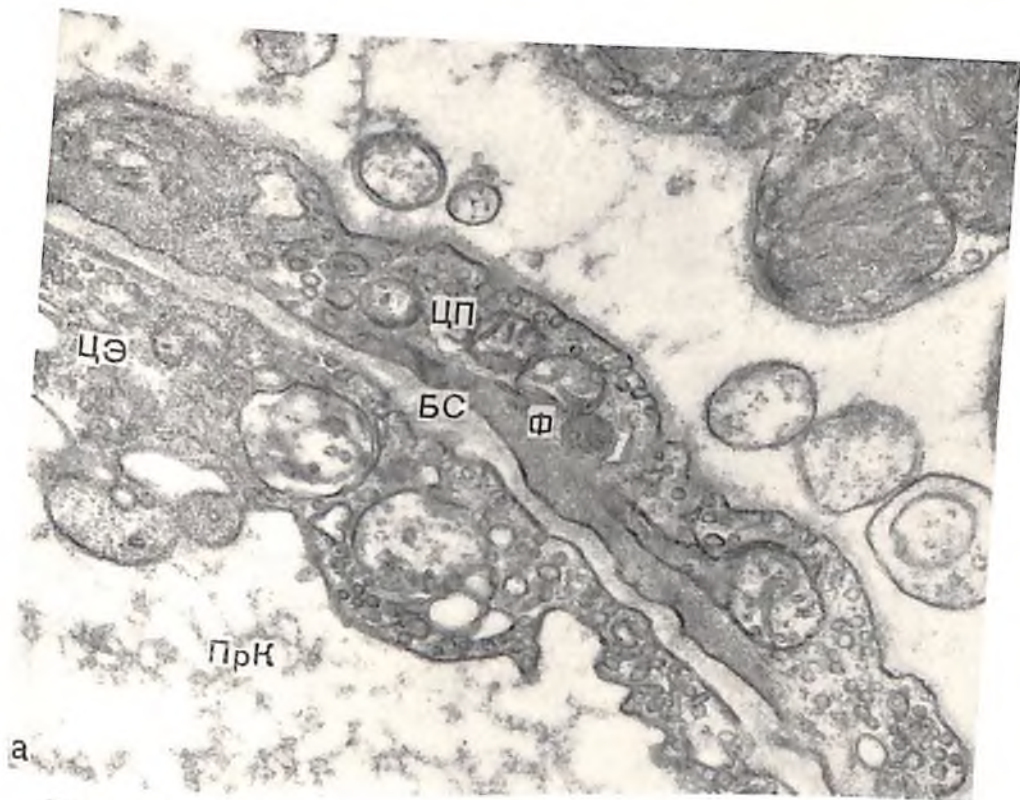


Р и с. 25.

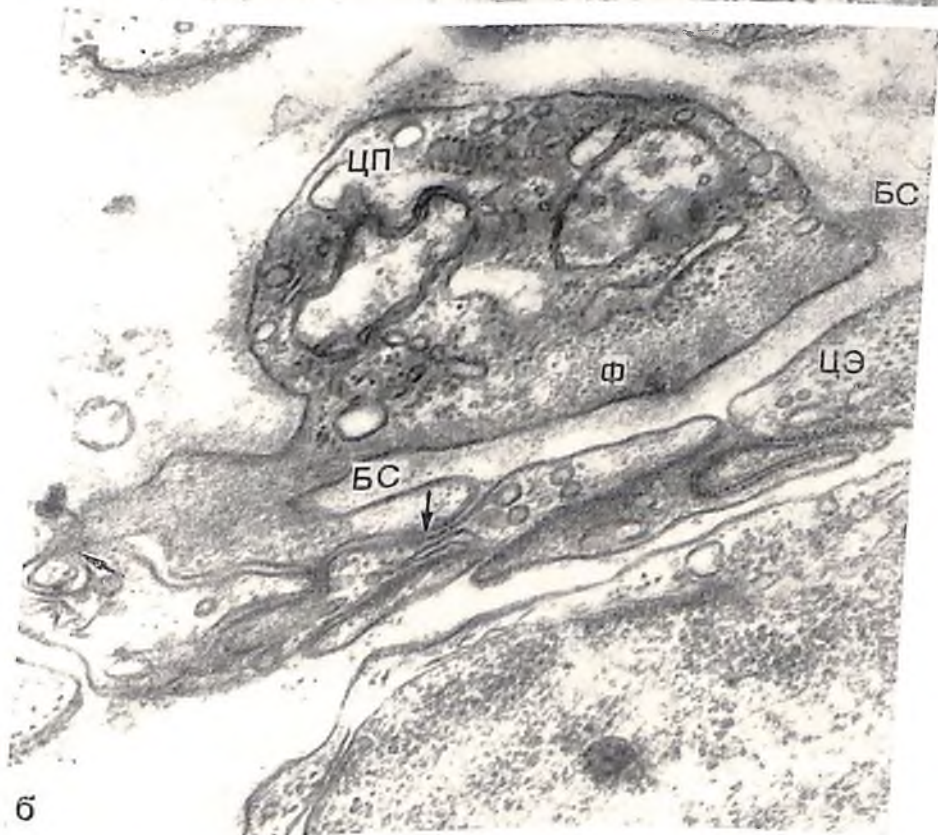
а — кровеносные капилляры из третьего симпатического ганглия курицы ($\times 730$). Нейс объект. апохром. 60/1, окул. 12,5; б — стенка кровеносного капилляра из сердца крысы. Демонстрируется перицит (П), окутанный диссоциированным листком неклеточного компонента базального слоя капилляра (БС), ПрК — просвет капилляра ($\times 16\,000$).

через цитоплазму перицита из одного отростка в другой, причем там, где имеются фибриллы, органелл в цитоплазме не наблюдается (рис. 26, а). Большинство отростков, проникая сквозь неклеточный компонент базального слоя, подходит к эндотелиальным клеткам (рис. 26, б); расстояние между плазмалеммами эндотелиальной клетки и перицита может достигать до 50—80 Å. Часто выпуклое окончание отростка перицита сливается с несколько вогнутой поверхностью эндотелиальной клетки, образуя *macula occludens*. В зоне слияния мембраны обеих клеток имеют одинаковую толщину (70—80 Å).

Следует упомянуть, что контакт между гладкомышечными и эндотелиальными клетками в артериолах (Rhodin, 1967) отличается от контакта между перицитом и эндотелиальными клетками в капиллярах. Например, если в артериолах отростки эндотелиальных клеток подходят



а



б

Р и с. 2 б.

а — фибриллярные структуры (Ф) в цитоплазме перicyта (ЦП) кровяного капилляра из сердца собаки. ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; БС — не клеточный компонент базального слоя; ПрК — просвет капилляра ($\times 21\,000$); б — контакт между цитоплазмой эндотелиальной клетки (ЦЭ) и перicyтом (ЦП). Тот же препарат ($\times 125\,000$).

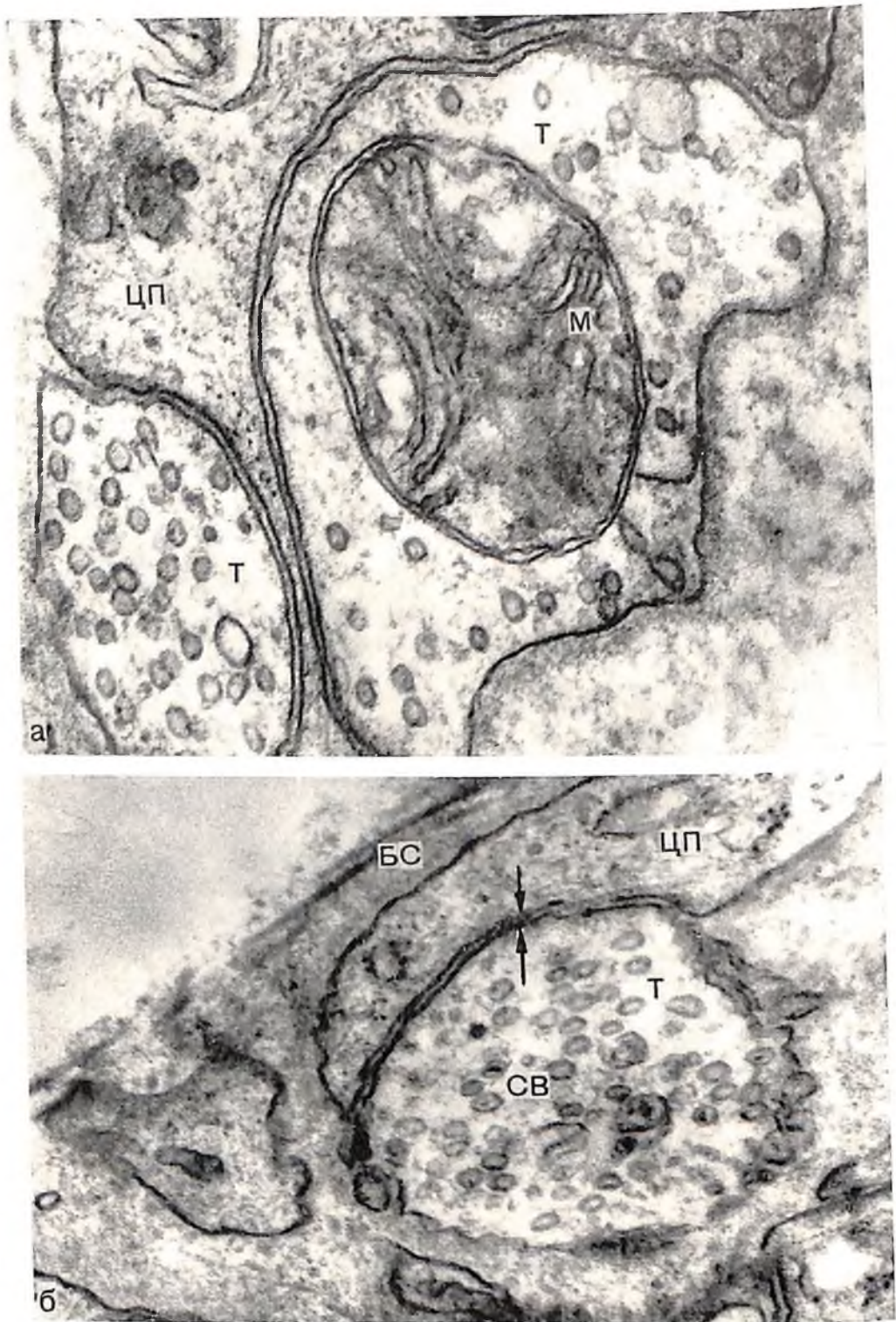


Р и с. 27.

а — аксон (А) у стенки кровеносного капилляра из сердца собаки; ПрК — просвет капилляра; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки ($\times 59\,000$); б — терминаль (Т) у перicyта из кровеносного капилляра миокарда человека при хронической недостаточности ($\times 50\,750$).

к гладкомышечным клеткам, то в капиллярах имеется обратное положение: отростки перicyта подходят к эндотелиальной клетке, причем благодаря их длине и большому количеству перicyт может контактировать не с одной, а с несколькими эндотелиальными клетками. Мы убедились, что каждая эндотелиальная клетка имеет контакт с отростками перicyта.

На тотальных гистологических препаратах спинального нервного узла курицы нами наблюдались терминалы, подходящие к телу перicyта, причем нервные волокна, от которых они отходили, нигде не давали ответвлений в соединительную ткань, даже на уровне артериолы, что дает возможность классифицировать эти нервные волокна как эффекторные претерминалы (Т. Н. Радостица, 1939; И. Ф. Иванов, Т. Н. Радостица, 1966; А. А. Милохин, 1967).



Р и с. 29.

а — стенка кровеносного капилляра из сердца мыши при гипертрофии миокарда. ЦП — цитоплазма перicyта; Т — терминаль; М — митохондрия ($\times 90\,000$); б — стенка кровеносного капилляра из миокарда человека при сердечной недостаточности. Демонстрируются контакты между нервным окончанием (Т) и цитоплазмой перicyта (ЦП), пре- и постсинаптические утолщения (указано стрелками). В нервном окончании типичные синаптические везикулы (СВ) ($\times 75\,000$).

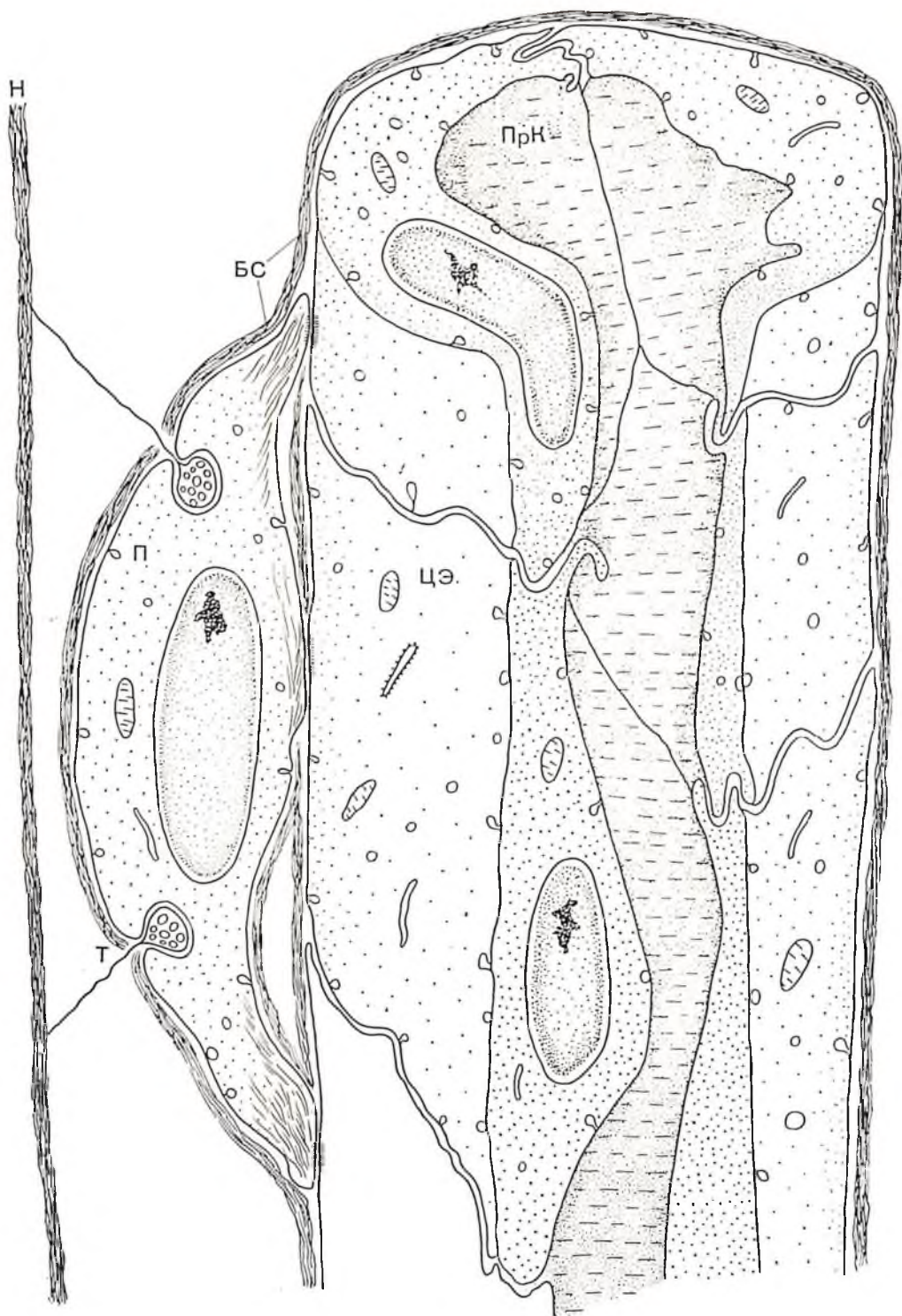
везикулы по своей ультраструктуре весьма сходны с симпатическими везикулами. Расстояние между мембранами перичита и описанных инвагинировавшихся профилей составляло 100—200 Å. Имеются данные, позволяющие говорить об участии перичита в двигательной иннервации кровеносных капилляров.

Существование симпатической иннервации стенки кровеносных капилляров издавна признавалось многими исследователями (Krogh, Hamburger, Rehberg, 1922; Д. А. Жданов, 1952; Н. Ф. Иванов, Т. Н. Радостина, 1966).

Особенно важными, с нашей точки зрения, являются следующие наблюдения: 1) при стимуляции симпатического нервного ствола сокращения капилляров начинаются с ядер клеток Руже, а «каждая клетка Руже снабжается симпатическим волокном» (Krogh, 1927); 2) при стимуляции симпатического нервного ствола изменение просвета капилляра вызывается набуханием ядер эндотелиальных клеток (Sanders, Ebert, Florey, 1940); 3) методом импрегнации серебром на стенках кровеносных капилляров выявлены нервные аппараты (Д. А. Жданов, 1952), относимые автором к концевым разветвлениям центробежных нервных волокон; 4) на стенках кровеносных сосудов существуют аксоангиальные синапсы (В. А. Долго-Сабуров, 1955).

Перечисленные исследования в силу ограниченности возможностей светового микроскопа не могли выявить структур, участвующих в передаче нервного импульса от аксона к стенке кровеносных капилляров. При анализе работ последних лет, выполненных с помощью электронного микроскопа, мы убедились, что и среди них нет исследований, посвященных этой проблеме. Правда, в 1969 г. Majno и соавторы в краткой аннотации к статье о сокращении эндотелиальных клеток под действием медиаторов типа гистамина отмечали, что «отдельные перичиты, вероятно, снабжены мелкими нервными окончаниями». Однако, как явствует из всего текста статьи и снимков, они наблюдали похожие на аксоны профили около перичита.

На основании описанных выше наблюдений можно предложить следующую схему двигательной иннервации кровеносных капилляров (рис. 30). Окончание аксона симпатического нейрона, подходя к перичиту, (рис. 30). Окончание аксона симпатического нейрона, подходя к перичиту, окутанному не клеточным компонентом базального слоя, прободает последний и инвагинируется в тело перичита, образуя с его плазмалеммой синапсоподобный контакт с наличием в пресинаптической аксоплазме везикул, напоминающих типичные симпатические, и иногда со своеобразными пре- и постсинаптическими мембранными утолщениями. Таких контактов на одном и том же перичите может быть 1—3 (В. А. Шахламов, 1970). Эти синапсы можно назвать аксоангиальными (по В. А. Долго-Сабурову). Ультраструктурные особенности этого контакта между перичитом и нервным окончанием позволяют утверждать, что он представляет собой скорее всего химический синапс (цит. по де Робертису и др., 1967). Расстояние между мембранами перичита и окончаниями аксона составляет приблизительно 200 Å, что не может препятствовать химической передаче импульса (цит. по де Робертису и др., 1967). Нам представляется, что импульсы в цитоплазме перичита трансформируются (пока не известно каким образом) и через отростки перичита, контактирующие с плазмалеммой эндотелиальной клетки по типу электрического синапса, передаются ей, возможно, не без участия фибрилл, так часто наблюдаемых в цитоплазме отростков. Особая роль в передаче импульса может принадлежать *maculae ocludentes*, обладающих, как известно, низким сопротивлением (Dewey, Barr, 1964; Barr, Dewey, Bergor, 1965). Нервный импульс, направленный в сторону эндотелиальной клетки, вызывает деполяризацию ее плазмалеммы, что может способствовать потере или накоплению клеткой жидкости, по всей вероятности, проникающей через микропоры в плазмалемме (В. А. Шахламов, 1969). На



Р и с. 30. Схема двигательной иннервации стенки кровеносного капилляра. П — перцит; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; ПрК — просвет капилляра; Т — терминаль; Н — нерв; БС — невключный компонент базального слоя.

электронномикроскопических снимках и при прижизненных наблюдениях можно обнаружить набухшие эндотелиальные клетки, которые полностью закрывают просвет капилляра. Вслед за набуханием эндотелиальной клетки через несколько секунд можно видеть ее спадение. Такая периодичность, ведущая в первом случае к сужению просвета кровеносного капилляра и к освобождению просвета для движения крови во втором случае, физиологически оправдана и не может быть осуществлена без участия нервной системы.

5. УЛЬТРАСТРУКТУРА АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО ОТДЕЛОВ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ

В существующей литературе при описании строения кровеносных капилляров не дается их подразделения на артериальный и венозный отделы, и вопрос о различиях ультраструктуры артериального и венозного отделов кровеносных капилляров до сих пор остается нерешенным. Между тем известно, что функциональное назначение артериального и венозного отделов различно.

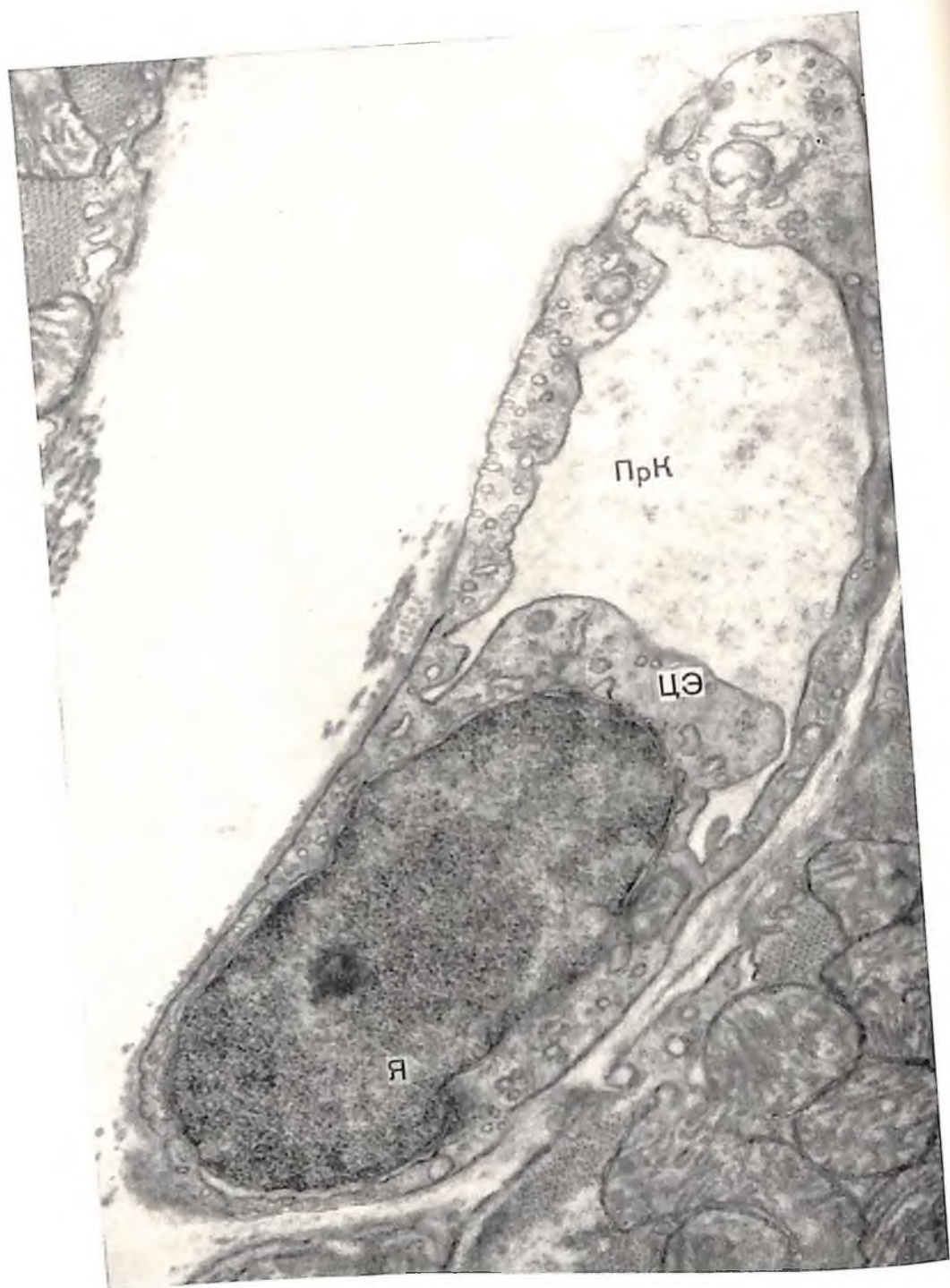
С помощью светового микроскопа (А. И. Нестеров, 1929) было установлено, что артериальная часть кровеносного капилляра в коже человека имеет диаметр $7,6 \mu$, а венозная часть — $9,1 \mu$, т. е. венозная часть шире артериальной на 17%. Приблизительно такие же соотношения между артериальным и венозным отделами кровеносных капилляров определяются и в других органах. В патологии, когда имеется застой крови в капиллярах, венозная часть их расширяется больше, чем артериальная, и даже удлиняется на 10—20% от первоначальной длины (Г. И. Мчедлишвили, 1958). Установлено, что при введении животным гистамина или серотонина капилляры диаметром $4-7 \mu$ не расширяются, а капилляры, диаметр которых $7-12 \mu$, расширяются. Этот отрезок сосуда скорее можно отнести к венозной части.

Этих предположений на первом этапе было достаточно для предположения о том, что по своей ультраструктуре артериальный и венозный отделы должны отличаться друг от друга.

В настоящем разделе приводятся данные наших исследований и некоторые соображения о различии в ультраструктуре артериального и венозного отделов кровеносных капилляров. При этом следует еще раз упомянуть, что венозный отдел капилляров большинство исследователей отличают от артериального отдела на основании данных световой микроскопии, измеряя диаметр капилляра от базального слоя до базального как пип, измеряя диаметр капилляра от базального слоя до базального как пип, измеряя диаметр капилляра от базального слоя до базального как пип, на поперечных, так и на продольных срезах. Капилляр диаметром $2-7 \mu$ принимается за артериальный (рис. 31), а диаметром $7-12 \mu$ — за венозный (рис. 32).

В капиллярах диаметром $2-7 \mu$, которые нами приняты за артериальный отдел, часто обнаруживаются эндотелиальные клетки, в которых наряду с зоной утолщения клетки (перикарион) имеются участки безъядерной зоны, а также зоны сильного уплощения цитоплазмы, которые, однако, невелики. В случаях, когда в плоскость среза попадает ядро эндотелиальной клетки, обнаруживаются капилляры двух типов: с закрытым и открытым просветом. При этом их эндотелиальные клетки отличаются по своей ультраструктуре. В капиллярах с закрытым просветом имеются эндотелиальные клетки продолговатой формы, с гладкими контурами цитоплазмы и ядра (рис. 33, А, А₁). Ядра этих клеток имеют округлую или овальную форму. Их мелкозернистый хроматин располагается рыхло по всему матриксу ядра. Диаметр перинуклеарного пространства составляет $300-500 \text{ \AA}$, а в некоторых участках он достигает до 100 \AA .

Цитоплазма одних эндотелиальных клеток разрыхлена и окаймляет ядро узкой полоской, в то время как цитоплазма других эндотелиальных клеток на том же срезе может быть утолщенной. В цитоплазме эндотели-



Р и с. 31. Кровеносный капилляр из миокарда крысы. Диаметр капилляра 5,5 μ (артериальный отдел) ($\times 18850$).



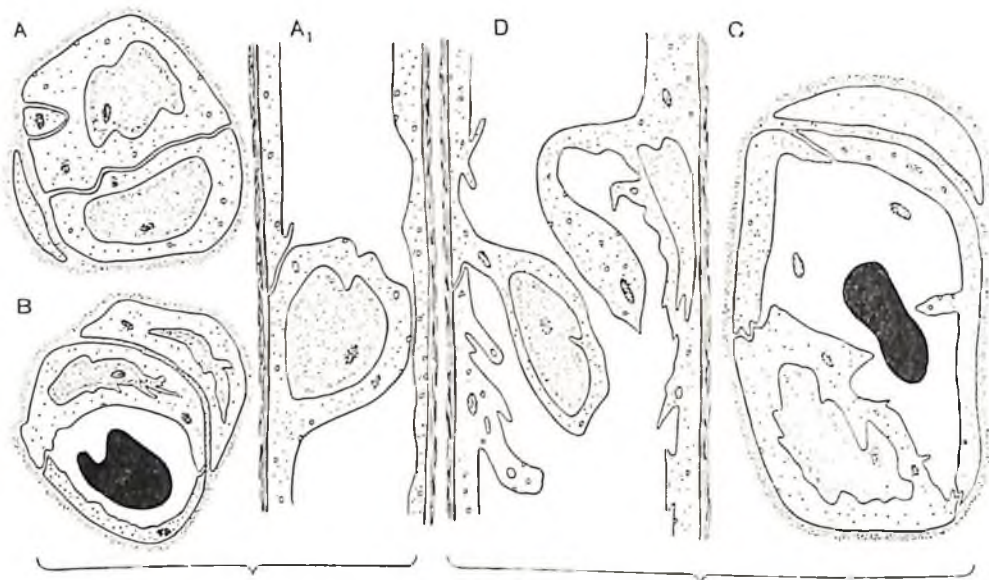
Р и с. 32. Кровеносный капилляр из миокарда крысы. Диаметр капилляра 8 μ (венозный отдел).
ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; Я — ядро; ПрК — просвет капилляра. Э — эритроцит
($\times 26\ 850$).

альных клеток таких капилляров встречаются везикулы различного диаметра (200—800 Å). Необходимо отметить, что везикулы с большим диаметром располагаются у свободного края цитоплазмы, везикулы с меньшим диаметром располагаются у базального края цитоплазмы. Количественный анализ показывает, что в эндотелиальных клетках артериальных отделов кровеносных капилляров везикулы, расположенные по люминальному краю, составляют 0,1%, а расположенные по базальному краю — 0,2% от общей площади цитоплазмы на поперечном срезе. Гранулярный и агранулярный эндоплазматические ретикулумы обнаруживаются в цитоплазме в виде коротких нежных трубочек. Местами обнаруживаются цистерны гранулярного ретикулума длиной до 0,2 μ . Митохондрии в цитоплазме таких клеток встречаются очень редко. Длина их составляет 0,2—0,3 μ . У большинства митохондрий матрице светлый, укороченные

кристы несколько сглажены. Полисомы располагаются в цитоплазме в виде розеток и тетрад или коротких цепочек по четыре субъединицы.

Капилляры, диаметром 2—7 μ с открытым просветом, отличаются от описанных тем, что ядра их эндотелиальных клеток имеют неровные контуры (рис. 31, 33, В). Диаметр ядер иногда вдвое, а иногда и втрое меньше, чем у эндотелиальных клеток капилляров с закрытым просветом.

Однако в целом форма ядер остается преимущественно овальной. Хроматин располагается компактно, особенно в периферической зоне ядра. Размеры перинуклеарного пространства составляют 100—300 \AA .



Р и с. 33. Схема строения артериального (А, А₁, В) и венозного (С, D) отделов кровеносных капилляров.

Ядрышко также более компактно и имеет разнообразную форму. В безъядерных зонах цитоплазма эндотелиальных клеток, особенно в капиллярах эндокринных органов и лимфатических узлов, истончается, иногда достигая в ширину на небольшом протяжении 100 \AA . Однако ни цитоплазмы эндотелиальных клеток. По содержанию органелл эндотелиальные клетки капилляров с открытым просветом не отличаются от клеток капилляров с закрытым просветом. Однако на срезах одинаковой толщины матрице цитоплазмы эндотелиальных клеток капилляров с открытым просветом несколько плотнее, чем у капилляров с закрытым просветом. На поперечных срезах капилляров с диаметром 2—7 μ просвет капилляра ограничен иногда одной, а чаще 2—4 эндотелиальными клетками. У свободного края цитоплазмы эндотелиальных клеток иногда встречаются цитоплазматические отростки небольшой длины (200—500 \AA). Эти цитоплазматические отростки располагаются или непосредственно, или не очень далеко от места стыка двух эндотелиальных клеток. Неклеточный компонент таких капилляров обычно имеет толщину 200—500 \AA .

В капиллярах диаметром 7—12 μ (рис. 32, 33, D, C), которые нами приняты за венозный отдел, также обнаруживаются эндотелиальные клетки

Первый тип представлен эндотелиальными клетками с большими набухшими ядрами, с увеличенными порами ядра и расширенным перинук-

клеарным пространством. Хроматин в ядрах располагается рыхло. Однако такие эндотелиальные клетки в отличие от аналогичных клеток в капиллярах с малым диаметром (2—7 μ) не закрывают просвета капилляра из-за его большого диаметра (7—12 μ). Нами обнаружены эндотелиальные клетки, цитоплазма которых имеет отростки длиной до 7 μ (рис. 34). Иногда в эти большие цитоплазматические отростки смещаются набухшие ядра эндотелиальных клеток, и тогда отростки вместе с ядрами вдаются в просвет капилляра (рис. 35).

Необходимо отметить, что такие отростки, обращенные в просвет капилляра, часто содержат митохондрии, везикулы, кавеолы и бухты. Плазмалемма на отростках, как и на всей люминальной поверхности клеток, имеет извитой ход (см. рис. 34).

Второй тип эндотелиальных клеток в капиллярах с большим диаметром очень похож на эндотелиальные клетки, которые описаны в капиллярах малого диаметра с открытым просветом. Как и там, на поперечном и продольном срезах хроматин ядра располагается компактно, контуры его неровные, цитоплазма широко окаймляет ядро. Просвет капилляра ограничивается четырьмя и более эндотелиальными клетками. Следует отметить, что и в этих капиллярах из различных органов не удалось обнаружить прерывистости цитоплазмы эндотелиальных клеток. Однако в некоторых довольно больших участках капилляров наблюдалось резкое истончение цитоплазмы этих клеток, особенно в эндокринных органах.

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров с большим просветом также содержатся везикулы различного диаметра порядка 200—800 Å . В эндотелиальных клетках венозных капилляров из подкожной соединительной ткани человека 32 лет везикулы, расположенные по люминальному краю, занимают 0,5%, а расположенные по базальному краю — 0,4% от всей площади цитоплазмы на поперечном срезе. В исследованных нами капиллярах процент везикул в венозном отделе оказался большим, чем в артериальном. Вместе с тем у некоторых экспериментальных животных (крысы, кролики) это правило не подтверждается.

В венозном отделе кровеносных капилляров в эндотелиальных клетках митохондрии встречаются приблизительно в 2 раза чаще, чем в артериальном.

Кроме того, в эндотелиальных клетках венозной части капилляров чаще обнаруживаются юные формы митохондрий¹.

Субэндотелиальная зона описанных артериальных и венозных капилляров более или менее постоянна и не отличается какими-либо расширениями или сужениями. Неклеточный компонент базального слоя исследованных капилляров также не различается по своей ультраструктуре.

Перициты в артериальном и венозном отделах кровеносных капилляров не имеют каких-либо отличительных признаков.

Таким образом, можно утверждать, что ультраструктура эндотелиальных клеток артериального и венозного отделов кровеносных капилляров имеет определенные различия. Ядра эндотелиальных клеток венозного отдела своей длинной осью ориентируются преимущественно поперек длинной оси капилляра; ядра же артериального отдела — вдоль его длинной оси. Поверхность эндотелиальных клеток артериального и венозного отделов по ее базальному краю преимущественно гладкая. Поверхность венозного отдела по люминальному краю неровная, она имеет длинные отростки, размер которых доходит до 7 μ . Кроме того, по люминальному краю имеются крупные пинациции, кавеолы, везикулы и бухты. Все

¹ Об образовании юных форм митохондрий см. главу III.



Р и с. 34. Кровеносный капилляр из сухожильной части диафрагмы кролика (венозный отдел). Демонстрируется цитоплазматический отросток (ЦО) эндотелиальной клетки (ЦЭ), свисающий в просвет капилляра (ПрК) ($\times 40\ 000$).

отдела кровеносных капилляров может являться и характер распределения везикул. Количественный анализ показывает, что в венозном отделе капилляров кожи человека процент везикул несколько больше, однако у кролика и крысы содержание везикул в эндотелии мышечных капилляров более обильно в артериальном отделе кровеносных капилляров, а в венозном отделе оно почти вдвое меньше. Одним из важных показателей, характеризующих эндо-

эти образования увеличивают поверхность клетки и повышают скорость ее обмена. Если этот отдел соответствует венозному отделу, то можно предположить, что увеличение площади поверхности цитоплазмы с помощью отростков и инвагинаций связано с необходимостью ускоренного выведения продуктов метаболизма из ткани.

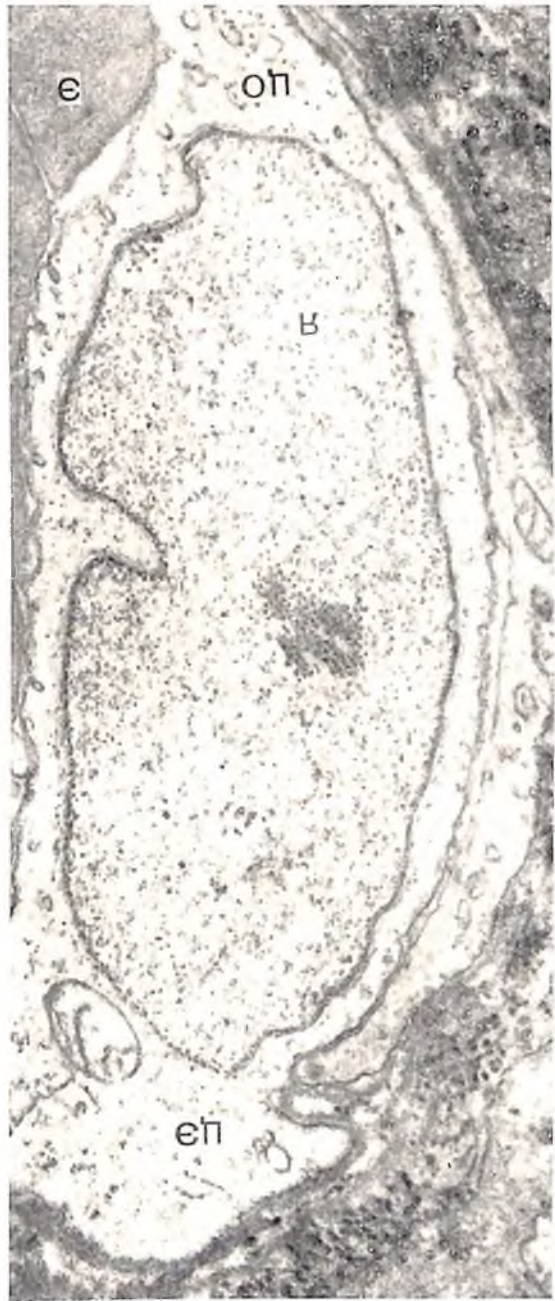
На истончение эндотелиальной цитоплазмы в различных органах указывают многие авторы (Karrer, 1951; Bargmann, Knoor, 1956; Policard, Collet, Pregermain, 1957; Rhodin, 1962; Bruns, Palade, 1968, и др.). Мы обратили внимание на то, что истонченный эндотелий на довольно значительном протяжении чаще всего наблюдается в капиллярах с большим диаметром. В капиллярах, диаметр которых колеблется от 2 до 7 μ , не наблюдается резкого истончения цитоплазмы, а если и имеются истонченные и фенестрированные участки (в эндокриновых органах)¹, то на весьма коротком расстоянии, в пределах 1—1,5 μ . Следовательно, истончение эндотелиальных клеток на достаточно большом протяжении (более 2 μ) с фенестрациями в некоторых случаях, с длинными цитоплазматическими отростками, с инвагинациями и бухтами присуще в большинстве органов нормально функционирующего организма венозным отделам кровеносных капилляров.

Другим признаком венозного

¹ См. главу I, раздел II.

телей разных отделов кровеносных капилляров, является митохондриальный аппарат. В венозном отделе капилляров, где меньше парциальное давление кислорода, по всей вероятности, увеличенное количество митохондрий компенсирует низкий уровень окислительно-восстановительных процессов. Пониженное парциальное давление кислорода в венозном отделе, возможно, стимулирует новообразование юных митохондрий в эндотелиальных клетках, вот почему юные митохондрии с гиперосмированным матриксом чаще всего обнаруживаются в венозном отделе капилляров.

Как в венозном, так и в артериальном отделе капилляров наблюдаются два типа эндотелиальных клеток: с набухшими и со спавшимися ядрами. Контуры последних принимают извитой ход, а хроматин располагается компактно. Это, видимо, свидетельствует о том, что ядра эндотелиальных клеток обладают способностью набухать, накапливая в себе жидкость, а также отдавать ее, уменьшаясь в своих размерах (в 6—8 раз). Однако в случаях набухания ядер в кровеносных капиллярах с малым диаметром просвет капилляра полностью закрывается и кровоток временно прекращается. В венозном же отделе кровеносных капилляров набухание ядер эндотелиальных клеток вряд ли существенным образом сказывается на кровотоке, хотя этот процесс определенным образом и сужает просвет капилляра. Можно предполагать, что обнаруженное нами смещение ядер в цитоплазматические отростки и длинные цитоплазматические отростки без ядер создают условия, близкие к условиям, присущим всей венозной системе, т. е. условия, связанные с наличием клапанов. В венозном отделе кровеносных капилляров такие отростки со сместившимися в них ядрами, возможно, выполняют роль своего рода клапанов, которые столь необходимы для венозной системы.



Р и с. 35. Поперечный срез кровеносного капилляра из пахового лимфатического узла человека (условно норма) (венозный отдел). Ядро (Я) смещено в цитоплазматический отросток (ЦО) эндотелиальной клетки (ЦЭ), эритроцит (Э) ($\times 25\ 000$).

6. ПРОБЛЕМА ПРОНИЦАЕМОСТИ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В СВЕТЕ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

В животном организме, в этой сложной саморегулирующейся биологической системе, все органы и системы, отправляющие вегетативные функции, служат одной цели — поддержанию необходимого биохимического и физико-химического состава крови (В. П. Казначеев, 1960). Именно через стенку кровеносных капилляров осуществляется поддержание постоянства состава крови. Для раскрытия механизма проникновения веществ через капиллярную стенку необходимо не только иметь подробные сведения об ультраструктуре каждого ее компонента, но и проследить в условиях, наиболее близких к физиологическим, все возможные морфологические пути этого проникновения и попытаться определить, какие субмикроскопические структуры его обеспечивают.

Прежде чем перейти к описанию современного положения в области исследования проницаемости капилляров, необходимо остановиться на эволюции самих представлений о проницаемости сосудов. Как известно, первоначально проницаемость стенки кровеносных капилляров рассматривали как процесс простой фильтрации через полупроницаемую капиллярную мембрану под действием внутрисосудистого давления (Brasol, 1884; Leathes, 1895). Затем эту точку зрения сменило противоположное мнение Heidenhain (1888), согласно которому проницаемость стенки кровеносных капилляров рассматривалась как активный секреторный процесс.

Основателем эволюционно-биологического принципа в изучении проницаемости кровеносных капилляров в нашей стране является И. И. Мечников (1886).

В своей работе о возникновении зародышевых листков И. И. Мечников раскрыл функционально-биологические основы обмена веществ между тканью и кровью. Он считал, что движение частиц через стенку кровеносного капилляра обуславливается способностью эндотелиальной клетки к фагоцитозу.

В 1908 г. Starling сформулировал гипотезу, согласно которой эндотелиальная выстилка капилляров представляет собой перепонку, полупроницаемую для воды и кристаллоидов, движение которых из крови в ткань и обратно является пассивным процессом и обеспечивается соотношением между гидростатическим и осмотическим давлением, действующим на эндотелиальный барьер. При этом указывалось, что это давление закономерно изменяется по мере изменения калибра сосуда. Эта гипотеза имела большое значение для углубленного понимания проницаемости капиллярной стенки. Тезис Starling о том, что эндотелиальный барьер проницаем для мелких липидонерастворимых молекул и непроницаем для крупных, был подтвержден экспериментально (Landis, 1960). Однако транспорта веществ не учитывал той роли, которую играют в процессе капилляров. Кроме того, тканевую жидкость он считал свободной от белков. Д. А. Жданов (1934) впервые в отечественной и мировой литературе указал на ошибочность этой точки зрения Starling, установив, что капилляры органов обладают различной способностью пропускать белки кровяной плазмы.

После работ Starling появились исследования, которые были основаны на изучении физико-химических принципов, определяющих проницаемость кровеносных капилляров. Parrenheimer и др. (1953) выдвинули предположение, что в эндотелиальном слое капилляра имеются наполненные водой поры диаметром 40—45 и 60—90 Å, которые занимают 1% поверхности эндотелиальной клетки. Они считали, что в случае движения мелких липидонерастворимых молекул (с молекулярным весом до 10 000)

основой быстрого обмена между плазмой крови и окружающими капилляр тканями является диффузия этих веществ через мелкие поры. С увеличением молекулярного веса выше 10 000 диффузия этих молекул протекает медленно (данные Parrenheimer относятся к молекулам не крупнее гемоглобина).

Wasserman, Loeb, Mayerson (1955) и Grotte (1956) исследовали прохождение через капиллярную стенку более крупных молекул с молекулярным весом 400 000 и более и внесли поправку в теорию Паппенгеймера, отметив, что наряду с мелкими порами диаметром 60—90 Å должно существовать небольшое количество более крупных пор. Более крупные молекулы должны проникать через поры приблизительно диаметром 250 Å, которыми, по мнению ряда исследователей, являются межклеточные щели между эндотелиальными клетками, заполненные цементом (Starling, 1908; Parrenheimer, 1953; Chambers, Zweifach, 1947).

По данным Renkin (1964), капиллярная стенка имеет две транспортные системы: одна из них представлена рядом отверстий в плазматической мембране эндотелиальной клетки с радиусом около 30 Å и предназначена для быстрого обмена растворами очень мелких молекул, наиболее важных для тканевого обмена и ионного равновесия. Эта система пор строго ограничивает проникновение молекул, имеющих молекулярный вес более 20 000, и позволяет поддерживать жидкостный баланс через капиллярную стенку путем механизма, обоснованного Starling. Вторая транспортная система — активная, представленная цитоплазматическими везикулами, позволяющая осуществлять транспорт и мелких, и крупных молекул, в том числе гормонов, антигенов и др.

Как уже было сказано, изучение проблемы проницаемости кровеносных капилляров, развивавшееся в нашей стране, основано на эволюционно-биологическом учении П. И. Мечникова. С другой стороны, оно опирается на воззрения А. А. Заварзина, А. А. Богомольца, Н. Н. Анничкова и других исследователей о трофической функции соединительной ткани. А. И. Нестеров (1929), развивая биологический подход в изучении проблемы проницаемости сосудов, отметил, что их проницаемость может изменяться и приспосабливаться в зависимости от вида животных, их возраста, условий обмена в органах и т. д. В дальнейшем эту точку зрения развивали в своих работах Л. С. Штерн (1939), Б. Н. Могильницкий (1949), Г. Д. Залесский (1949) и др. Б. Н. Могильницкий определил проницаемость капилляров как функционально-биологическое состояние элементов активной соединительной ткани и межклеточного вещества кровеносных и лимфатических сосудов, элективно обуславливающее поступление веществ в клетку и из нее — в окружающую среду.

Г. Д. Залесский отметил, что проблема проницаемости связана с муколитическими и протеолитическими ферментами. В. П. Казначеев (1960), исследовавший биохимию основного вещества и волокнистых структур соединительной ткани, считает, что большую роль в механизме проницаемости кровеносного капилляра играют протеолитические и муколитические ферменты. Он совершенно справедливо полагает, что с физиологической точки зрения кровеносные капилляры можно рассматривать как активный барьер; с биохимической же точки зрения кровеносные капилляры следует рассматривать как связующее звено единой ферментативно-биохимической системы кровь — капилляр — перикапиллярные соединительнотканые структуры.

Указанные положения наиболее отвечают современному пониманию биологической сущности проницаемости капилляров. Субмикроскопические исследования подкрепляют морфологические основы этой теории.

Благодаря работам как отечественных (Н. Н. Анничков, 1912, А. И. Нестеров, 1929, Л. С. Штерн, 1935; А. А. Богомолец, 1935;

Д. А. Жданов, 1940; П. А. Ойвин, 1965 и др.), так и иностранных ученых (Chambers, Zweifach, 1947; Parphenheimer, 1953) современная наука располагает солидными сведениями об основных физиологических закономерностях проницаемости стенки кровеносных и лимфатических капилляров. На основе этих исследований В. П. Казначеев (1960) дал наиболее полное определение проницаемости. Он считает, что проницаемость капилляров — «Это активный процесс обеспечения оптимальной среды для нормальной жизнедеятельности паренхиматозных элементов, протекающей в функционально единой структуре активной соединительной ткани (кровь, кровеносные капилляры, перикапиллярные клеточные и неклеточные структуры, лимфатические капилляры, лимфа), в основе которого лежат ценные ферментативные реакции».

Задача исследователей, изучающих проницаемость капилляров на электронномикроскопическом уровне, заключается в том, чтобы согласовать данные физиологических исследований с реально существующей ультраструктурой капиллярной стенки. При изучении проницаемости стенки кровеносных капилляров следует различать проницаемость эндотелиального слоя и проницаемость неклеточного компонента базального слоя.

Проницаемость эндотелиального слоя

Теоретически существуют четыре возможных пути транспорта веществ через эндотелиальный слой: через межклеточные щели, с помощью микропиноцитозных везикул через цитоплазму, путем диффузии через микропоры в плазмалемме и, наконец, путем диффузии через мембраны фенестр. Видимо, все эти пути используются в той или иной степени в кровеносных капиллярах различных органов.

Долгое время исследователи, занимающиеся изучением ультраструктуры капилляров, отрицали возможность прохождения веществ через межэндотелиальные щели. Считалось, что они плотно замкнуты так называемыми *zonulae occludentes* — зонами облитерации. Это обстоятельство, возможно, было связано с тем, что для исследования проницаемости капилляров применялись маркеры с довольно большим диаметром частиц (свыше 250 Å). Кроме того, немалую роль в отрицании проходимости межклеточных щелей сыграло убеждение, что *zonulae occludentes* имеются во всех межклеточных щелях.

В 1967 г. Karnovsky исследовал проницаемость кровеносных капилляров с помощью новых маркеров — лантана и пероксидазы хрена (пероксидаза хрена — белок с низким молекулярным весом, равным 40 000) и установил, что *zonula occludens* действительно непроницаема лишь в кровеносных капиллярах головного мозга, где она является частью морфокапиллярах других органов, по мнению Karnovsky, межэндотелиальные щели замкнуты не *zonulae occludentes*, а рядом более проходимых *maculae occludentes* (пятен облитерации) с диаметром, равным 40—50 Å. Между мембранами в местах *maculae occludentes* образуются щели, или «мешочки», форма и протяженность которых может быть различной в зависимости от функционального состояния стенки кровеносного капилляра (в среднем 60—70 Å). Karnovsky считает, что межклеточные щели проницаемы для веществ с молекулярным весом до 40 000, и называет их эквивалентом мелких пор физиологов. Объясняя, каким образом частицы пероксидазы хрена могут пересекать *maculae occludentes*, Karnovsky ссылается на исследования Luft (1966) с рутениевым красным. По данным Luft, при окраске рутениевым красным межклеточные щели эндотелия оказываются заполненными кислыми мукополисахаридами, которые на снимках видны, как электроннооптически плотные гомогенные структуры. Он доказывает, что средняя линия между мембранами смежных эндоте-

дальных клеток в местах образования *maculae occludentes* представляет собой слияние внешнего покрова плазматических мембран, состоящего из слоя мукополисахаридов. Эта линия слияния должна быть проницаема для воды и мелких молекул, хотя структурно она выглядит замкнутой. Было подсчитано, что ширина линии слияния равна 35—50 Å. Karnovsky считает, что лантановый маркер проникает через линии слияния с таким же успехом, с каким он проникает в щели между эндотелиальными клетками, где нет так называемых темных полос соединения.

Мы полагаем, что нельзя отрицать проникновение мелких частиц с низким молекулярным весом по межклеточным щелям, в том числе и через *maculae occludentes*. Но нельзя также считать, что это — единственный путь проникновения для мелких молекул, о чем будет идти речь позднее. Нельзя также согласиться с тем, что эти линии слияния в зонах между эндотелиальными клетками являются эквивалентами системы мелких пор, определенных физиологами, которые, безусловно, существуют в плазмалемме эндотелиальной клетки для быстрого обмена ионов, возможно, и жидкостей. Известно, что до сих пор методом электронной микроскопии никем еще не обнаружены структуры, которые соответствовали бы этим мелким порам, хотя гипотетически их существование признается многими специалистами.

В наших исследованиях при введении контрастных веществ (коллоидное железо с диаметром частиц около 30—300 Å) в кровеносное русло установлено, что маркирующие частицы проходят через эндотелиальный слой как по межклеточным щелям, так и через эндотелий в микроинноцитозных везикулах в направлении кровь — ткань. Транспорт контрастных частиц с помощью микроинноцитозных везикул осуществляется следующим образом: контрастная частица попадает сначала на поверхность плазмалеммы, причем она может расположиться на участке мембраны, находящейся в той или иной стадии инвагинации, или попасть непосредственно в устье открытой микроинноцитозной везикулы. После загрузки везикулярная мембрана замыкается и частицы переносятся через матрик цитоплазмы в микроинноцитозной везикуле по направлению к базальному краю плазмалеммы. Здесь после слияния мембраны везикулы с плазмалеммой происходит выгрузка контрастных частиц в субэндотелиальную зону. Представления о таком механизме составлены нами из данных наших наблюдений и наблюдений других исследователей (Farquhar, Palade, 1962; Fawcett, 1963; Majno, 1965; Stehbens, 1965; Florey, 1966; В. А. Шахламов, 1969). Moore и Ruska (1957) назвали это явление цитопемиссом.

Наряду с транспортом в везикулах диаметром 200—800 Å многие авторы наблюдали в эндотелиальных клетках маркирующие частицы, расположенные диффузно без ограничивающей их мембраны (Farquhar, Palade, 1962; Casley-Smith, Reade, 1965; Florey, 1967), а также в весьма крупных вакуолях (Cotran, 1965; Majno, 1965; Florey, 1966). Если диффузное распределение контрастных частиц в цитоплазме эндотелиальных клеток некоторыми исследователями объясняется как артефакт (Majno, 1965), то расположение контрастных частиц в крупных вакуолях пока не получило точной интерпретации. Florey (1966) считает, что ограниченные мембраной крупные вакуоли с ферритином могут быть цитоплазматическими отростками фагоцитов, проникших из перикапиллярной зоны, что кажется маловероятным.

Возможный механизм захвата эндотелиальными клетками большого конгломерата контрастных частиц, располагающихся в цитоплазме в крупных везикулах, становится ясным из опытов с введением их в ткань конечности кролика. В этом случае при раздражении плазмалеммы введенными контрастными веществами появляется довольно большое количество цитоплазматических отростков, которые напоминают псевдоподии (мы бы их назвали микропсевдоподиями). Концы отростков при заполнении

пространства между ними контрастными частицами быстро смыкаются, и весь конгломерат контрастных частиц смещается в глубь цитоплазмы клетки. Таким образом, описанный механизм захвата контрастных частиц занимает как бы промежуточное положение между фагоцитозом, описанным П. П. Мечниковым, и пиноцитозом, описанным Льюисом (Lewis).

Возможно также проникновение маркирующих частиц в эндотелий со стороны окружающей соединительной ткани, т. е. со стороны перикапиллярной зоны. Так, частицы ферритина или торотраста, введенные инфльтрационным методом в ткани кролика, проникают через не клеточный компонент базального слоя в субэндотелиальную зону капилляров, затем с помощью микропиноцитозных везикул — в эндотелиальную клетку и далее — в просвет капилляров (Brandt, 1962; Kaye, Pappas, 1962; Schoeffl, 1966), причем процесс этот протекает довольно медленно (около 1 часа). Указанные выше исследователи не дифференцировали венозные капилляры от артериальных.

Исследования (Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964; В. А. Шахламов, 1968) показали, что частицы, введенные в межклеточную соединительную ткань конечности кролика, а также в брюшную полость кролика, проникают, вероятнее всего, через венозную часть стенки кровеносного капилляра и частично через венулы, проходя из соединительной ткани к их базальному слою, затем к эндотелиальным клеткам и переносятся через их цитоплазму с помощью везикул к поверхности, обращенной в просвет. Весь этот процесс происходит в пределах 30—60 минут. Передвижения маркирующих частиц по межклеточным щелям кровеносных капилляров в этом эксперименте не определялось. В этом же эксперименте наблюдалось прохождение маркирующих частиц в лимфатические капилляры. Было установлено, что частицы коллоидного серебра, туши и золота уже через 5 минут совершенно свободно проникают из межклеточной соединительной ткани в просвет лимфатического капилляра частиц через эндотелиальную клетку и по межклеточным щелям. Прохождение осуществлялось также с помощью мелких везикул (Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964).

Таким образом, маркирующие частицы из окружающего перикапиллярного пространства могут проникать и в кровяное русло (в венозный склеи сосуды).

Можно согласиться с физиологами, что микропиноцитоз не является единственным способом транспорта веществ через эндотелиальную клетку по той причине, что трудно одним только пиноцитозом объяснить столь высокую степень селективности, которая характерна для поглощения веществ эндотелиальной клеткой.

Еще в 1931 г. Д. А. Жданов высказал предположение о возможности проникновения ионов Na^+ и K^+ через поверхность эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. Нам удалось получить данные, свидетельствующие о том, что плазматическая мембрана эндотелиальных клеток имеет микропоры, через которые, возможно, осуществляется процесс проникновения ионов, молекулярного кислорода и углекислого газа, особенно в местах контактов эритроцитов и эндотелиальных клеток. На участке наиболее тесного контакта этих клеток мы наблюдали микропоры диаметром 18—20 Å (см. рис. 12) (подробное описание этих пор приводится в разделе, посвященном активным изменениям и специализации плазмалеммы эндотелиальных клеток при абсорбции). В подтверждение выдвинутому предположению о возможной роли этих пор была проведена окраска препаратов из сердечной мышцы кролика в физиологических условиях по Комнику (Komnick, 1962), где маркирующие частицы соли сурьмяной кислоты свидетельствовали о расположении ионов натрия в эндотелиальной клетке. Контрастные частицы были обнаружены в их

цитоплазме. Более того, прослежены места появления их в плазмалемме.

Следовательно, существует и трансмембранный перенос веществ через эндотелиальную клетку, который, возможно, обеспечивается найденными нами микропорами в мембранах эндотелиальных клеток и эритроцитов.

О проницаемости мембран фенестраций цитоплазмы эндотелиальных клеток в существующей литературе имеется очень мало данных. Опубликованные в 1966 г. Florey снимки хотя и демонстрируют частицы ферритина по обе стороны от мембраны фенестр, однако момент проникновения частиц через мембрану не представлен.

При изучении стенки кровеносных капилляров в норме после введения коллоидного железа в вену кролику не наблюдалось проникновения маркера через мембраны фенестраций эндотелия кровеносных капилляров как в цитовидной так и поджелудочной железах. Однако мы полагаем, что поры диаметром около 3—8 Å и даже молекулы, диаметр которых находится в пределах 18—20 Å, могут проникать через микропоры в мембранах фенестр, поскольку по своему строению последние не отличаются от плазмалеммы эндотелиальной клетки. В свою очередь, как показали наши исследования, элементарная мембрана эндотелиальной клетки (плазмалемма) имеет микропоры. Следовательно, молекулы размером более 20 Å в норме через мембраны фенестр, по всей вероятности, не могут проникать ни из крови в ткань, ни в обратном направлении, за исключением тех случаев, когда нарушается целостность этих мембран.

Таким образом, краткий анализ наиболее важных данных литературы, а также данных собственных экспериментов позволяет утверждать, что эндотелиальный слой кровеносных и лимфатических капилляров ведет себя весьма активно при осуществлении транспорта веществ.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что контрастные вещества, введенные в кровеносное русло, проникают через эндотелиальный слой кровеносных капилляров по следующим путям: 1) по межклеточным щелям без maculae et zonulae occludentes проникают мелкие и крупные молекулы; 2) по межклеточным щелям, где имеются maculae occludentes, могут проникать только мелкие молекулы, а также частицы диаметром 40—90 Å; 3) с помощью везикулярной системы эндотелиальных клеток путем микроинцитоза осуществляется проникновение через эндотелий частиц размером около 90 Å и более; 4) ионы размером до 20 Å могут проникать через микропоры в плазмалемме и в мембранах фенестраций.

Проницаемость неклеточного компонента базального слоя

Хотя эндотелиальным клеткам принадлежит ведущее место в осуществлении транспорта веществ через стенку кровеносного капилляра¹, определенную роль в этом процессе играет и неклеточный компонент базального слоя. Проницаемость неклеточного компонента базального слоя в нормально функционирующем организме изучалась многими исследователями, перечисленными в разделе, посвященном проницаемости эндотелиальной клетки. По мнению большинства авторов, базальный слой играет второстепенную роль в проницаемости капилляров (Palade, 1961; Florey, 1966; Karnovsky, 1967). Перфузия маркеров в кровяное русло показала, что неклеточный компонент базального слоя проницаем для частиц ферритина и других электроннооптически плотных частиц. Так, было установлено, что через него свободно проникает пероксидаза хрена, точно так же, как и ферритин (Karnovsky, 1967).

¹ Проницаемость перидита исследована нами не полностью, поэтому данные о его проницаемости умалчено в работу не включены.

По нашим данным, мелкие частицы диаметром до 100 Å (ферритин, коллоидное железо и др.) довольно свободно проникают через неклеточный компонент базального слоя. Более крупные частицы размером от 300 до 500 Å сначала задерживаются в субэндотелиальной зоне, а затем постепенно проникают через неклеточный компонент базального слоя. При введении 3% коллоидного раствора колларгола (диаметр частиц 100—350 Å) в вену кролику через 10 минут можно наблюдать частицы солей серебра не только в эндотелиальных клетках и в межэндотелиальных щелях, но и в неклеточном компоненте базального слоя и за его пределами в соединительной ткани. Таким образом, крупные частицы контрастных веществ задерживаются у базального слоя по крайней мере 10 минут. Из перикапиллярного пространства контрастные частицы удаляются макрофагами.

При парентеральном введении коллоидной туши наблюдалось, что ее частицы (диаметр 500—700 Å) проходили через эндотелиальный слой и через 10 минут после инъекции накапливались в субэндотелиальной зоне у базального слоя. В ответ на введение коллоидной туши неклеточный компонент базального слоя реагировал резким набуханием, его ширина увеличивалась в 3—5 раз. Здесь, очевидно, имеет место ответная реакция всей соединительнотканной системы на раздражитель. Скорее всего при этом происходит нарушение в системе гиалуронидаза — гиалуроновая кислота, которая действует и в базальном слое кровеносных капилляров.

Возникает вопрос, как же осуществляется проникновение нейтрофильных лейкоцитов или других форменных элементов через базальный слой к тканям. По всей вероятности, здесь имеют значение ферментные системы клеток. Так, например, в цитоплазме нейтрофильного лейкоцита имеется гиалуронидаза, которая и используется клеткой для деполимеризации кислых мукополисахаридов при прохождении его через стенку кровеносного капилляра. Ультраструктура базального слоя такова, что препятствий для проникновения через нее форменных элементов крови возникает мало. Вместе с тем базальный слой в определенной степени препятствует прохождению крупных частиц в перикапиллярную зону. Следует отметить, что нам не удалось наблюдать скопления контрастных частиц в базальном слое, как это обнаруживалось в эндотелиальных клетках. На поперечных и продольных срезах капилляров можно наблюдать, что при прохождении контрастных частиц через неклеточный компонент базального слоя они равномерно располагаются по всему слою. Это свидетельствует о том, что неклеточный компонент базального слоя не имеет каких-либо специализированных участков, особенно легко доступных для прохождения контрастных частиц, т. е. он одинаково доступен для прохождения контрастных частиц на всем протяжении. Что же обеспечивает такую способность пропускать контрастные частицы?

Как уже упоминалось, по мнению Bennett (1963), филаменты базального слоя не скреплены жестко в местах пересечения, а могут свободно двигаться по отношению друг к другу; при соответствующих гидродинамических условиях промежутки между филаментами могут растягиваться и увеличиваться. Если к этому добавить, что коллоид, расположенный в ячейках фибриллярной сети, способен полимеризоваться и препятствовать себе представить тот механизм, с помощью которого молекул, то можно нег базального слоя регулирует свою проницаемость в зависимости от физиологического состояния окружающей ткани органа или организма в целом.

Как известно, толщина базального слоя в различных органах различных, что связано с функциональным назначением органа в целом. Об особенностях проницаемости неклеточного компонента базального слоя кровеносных капилляров в отдельных органах будет сказано далее.

Таким образом, неклеточный компонент базального слоя, участвуя в процессе транспорта веществ через стенку кровеносных капилляров, может свободно пропускать одни из них путем диффузии и задерживать другие в зависимости от их размера, физических и химических свойств и т. д.

Несмотря на то что в процессе транспорта веществ через стенку кровеносного капилляра ведущая роль принадлежит эндотелию, не следует преуменьшать значение базального слоя. Как будет показано дальше (гл. II, III), при нарушении ультраструктуры эндотелиальных клеток и базального слоя, весь кровеносный капилляр не может надежно и точно функционировать, обеспечивая жизнедеятельность той или иной ткани органа, а значит, и организма в целом.

Таким образом, на этом примере можно еще раз убедиться в целесообразности строения стенки кровеносного капилляра, в которой часть обеспечивает функцию целого.

7. О ВОЗМОЖНОМ МЕХАНИЗМЕ ПРОНИКНОВЕНИЯ ГОРМОНОВ В КРОВЕНОСНОЕ РУСЛО

Одним из наиболее удобных объектов для исследования возможного механизма проникновения гормонов в кровяное русло являются надпочечники, поскольку их гормоны связаны с такими включениями клетки, как липидные гранулы, которые с помощью электронного микроскопа легко выявляются без специальной обработки.

Как известно, холестерин является предшественником всех трех групп гормонов, вырабатываемых в коре надпочечников (С. М. Лейтес, 1967). В клубочковой зоне образуются минералокортикоиды, влияющие на обмен электролитов — натрия и калия; в пучковой зоне — гонадокортикоиды, преимущественно действующие на белковый и углеводный обмен; в сетчатой зоне — вещества, близкие по своему биологическому действию к половым гормонам — андрогенам и эстрогенам (С. М. Лейтес, 1967). Хотя в коре надпочечников и найдено около 40 кортикостероидов — производных холестерина, но истинными гормонами считаются те, которые обнаруживаются в оттекающей от железы крови. Поэтому липидные частицы в клетках коры надпочечников морфологически являются предшественниками гормонов надпочечника. В связи с этим наблюдения за распределением их в структурах, близко расположенных у кровеносных капилляров, а также в самих кровеносных капиллярах, очень важны для получения более полного представления о механизме проникновения гормональных предшественников в систему крови. Достаточно большие размеры липидных гранул и их специфическая гомогенность позволяют наблюдать под электронным микроскопом их различное расположение и на основании этого составить предположение об их передвижении из паренхиматозных клеток к кровеносному капилляру.

Давно замечено, что надпочечные железы обильно снабжены кровеносными капиллярами. Строение капиллярной сети надпочечных желез исследовали многие авторы (А. А. Достоевский, 1884; Э. П. Ландау, 1907; А. А. Красуская, 1924; Н. В. Долишский, 1962; Н. А. Чичинадзе, 1962). Все эти исследователи изучали характер распределения капиллярной сети в различных зонах и их взаимоотношение с паренхиматозными клетками.

Как известно, в надпочечниках капилляры коркового вещества переходят в капилляры мозгового вещества, где они становятся шире и принимают вид синусоидов, которые по своему диаметру в 2—3 раза больше, чем капилляры коркового вещества (Bennett, Kilham, 1940). Такая структура, несомненно, обусловлена физиологическими свойствами железы (Harrison, 1965). Здесь замедляется ток крови и создаются условия для более длительного контакта между клетками мозгового вещества и крове-

носным руслом (А. А. Красуская, 1923). В мозговое вещество направляется кровь, богатая продуктами инкрета коркового вещества, которые оказывают биологическое воздействие на хромаффинные клетки и сосуды надпочечников.

Весьма важны исследования сосудистой системы надпочечника, касающиеся строения стенки капилляра и взаимоотношения капилляров и клеток железы. Существует мнение, что стенка кровеносных капилляров надпочечников местами состоит только из железистых клеток органа (Luse, 1931; Н. А. Чичинадзе, 1962), однако большинство исследователей считают, что капилляры надпочечников не могут не иметь собственной стенки. О наличии тонкой аргирофильной широкопетлистой структуры, покрывающей эндотелий снаружи, указывали Bennett (1939, 1940), Ф. А. Дурици (1945), Л. А. Высоцкая (1959). Речь, безусловно, шла о неклеточном компоненте базального слоя, существование которого в дальнейшем было подтверждено более точными исследованиями.

Большое значение имеет вопрос о взаимоотношении между паренхиматозными клетками и стенкой кровеносных капилляров. Еще в 1909 г. А. А. Богомолец отметил, что каждая клетка пучковой зоны надпочечника имеет точку соприкосновения со стенкой капилляра. В дальнейшем это положение было распространено и на другие зоны коркового отдела надпочечника (Bennett, Kilham, 1940). По данным этих авторов, капилляр в надпочечнике одновременно служит и для питания паренхиматозных клеток, и для выведения их инкрета. По их мнению, хромаффинные клетки имеют два полюса: секреторный и питательный. Секреторный обмен осуществляется в сторону синуса или вены, питательный полюс имеет выход к артериальным капиллярам.

Одновременно этими же авторами выдвинуто положение о «полярности» паренхиматозных клеток по отношению к артериальным и венозным капиллярам.

Определенным путем проникновения инкрета клеток в кровяное русло занимались многие исследователи. Высказана точка зрения, согласно которой инкрет клеток диффундирует через базальный слой и эндотелиальные клетки (Liebegott, 1944). Интересные данные о диффузии катехоламинов через соединительную ткань в капилляры в стимулированном надпочечнике приводит Е. К. Плечкова (1946).

Не отрицается возможность прямой секреции гормонов в просвет капилляров (Maier, 1959). Однако такая секреция наблюдается редко. Очень важным и дискуссионным остается вопрос о том, в какой же отделе капиллярной системы выносятся инкрет железистых клеток надпочечника: в венозный или артериальный?

Применение метода электронной микроскопии позволило в определенной степени дать косвенный ответ на этот вопрос. Электронномикроскопические исследования подтвердили данные световой микроскопии, согласно которым надпочечники, как и все эндокринные органы, имеют кровеносные капилляры, стенка которых состоит из эндотелиальной выстилки и неклеточного и клеточного компонентов базального слоя. Специфичность эндотелиальных клеток, характерная для всех эндокринных органов, проявляется и в надпочечниках, а именно: цитоплазма эндотелиальных клеток в безъядерной зоне может резко истончаться, образуя фенестры (М. Р. Сапин, 1967). Они, как уже было отмечено раньше, представляют собой не сквозные отверстия, а являются результатом слияния двух мембран цитоплазмы в одну. Толщина диафрагмы¹ в фенестрациях (Bargmann, 1967) колеблется от 40 до 60 Å. Под

¹ Ультраструктура этой диафрагмы на снимках часто видна в виде одной мембраны. По данным Rholin (1962) и Bruns, Palade (1968), она представляет собой трехслойную элементарную мембрану, и в ее центре иногда определяется уплотнение толщиной 100 Å.

эндотелиальной выстилкой капилляров надпочечника всегда определяется слой фибриллярного неклеточного компонента базального слоя и перидит, которые вместе с эндотелием отделяют паренхиматозные клетки железы от крови.

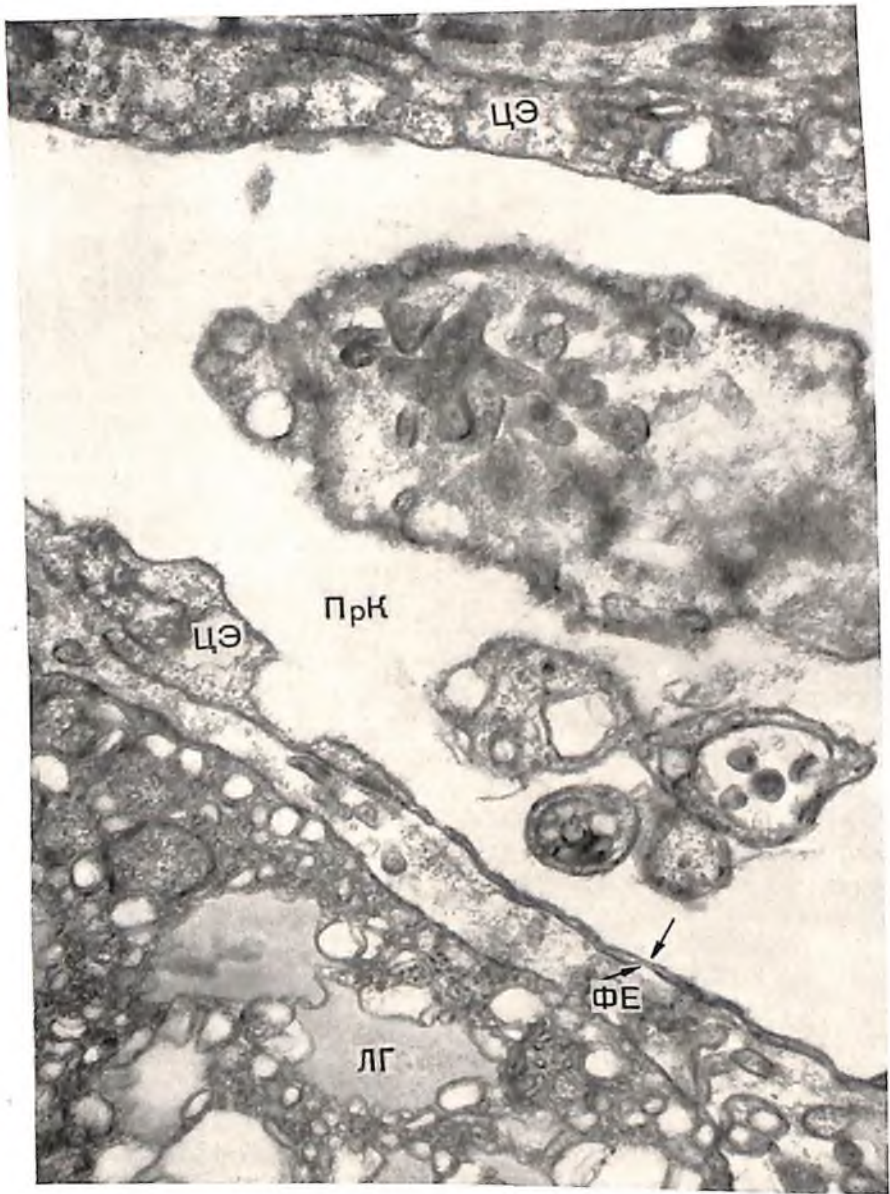
При субмикроскопическом исследовании движения липидных частиц из паренхиматозной клетки к просвету кровеносного капилляра было установлено, что в корковом отделе во всех трех зонах распределяются два рода капилляров: венозные и артериальные. Первые — с широким просветом и цитоплазмой, местами истонченной до $0,04-0,12 \mu$, причем в истонченных отделах цитоплазмы обнаруживаются фенестры диаметром до 800 \AA (рис. 36), закрытые диафрагмой, поперечник которой составлял $70-80 \text{ \AA}$.

Следует отметить также, что эндотелиальные клетки венозного отдела кровеносных капилляров надпочечника собаки на поверхности, обращенной в просвет, образуют цитоплазматические отростки длиной $0,4-0,6 \mu$. Аналогичные образования были обнаружены в капиллярах различных органов и другими авторами (Palade, 1953; Moore, Ruska, 1957; Д. А. Жданов, 1964; Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964; Л. А. Тарасов, 1965; М. Р. Салин, 1967). Как уже говорилось, их физиологическое назначение заключается в том, что они увеличивают поверхность соприкосновения цитоплазмы эндотелия с кровью. С другой стороны, они могут свидетельствовать об интенсивности обменных процессов в этой части капиллярного русла.

Неклеточный компонент базального слоя в зоне фенестр выражен так же четко, как и в других местах капилляра. Поперечник его колеблется от 500 до 800 \AA .

В артериальных отделах капилляров цитоплазма эндотелиальных клеток менее истончена. Фенестры встречаются реже, чем в венозном отделе. Границы между эндотелиальными клетками в обоих отделах капилляра имеют *maculae occludentes*.

Самым интересным, на наш взгляд, фактом является наблюдение момента выхода овальной формы липидной гранулы в просвет венозного отдела кровеносного капилляра. Размер гранулы составляет $1,2 \mu$ (рис. 37). Удалось наблюдать различную локализацию гранул липидов в корковом отделе надпочечников, что, несомненно, помогло предсказать динамику проникновения их в кровяное русло. Липидные гранулы в клетках наблюдаемого прорыва из паренхиматозной клетки в зону близко к месту предстоящего венозного капилляра. Одновременно вокруг них появляются огромное количество везикул диаметром от 160 до 600 \AA . Липидные гранулы в цитоплазме паренхиматозных клеток имеют нечетко выраженные мембраны, которые, однако, никогда не сливаются с мембранами везикул. Мы не наблюдали и слияния мембран этих везикул между собой. В матриксе цитоплазмы клетки клубочковой зоны между везикулами располагаются свободные рибосомы и полисомы. По всей вероятности, на месте стыка двух эндотелиальных клеток неклеточный компонент базального слоя разрыхляется и истончается, а местами совсем раздвигается вместе с эндотелиальными клетками. Цитоплазматическая мембрана железистой клетки в этом месте не видна. Скопление везикул вокруг липидной гранулы занимает обширное пространство, начиная от периферии цитоплазмы паренхиматозной клетки, включая расширенную межклеточную щель, образованную двумя эндотелиальными клетками, и кончая прилежащей к этой щели частью просвета капилляра. В этот момент мембрана ограничивающая липидную гранулу, четко контурируется и по своему поперечнику (70 \AA) и по строению соответствует элементарной мембране. (рис. 38, а). В просвете капилляра на некотором расстоянии от места прохождения одной липидной гранулы видны другие гранулы с меньшей плот-

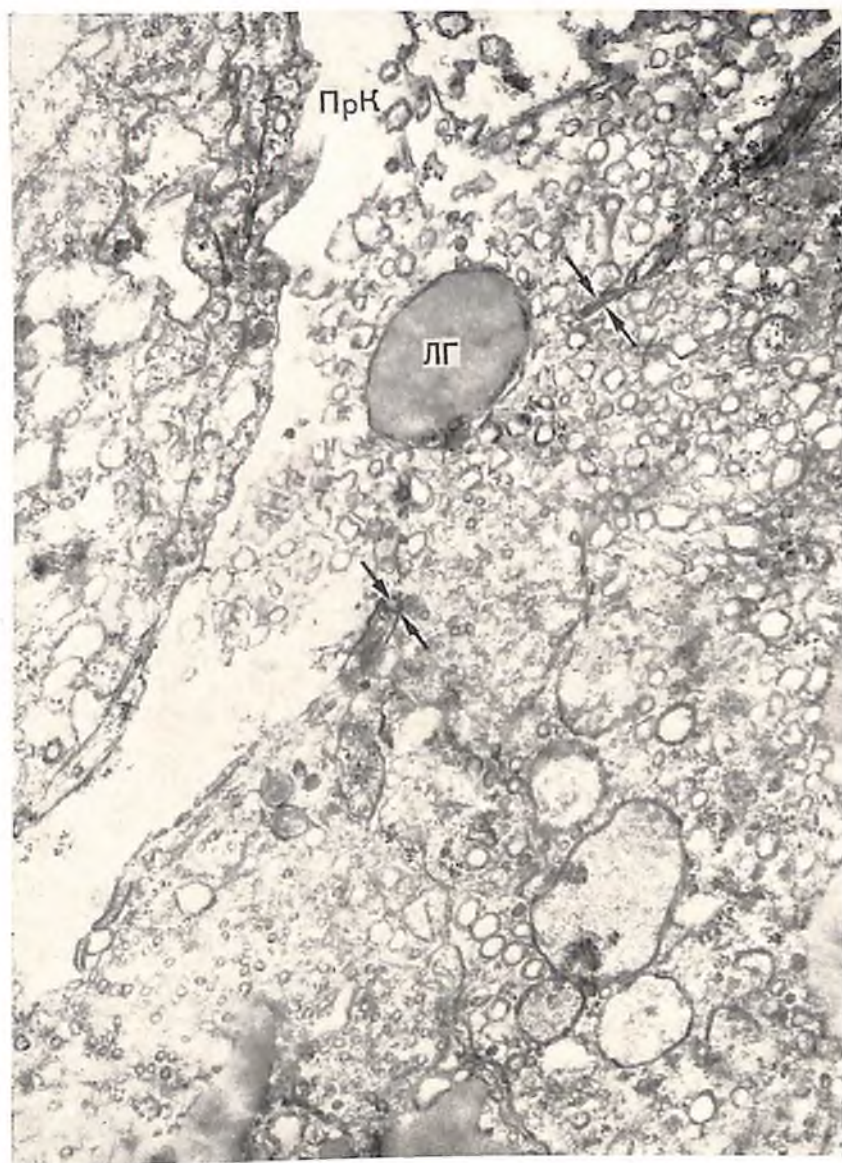


Р и с. 3 б. Стенка кровеносного капилляра из коркового отдела надпочечника кролика. Демонстрируются фенестры (ФЕ) в цитоплазме эндотелиальной клетки (ЦЭ).

ПрК — просвет капилляра; ЛГ — липидные гранулы ($\times 33\ 000$).

ностью, с четкими зигзагообразно измененными контурами. У некоторых из них исчезает ограничивающая мембрана (рис. 38, б). Целостность мембраны эндотелиальных клеток ни в зоне прохождения липидной частицы, ни в других расположенных близко участках не нарушена. Плазмалемма эндотелиальных клеток четко видна как с одной, так и с другой стороны межклеточной щели, где проходит липидная гранула вместе с везикулирующими капилляр, не разрушены. Под эндотелиальными клетками с обеих сторон межклеточной щели виден резко истонченный неклеточный компонент базального слоя кровеносного капилляра.

Вопрос о проникновении липидных частиц в просвет кровеносного капилляра имеет важное значение. С одной стороны, он связан с механиз-

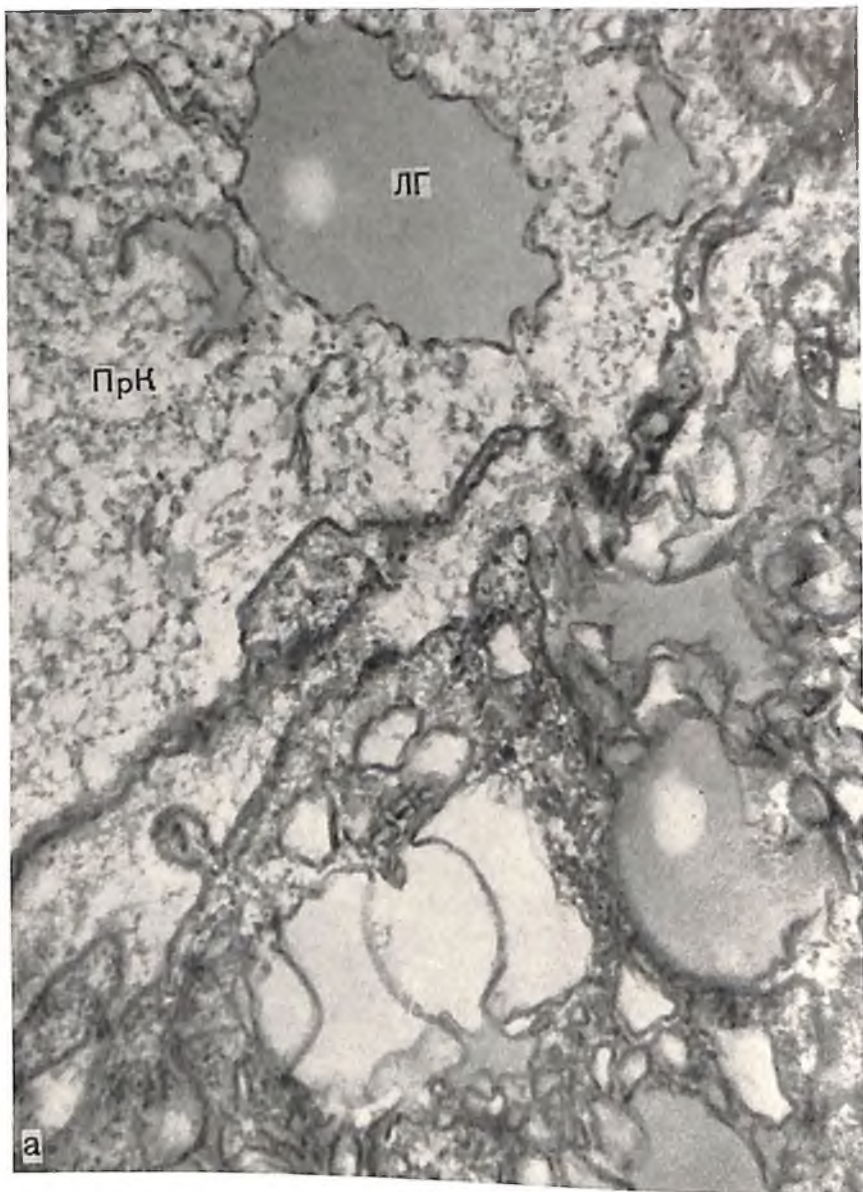


Р и с. 37. Выход липидной гранулы (ЛГ) через межклеточную щель эндотелиальных клеток кровеносного капилляра коркового отдела надпочечника собаки.

ПрК — просвет капилляра; стрелками указаны маргинальные части смежных эндотелиальных клеток. ($\times 34\,000$).

мом транспорта предшественников гормона в кровеносное русло, с другой стороны, с вопросом о наличии морфологических путей, обеспечивающих этот транспорт, и, наконец, с тем, в какой отдел кровеносного капилляра переносится предшественник гормона.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что липидные гранулы проникают по типу голокриновой секреции из паренхиматозной клетки с помощью ее везикулярной системы в перикапиллярную зону. Последняя резко уменьшается за счет набухания клетки. По выходе из паренхиматозной клетки липидная гранула вместе с окружающими ее везикулами, которые, возможно, частично способствуют ее перемещению, подходит к стенке кровеносного капилляра. Тем временем происходит разрыхление неклеточного компонента базального слоя кровеносного капилляра, который



Р и с. 38.

а — кровеносный капилляр из коркового отдела надпочечника кролика (деталь). Липидные гранулы (ЛГ) в просвете капилляра (PrK) ограничены мембраной ($\times 57\ 000$);

пропускает липидную гранулу в зоне, прилежащей к щели между эндотелиальными клетками. Последняя не всегда содержит *maculae occludens* капилляра вместе с окружающими ее везикулами; в просвете гранула попадает в ток крови и передвигается в ней. По всей вероятности, внимательном исследовании кровеносных капилляров в местах проникновения липидных гранул мы установили по выработанным нами признакам дифференциации артериального отдела кровеносных капилляров от того капилляра.

Итак, липидные гранулы из клеток коркового отдела надпочечников могут выделяться непосредственно в кровь через венозный отдел крове-



Р и с. 38.

б — кровеносный капилляр из коркового отдела надпочечника собаки (деталь). Липидные гранулы (ЛГ) в просвете капилляра (ПрК) без ограничивающей мембраны (указано стрелками) ($\times 45\ 600$).

носного капилляра в местах стыка двух эндотелиальных клеток, причем неклеточный компонент базального слоя капилляра прерывается. Перемещение липидной гранулы осуществляется с помощью системы везикул железистой клетки.

8. СРАВНИТЕЛЬНО ЭЛЕКТРОНМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ

Если изучению ультраструктуры кровеносных капилляров посвящено довольно много работ, то тонкое строение концевых (терминальных) отделов лимфатической системы, т. е. лимфатических капилляров, исследовано пока еще недостаточно.

Следует отметить, что большинство исследователей считают, что план строения стенки кровеносных и лимфатических капилляров одинаков. Эту точку зрения не признают Д. А. Жданов и В. А. Шахламов (1964). По данным наших исследований, между ультраструктурой терминальных лимфатических капилляров и кровеносных капилляров имеется лишь одно сходство: внутренняя поверхность и тех и других капилляров выстлана слоем эндотелиальных клеток, имеющих общее функциональное назначение — поддержание постоянства тканевой сре-

ды в организме. По нашим данным, лимфатические капилляры имеют более широкий просвет, чем кровеносные. Размеры их эндотелиальных клеток в несколько раз превышают размеры эндотелиальных клеток кровеносных капилляров.

Так, например, лимфатические капилляры из ворсинки тонкой кишки обезьяны или диафрагмы кролика обычно имеют просвет диаметром 20—26 μ , ограниченный, как правило, 3—4 эндотелиальными клетками. Для сравнения можно отметить, что в этих органах кровеносные капилляры диаметром 4 μ на поперечном срезе ограничены также 3—4 эндотелиальными клетками. В яичнике кролика можно найти кровеносные капилляры малого диаметра (5 μ), просвет которых ограничен 3—4 эндотелиальными клетками, и одновременно в этом же органе обнаруживаются лимфатические капилляры диаметром 18—20 μ , просвет которых также выстлан 4 эндотелиальными клетками. Таким образом, эндотелиальные клетки лимфатических капилляров примерно в 4 раза больше, чем эндотелиальные клетки кровеносных капилляров. Поперечник и длина эндотелиальных клеток лимфатических капилляров в несколько раз превышают поперечник и длину эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. Аналогичные данные были получены Г. Г. Аминовой методом серебрения (1963).

Ультраструктура эндотелиальных клеток лимфатических капилляров, несмотря на то что в них имеются те же самые органеллы, что и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров, отличается в определенной степени от тонкого строения эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. По ультраструктуре митохондрии эндотелиальных клеток лимфатических капилляров, рибосомы, эндоплазматический ретикулум не имеют каких-либо особенностей. Митохондрии лимфатических капилляров имеют размер 0,25—0,30 μ , а митохондрии кровеносных капилляров 0,01—0,05 μ .

Однако в эндотелии лимфатических капилляров митохондрии распределены равномерно по всей цитоплазме, в то время как митохондрии эндотелиальных клеток кровеносных капилляров находятся преимущественно в зоне перикариона. Матрикс митохондрий эндотелиальных клеток лимфатических капилляров такой же просветленный, как и в митохондриях эндотелиальных клеток кровеносных капилляров, кристы расположены так же редко, на снимках можно встретить не более 4—6 ламинарных крист, расположенных не совсем правильно в матриксе.

В эндотелиальных клетках лимфатических капилляров также можно различить гранулярный и агранулярный эндоплазматический ретикулум. Однако и тот и другой встречаются очень редко на протяжении клетки. Гранулы рибонуклеопротеидов (РНП) в лимфатических капиллярах расположены более редко, т. е. на протяжении 1—2 μ можно встретить всего 4—5 расположенных группами гранул РНП. Цитоплазма эндотелиальных клеток лимфатических капилляров отличается меньшей электронной плотностью, чем цитоплазма кровеносных капилляров. Микроиноцитозные везикулы в цитоплазме эндотелиальных клеток лимфатических капилляров встречаются втрое реже, чем в кровеносных капиллярах. Так, если в лимфатических капиллярах диафрагмы кролика на 1 μ^2 цитоплазмы эндотелиальной клетки можно встретить 2—3 микроиноцитозные везикулы, то в кровеносных капиллярах этого же органа на той же сердечной мышце — еще больше. Часто в цитоплазме лимфатических капилляров обнаруживаются обширные зоны без микроиноцитозных везикул. Расположение везикул у люминальной и ткапевой поверхности плазмалеммы не отличается от расположения в кровеносных капиллярах. Однако сливающиеся вместе микроиноцитозные везикулы в эндотелиальной клетке лимфатических капилляров нормально функционирующего органа не встречаются ни у кроликов в сухожильной части диафрагмы, ни у обезьян и кроликов в ворсинке тонкой кишки и яичнике.

Поверхность плазмалеммы эндотелиальных клеток лимфатических капилляров, обращенная в просвет капилляра, почти вся гладкая, ровная и имеет лишь единичные короткие и широкие цитоплазматические отростки, расположенные вблизи участков с относительно истонченной цитоплазмой. Однако следует отметить, что в некоторых препаратах из ворсинки тонкой кишки обезьяны обнаруживаются цитоплазматические отростки длиной более $0,25\mu$. Иногда такие отростки выявляются и со стороны окружающей капилляр соединительной ткани.

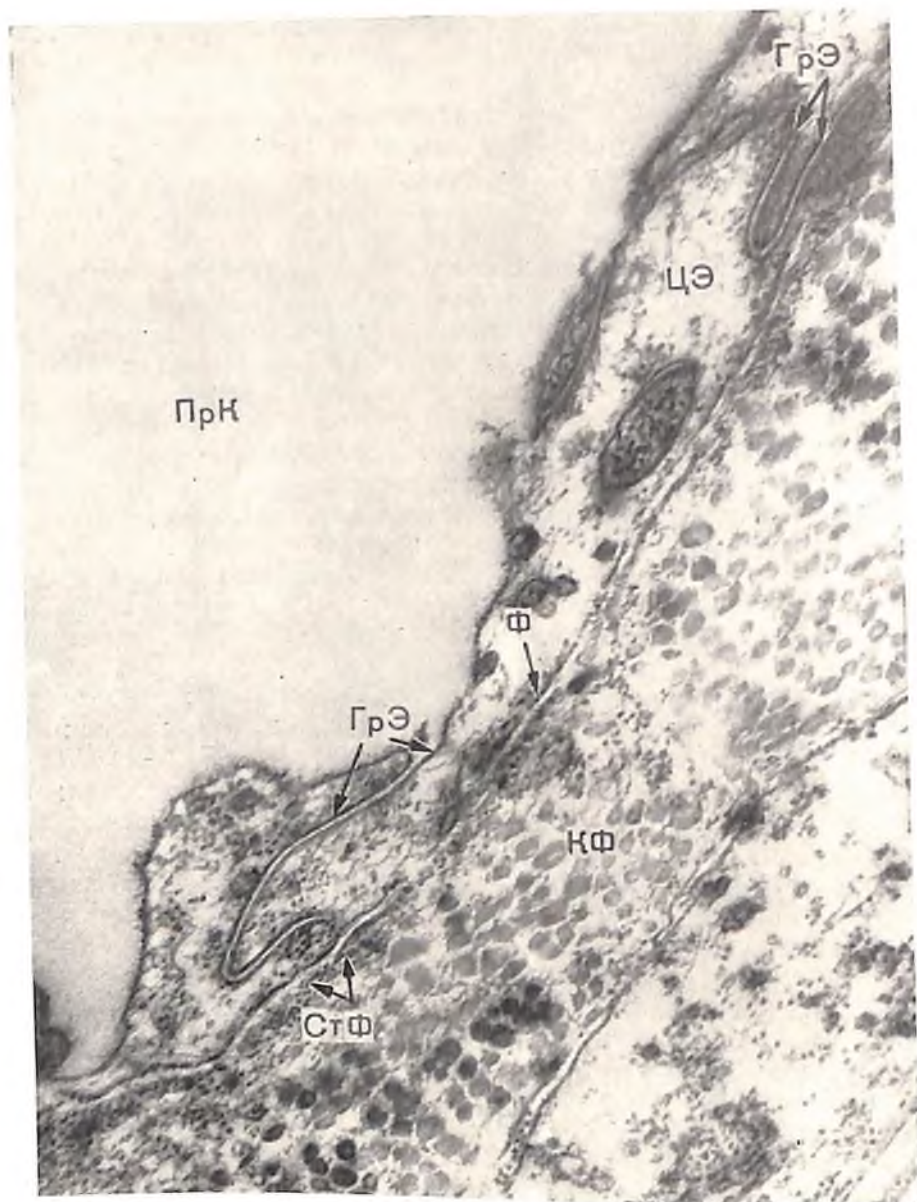
В цитоплазме эндотелиальных клеток не образуется таких резких истончений, какие можно было встретить в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров. Не обнаруживаются и фенестрации, присущие эндотелиальным клеткам кровеносных капилляров эндокринных органов. Иногда встречаются единичные утолщения цитоплазмы рядом с бухтами небольших размеров.

Форма ядер эндотелиальных клеток лимфатических капилляров более вытянутая, овальная, иногда даже палочковидная, хроматин мелкозернистый, распределен по нуклеоплазме равномерно. Зона компактного распределения хроматина в ядре выражена нечетко. Не удается обнаружить увеличенных в своем объеме в несколько раз ядер эндотелиальных клеток, аналогичных тем, которые наблюдаются в кровеносных капиллярах. Ядрышко эндотелиальных клеток лимфатических капилляров каких-либо отличительных признаков не имеет.

На люминальной поверхности эндотелиальных клеток лимфатических капилляров иногда выявляется слабо осmioфильный разрыхленный слой с едва контурирующимися, очень тонкими и короткими ($20-40\text{ \AA}$) электроннооптически плотными отростками шириной $20-25\text{ \AA}$, которые удается обнаружить лишь при сильных увеличениях. Вполне возможно, что это такой же мукополисахаридный комплекс, который обнаруживается с таким же непостоянством при сильных увеличениях в кровеносных капиллярах и называется эндокапиллярным слоем (гликокаликс, по Vennett).

Как уже отмечалось, в отличие от кровеносных капилляров границы эндотелиальных клеток лимфатических капилляров не имеют специализированных участков контакта типа *zonulae occludentes* и *maculae occludentes*. Границы между эндотелиальными клетками лимфатических капилляров имеют менее сложную форму, чем в кровеносных капиллярах. Минимальный размер щели между эндотелиальными клетками лимфатических капилляров составляет приблизительно 120 \AA . Однако это расстояние может в некоторых органах достигать $0,5-1\mu$. По данным Casley-Smith (1964, 1965), Fraley, Weiss (1961), в лимфатических капиллярах неподвижных частей тела эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу, т. е. щель составляет приблизительно 100 \AA , а в местах, расположенных близко от активно сокращающихся мышечных групп, обнаруживаются значительные расстояния между эндотелиальными клетками: 500 \AA и более (Casley-Smith, 1964). При исследовании сухожильной части диафрагмы, где имеется довольно активное движение, наряду с узкими щелями между эндотелиальными клетками встречались и расширенные (до 300 \AA). Возможно, в дальнейшем, когда будут изучены лимфатические капилляры многих органов, можно будет определять их органный специфичность.

Базальный слой в лимфатических капиллярах нами не обнаруживался. В исследованных органах в лимфатических капиллярах под эндотелием на поперечном срезе (рис. 39) определялись только отдельные скопления осmioфильных электроннооптически плотных филаментозных структур диаметром $30-60\text{ \AA}$, причем наибольшее скопление их наблюдается в зонах стыка двух эндотелиальных клеток (см. рис. 32). Следует отметить, что на поперечном срезе капилляра эти филаментозные структуры присутствуют в значительном количестве ($100-120$) в наружном крае



Р и с. 39. Стенка лимфатического капилляра из сухожильной части диафрагмы кролика (деталь). Цитоплазма эндотелиальной клетки (ЦЭ), граница между эндотелиальными клетками (ГрЭ); просвет капилляра (ПрК); стронные филаменты (СтФ); коллагеновые фибриллы (КФ) ($\times 32\ 000$).

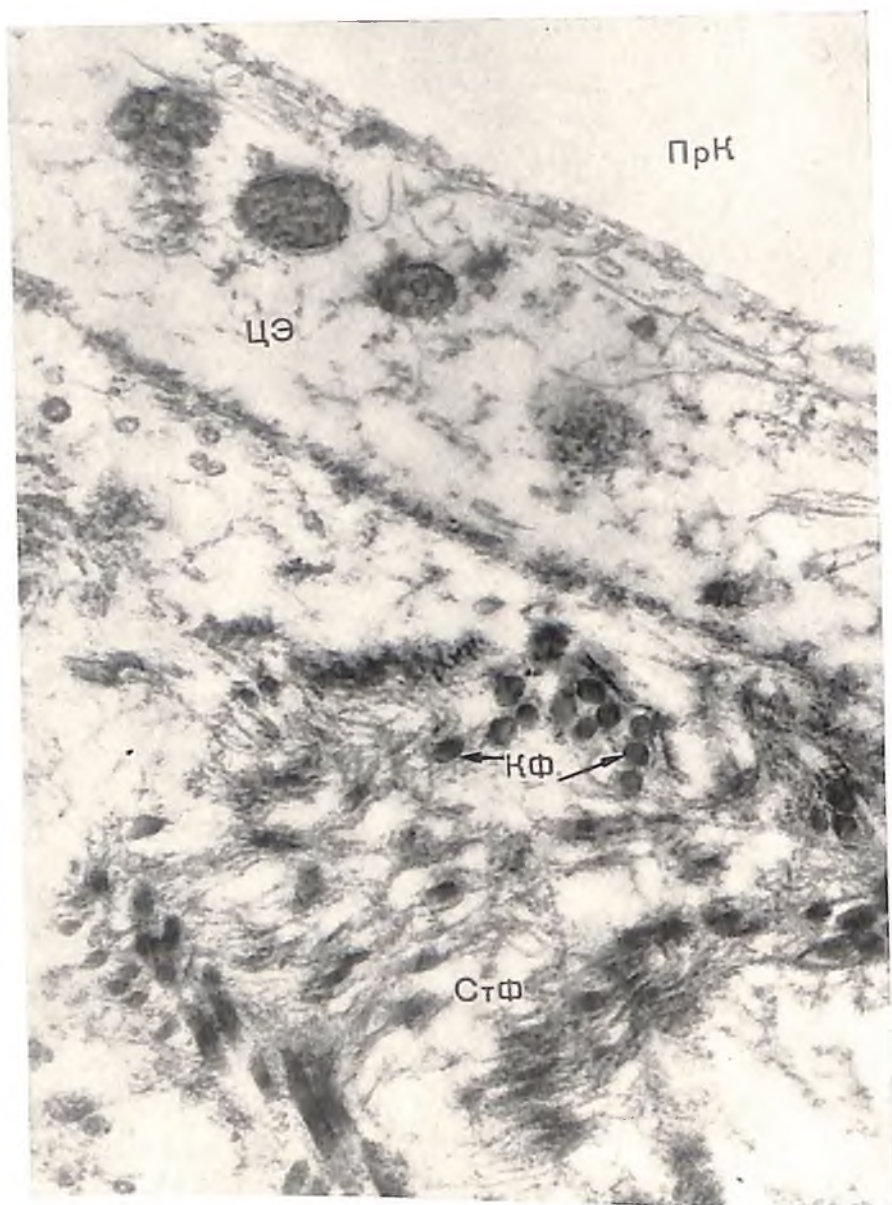
цитоплазмы эндотелиальной клетки, т. е. в том крае эндотелиальной клетки, который граничит с окружающими коллагеновыми фибриллами. Такие же филаментозные структуры, иногда расположенные в оди-
двух или трех рядах, можно наблюдать в некоторых участках в перикапиллярной зоне (рис. 39, 40). Местами перикапиллярная зона на протя-
жении приблизительно 1 μ остается свободной от них. Точно такие же фи-
локон (рис. 41). В местах соприкосновения коллагеновых волокон с зонами
структур увеличивается. Создается впечатление, что выявленные в этих
местах филаментозные структуры эндотелиальных клеток и филаменты
вокруг коллагеновых волокон объединяются. Видимо, здесь происходит



Р и с. 40. Граница между эндотелиальными клетками лимфатического капилляра (ГрЭ). Цитоплазма эндотелиальных клеток (ЦЭ) пронизана стромными филаментами (СтФ). Коллагеновые фибриллы (КФ) прилегают вплотную к стромным филаментам ($\times 30\ 000$).

их прикрепление к коллагеновым фибриллам. Направление описанных филаментов, по всей вероятности, такое же, как и у коллагеновых волокон, т. е. они идут параллельно длинной оси капилляра. В некоторых участках филаменты имеют косое направление (см. рис. 39). На продольных срезах лимфатических капилляров эти филаменты встречаются редко. На косых срезах они видны весьма четко. Они направляются от цитоплазмы к коллагеновым волокнам, одним концом прошивая цитоплазму, другим — влетаясь в комплекс коллагеновых фибрилл, составляющих отдельные коллагеновые волокна (см. рис. 41).

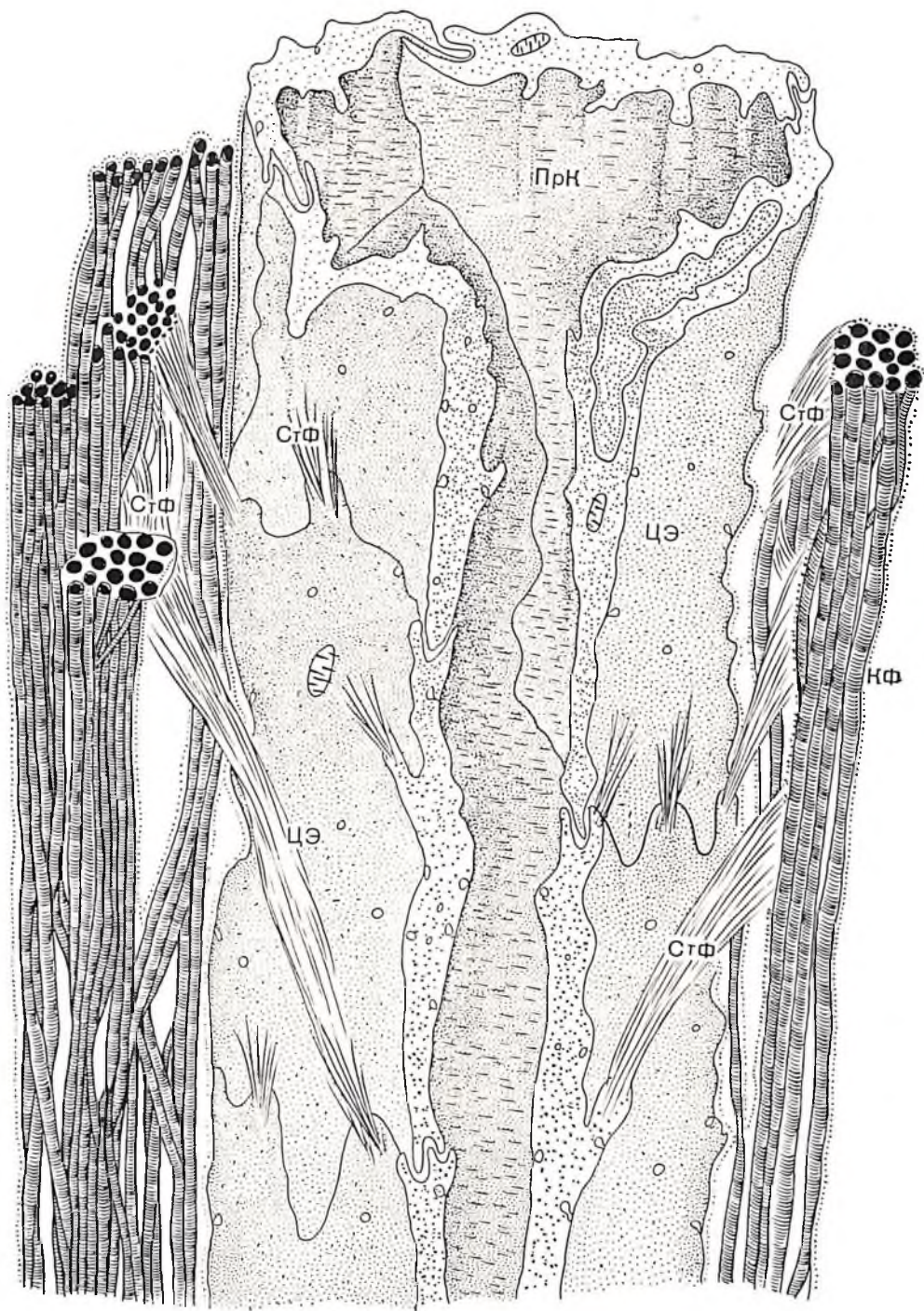
Таким образом, филаменты, названные нами «стромными» (фиксирующими, как стропы парашюта), являются, по всей вероятности, структурами, которые фиксируют эндотелиальные клетки лимфатических ка-



Р и с. 41. Стенка лимфатического капилляра (деталь). Базальный слой отсутствует. Демонстрируются строшие филаменты (СтФ), сливающиеся с коллагеновыми фибриллами (КФ); ПрК — просвет капилляра ($\times 47\,750$).

пилляров, препятствуя их отслойке. Leak, Burke (1968) назвали их «якорными» филаментами. Casley-Smith (1964), Leak, Burke (1968) описали прерывистый фибриллярный базальный слой в сосудах лимфатической системы, которые они приняли за лимфатические капилляры. Однако есть основание считать, что обнаруженные ими лимфатические сосуды являются сосудами крупного калибра. В лимфатических сосудах значительно меньшего калибра нам не удалось наблюдать базальный слой.

Есть основания утверждать, что лимфатические капилляры не имеют базального слоя. Прерывистый базальный слой имеют прекапилляры, а сосуды более крупного калибра имеют хорошо выраженный фибриллярный базальный слой. Описанные же нами филаменты, часто расположенные близко от эндотелиальных клеток, по своей принадлежности никакого отношения



Р и с. 42. Схема строения лимфатического капилляра. (Модификация схемы Leak, Burke, 1968).
 Просвет капилляра—ПрК; стропные филаменты—СтФ; коллагеновые фибриллы—КФ; цитоплазма эндотелиальной клетки—ЦЭ.

к базальному слою не имеют. Это тем более очевидно, что точно такие же филаменты были обнаружены и вокруг коллагеновых волокон, а в некоторых случаях и вокруг эластических волокон (см. рис. 39—41). Эти филаменты на поперечном и продольном срезах по своей электронно-оптической плотности, а также по своим размерам соответствуют тем, которые расположены группами под эндотелиальными клетками и связаны как с эндотелиальной клеткой, так и с коллагеновыми волокнами (рис. 42).

Еще одной особенностью, отличающей кровеносные капилляры от лимфатических, является отсутствие у последних перицитов.

Таким образом, лимфатические капилляры имеют другой план строения по сравнению с кровеносными, а ультраструктура эндотелия, единственного компонента стенки лимфатических капилляров, по характеру расположения, размерам клеток, а также по форме и размерам ядер, как было показано выше, отличается от эндотелиальных клеток кровеносных капилляров (в одних и тех же органах). Это различие связано со своеобразием резорбтивных свойств корней лимфатической системы.

Благодаря отсутствию базального слоя и перицитов эндотелий корней лимфатической системы контактируется с основным межклеточным веществом соединительной ткани. Последнее непосредственно продолжается в межклеточные щели эндотелия, и на электронномикроскопических снимках видна слабо осmioфильная субстанция. Такая ультраструктура более всего соответствует дренажной функции лимфатических капилляров. Морфологическое выражение проницаемости стенки лимфатических капилляров рассматривается в следующем разделе.

9. ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНКИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ

За последние годы многие ученые изучали проницаемость стенки лимфатических капилляров для ряда веществ. Было установлено, что крупные молекулы проходят через межклеточные щели в стенке лимфатических капилляров. Как известно, самые крупные щели между эндотелиальными клетками составляют 1000 Å.

Ряд исследователей изучали проникновение различных красителей и контрастных частиц через клетки эндотелиального слоя лимфатических капилляров, а также влияние различных патологических условий на их проницаемость. Почти все авторы отмечают, что нормальные лимфатические капилляры в относительно неподвижных участках тканей имеют примерно такие же показатели проницаемости для различных веществ, расположенных мышц в лимфатических капиллярах проницаемость увеличивается. Следует отметить, что некоторые исследователи признают только межклеточный путь проникновения контрастных веществ через эндотелиальный слой лимфатических капилляров (Yamaguchi, 1960).

По данным ряда авторов (French, Florey, Morris, 1960; Casley-Smith, 1961, 1962, 1963, 1964), имеется несколько путей, по которым различные частицы проходят через эндотелий лимфатических капилляров. Одним из таких путей является межклеточный путь. Частицы коллоидного железа, введенные в брюшную полость кролика, через 5 минут обнаруживаются в межклеточных щелях лимфатических капилляров. При этом они встречаются как в расширенных, так и в суженных межклеточных щелях (Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964).

По данным других авторов, контрастные частицы встречаются только в расширенных межклеточных щелях (Palade, 1961; Majno, Palade, 1961; Marchesi, 1962, и др.). В более поздних исследованиях (Casley-Smith,

к базальному слою не имеют. Это тем более очевидно, что точно такие же филаменты были обнаружены и вокруг коллагеновых волокон, а в некоторых случаях и вокруг эластических волокон (см. рис. 39—41). Эти филаменты на поперечном и продольном срезах по своей электронно-оптической плотности, а также по своим размерам соответствуют тем, которые расположены группами под эндотелиальными клетками и связаны как с эндотелиальной клеткой, так и с коллагеновыми волокнами (рис. 42).

Еще одной особенностью, отличающей кровеносные капилляры от лимфатических, является отсутствие у последних перicyтов.

Таким образом, лимфатические капилляры имеют другой план строения по сравнению с кровеносными, а ультраструктура эндотелия, единственного компонента стенки лимфатических капилляров, по характеру расположения, размерам клеток, а также по форме и размерам ядер, как было показано выше, отличается от эндотелиальных клеток кровеносных капилляров (в одних и тех же органах). Это различие связано со своеобразием резорбтивных свойств корней лимфатической системы.

Благодаря отсутствию базального слоя и перicyтов эндотелий корней лимфатической системы контактирует с основным межтканевым веществом соединительной ткани. Последнее непосредственно продолжается в межклеточные щели эндотелия, и на электронномикроскопических снимках видна слабо осмиофильная субстанция. Такая ультраструктура более всего соответствует дренажной функции лимфатических капилляров. Морфологическое выражение проницаемости стенки лимфатических капилляров рассматривается в следующем разделе.

9. ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНКИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ

За последние годы многие ученые изучали проницаемость стенки лимфатических капилляров для ряда веществ. Было установлено, что крупные молекулы проходят через межклеточные щели в стенке лимфатических капилляров. Как известно, самые крупные щели между эндотелиальными клетками составляют 1000 Å.

Ряд исследователей изучали проникновение различных красителей и контрастных частиц через клетки эндотелиального слоя лимфатических капилляров, а также влияние различных патологических условий на их проницаемость. Почти все авторы отмечают, что нормальные лимфатические капилляры в относительно неподвижных участках тканей имеют примерно такие же показатели проницаемости для различных веществ, расположенных мышц в лимфатических капиллярах проницаемость увеличивается. Следует отметить, что некоторые исследователи признают только межклеточный путь проникновения контрастных веществ через эндотелиальный слой лимфатических капилляров (Yamaguchi, 1960).

По данным ряда авторов (French, Florey, Morris, 1960; Casley-Smith, 1961, 1962, 1963, 1964), имеется несколько путей, по которым различные частицы проходят через эндотелий лимфатических капилляров. Одним из таких путей является межклеточный путь. Частицы коллоидного железа, введенные в брюшную полость кролика, через 5 минут обнаруживаются в межклеточных щелях лимфатических капилляров. При этом они встречаются как в расширенных, так и в суженных межклеточных щелях (Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964).

По данным других авторов, контрастные частицы встречаются только в расширенных межклеточных щелях (Palade, 1961; Majno, Palade, 1961; Marchesi, 1962, и др.). В более поздних исследованиях (Casley-Smith,

1963, 1964) признается, что через суженные соединения как кровеносных, так и лимфатических капилляров может проходить незначительное количество частиц. Другим путем, по которому различные частицы проходят через эндотелий лимфатических капилляров, является везикулярный путь.

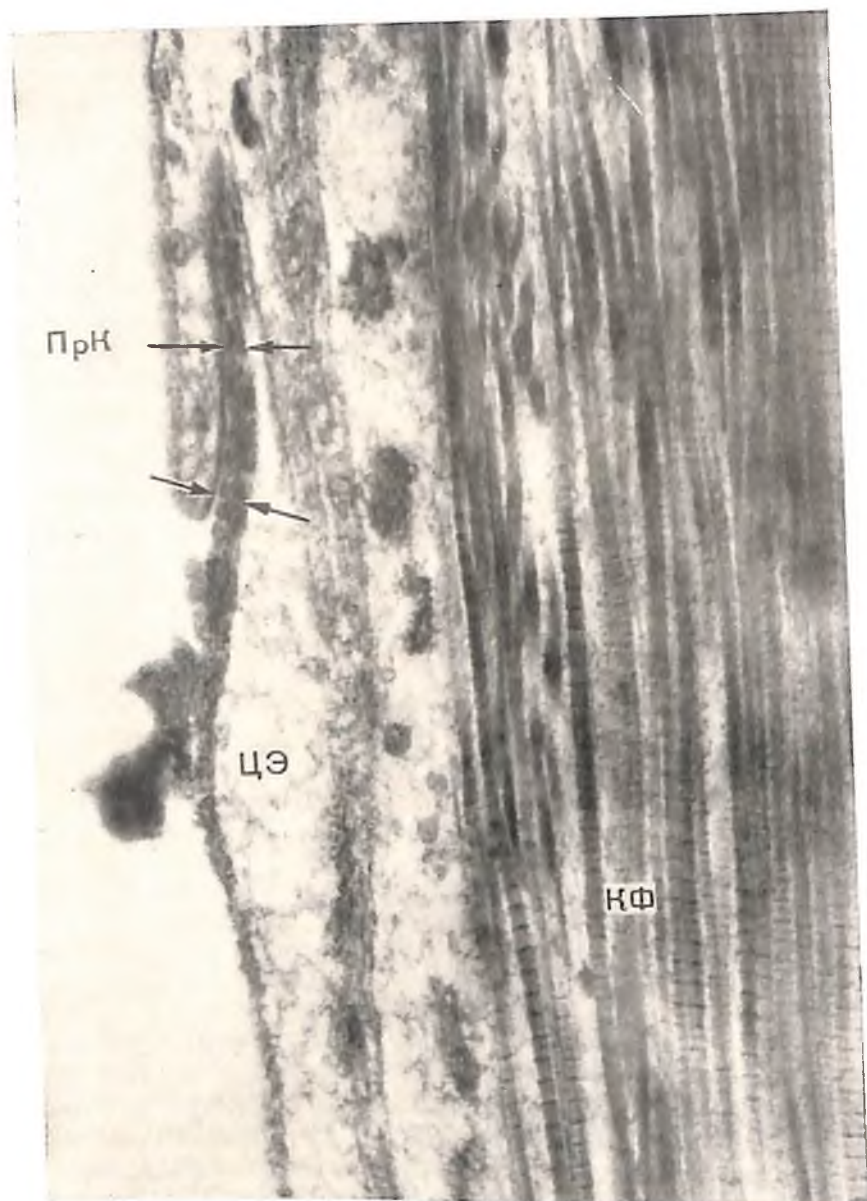
Как в кровеносных, так и в лимфатических капиллярах контрастные частицы могут перемещаться от одной части цитоплазмы к другой с помощью микропиноцитозных везикул (Casley-Smith, 1963; Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1964). Правда, имеется предположение, что везикулы с контрастными частицами движутся не в определенном направлении, а хаотично, как в направлении просвета, так и в направлении к тканевой части капилляра (Casley-Smith, 1963). Однако скорее всего микропиноцитозные везикулы в лимфатических капиллярах движутся в направлении просвета.

В лимфатических капиллярах из сухожильной части диафрагмы кролика нами были обнаружены контрастные частицы коллоидного железа диаметром от 70 до 270 Å как в мелких везикулах диаметром 200 Å, так и в более крупных везикулах диаметром 500 Å. При этом удалось наблюдать и контрастные частицы, расположенные свободно в цитоплазме эндотелиальных клеток, без ограничивающей мембраны. Подобные явления наблюдаются и в кровеносных капиллярах. Некоторые авторы полагают, что такая картина — лишь артефакт, возникший от перемещения частиц под действием ультратонкого ножа. Возможно, что частицы, лежащие свободно в матриксе цитоплазмы, попали в клетку через микропоры в плазмалемме, как это наблюдается в кровеносных капиллярах.

Таким образом, из четырех возможных путей проникновения контрастных веществ через эндотелиальный слой кровеносных капилляров в настоящее время для эндотелиальных клеток лимфатических капилляров доказаны лишь два: межклеточный и везикулярный. Два других — через микропоры и фенестрации — пока не обнаружены. Возможно, этим и отличается проницаемость эндотелиального слоя лимфатических капилляров от проницаемости эндотелия кровеносных капилляров.

Если раньше исследователи полагали, что под влиянием физиологических и патологических условий в основном увеличивается проницаемость межклеточных щелей лимфатических капилляров, то в настоящее время накопились данные, свидетельствующие о том, что одновременно с увеличением проницаемости межклеточных щелей в этих же условиях увеличивается транспорт веществ через эндотелиальные клетки с помощью микропиноцитозных везикул. Так, в опытах с кроликами, которым в брюшную полость вводили коллоидное железо или коллоидную китайскую тушь, через 5 минут после инъекции мы наблюдали контрастные частицы, как в межклеточных щелях (рис. 43), так и в цитоплазме эндотелиальных клеток лимфатических капилляров. При этом удалось проследить различные стадии проникновения их с помощью микропиноцитозных везикул от края цитоплазмы эндотелиальных клеток, направленного к соединительной ткани, к люминальному краю. В одном и том же препарате можно было видеть следующие сочетания расположения контрастных частиц: 1) межклеточные щели свободны от контрастных частиц, а цитоплазма загружена контрастными частицами в микропиноцитозных везикулах диаметром 300—500 Å; 2) контрастные частицы расположены и в межклеточных щелях, и в везикулах; 3) частицы расположены преимущественно в межклеточных щелях.

Такое различное расположение контрастных частиц свидетельствует о том, что и межклеточные щели, и трансэндотелиальный путь действуют одновременно. Именно этим обстоятельством можно объяснить сильную проницаемость лимфатических капилляров в этих экспериментах.



Р и с. 43. Границы между эндотелиальными клетками (ЦЭ) лимфатического капилляра сухожильной части диафрагмы кролика. Межклеточная щель заполнена частичками туши (указано стрелками). ПрК — просвет капилляра ($\times 30\ 000$).

Возникает вопрос, какие факторы могут влиять на усиление проницаемости эндотелиального слоя лимфатических капилляров? Проницаемость самой эндотелиальной клетки, по всей вероятности, могут усиливать те же факторы, которые действуют и на проницаемость кровеносных капилляров. Так, контрастные частицы, попадая на поверхность плазмалеммы эндотелиальных клеток, вызывают ее активацию, причем плазмалемма образует инвагинации, приводящие к образованию крупных и мелких везикул, в которые и загружаются контрастные частицы. Механизм их загрузки соответствует, по-видимому, механизму этого явления в кровеносных капиллярах.

Факторы, которые могут влиять на расширение межклеточных соединений эндотелиальных клеток лимфатических капилляров при усилении

проницаемости, могут отличаться от факторов, усиливающих проницаемость кровеносных капилляров, так как характер межклеточных соединений эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических капилляров различен. Этот факт является одним из наиболее ярких различий между этими двумя типами капилляров. Кроме того, отсутствие базального слоя в лимфатических капиллярах способствует легкому и быстрому проникновению частиц к межэндотелиальным щелям. Одним из факторов, способствующих быстрому открытию межэндотелиальной щели, может являться особый способ прикрепления эндотелиальных клеток к коллагеновым волокнам, особенно в зонах межклеточных соединений, с помощью стронных филаментов. Коллагеновые волокна в свою очередь имеют связь в определенных местах с мышечными элементами, по крайней мере в исследованной нами диафрагме. Следовательно, мышечные сокращения или расслабления, передаваемые на коллагеновые волокна и их фибриллы, доходят через стронные филаменты и до эндотелиальных клеток. При сокращении и расслаблении диафрагмы изменяются и межклеточные щели, то увеличивая, то уменьшая расстояние между эндотелиальными клетками, что попеременно то увеличивает, то уменьшает проницаемость стенки лимфатического капилляра в целом. Имеется предположение, что лимфатические капилляры в диафрагме выполняют роль «часосов», через которые в нормальных условиях осуществляется приток и отток жидкости. Этому процессу способствует акт вдоха и выдоха, при которых диафрагма сокращается и расслабляется. Именно описанное соединение эндотелиальных клеток между собой и с окружающей соединительной тканью и может обеспечивать этот механизм насоса. В таких случаях эндотелиальные межклеточные щели действуют как клапаны. Данный механизм, вероятно, действует в диафрагме, переперечнополосатой мускулатуре и в ворсинке тонкой кишки.

Как было установлено (Casley-Smith, 1964), в эндотелиальных клетках, кроме закрытых имеются и открытые межклеточные соединения, ширина которых может достигать 1—10 μ . Следовательно, через межклеточные соединения размером от 100 Å до 10 μ могут проникать частицы различной величины. В одних случаях между эндотелиальными клетками могут проходить свободно крупные и мелкие частицы, в других — только мелкие. В одних случаях не может быть никакого трения о стенку межклеточных щелей, в других — оно может возникнуть, даже если между клетками протекает весьма разжиженный коллоид. Значит, все зависит от места расположения капилляра в соответствующем органе, а также от условий его функционирования. При осуществлении транспорта веществ через эндотелиальный слой имеет значение и химический состав проходящих частиц. Иногда химический состав частиц влияет на скорость проникновения их через эндотелий или по межклеточным щелям (Casley-Smith, 1963).

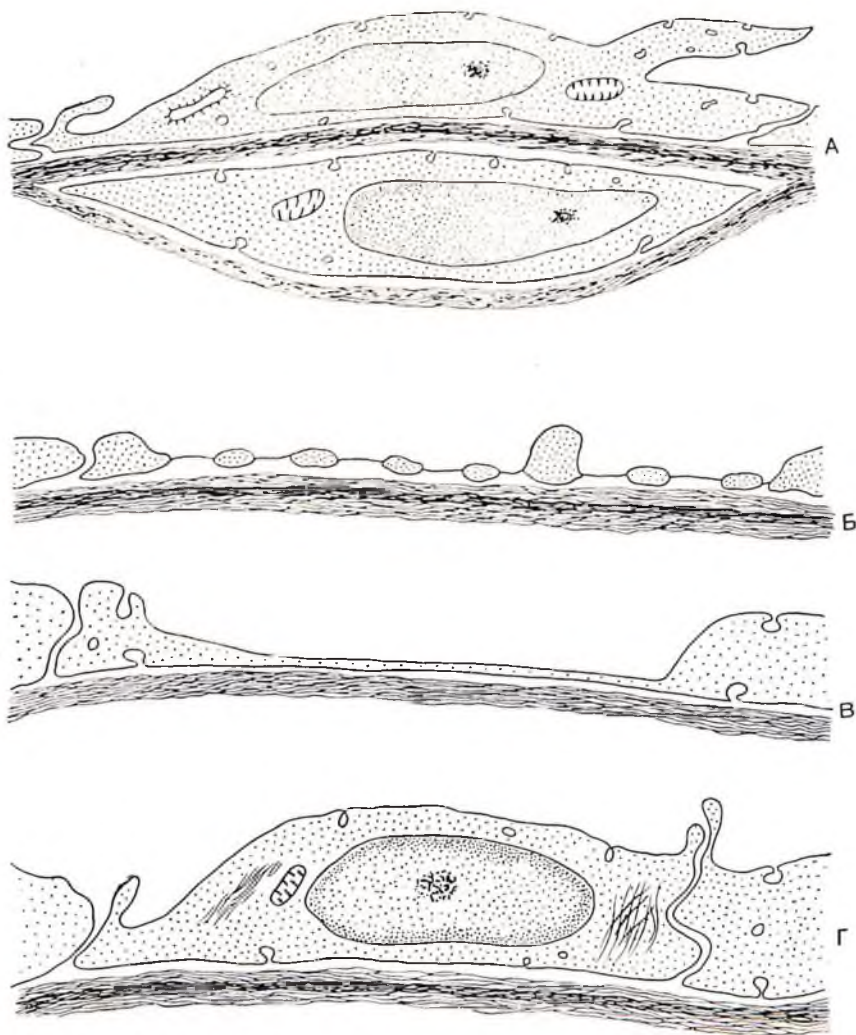
10. ОРГАНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ

Отечественные морфологические школы, занимавшиеся изучением кровеносных капилляров, всегда придавали большое значение органной специфичности сосудистой системы вообще и капиллярной системы в частности. Органная специфичность сосудистой системы была описана А. И. Нестеровым в 1929 г. Позднее органную специфичность стенки кровеносных капилляров изучали на светоптическом уровне с применением различных гистологических и гистохимических методов многие исследователи (Д. А. Жданов, 1934; Я. М. Раппопорт, 1935; Pfeifer, 1940; Г. Н. Роскин, 1944; В. В. Огнев, 1950; Б. И. Косовский, 1951; Г. Н. Хлопин, 1958, и др.). Эти исследования имели важное значение и дали ряд основополагающих заключений о специфике строения структурных ком-

поцентов стенки кровеносных капилляров. Однако большинство зарубежных авторов, к сожалению, не знакомы с этими работами, поэтому данные отечественных исследователей не цитируются, хотя ряд электронномикроскопических исследований последних лет затрагивает вопрос об органической специфичности кровеносных капилляров. На основании данных отечественных исследований, проведенных на светооптическом уровне, мы сделали попытку дать описание органической специфичности кровеносных капилляров по их ультраструктуре.

Электронномикроскопические данные об органической специфичности эндотелиальных клеток

В нормально функционирующем организме эндотелиальные клетки кровеносных капилляров сердца и поперечнополосатой мускулатуры имеют широкую без фенестраций цитоплазму эндотелиальной клетки с ядром, ядрышком и всеми присущими ей органеллами. Это — кровеносные капилляры «мышечного типа». Одной из характерных особенностей эндотелиальных клеток кровеносных капилляров этой группы органов является наличие большого количества микропиноцитозных везикул диамет-



Р и с. 44. Схема классификации кровеносных капилляров по эндотелию. Объяснение в тексте.

ром от 200 до 800 Å, расположенных как в матриксе цитоплазмы, так и у плазмалеммы по свободному и базальному краю клетки (рис. 44, А).

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров эндокринных органов — гипофиза (Farquhar, 1961), щитовидной железы (Ekholm, 1957; Wissig, 1960), паращитовидной железы (Trier, 1958), коры надпочечников (Zelander, 1959), эндокринной части поджелудочной железы (Lacy, 1957) и экзокринной ее части (Gloor, 1958; Ekholm, Edlung, 1959; В. А. Шахламов и др., 1968), а также тонкого и толстого кишечника (Palay, Karlin, 1959; Florey, 1968), цитоплазма местами истончается, образуя фенестры, однако полностью она не прерывается. Плазмалемма эндотелиальных клеток по базальному и свободному краю в местах истончения сливается в одну элементарную мембрану толщиной 60—70 Å, которая закрывает фенестру в виде диафрагмы. Последняя препятствует прохождению плазмы в субэндотелиальную зону. Диаметр фенестр в зависимости от того, как прошел срез, колеблется от 50С до 850 Å (Rhodin, 1962; Fawcett, 1963; В. А. Шахламов, 1969) (рис. 44, Б).

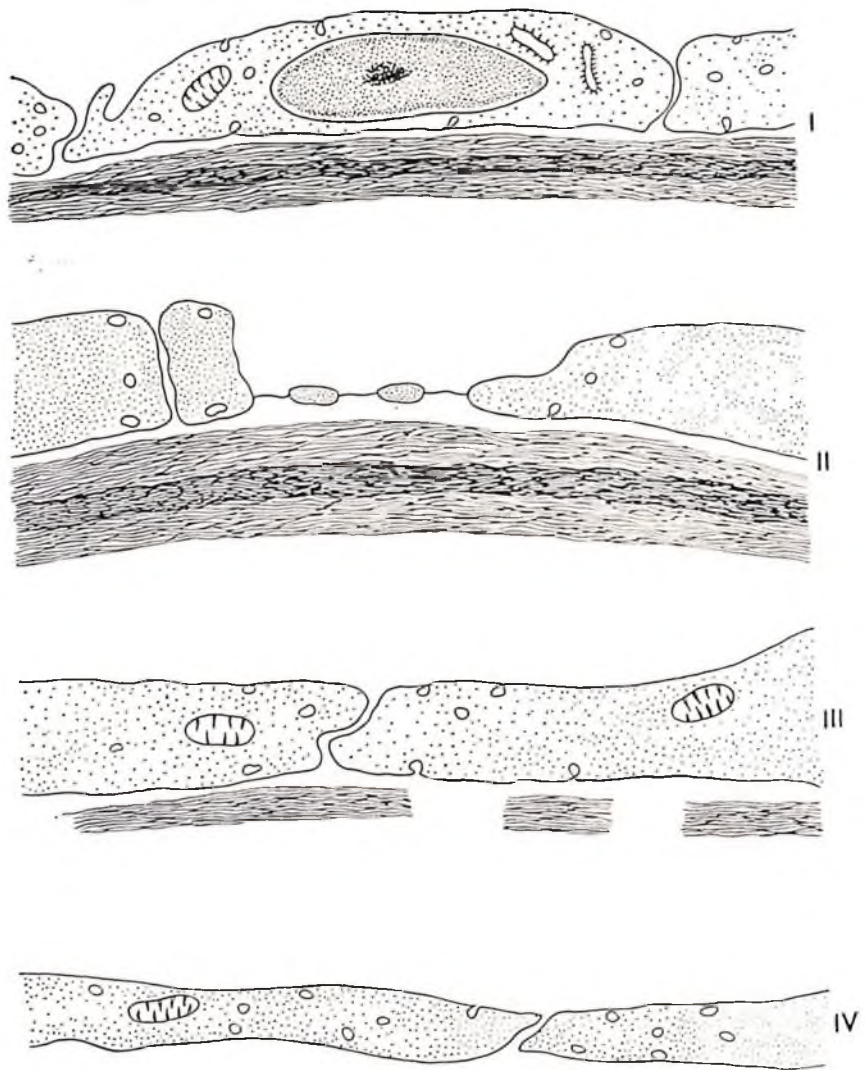
В некоторых эндотелиальных клетках цитоплазма хотя и резко истончается, но фенестрации не образуются, например в легких (рис. 44, В).

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров таких органов, как легкие (Bensch, Gordon, Miller, 1964; В. А. Шахламов, 1966), в сосочковом слое кожи человека (В. А. Шахламов, 1966), а также в капиллярах из пахового лимфатического узла человека (В. А. Шахламов, 1966) обнаруживаются фибриллярные структуры различной толщины без какой-либо периодичности (см. главу I, 3). Пока трудно сказать, каково функциональное значение фибриллярных структур в эндотелиальных клетках этих органов. Однако мы заметили, что чаще всего они обнаруживаются в тех органах, где имеется большая подвижность тканей. По всей вероятности, фибриллярные структуры придают эндотелиальным клеткам определенную эластичность и прочность, которые необходимы для органов с подвижной тканью (рис. 44, Г).

Таким образом, в зависимости от органов эндотелиальные клетки кровеносных капилляров проявляют определенную специфичность в своей ультраструктуре, сохраняя при этом основные субмикроскопические структурные компоненты как в артериальном, так и в венозном отделе.

Электронномикроскопические данные об органной специфичности базального слоя кровеносных капилляров

Как уже отмечалось, неклеточный компонент базального слоя окутывает кровеносный капилляр любого калибра в виде муфты. Толщина его в зависимости от функции органа и соответствующей нагрузки на капиллярную стенку при осуществлении переноса различных веществ через нее варьирует в различных органах. В мышечных органах, в том числе в сердце, поперечнополосатой мускулатуре, а также во всех эндокринных органах, в тонком и толстом кишечнике, первичных узлах на поперечных и продольных срезах кровеносных капилляров, залитых в аралдит и эпон, поперечный размер сплошного базального слоя колеблется в пределах 200—500 Å (см. рис. 45, I). Есть основания считать, что способность диффузно пропускать через себя определенные вещества в этой большой группе органов одинакова. В гломерулярной части почки неклеточный компонент сплошного базального слоя кровеносных капилляров имеет ширину до 1500 Å (рис. 45, II). В гломерулярных капиллярах базальный слой представляет, возможно, своеобразный фильтр. Так, если частицы ферритина проходят через неклеточный компонент базального слоя гломерул легко, то сахаризованная окись железа проникает с трудом.



Р и с. 45. Схема классификации кровеносных капилляров по неклочечному компоненту базального слоя. Объяснение в тексте.

В печени кровеносные капилляры имеют прерывистый базальный слой (рис. 45, III). Если же представить кровеносный капилляр стереометрически, то эта прерывистость базального слоя представляет собой отверстия в неклочечном компоненте базального слоя. И наконец, в кровеносных капиллярах костного мозга неклочечный компонент базального слоя отсутствует совершенно (рис. 45, IV).

Таким образом, в зависимости от функциональных особенностей различных органов толщина неклочечного компонента базального слоя кровеносных капилляров варьируется. В одних органах он очень широкий, в других — значительно тоньше, в третьих — резко истончен и имеет поры, в четвертых — совсем отсутствует. В этом и проявляется органичная специфичность неклочечного компонента базального слоя кровеносных капилляров. Нам не удалось установить органичной специфичности неклочечного компонента базального слоя ни по содержанию в нем фибриллярных структур, ни по его слоистости.

В капиллярах почек и легких структура неклочечного компонента базального слоя такова, что создается возможность для осуществления быстрого активного обмена: в капиллярах почек неклочечный компонент базального слоя сливается с базальным слоем почечных канальцев



Р и с. 46. Фенестрированная (Фе) цитоплазма эндотелиальной клетки (ЦЭ) кровеносного капилляра из тубулярной части почки крысы. Эритроцит (Э), базальный слой (БС), просвет капилляра (ПрК) ($\times 57\ 000$).

(рис. 46), в легких — с базальным слоем альвеолярного эпителия. В результате такого слияния отсутствует перикапиллярная зона, которая препятствовала бы быстрому обмену. С другой стороны, такое слияние базальных слоев придает капиллярам этих активно работающих органов дополнительную прочность (Vollmerhaus, 1964).

Нам не удалось обнаружить перицитов в синусоидах костного мозга. Во всех других органах в стенке кровеносных капилляров выявлялись перициты, которые, как уже говорилось, являются составной частью базального слоя, так как неклеточный компонент базального слоя у края цитоплазмы перицита диссоциируется и окутывает его со всех сторон (см. главу I, раздел 6). В таком органе, как головной мозг, отростки перицита расслоены несколькими полосами неклеточного компонента базального слоя так, что цитоплазма перицита кажется разделенной на фрагменты

(Vollmerhaus, 1964; А. А. Войткевич, И. И. Дедов, 1968). По мнению ряда авторов, в головном мозге перициты играют барьерную роль.

Все приведенные данные еще раз подтверждают высказанную ранее нашими отечественными исследователями (Д. А. Жданов, Я. Л. Раппопорт, Г. Н. Роскин и др.) точку зрения об органичной специфичности в строении структурных компонентов капиллярной стенки, связанной с функциональными особенностями органа, в котором находится кровеносный капилляр. Следует отметить, что при проявлении органичной специфичности основная ультраструктура, характерная как для эндотелиальных клеток, так и для неклеточного компонента базального слоя и перицитов, не нарушается.

Как будет показано далее (см. главы II, III), при проявлении реактивных способностей в экспериментальных, а также в патологических условиях функциональные особенности органов накладывают соответствующий отпечаток на субмикроскопическую структуру стенки кровеносных капилляров.

На основании данных об органичной специфичности кровеносных капилляров стало возможным дать классификацию кровеносных капилляров, которая представлена в следующем разделе.

Следует отметить, что еще до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, относящихся к органичной специфичности кровеносных капилляров. Так, почти совсем не разработан вопрос о различии в типе межклеточных соединений (*zonulae occludentes*, *maculae occludentes*) в эндотелиальном слое кровеносных капилляров различных органов. Правда, есть некоторые указания на то, что только межклеточные соединения эндотелия капилляров мозга замкнуты непроницаемыми для контрастных частиц *zonulae occludentes* (Karnovsky, 1967). Несколько больше, но также недостаточно разработан вопрос об особенностях активности АТФ-азы от их принадлежности к тому или иному органу. Так, по данным Essner, Novikoff, Masek (1958), АТФ-азная активность выявляется не в эндотелиальных клетках, а в неклеточном компоненте базального слоя кровеносных капилляров головного мозга. По признанию самих же исследователей, эти данные следует подвергнуть проверке. Кроме того, установлено, что в почечных кровеносных капиллярах АТФ-аза не выявляется ни в эндотелиальных клетках, ни в неклеточном компоненте базального слоя, а определяется лишь в перикапиллярных клеточных элементах. Наши исследования показали, что АТФ-азная активность в мышечных капиллярах выявляется только в эндотелиальных клетках и в перицитах. В неклеточном компоненте базального слоя она не выявляется.

11. КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

На основании данных электронной микроскопии в 1959 г. Bennett, Luft, Hampton создали классификацию кровеносных капилляров позвоночных животных. В основу этой классификации была положена различная ультраструктура трех компонентов капиллярной стенки в различных органах.

По ультраструктуре эндотелия капилляры были подразделены на три типа.

Тип 1 — капилляры, в эндотелии которых нет фенестраций и пор (капилляры мышц).

Тип 2 — капилляры, в эндотелии которых имеются внутриклеточные органы (капилляры почечных клубочков, кишечника, эндокринных органов).

Тип 3 — капилляры с крупными межклеточными щелями-перфорациями (капилляры печени, селезенки, костного мозга).

По ультраструктуре базального слоя капилляры были подразделены на два типа.

Тип А — капилляры с совершенно непрерывным базальным слоем (капилляры скелетной мускулатуры, сердечной мышцы, нервной системы, гломерулярной и тубулярной областей почек, эндокринных органов, легких, толстого и тонкого кишечника).

Тип Б — капилляры без базальной мембраны (капилляры печени, селезенки, костного мозга).

В зависимости от наличия или отсутствия «перикапиллярных оболочек» капилляры были подразделены на следующие типы.

Тип α — капилляры без полной клеточной оболочки, вставленной между паренхиматозными клетками и самим капилляром (в печени, гломерулах, селезенке).

Тип β — капилляры с «полной перикапиллярной клеточной оболочкой» (перипитами), вставленной между паренхиматозными клетками и стенкой капилляра.

Авторы предлагали характеризовать каждый вид капилляра совокупностью трех символов. Безусловно, эта классификация только приблизительно, но она в определенной степени позволяет осмыслить различие ультраструктуры капилляров в различных органах в связи с их различной функцией.

Классификация, представленная Bennett с соавторами, в настоящее время устарела. В связи с новыми исследованиями кровеносных капилляров в различных органах стало ясно ошибочное представление об ультраструктуре кровеносных капилляров в некоторых органах. Так, по приведенной классификации считалось, что печеночные капилляры совершенно не имеют базального слоя, в то время как неклеточный компонент базального слоя печеночных кровеносных капилляров имеет поры, а на поперечном срезе такие капилляры имеют прерывистый базальный слой. Не совсем правильно говорить только о непрерывном или прерывистом базальном слое. Как нами показано в предыдущем разделе, кроме непрерывности неклеточного компонента базального слоя, в капиллярах различных органов имеет значение и его толщина, что не учтено в данной классификации. При классификации капилляров по эндотелиальным клеткам одновременно упоминаются фенестрации и перфорации (поры). В настоящее время установлено, что поры в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров могут появляться лишь в патологических или экспериментальных условиях. В клубочковых капиллярах нет пор, и данные Farquhar о наличии в них пор были ошибочными. Кроме того, не следует говорить о межклеточных перфорациях, скорее может идти речь о расширенных межклеточных щелях.

Хотя классификация, предложенная нами, исключает указанные ошибки, она еще несовершенна. Очевидно, что по мере накопления новых фактов она будет совершенствоваться.

Классификация кровеносных капилляров по ультраструктуре эндотелиальных клеток (для артериального и венозного отделов истинных капилляров) (см. рис. 44, А, Б, В, Г)

А. Капилляры с мощным слоем цитоплазмы эндотелиальной клетки без фенестраций с цитоплазматическими отростками длиной от 1 до 7 μ , с микропиноцитозными везикулами (капилляры поперечнополосатой и сердечной мышцы, кожи и сухожильной части диафрагмы (см. рис. 44, А).

Б. Капилляры с короткими или длинными участками элементарной на протяжении которых встречаются фенестрации, закрытые элементарной трехслойной мембраной (капилляры всех эндокринных органов, толстого

и тонкого кишечника, частично лимфатических узлов, почечных клубочков и канальцевой части почки) (см. рис. 44, Б; 46).
Речнике) без микроциркуляторных везикул в интерстициальной части и без фенестраций (капилляры альвеолярных зон легких) (см. рис. 44, В).
туры (капилляры, содержащие в своей интерстициальной части строк-легких и регионарных паховых лимфатических узлов) (см. рис. 44, Г).

Классификация кровеносных капилляров по ультраструктуре и венозного отдела истинных капилляров) (или артериального) (см. рис. 45, I, II, III, IV)

I. Капилляры со сплошным слоем фибриллярным нестолбчатым компонентом базального слоя шириной от 200 до 800 Å (капилляры из мышечных органов — сердца и тончайшей и тончайшей, паранитовой и криничных органов — гипофиза, эпифиза, гипофизарной, аденогипофизарной, желез, надпочечника, поджелудочной железы с эндокринной и экзокринной частями, яичника, капилляры кожи, лимфатических узлов, сухожильной части диафрагмы, легких, почечных канальцев, толстого и тонкого кишечника).

II. Капилляры со сплошным слоем фибриллярным нестолбчатым компонентом базального слоя, ширина которого составляет 300—1500 Å (капилляры с фибриллярным слоем некоторых отделов головного мозга).

IV. Капилляры без нестолбчатого компонента базального слоя (капилляры печени).

Классификацию стенок кровеносных капилляров по ультраструктуре имеют перипиты. Вопрос о том, покрывают ли перипиты полость или не полостью стенок капилляра, не связано с наличием перипитов или фибриллярных стенок капилляра, так как это может быть полостью или капилляра. Когда капилляры в нестолбчатых органах короткие, то создается впечатление, что перипит покрывает всю стенку капилляра; когда же капилляры более длинные, то перипит покрывает часть стенок капилляра. Кроме того, перипит, по всей вероятности, может содержать фибриллярное название (часть в интерстициальной стенке кровеносных капилляров, см. главу I, 4), и, поскольку оно полостью не вынесено, мы воздерживаемся от классификации кровеносных капилляров по перипитам. Таким образом, если попытаться по приведенной классификации описать сердечной мышцы может иметь обозначение VI; капилляр из печени — VII; капилляр из костного мозга — VIII и т. д.

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В НЕКОТОРЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Как известно, реактивность капиллярной стенки является одним из ее основных биологических свойств. Суть ее заключается в своевременном и адекватном изменении деятельности всех структурных компонентов стенки кровеносного капилляра в ответ на воздействие внешней среды. Реактивность капиллярной стенки мы рассматриваем как часть общей реактивности ткани и организма в целом. Вполне понятно, что иногда изменение реактивности элементов капиллярной стенки может лежать в основе патогенеза заболевания. Поэтому изучение реактивности сосудистой стенки имеет важное значение как для теоретической, так и для практической медицины. Возрастающая в настоящее время в геометрической прогрессии информация об изменении реактивности элементов стенки кровеносных капилляров в экспериментальных, а в последние годы и в патологических условиях, постепенно сближает структурные изменения с изменениями метаболическими, поэтому субмикроскопические исследования зачастую могут помочь в осмыслении патологических или нормальных метаболических механизмов. В этой части монографии представлен ряд субмикроскопических данных об ультраструктуре стенки кровеносных капилляров в различных экспериментальных условиях, которые в основном характеризуются наличием гипоксии, возникающей или в начале, или в конце опыта. Кроме того, следует заметить, что большинство обнаруженных изменений обратимо.

1. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЧЕСКОЙ (ДЫХАТЕЛЬНОЙ ГИПОКСИИ)

При острой гипоксической (дыхательной) гипоксии животных уменьшается общий объем плазмы крови (Frugers, 1952), в несколько раз сокращается время свертывания крови (Ван Лип, Стикней, 1963). Эти показатели особенно изменяются при уменьшении парциального давления кислорода (в нормальном атмосферном воздухе парциальное давление кислорода составляет приблизительно 95%). При снижении парциального давления в барокамере на высоте 5200 м и пребывании на этой высоте в течение 12 часов у крыс развивается лейкоцитоз (Cress, Clare, Gellhorn, 1943), что объясняется возбуждением симпатико-адреналовой системы, обуславливающей выделение адреналина, который, по всей вероятности, влияет на костный мозг, стимулируя лейкопоэз.

Вопросы тканевой адаптации при гипоксии до настоящего времени остаются нерешенными. Правда, имеется ряд работ, в которых представлены интересные данные по этому вопросу. Установлено, что после 3-часовой гипоксии у крыс, несмотря на снижение щелочного резерва крови, снижается содержание липидов в крови, развивается алкалоз (Henderson, 1919; Haggart, Henderson, 1924). Почки, регулируя кислотно-щелочное равновесие, выделяют больше оснований, увеличивая рН крови. При снижении парциального давления кислорода повышается содержание в

крови молочной и пирувиноградной кислот. Известно, что молочная кислота в свою очередь также повышает деятельность симпатико-адреналовой системы. При гипоксии резко нарушается калиевый обмен. В крови содержание калия снижается, точно так же снижается содержание калия в мышце сердца и паренхиме печени. Давление крови в артериях повышается, а в венозной системе не изменяется. В капиллярах давление крови не изменяется, однако вследствие их расширения движение крови в них при гипоксии замедляется.

В сосудах легких при гипоксии отмечается повышение кровяного давления в малом круге кровообращения (Aviado, 1960). До сих пор исследователи не могут точно установить причины повышения давления в сосудах легких при острой гипоксии. В обзоре Aviado (1960) кратко суммированы современные точки зрения на это явление. Автор считает, что повышению кровяного давления в сосудах легких может способствовать увеличение минутного объема сердца; в то же время гипоксия стимулирует центры симпатической нервной системы, что обуславливает сужение легочных сосудов и вместе с тем стимулирует функцию мозгового слоя надпочечников, а это в свою очередь вызывает сужение сосудов легких с последующим повышением давления в них.

До настоящего времени не выяснена роль легочных сосудов (артерий, вен, капилляров) в формировании гипоксических реакций. В связи с изложенным большой интерес представляет изучение субмикроскопических изменений структурных компонентов стенки кровеносных капилляров при гипоксии, определяющих изменение их проницаемости. Известно, что гипоксия в физиологически допустимых пределах оказывает незначительное влияние на проницаемость кровеносных капилляров. Вместе с тем установлено, что усиление образования лимфы начинается при снижении насыщения кислородом артериальной крови до 75% (высота 5200 м), причем максимальное повышение образования лимфы начинается при снижении насыщения кислородом до 52% (Mauger, 1941). Имеются данные, что при гипоксии усиливается ток лимфы и что белки при этом устремляются в лимфу. Однако пока неизвестно, где и как это осуществляется. Морфологических подтверждений этого явления не имеется.

В настоящее время патофизиологи говорят о повышении при гипоксии проницаемости кровеносных капилляров (Warren, Drinker, 1942). Однако до сих пор было общепризнано, что капилляры особо устойчивы к гипоксии (Van Liere, 1964). Вместе с тем замечено, что капилляры легких особенно чувствительны к кислородной недостаточности, о чем свидетельствует повышение их проницаемости при гипоксических состояниях (Bezjak, Liljestrang, 1949). Для такого утверждения пока нет оснований, так как имеется слишком мало сравнительных морфологических данных о капиллярах из различных органов в условиях гипоксии. Как видно из краткого обзора литературы, для понимания механизма наблюдаемых патофизиологических явлений необходимы субмикроскопические исследования стенки капилляров и клеток тканей различных органов при гипоксии.

Анализ имеющихся в нашем распоряжении данных показал, что у всех животных, использованных в опыте (условия эксперимента см. в Приложении), наблюдалась клиническая и морфологическая картина гипоксическо-кровные капилляров, местами — мелкие кровоизлияния. Через 6—24 часа

При электронномикроскопическом исследовании на ранних сроках (сразу после спуска и до 24 часов) в миокардиальных клетках обнаруживаются резкие изменения митохондриальной системы: дискомплексация и распрямление крист, диссоциация их мембран. Отмечается также расширение эндоплазматического ретикулума и некоторое просветление матрикса саркоплазмы. Микофиламенты не подвергаются изменениям. Через сутки

после эксперимента отмечается расширение пространства между мышечными клетками (вставочные диски) от $0,06\mu$ в норме до $0,4\mu$ в эксперименте, что в определенной степени свидетельствует о локальной дилатации сердечной мышцы на этом сроке эксперимента. Кроме того, через 1—3 суток после воздействия обнаруживаются утолщения отдельных мышечных волокон, местами наблюдается их гомогенизация и исчезновение поперечной исчерченности в зонах перехода к диску Z, а также скопление лейкоцитов и лимфоцитов между отдельными мышечными пучками, преимущественно вокруг расширенных мелких венул. Через 7 суток после прекращения эксперимента описанные выше изменения выражены в меньшей степени. Однако иногда определяется гипертрофия ядер отдельных миокардиальных клеток.

Кровеносный капилляр из сердца крысы, согласно нашей классификации, относится по ультраструктуре своих основных компонентов к типу А1. Наиболее характерным для кровеносных капилляров нормальной сердечной мышцы является наличие в цитоплазме эндотелиальных клеток большого количества микропиноцитозных везикул. Везикулы в основном имеют диаметр от 200 до 800 Å. Однако можно встретить везикулы диаметром около 1000 Å (рис. 47). Базальный слой не отличается от базального слоя других капилляров, принадлежащих к этому типу. В условиях эксперимента наступает ряд изменений, которые можно считать специфичными для гипоксии. Матрике цитоплазмы эндотелиальных клеток в одном и том же капилляре у одних клеток резко просветляется, что свидетельствует о потере калия и о набухании цитоплазмы, а у других клеток становится гиперосмированным, что указывает на нарушение белкового обмена. Если матрике эндотелиальной клетки просветлен, то в цитоплазме эндотелиальной клетки видны в основном микропиноцитозные везикулы диаметром от 200 до 800 Å, расположенные преимущественно по свободному краю цитоплазмы (рис. 48). В случае уплотнения матрикса и базальному краю цитоплазмы высокой осмиофильности, микропиноцитозные везикулы диаметром от 200 до 800 Å располагаются по базальному и свободному краю цитоплазмы, а также в самой цитоплазме. Вместе с тем в цитоплазме появляются более крупные везикулы диаметром более 1500 Å (рис. 49). Митохондрии в эндотелиальных клетках с сильно просветленным матриксом претерпевают те же изменения, которые характерны для миокардиальных клеток (дискомплексация и расправление крист, диссоциация их мембран). В эндотелиальных же клетках с гиперосмированным матриксом цитоплазмы митохондрии не подвергаются большим изменениям. Ядра светлых эндотелиальных клеток набухают, ядра светлых эндотелиальных клеток набухают, размер ядер увеличивается вдвое; в темном хроматин располагается рыхло, размер ядер увеличивается вдвое; в темном хроматин располагается рыхло, в клетках ядра остаются без каких-либо изменений. Неклеточный компонент базального слоя становится виден более четко, особенно отчетливо выступает его фибриллярная часть. Вместе с тем заметнее становится и средний слой его. Резко суживается субэндотелиальная зона.

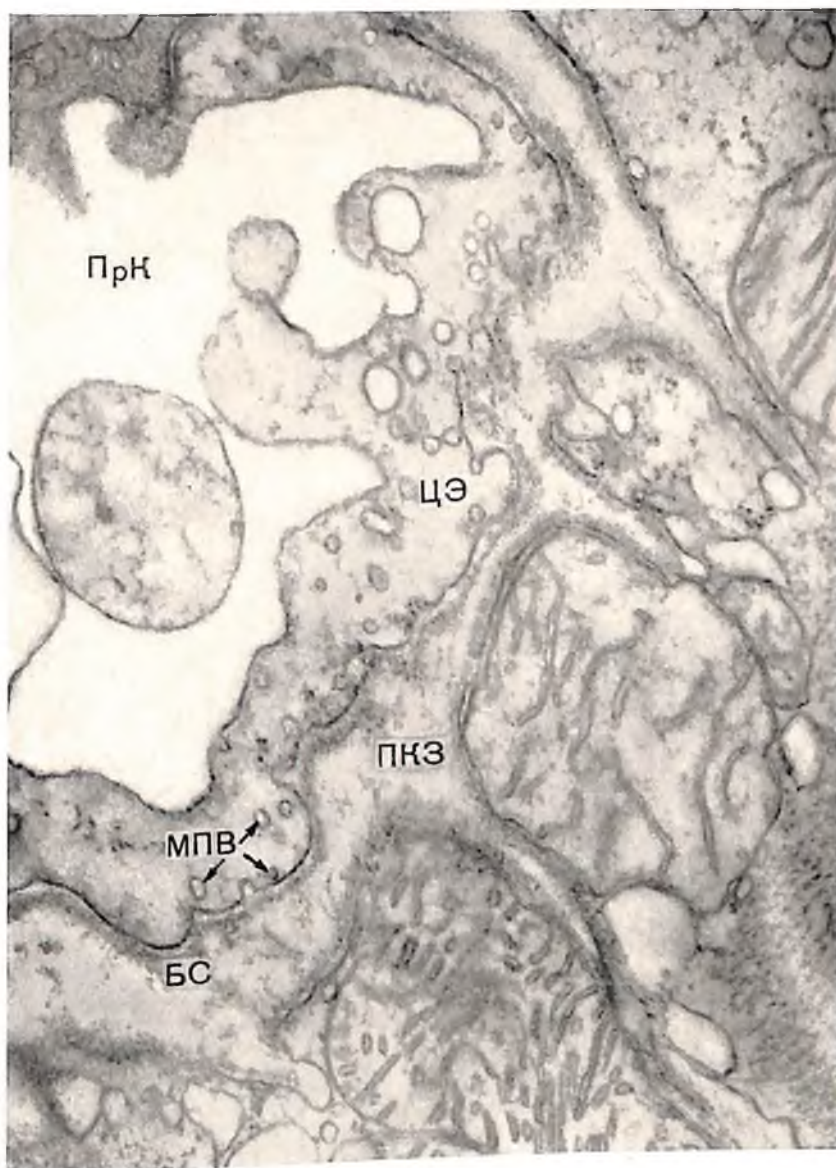
Полученные данные хорошо согласуются с патофизиологическими показателями при гипоксических состояниях.

Замедление кровотока в капиллярах, снижение общего объема плазмы, снижение концентрации калия в крови — все это создает определенные условия для изменения проникновения жидкой части плазмы через стенку кровеносного капилляра. Часть жидкости остается в цитоплазме и ядре эндотелиальных клеток, которые, как было показано выше, набухают, а часть устремляется в окружающую перикапиллярную соединительную ткань с помощью микропиноцитозных везикул, вызывая через 3—6 часов после эксперимента отек не только в окружающей капилляры соединительной ткани, но и в миокардиальных клетках. По данным субмикроскопических исследований, изменяется и субэндотелиальная зона, она суживается вдвое.



Р и с. 47. Кровеносный капилляр из миокарда крысы.
 ПрК — просвет капилляра; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; БС — базальный слой ($\times 45\ 000$).

Через 1—3 суток после эксперимента наступает определенная нормализация стенки кровеносных капилляров; описанные выше изменения неклеточного компонента базального слоя, субэндотелиальной зоны и совсем не определяются на 3-и сутки. На 7-е сутки после прекращения гипоксии, кровеносные капилляры имеют нормальное для этого органа строение стенки. Таким образом, при гипоксической гипоксии, вызванной в данных экспериментах, возникают изменения как в клетках миокарда, так и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров. Изменения в митохондриальной системе миокардиальных клеток и в митохондриальной системе эндотелиальных клеток однотипны.

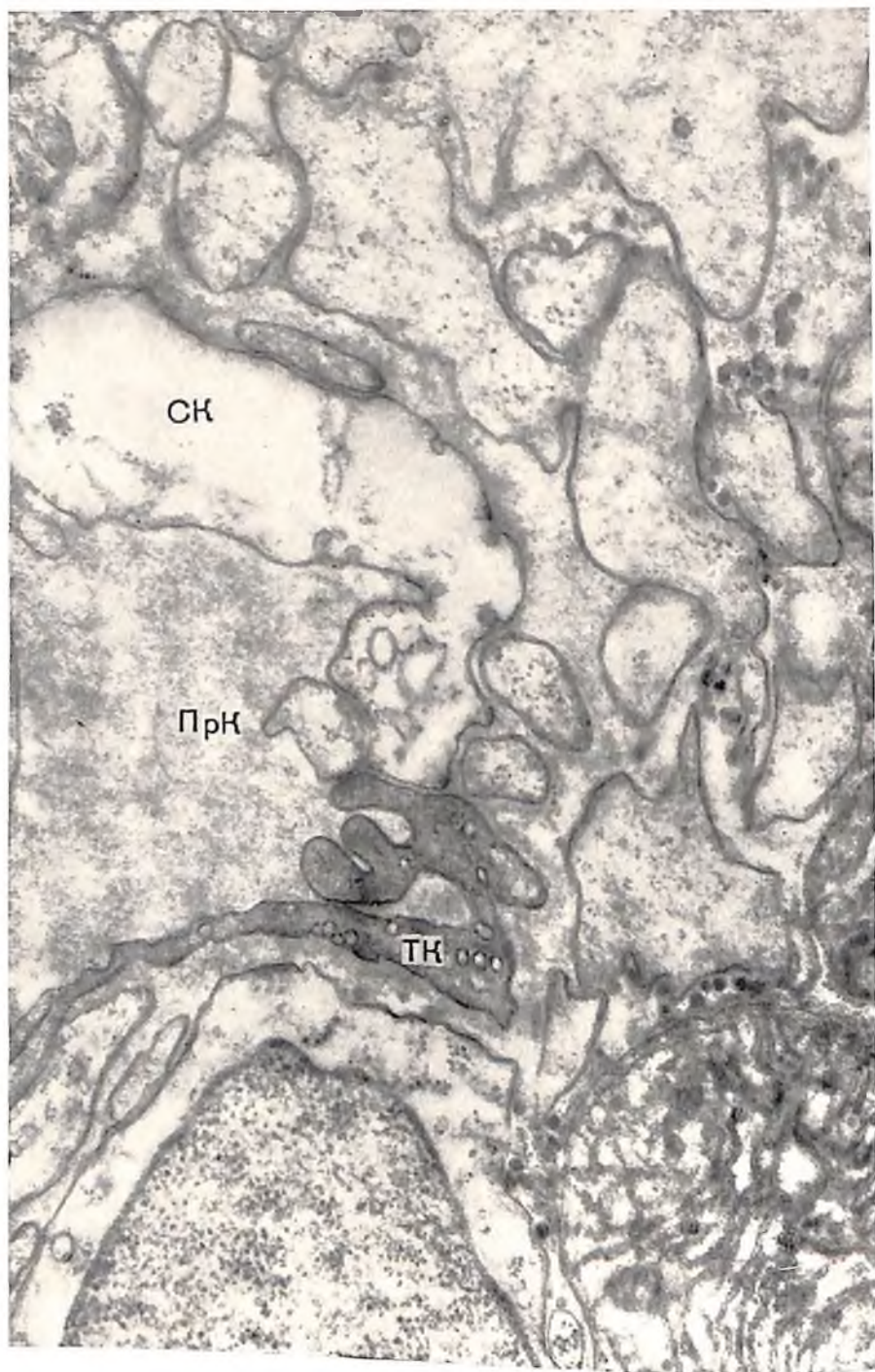


Р и с. 48. Стенка кровеносного капилляра из миокарда крысы сразу после гипоксии. Отек перикапиллярной зоны (ПКЗ), набухание базального слоя (БС), а также эндотелиальной клетки (ЦЭ) (светлая клетка). Микроцилиозные везикулы (МПВ) расположены по свободному и базальному краям клетки ($\times 30\ 000$).

Обнаруживаемый при гипоксической гипоксии отек миокардиальных клеток и эндотелиальных клеток, свидетельствующий в определенной степени о потере калия, также подтверждает одинаковый характер их изменений.

Сужение субэндотелиальной зоны является одним из проявлений изменения кровяного давления в кровеносных капиллярах сердца в начальной стадии развития гипоксической гипоксии. После прекращения воздействия происходит восстановление нормальной структуры всех компонентов стенки кровеносных капилляров, несколько опережающее восстановление ультраструктуры миокардиальных клеток.

Гистологические исследования легочной ткани при гипоксической гипоксии показали, что сразу после прекращения эксперимента отмечается



Р и с. 49. Стенка кровеносного капилляра из миокарда крысы сразу после гипоксии. Просвет капилляра ограничен эндотелиальной клеткой с гиперосмированным матриксом (темная клетка — ТК) и эндотелиальной клеткой с просветленным матриксом (светлая клетка — СК) ($\times 30\ 000$).

резкое полнокровие капилляров легких. Одновременно определяется небольшой спазм мелких ветвей легочной артерии на уровне внутридольковых бронхов, просвет их в среднем равняется 16,6 μ . Отмечается также спазм внутрилегочных венул, просвет которых на препаратах составляет около 9,5 μ .

Электронномикроскопически сразу после эксперимента и помещения животных в обычные условия в легких обнаруживаются значительные изменения. Прежде всего обращает на себя внимание значительное скопление липидных гранул в клетках альвеолярного эпителия и в просвете альвеол. Размер липидных гранул составляет от 0,2 до 1 μ . Электроннооптическая плотность липидных гранул неодинакова. В одних местах они имеют гомогенно-сероватый вид, т. е. слабую электроннооптическую плотность, в других — в центре имеется просветленный участок неопределенной формы. В некоторых липидных гранулах этот просветленный участок занимает почти всю липидную гранулу. Иногда встречаются липидные гранулы с маленьким просветленным пятном. Вокруг каждой гранулы всегда выявляется элементарная мембрана; в матрике цитоплазмы в местах расположения гранул наблюдаются просветленные участки, вокруг которых встречаются митохондрии, мелкие везикулы, свободные рибосомы и полисомы. Липидные гранулы располагаются по всей толще цитоплазмы, причем липидные гранулы с просветленными участками обнаруживаются в большом количестве в полости альвеол. Как правило, в зонах расположения липидных гранул цитоплазма эндотелиальных клеток кровеносных капилляров, примыкающих к альвеолярной стенке, всегда резко истончена, зачастую ее толщина составляет не более 100 Å , и лишь местами в области появления везикул она расширяется до 600—800 Å . Для просмотра выбирались такие капилляры, которые содержали в своем просвете эритроциты. Таких капилляров было немало, что свидетельствует об определенном полнокровии капиллярной сети легких. Неклеточный компонент базального слоя кровеносных капилляров разрушен. В нем четко виден фибриллярный компонент. Базальный слой капилляра и альвеолярных клеток в местах истончения стенок обоих компонентов аэрогематического барьера сливается. Однако субэндотелиальная зона всегда сохраняется в отличие от субэпителиальной зоны, которая часто не определяется.

Другим важным изменением в препаратах легких сразу (в пределах 10 минут) после прекращения эксперимента являются крупные полости с электроннооптически прозрачным содержимым в цитоплазме альвеолярных клеток, диаметр которых в среднем составляет 0,2—0,8 μ . Следует отметить, что эти полости ограничены одной элементарной мембраной. Интересно и то, что такие же полости приблизительно с таким же диаметром возникают и в субэпителиальном пространстве, отделяя эпителиальные клетки от базального слоя. Такие полости в субэпителиальном пространстве встречались через каждые 0,5—1 μ .

В стенке кровеносных капилляров в участках, смежных с этими полостями, субэндотелиальная зона расширена приблизительно в 1,6—2 раза по сравнению с нормой. Часто встречали аэрогематический барьер, состоящий только из стенки кровеносного капилляра и из стенки альвеолы без соединительнотканной прослойки. Иногда видны липидные гранулы в альвеолярном эпителии и вакуоли как в эпителии, так и в субэпителиальном слое. Следует отметить, что при гипотаксии в субэпителиальном слое весьма четко видна слоистость неклеточного компонента базального слоя. В цитоплазме эндотелиальных клеток выявляется большое количество полисом и свободных рибосом, матрике цитоплазмы несколько уплотнен, в нем содержатся микронноцитозные везикулы как по свободному краю цитоплазмы, так и по базальному краю. Митохондрии также имеют несколько уплотненные кристы. Сильно набухшие ядра набухшие митохондрии имеют разветвленные кристы. Сильно набухшие ядра

эндотелиальных клеток вдаются в просвет вместе с узким ободком цитоплазмы. Хроматин в ядре располагается равномерно по всей нуклеоплазме и только по краю внутренней мембраны ядра откладывается несколько уплотненным ободком.

Спустя 1—3 суток после эксперимента описанные выше изменения встречаются лишь в единичных капиллярах и отдельных альвеолярных клетках. Через 7 суток после эксперимента и содержания животных в условиях вивария не удалось обнаружить каких-либо изменений ни в альвеолярных, ни в эндотелиальных клетках. Неклеточный компонент базального слоя и единичные перициты в этом случае также не имеют каких-либо субмикроскопических изменений.

2. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ СЕРДЦА КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Через 30 минут после пережатия коронарного сосуда гистологически каких-либо изменений в стенке кровеносных капилляров сердца найти не удается, хотя макроскопически через 10—15 минут после пережатия сокращается резкое полнокровие в этой же зоне сердца. После снятия пережатия коронарного сосуда микроскопически проявляющиеся нарушения быстро исчезают.

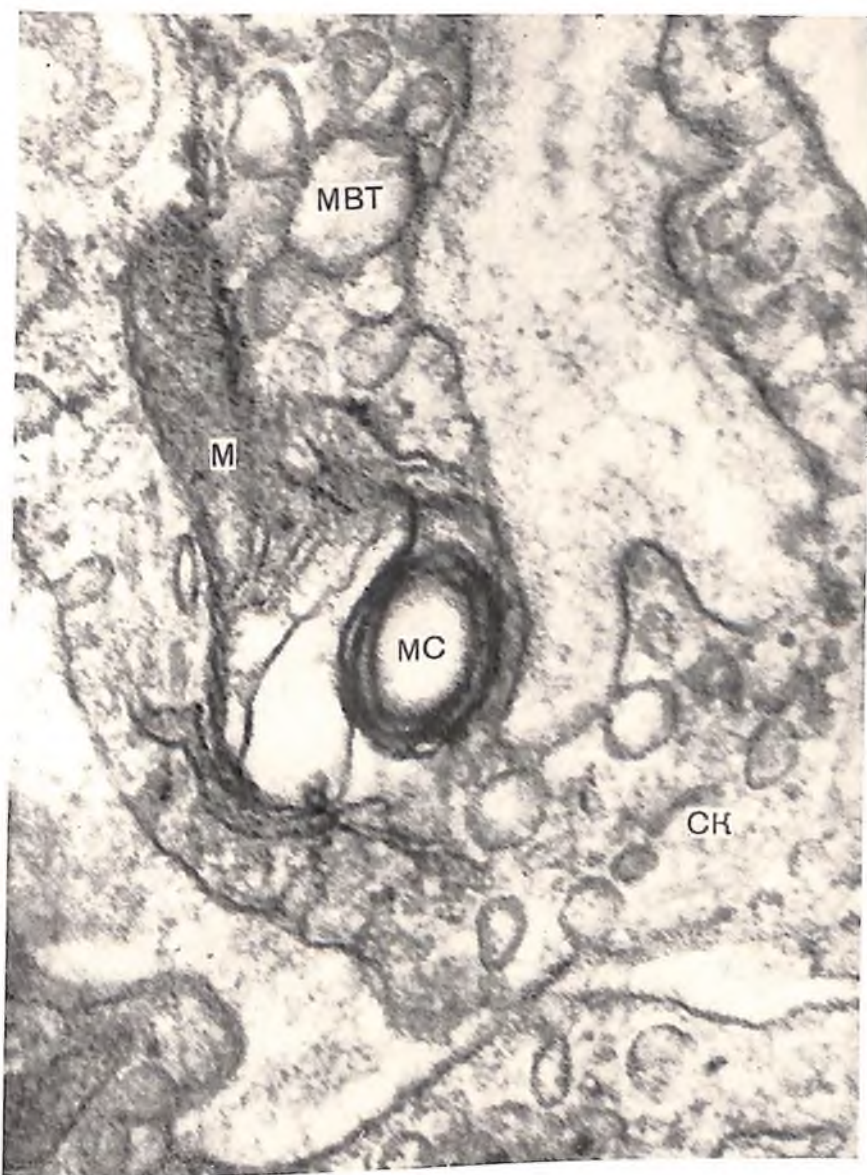
При электронномикроскопическом исследовании обнаруживается, что кратковременное локальное нарушение кровообращения коронарного сосуда вызывает ряд изменений как в ультраструктуре самой сердечной мышцы, так и в стенке ее кровеносных капилляров. Через 30 минут после пережатия в сердечной мышце отмечается внутриклеточный отек, который вызывает разъединение миофибрилл.

Гранулы гликогена не обнаруживаются, значительно снижается количество РНК. Вокруг ядра наблюдается резко просветленный матрикс рибосом. Митохондрии имеют дисконкомплексированные кристы и расширенные интракристиные промежутки. В некоторых местах обнаруживаются митохондрии с миелоноподобными структурами. Кроме того, имеются крупные митохондрии, растянутые до размера 2—3 саркомеров. Эндоплазматический ретикулум всюду резко расширен. Диски I, а также зоны II в А-дисках также расширены.

В кровеносных капиллярах матрикс цитоплазмы одних эндотелиальных клеток просветлен (светлые клетки) (рис. 50), матрикс других — уплотнен (темные клетки).

Субэндотелиальная зона, прилегающая к светлым эндотелиальным клеткам, локально расширена (в 2—3 раза больше нормы), а субэндотелиальная зона, смежная с темными клетками, настолько сужена, что не поддается измерению. В светлых клетках наблюдается слияние мелких микроиноцитозных везикул (диаметр 300—600 Å) с более крупными микроиноцитозными везикулами (диаметр 1000—1200 Å) (см. рис. 50). Количество крупных микроиноцитозных везикул в темных эндотелиальных клетках настолько значительно по сравнению с мелкими, что не возникает необходимости количественного сравнения с нормой. В светлых клетках наблюдается множество микроиноцитозных везикул, расположенных по свободному краю цитоплазмы и открывающихся своими устьями в просвет капилляра. Они содержат в своей полости гомогенное, электроннооптически слабо плотное вещество, по своей плотности идентичное плазме в просвете капилляра.

Митохондрии светлых и темных клеток подвергаются значительным изменениям. Полиморфность изменений митохондрий в эндотелиальных клетках соответствует изменениям митохондрий, найденным в миокардиальных клетках. В некоторых митохондриях на одном из полюсов обнаружи-



Р и с. 50. Миелиноподобные структуры (MC) в митохондриях (M) светлых эндотелиальных клеток кровеносного капилляра при ишемии (СК). Мультивезикулярные тела (MBT) ($\times 80\ 750$).

ваются миелиноподобные структуры, вокруг которых матрике просветлен, на противоположном полюсе матрике митохондрий гранулирован, осмиофилен и не содержит крист, наружная и внутренняя мембраны в этой части митохондрий образуют четкообразные профили (см. рис. 50). В цитоплазме темных эндотелиальных клеток обнаруживаются единичные свободные гранулы РНП, а также расширенный эндоплазматический ретикулум.

Базальный слой вплотную прижат к плазмалемме светлых эндотелиальных клеток. Неклеточный компонент базального слоя сильно разрушен, так что его фибриллярный компонент виден очень четко. Перикапиллярное пространство резко просветлено, в нем обнаруживаются участки субстанции, слабая электронооптическая плотность которой идентична плотности плазмы в просвете капилляра; контуры этих участков нечетки (см. рис. 50). Цитоплазма перцитов также имеет просветленный матрике. Митохондрии

перичитов набухшие, однако в них не наблюдается таких полиморфных изменений, как в митохондриях миокардиальных и эндотелиальных клеток.

Данные, полученные в эксперименте с локальным нарушением кровообращения в миокарде, совпадают с данными других исследователей (Ю. С. Чечулин, 1969; N. Sulkin, D. Sulkin, 1965; Д. С. Саркисов, Б. В. Втюрин, 1967), которые вызывали различные повреждения в миокарде. Однако условия описанного эксперимента отличаются тем, что вызывалась кратковременная ишемия коронарных сосудов с целью наблюдения возможных восстановительных процессов после 30-минутного спазма коронарных сосудов. Оказалось, что при этом как в миокардиальных, так и в эндотелиальных клетках обнаруживаются изменения, равнозначные соответствующим изменениям при гипоксической гипоксии. Уже спустя 30 минут после прекращения эксперимента изменения в миокарде и стенке капилляров хотя и сохраняются, но встречаются значительно реже. В митохондриях миокардиальных и эндотелиальных клеток имеется нормальная структура. Наличие в миокарде крупных митохондрий, растянутых до размера 2—3 саркомеров, свидетельствует о компенсаторной гипертрофии; иногда наступает деление этих митохондрий на нормальные по величине, причем деление происходит по кристам. В эндотелиальных клетках после прекращения эксперимента наблюдаются гиперемизированные формы митохондрий, что также является свидетельством их регенерации. В эндотелиальных клетках через 30 минут после перекрывания сосудов в одной и той же митохондрии иногда на одном полюсе имеется мизлиноподобная структура, являющаяся признаком разрушения митохондрии, а на противоположном полюсе — гиперемизированный гранулированный матрикс, являющийся признаком начинающегося отпочковывания новой митохондрии¹. Вследствие нарушения проницаемости капиллярной стенки, о чем свидетельствует разрыхленный неклеточный компонент базального слоя, и просветления в перикапиллярной зоне повышается гидрофильность и всей мышечной ткани. Микроцистичные везикулы эндотелиальных клеток сливаются своими мембранами, как при гипоксических условиях. О гипоксии сердечной мышцы и эндотелиальных клетках. Характерным признаком является и резкое просветление цитоплазмы одних эндотелиальных клеток и ее уплотнение в других клетках.

Возможно, что отек эндотелиальной клетки (светлые клетки) в значительной степени связан с потерей калия. В других эндотелиальных клетках, наоборот, имеется уплотнение матрикса цитоплазмы (темные клетки). Очевидно, что в результате нарушения матрикса цитоплазмы (темные клетки) нарушена гидрофильность клетки. Подобного рода явления, по нашим данным, всегда обнаруживаются при гипоксии тканей как у человека, так и дают однотипную реакцию на гипоксию независимо от того, каким путем она вызвана, будь то циркуляторная (ишемическая) или дыхательная (гипоксическая) гипоксия. Эксперименты подтверждают содружественную реакцию оргanelл паренхиматозных клеток и оргanelл эндотелиальных клеток на повреждающий фактор.

Кроме того, полученные данные позволяют говорить о том, что если повреждающий фактор действует кратковременно, то одновременно с разрушением ультраструктуры в эндотелиальной клетке происходит восстановление поврежденных оргanelл, в том числе митохондрий. Это, по которой подтверждает в определенной степени теорию внутриклеточной регенерации. При этом, возможно, имеет место утилизация определенных

¹ Подробнее о новообразовании митохондрий см. главу III, 4.

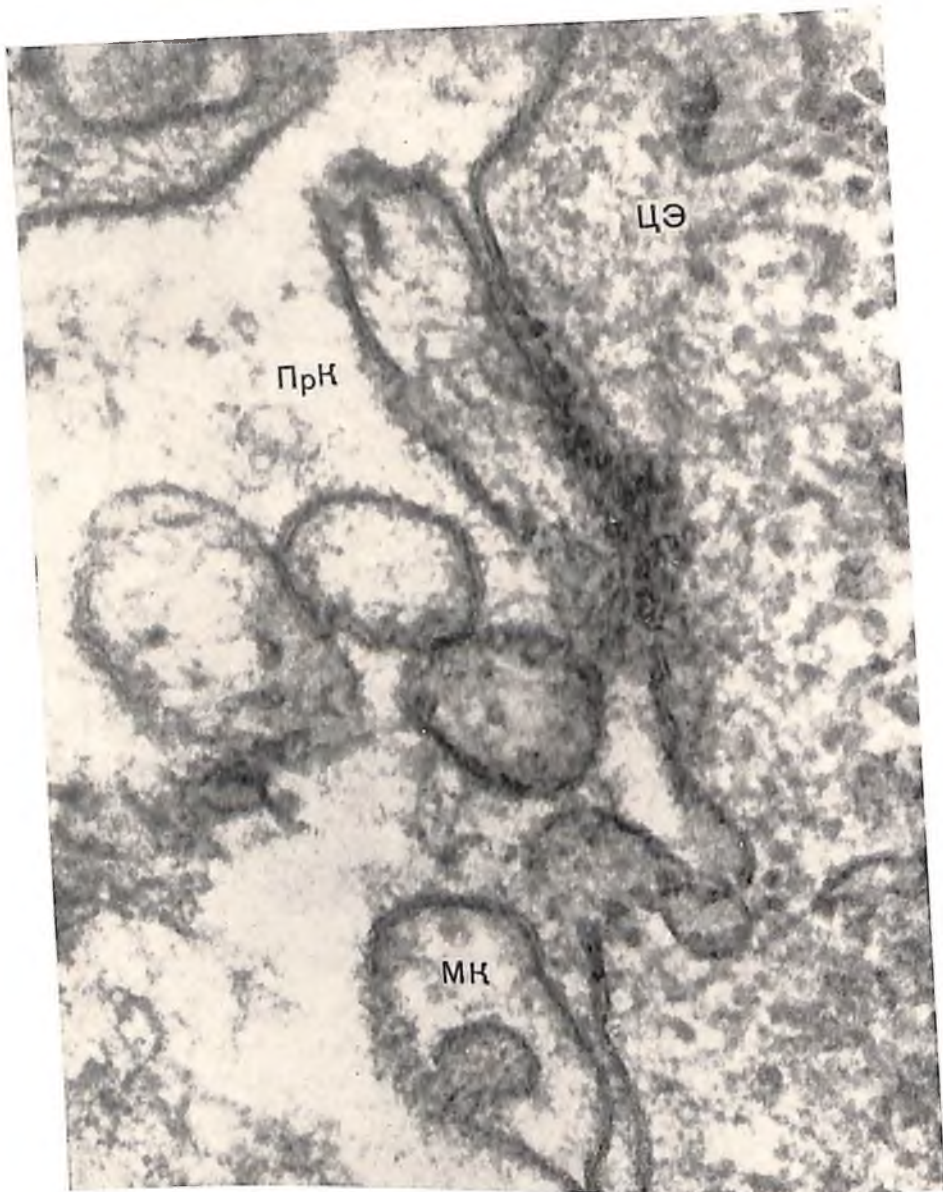
частей разрушенных органелл. На каком этапе эти процессы могут возникать? Эксперименты показывают, что, по всей вероятности, они могут возникать в момент прекращения вредного воздействия. Интересно было бы установить возможность стимуляции и усиления внутриклеточной регенерации с помощью химиопрепаратов.

3. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ИШЕМИИ ОРГАНОВ

Изменение стенки кровеносных капилляров в условиях обтурации аорты и последующей обтурации нижней полой вены (серия А)

Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров на 19-й минуте ишемии набухают; морфологическим проявлением этого является просветление матрикса цитоплазмы. По люминальному и базальному краям цитоплазмы появляется много микроинноцитозных везикул. В центральной части, а также в краевых зонах цитоплазмы местами обнаруживаются слияние везикул в мультивезикулярные тела. По люминальному краю эндотелиальные клетки имеют неровные контуры; эти неровности созданы инвагинациями, а также цитоплазматическими отростками различной величины (до 1,5—2 μ) (рис. 51). Тут же прослеживаются различные стадии истончения ножки цитоплазматических отростков вплоть до отрыва кусочков цитоплазмы в просвет капилляра (рис. 51, 52, 53). Это явление мы назвали *микроразрывом*. В отторгающихся частях цитоплазмы, матрикс которой имеет такую же плотность, как и матрикс цитоплазмы самой эндотелиальной клетки, наблюдаются свободные рибосомы и полисомы, а также везикулы (рис. 52). В цитоплазме эндотелиальных клеток в период ишемии обнаруживается значительное количество овальных осмиофильных телец, отделенных одной элементарной мембраной от матрикса цитоплазмы. Располагаются эти тельца или одиночно, или группами; размеры их приблизительно соответствуют размерам юных митохондрий. Зачастую рядом с ними встречаются и зрелые митохондрии. На продольных срезах этих телец видна система трубочек. Ядро эндотелиальных клеток имеет сильно просветленную нуклеоплазму, крупнозернистый хроматин собирается в глыбки, расположенные эксцентрично у внутренней ядерной мембраны. Кроме того, отдельные зерна хроматина диффузно распределены по всей нуклеоплазме. Уплотненное ядрышко гранулировано. Неклеточный компонент базального слоя локально расширен и разрыхлен, местами истончен и прерывист.

Сразу после прекращения ишемии не удается отметить каких-либо изменений в ультраструктуре стенки кровеносных капилляров, отличающихся от изменений, описанных в период ишемии. Через 20 минут после прекращения ишемии во многих эндотелиальных клетках еще обнаруживаются такие же изменения, которые описаны в период ишемии. Однако в единичных эндотелиальных клетках уже имеется увеличение электронно-оптической плотности матрикса цитоплазмы, нормализация размеров митохондрий, диффузное расположение хроматина в ядре, уплотнение не клеточного компонента базального слоя. Иными словами, наступает нормализация ультраструктуры эндотелиальных клеток. Следует отметить, что такие клетки встречаются весьма редко. Уже через 4 суток большинство эндотелиальных клеток и их органеллы, а также не клеточный компонент ультраструктуры в капиллярах интактных животных. Однако на этом сроке еще встречаются единичные эндотелиальные клетки, ядра которых имеют эксцентрично расположенный хроматин, а также зигзагообразные контуры. В цитоплазме эндотелиальных клеток кровеносных капилляров на

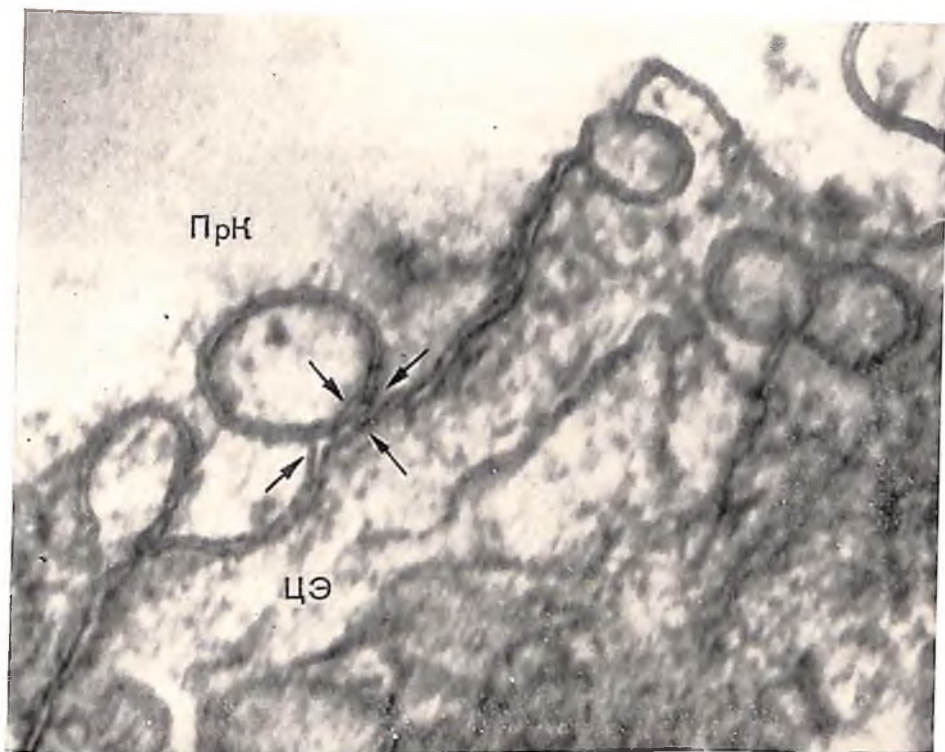


Р и с. 5 I. Различные стадии микроклазматоза (МК) эндотелиальной клетки (ЦЭ) кровеносного капилляра из брыжечного лимфатического узла собаки к концу ишемии ($\times 178\ 000$).

этом сроке иногда обнаруживаются свободно расположенные осmioфильные тельца. В эндотелиальных клетках из лимфатических узлов через 4 суток после ишемии выявляются свободные рибосомы и полисомы.

Через 8 суток после прекращения ишемии каких-либо изменений в ультраструктуре кровеносных капилляров сердца определить не удастся. Однако в эндотелии кровеносных капилляров лимфатических узлов и поджелудочной железы имеется большое количество полисом и рибосом.

Возникает вопрос: какие субмикроскопические изменения стенки кровеносных капилляров могут быть обратимы и какие условия для этого недопущения разрушения последнего вопроса, то одним из условий прекровенаполнения сосудов. Что касается ответа на первый вопрос, то, как показали эксперименты, при 20-минутной ишемии и сохранении полнокровия в капиллярной системе эндотелиальные клетки претерпевают



Р и с. 5 2. Кровеносный капилляр из брыжеечного лимфатического узла (деталь). Демонстрируется послойное отделение (указано стрелкой) элементарной мембраны кусочка цитоплазмы, отрывающегося от эндотелиальной клетки (ЦЭ) при микроклазматозе ($\times 250\ 000$).

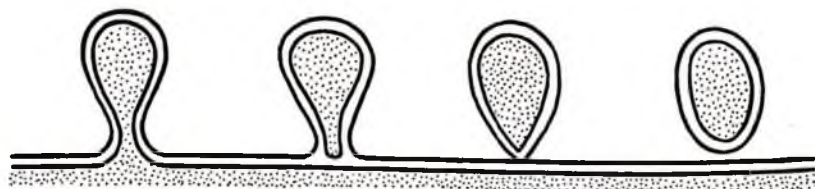
определенные изменения; к ним относится набухание цитоплазмы и ядра, что свидетельствует о нарушении водного обмена. Однако эти изменения качественно отличаются от посмертных изменений при кровоупускании. При ишемии не наблюдается разрыва цитоплазмы эндотелиальных клеток, хотя имеется образование мультивезикулярных тел. При ишемии не наблюдается и проникновения фибрина в перикапиллярное пространство транс-эндотелиально или между эндотелиальными клетками, хотя плазма крови активно проникает в перикапиллярное пространство с помощью микропиноцитозных везикул и по межэндотелиальным щелям.

Одним из проявлений гипоксии при ишемии является появление осмиофильных телец, которые мы рассматриваем как юные митохондрии. При ишемии эти осмиофильные тельца встречаются одинаково часто в эндотелии артериального и венозного отделов кровеносных капилляров, причем в большем количестве, чем в норме. Это свидетельствует о прямой зависимости между кислородным голоданием и повышением количества осмиофильных телец в эндотелии. Если считать осмиофильные тельца юными формами митохондрий, то становится понятным повышение их количества в момент снижения парциального давления кислорода и после прекращения ишемии. По всей вероятности, недостаток кислорода компенсируется увеличением числа митохондрий в эндотелиальной клетке.

Весьма интересным является и факт возникновения микроклазматоза в момент ишемии, чего не наблюдается у эндотелиальной клетки в момент клинической смерти вследствие кровоупускания. Не менее интересным является факт появления большого количества свободных рибосом и полисом в цитоплазме эндотелиальных клеток кровеносных капилляров во всех исследованных органах в течение ишемии. В дальнейшем (на 4-е

сутки после опыта) эта реакция эндотелиальных клеток в других органах снижается, но остается активно выраженной в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров некоторых иммунокомпетентных органов (лимфатические узлы).

Электронномикроскопические исследования демонстрируют различные субмикроскопические изменения, возникших в момент клинической смерти при кровопускании¹ и во время ишемии кровеносных капилляров. Субмикроскопические изменения в первом случае, как правило, необратимы, во втором случае — обратимы, причем длительность времени, в пределах которого возникают изменения, в обоих случаях резко отличается. При кровопускании необратимые изменения возникают в пределах 42 секунд. При ишемии, длившейся 20 минут, в стенках кровеносных капилляров возникают изменения, которые имеют обратимый характер. Эти данные следует учесть в условиях клиники, когда при тех или иных оперативных



Р и с. 53. Схема мембранной динамики при микроклазматозе.

вмешательствах имеется длительный стаз крови в сосудах. Стенка кровеносных капилляров хотя и претерпевает определенные изменения во время ишемии, однако ее нормальная структура может быть восстановлена после включения нормального кровообращения.

Остаются нерешенными два вопроса: во-первых, как идет регенерация кровеносных капилляров после реанимации; во-вторых, зависит ли при ишемии скорость восстановления ультраструктуры эндотелиальных клеток от калибра сосуда и парциального давления кислорода? Ответ на эти вопросы предполагается дать в дальнейших исследованиях.

Изменения стенки кровеносных капилляров в условиях обтурации нижней полой вены и последующей обтурации аорты (плетора бассейна нижней полой вены, серия Б)

Через 20 минут после обтурации нижней полой вены и последующей обтурации аорты просвет кровеносных капилляров во всех органах, расположенных в зоне плеторы, резко расширен, в нем содержится много форменных элементов крови. Субэндотелиальная зона резко сужена, а места уплотнен. Матрице цитоплазмы некоторых эндотелиальных клеток гиперосмирован, количество микроиноцитозных везикул по краям эндотелиальных клеток снижено. В цитоплазме эндотелиальных клеток чаще, чем в норме, встречаются гиперосмированные тельца, которые мы считаем юными формами митохондрий, причем обнаруживаются различные стадии их развития.

На 4-е сутки после окончания опыта все перечисленные изменения видны не столь четко. Большинство эндотелиальных клеток имеет нормальную ультраструктуру. Субэндотелиальная зона приобретает обычную ширину. В неклеточном компоненте базального слоя не обнаруживается каких-либо изменений. В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров из лимфатических узлов в большом количестве отмечаются рибосомы, рас-

¹ См. главу II, раздел 13.

положенные свободно в матриксе цитоплазмы, и полисомы. По нашему мнению, это является признаком усиления белкового обмена клетки.

На 8-е сутки после окончания опыта не удается найти измененной стенки кровеносных капилляров ни в одном из изученных органов.

Изменения стенки кровеносных капилляров в условиях одновременной обтурации нижней полой вены и аорты (серия В)

В условиях одновременной обтурации нижней полой вены и аорты через 20 минут, через 4 и 8 суток после окончания эксперимента в стенке кровеносных капилляров всех исследованных органов наблюдаются такие же изменения, как и при обтурации аорты и последующей обтурации нижней полой вены. Иными словами, электронномикроскопические изменения стенки кровеносных капилляров при ишемии и стазе однотипны. Поэтому во избежание повторения описания изменений в настоящей серии опытов мы опускаем.

Таким образом, анализ данных всех трех вариантов опытов с ишемией, стазом и плевоторией показывает, что наиболее резкие ультраструктурные изменения обнаруживаются после 20-минутной обтурации в условиях стаза. Наименее выраженные изменения стенки кровеносных капилляров наблюдаются при плевоте. Необходимо отметить, что разности величины насыщения венозной крови кислородом в серии А и В близки и соответственно равны 21,5 и 17,7%, а в серии Б, т. е. при плевоте, эта разность составляет всего 13,8%.

Электронномикроскопические исследования показали, что в условиях плевотории изменения наименее четко выражены, несколько больше страдают кровеносные капилляры при одновременной обтурации аорты и нижней полой вены и, наконец, наиболее сильные изменения в капиллярах возникают в опытах при обтурации сначала аорты, а затем нижней полой вены.

Эти данные, несомненно, рано использовать в клинической практике, но их все же следует учитывать при выборе последовательности пережатия магистральных сосудов при операциях на сердце в условиях гипотермии.

4. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ В АТМОСФЕРЕ ЧИСТОГО КИСЛОРОДА ПРИ ПОНИЖЕННОМ БАРОМЕТРИЧЕСКОМ ДАВЛЕНИИ

При использовании чистого кислорода в авиации, при погружении под воду и в космических полетах, а также в терапии некоторых заболеваний наблюдается парадоксальное явление: кислород, необходимый для поддержания жизни, при длительном вдыхании оказывается токсичным, если парциальное давление его выше нормального. Было установлено, что при парциальном давлении кислорода около 2 атм. прежде всего реагирует дыхательная система, при более высоких парциальных давлениях реагирует уже центральная нервная система (Lambertsen, 1965; Kistler, Caldwell, Weibel, 1967). В работах, посвященных изучению отравления кислородом при нормальном давлении, т. е. в пределах 765 мм рт. ст., хорошо описаны физиологические и морфологические изменения кровеносных капилляров ваны данные об исследовании ультраструктуры кровеносных капилляров при отравлении кислородом при нормальном атмосферном давлении (Kistler, Caldwell, Weibel, 1967). Об изменениях ультраструктуры стенки кровеносных капилляров в условиях дыхания чистым кислородом при пониженном атмосферном давлении очень мало данных.

Нами была поставлена цель осветить динамику развития восстановительных процессов в аэрогематическом барьере, который при кислородном отравлении страдает в первую очередь, а также исследовать кровеносные капилляры и окружающие ткани сердца в этих условиях.

Как известно, при 6-часовом дыхании кислородом при нормальном атмосферном давлении повреждения в альвеолярном пространстве и стенке кровеносных капилляров сочетаются с повреждениями в легочной ткани, что выражается в накоплении отечной жидкости и клеток в интерстициальном пространстве и в утолщении аэрогематического барьера (Cedergren, Gyllenstein, Wersäll, 1959). Кровеносные капилляры легких в течение 6-часового пребывания в атмосфере кислорода при нормальном атмосферном давлении не подвергаются каким-либо изменениям. Первые изменения в кровеносных капиллярах легких улавливаются лишь через 48 часов пребывания в атмосфере кислорода. По данным Kistler (1968), эти изменения заключаются в расширении интерстициального пространства от 0,55 до 1,2 μ ; на 3-и сутки оно достигает 1,7 μ , что превышает норму втрое. Стенка кровеносных капилляров в этих экспериментах остается нормальной даже в чрезвычайно отечных областях аэрогематического барьера.

В наших экспериментах было установлено, что при понижении барометрического давления до 170 мм рт. ст. наблюдался сдвиг всех деструктивных изменений на более ранние сроки.

В легких животных сразу после прекращения эксперимента при светооптическом исследовании обнаруживается расширение аэрогематического барьера. В интерстиции выявляются нейтрофильные лейкоциты и макрофаги. Электронномикроскопическое исследование показывает, что аэрогематический барьер расширен местами до 0,6—0,8 μ , а в местах, где базальные слои капилляра и эпителиальных клеток сливаются, аэрогематический барьер не расширен. Эпителиальные клетки не подвергаются большим изменениям. Однако матрикс цитоплазмы некоторых из них просветлен, а у других гиперосмирован. В просветленных эпителиальных клетках отмечаются набухшие округленные митохондрии и расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума, перинуклеарная зона, иногда цистерны комплекса Гольджи также расширены. Полость многих альвеол забита экссудатом, слизью, а также обломками клеток. Через 2 суток, кроме описанных изменений, в эпителии альвеол обнаруживаются еще и разрушенные эпителиальные клетки. Через 7 суток у животных уже не удается найти каких-либо изменений в эпителиальных клетках.

Изменения капилляров сердечной мышцы левого желудочка были однотипны сразу после прекращения опыта, а также через 3—6 часов, поэтому во избежание повторения мы объединяем их описание. Было установлено, что в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров обнаруживаются два типа изменений. Цитоплазма одних клеток резко просветлена и разрыхлена. В ней остаются единичные микропиноцитозные везикулы. Митохондрии и ядра эндотелиальных клеток набухшие. Перинуклеарное пространство, а также цистерны комплекса Гольджи расширены. Другие эндотелиальные клетки тех же капилляров подвергаются иным изменениям. Матрикс их цитоплазмы электроннооптически резко уплотнен. Митохондрии, везикулы комплекса Гольджи, а также гранулярный эндоплазматический ретикулум едва различимы. В цитоплазме таких эндотелиальных клеток на 2-е сутки после окончания эксперимента появляется большое количество полисом и свободных рибосом. Митохондрии и другие органеллы этих клеток на 2-е сутки не изменены. Лишь на 7-е сутки светлые и темные эндотелиальные клетки не обнаруживаются. Неклеточный компонент базального слоя кровеносных капилляров слегка разрыхлен и контурируется нечетко. Субэндотелиальная зона через 6 часов после прекращения опыта местами расширена вдвое. В тех местах, где базальный слой имеет нечеткие контуры. На 7-е сутки нечеткий компонент базального слоя виден весьма четко. В нем хорошо контурируется фибриллярный компонент.

В сердечной мышце при светооптическом исследовании обнаруживаются различной степени изменения, которые захватывают все слои

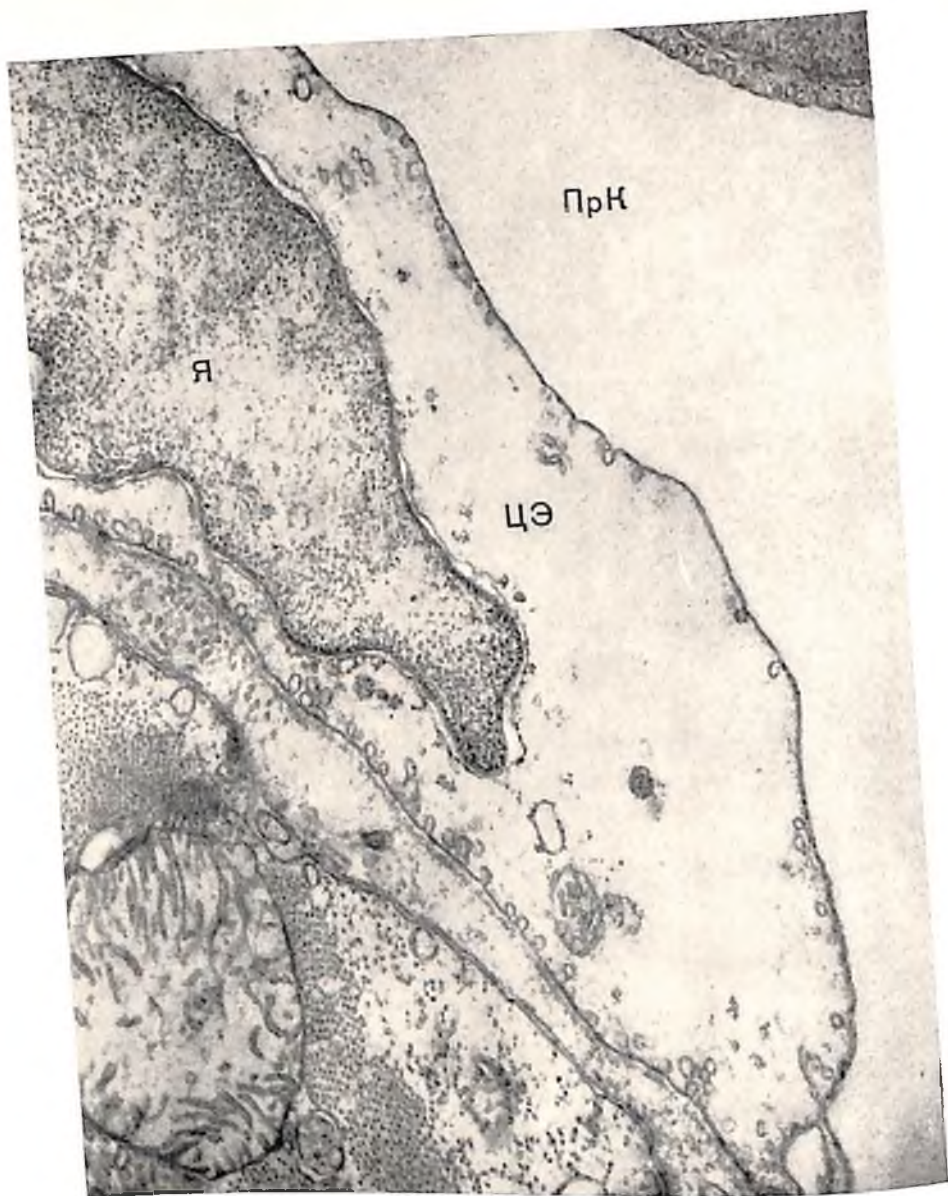
миокарда. Сразу после окончания эксперимента, т. е. в пределах 10 минут после изъятия животных из камеры, на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, отмечается застойное полнокровие в венулах и частично в отдельных капиллярах. Большинство капилляров расширено и заполнено эритроцитами. В миокардиальных клетках обнаруживаются гомогенные участки, не поддающиеся окраске эозином, причем зоны таких поражений миокарда наблюдаются во всех его слоях. В разных клетках можно наблюдать различную степень изменений: в одних клетках участки с измененными тинкториальными свойствами миокардиальных клеток занимают большую часть клетки, в других — лишь незначительную часть. Ядра таких клеток просветлены и имеют ровные контуры. Хроматин располагается глыбками по периферии. Ядрышко имеет четкие границы. При окраске по Селье эти же участки окрашиваются фуксином в ярко-оранжевый цвет, что свидетельствует о деструктивных изменениях в клетке.

Через 3 и 6 часов после окончания опыта отмечаются те же изменения, что и в предыдущие сроки, однако большинство мышечных клеток с гомогенизированными участками локализуется в основном в наружном мышечном слое. Через 6 часов вокруг венул всюду обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты. Одновременно встречаются венулы, в просвете которых нейтрофильные лейкоциты располагаются пристеночно (краевое стояние).

При электронномикроскопическом исследовании препаратов, приготовленных сразу после изъятия животных из барокамеры, а также через 3 и 6 часов, обращает на себя внимание характер изменений митохондриальной системы миокардиальных клеток. Матрике митохондрий гиперосмирован, кристы большинства таких митохондрий довольно плотно укомплектованы, почти как в норме. Часть митохондрий на фоне электроннооптически плотного матрикса имеет дезориентированные укороченные и даже шероховатые кристы. В клетках поверхностного слоя миокарда встречаются даже митохондрии с гомогенной массой внутри их, однако наружная мембрана митохондрий всегда остается неразрушенной. Эндоплазматический ретикулум в таких клетках расширен. Содержание гликогена резко уменьшено, встречаются лишь его единичные гранулы, расположенные в различных участках саркоплазмы. Миофиламенты в отдельных клетках сильно разобщены, а местами расплавлены. На одних и тех же сроках в стенке кровеносных капилляров обнаруживаются следующие изменения: часть эндотелиальных клеток обладает гиперосмированным электроннооптически плотным матриксом, как это имеет место в кровеносных капиллярах легких, другая часть эндотелиальных клеток имеет резко просветленный матрикс. Митохондрии эндотелиальных клеток, а также другие органеллы претерпевают такие же изменения, что и в миокардиальных клетках.

Через 2 суток после эксперимента миокардиальные клетки с разрушенными миофибриллами располагаются преимущественно в наружном мышечном слое миокарда. Здесь же обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги. Местами выявляются зоны с микроскопическими кровонизлияниями, образовавшимися вследствие разрушения стенки венул. Электронномикроскопически в этих зонах отмечаются разрушенные миокардиальные клетки. Часто эндотелиальные клетки кровеносных капилляров имеют просветленный матрикс цитоплазмы (рис. 54).

Микропиноцитозные везикулы в них располагаются преимущественно по свободному и базальному краям. В цитоплазме эндотелиальных клеток встречается большое количество свободного и базального матрикса. Гранулярный эндоплазматический ретикулум расположенных рибосом и полисом. Гранулярный эндоплазматический ретикулум наблюдается значительно чаще, чем это бывает в эндотелиальных клетках нормального миокарда. В этих эндотелиальных



Р и с. 54. Ядро (Я) и цитоплазма набухшей эндотелиальной клетки (ЦЭ) кровеносного капилляра из миокарда крысы через 2 суток после 6-часовой экспозиции в условиях чистого кислорода. ПрК — просвет капилляра ($\times 48\ 000$).

клетках не удается обнаружить гипертрофированных юных форм митохондрий, которые обычно бывают при гипоксических состояниях. Комплекс Гольджи в таких клетках также имеет расширенные цистерны. Перинуклеарная зона в большинстве эндотелиальных клеток местами расширена. В этих же препаратах выявлено локальное расширение субэндотелиальной зоны, что является одним из признаков возможной отслойки эндотелиальных клеток. Неклеточный компонент базального слоя в таких капиллярах неравномерно расширен, местами истончен, разрушен. В одном и том же капилляре можно наблюдать различные степени указанных изменений. Эти данные свидетельствуют о полиморфности изменений в капиллярной стенке.

В препаратах, приготовленных из сердечной мышцы на 5-е и 7-е сутки после прекращения эксперимента, светооптическими методами все еще

удается найти единичные измененные миокардиальные клетки в наружных мышечных слоях. В зонах бывших кровоизлияний отмечаются скопления молодых фибробластов и единичные макрофаги.

Электронномикроскопически в саркоплазме миокардиальных клеток обнаруживается скопление большого количества гликогена. Митохондрии большинства клеток приобретают нормальную ультраструктуру с довольно хорошо укомплектованными кристами. Однако еще встречаются митохондрии с гиперемпированным матриксом и деформированными кристами. В миофибриллах и в ядрах миокардиальных клеток каких-либо изменений обнаружить не удается.

Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров на этих сроках имеют нормальную ультраструктуру. Однако в цитоплазме все еще отмечается необычно большое количество полисом и свободных рибосом. Гранулярный эндоплазматический ретикулум обнаруживается чаще, чем в норме.

В других структурных компонентах стенки кровеносных капилляров каких-либо изменений не наблюдалось.

Полученные данные о нарушении ультраструктуры стенки кровеносных капилляров в легких и сердечной мышце в результате пребывания в атмосфере чистого кислорода при пониженном барометрическом давлении свидетельствуют об идентичных механизмах поражения сосудистой стенки в столь различных по своей функции органах.

Как известно, большинство исследователей, изучавших кислородное отравление в условиях нормального барометрического давления, отмечают альвеолярный отек (Stadie, Riggs, Hangaard, 1944; Kistler, Caldwell, Weibel, 1967). Интерстициальный отек в области аэрогематического барьера развивается в то время, когда тонкое строение легких еще кажется неизменным. Этот отек, видимо, развивается в результате непосредственного токсического влияния кислорода на некоторые компоненты интерстициальной ткани, что в свою очередь ведет к набуханию основного вещества и повышению осмотического давления. С другой стороны, отек интерстиция может быть следствием первичного поражения сосудов. При этом можно предполагать два механизма: во-первых, может иметь место генерализованный спазм мелких кровеносных сосудов, как это происходит в сетчатке при воздействии кислородом (Asthon, Ward, Serpele, 1954); во-вторых, вследствие прямого поражения капилляров, что в свою очередь также вызывает нарушение проницаемости ткани. В экспериментах при длительном пребывании животных в чистом кислороде в течение 72 часов (Kistler et al., 1967), а также в наших экспериментах получены доказательства, свидетельствующие о первичном поражении стенки кровеносных капилляров как в легких, так и в сердечной мышце. Так, уже через 6 часов пребывания животных в чистом кислороде эндотелиальные клетки кровеносных капилляров легких претерпевают специфические изменения цитоплазмы: в них изменяются органеллы, иногда набухает или конденсируется цитоплазма. В набухшей цитоплазме эндотелиальных клеток наблюдается и набухание ядер.

В эпителиальных клетках альвеол не наблюдается каких-либо деструктивных изменений. Однако если в сердечных капиллярах появляются изменения, аналогичные изменениям в капиллярах легких, то в миокардиальных клетках в противоположность эпителиальным клеткам легких проявляются резкие изменения. Есть основания считать, что в исследованных органах капиллярная система поражается первично, а паренхиматозные клетки — вторично. Поражение эпителиальных клеток в легких связано, видимо, не с непосредственным действием кислорода на клетку, а с нарушением метаболизма и проницаемости стенки кровеносных капилляров и прежде всего ее эндотелиальных клеток, причем не исключено, что при отравлениях кислородом также поражаются и нервные окончания.

В эндотелиальных клетках, по всей вероятности, происходят нарушения биохимического порядка, а затем обнаруживаются и субмикроскопические изменения. Очень страдает при гипероксии в кровеносных капиллярах активность окислительных ферментов (Ю. Н. Кошаев, 1968). Очевидно, это происходит и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров легких, сердца и других органов, которые реагируют на гипероксию самыми первыми, так как кислород поступает из крови в ткани различных органов прежде всего через эндотелий. Изменения, обнаруженные в сердце и других органах, связаны уже с гипоксией; последняя наступает после отравления кислородом, который поступает в ткани сначала в чрезмерно большом количестве, а затем перестает поступать вследствие нарушения способности эндотелиальных клеток к его транспортировке. Вот почему в пораженных органах встречаются отчетливые эндотелиальные клетки (светлые), а также эндотелиальные клетки с гиперосмированным матриксом (темные эндотелиальные клетки), находящиеся в состоянии функционального напряжения. Нарушение проницаемости эндотелиальных клеток, а также их способности к нормальному обеспечению клеток и тканей кислородом вызывает гипоксию. Однако характер изменений митохондриального аппарата миокардиальных клеток при гипоксии отличается от характера нарушения при гипероксии. Так, если при гипоксической гипоксии ультраструктурные изменения эндотелиальных клеток и базального слоя аналогичны изменениям в условиях гипероксии и декомпрессии, то нарушения в миокардиальных клетках определенным образом отличаются от них. При гипоксической гипоксии в миокардиальных клетках матрикс митохондрий просветлен, при гипероксии же, наоборот, гиперосмирован, уплотнен. Если при гипоксии имеется дисконформация крист, их распрямление, укорочение и, кроме того, теряется обычная укомплектованность митохондрий кристами, то при гипероксии в миокардиальных клетках часто обнаруживаются митохондрии с гиперосмированным матриксом и хорошо укомплектованными кристами. Часто встречаются распрямленные и гомогенизированные кристами. Часто встречаются кристы с шероховатыми мембранами. Исчезают лизосомы, разрушаются и разрушаются миофибриллы, теряется гликоген в саркоплазме миокардиальных клеток в течение первых 3 часов после эксперимента. В ближайшие сутки содержание гликогена в саркоплазме восстанавливается. Все перечисленные изменения свидетельствуют о различных механизмах поражения тканей при гипоксии и гипероксии. В условиях гипоксии в течение 6 часов исчезновение гликогена происходит из-за того, что вследствие недостатка кислорода происходит неполное окисление и значительное количество гликогена не ресинтезируется, а преимущественно сгорает, одновременно с этим происходит накопление молочной кислоты, что в свою очередь ведет к разрушению митохондрий и миофиламентов. О накоплении молочной кислоты свидетельствует резкое снижение количества лизосом в миокарде в целом.

Все это является следствием первичного повреждения проницаемости стенок кровеносных капилляров как в сердечной мышце, так и в других органах.

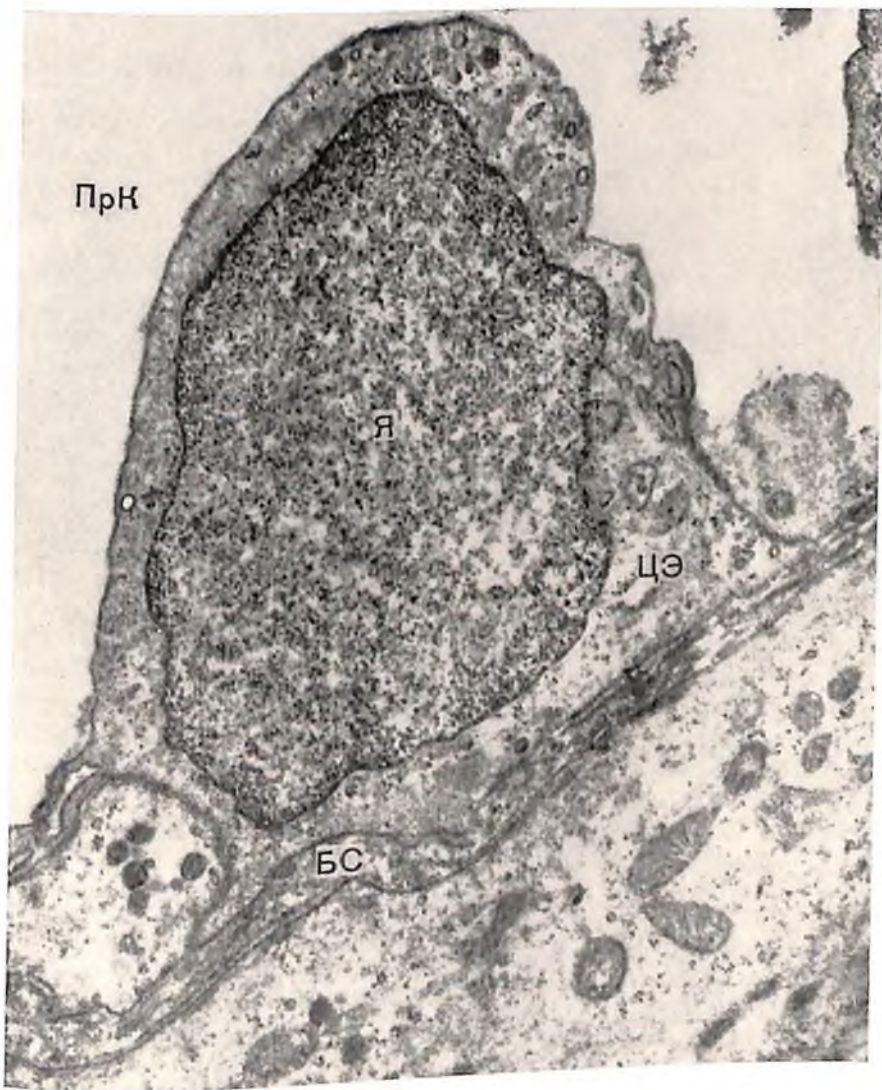
В условиях гипероксии в первые часы после опыта наблюдается гипервентиляция вследствие сильного насыщения крови кислородом и повышения парциального давления кислорода в крови, что в свою очередь вызывает такие же изменения в стенке кровеносных капилляров, что и при гипоксии. Именно сначала возникает отек эндотелиальных клеток (светлые клетки), затем гипоксия в насыщенном кислородом миокарде, о чем свидетельствуют субмикроскопические изменения в миокарде и легких. Однако после кислородного отравления остается ряд субмикроскопических изменений в митохондриях и миофиламентах, что, как нам кажется, является одним из признаков, отличающих кислородное отравление от гипоксической гипоксии.

5. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ
В УСЛОВИЯХ ОДНОКРАТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПОПЕРЕЧНО
НАПРАВЛЕННЫХ ПЕРЕГРУЗОК

Как известно из ряда отечественных исследований, воздействие перегрузок вызывает в органах экспериментальных животных определенные нарушения, среди которых важное место занимает расстройство кровообращения и дыхания (В. Г. Елисеев, Ю. Н. Конаев, Е. Ф. Котовский, 1964; А. Р. Котовская, П. В. Васильев, Б. А. Лапин, В. А. Шахламов и др., 1965; Ю. Н. Конаев, 1965).

Одним из проявлений расстройства кровообращения являются многочисленные кровоизлияния в органах. Эти явления хорошо изучены на уровне световой микроскопии.

Светооптическими методами нами обнаружена деполимеризация кислых мукополисахаридных комплексов в неклеточном компоненте базального слоя капилляров, артериол и венул уже через 20 минут после воз-



Р и с. 55. Стенка кровеносного капилляра (деталь) из яичника обезьяны после воздействия однократных перегрузок.
БС — неклеточный компонент базального слоя; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки
($\times 23\,900$).



Р и с. 56. Стенка кровеносного капилляра из яичника обезьяны через 3 суток после однократного воздействия перегрузок. ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; Я — ядро; ПрК — просвет капилляра ($\times 29\ 000$).

действия перегрузок на обезьян. Через сутки имеется еще большая депонизация кислых мукополисахаридов. На 3-и сутки в исследованных тканях выявляются кровоизлияния без плазморрагий.

Субмикроскопические изменения в стенке кровеносных капилляров при действии на животных перегрузок изучены мало, в связи с чем была проведена настоящая серия исследований.

В яичниках, а также в лимфатических узлах и экзокринной части поджелудочной железы обезьян с помощью электронного микроскопа обнаружено резкое разрыхление неклеточного компонента базального слоя через 20 минут после воздействия перегрузок. Через сутки после эксперимента в некоторых препаратах выявляется фрагментация неклеточного компонента базального слоя (рис. 55). В этих местах лимфоциты проникают из просвета капилляров и венул в ткань между эндотелиальными клетками. Следует отметить, что субэндотелиальная зона расширяется в 2—3 раза. Через 24 часа после опыта в эндотелиальных клетках, также в лимфоцитах, проникающих в ткань, выявляется большое количество полисом и рибосом. Вместе с проникновением лимфоцитов наблюд

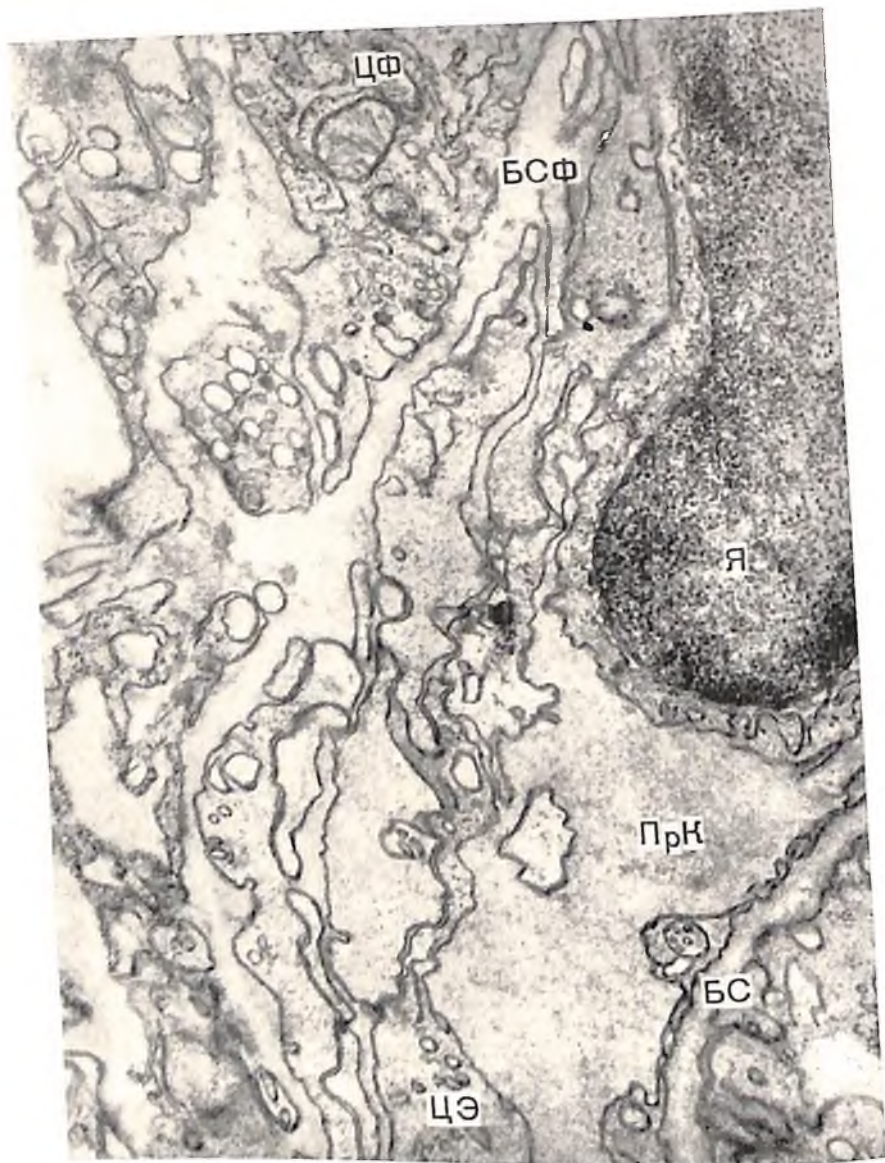
дается и прохождение через стенку капилляров между эндотелиальными клетками эритроцитов (диапедез). Наряду с описанными выше явлениями отмечаются и признаки гипоксии, особенно через 20 минут после воздействия, правда, они выражены нерезко. Так, в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров из поджелудочной железы обнаруживаются гиперосмированные эндотелиальные клетки, а рядом можно найти эндотелиальные клетки с резко просветленным матриксом цитоплазмы. В последних имеются и набухшие митохондрии. Просветление матрикса эндотелиальных клеток говорит о набухании цитоплазмы, что в свою очередь свидетельствует об усиленной потере клеткой калия. Это не может не отразиться и на ее проницаемости.

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров из лимфатических узлов, поджелудочной железы и яичника через 24 часа после эксперимента обнаруживается большое количество полисом и свободных рибосом (рис. 56). Наиболее четко это выражено в эндотелиальных клетках капилляров из лимфатических узлов, особенно через 3 суток после эксперимента, когда не только в цитоплазме эндотелиальных клеток, но и в цитоплазме лимфоцитов, расположенных в просвете капилляра и в перикапиллярной соединительной ткани, наблюдаются в большом количестве свободные рибосомы и полисомы, расположенные группами и в виде цепочек и розеток.

Субмикроскопическое проявление изменения проницаемости капиллярной стенки обнаруживалось нами во всех исследованных препаратах, вместе с тем имело место проявление органной специфичности этой реакции. В частности, в яичниках в период овуляции изменения проницаемости выражены более резко, в то время как в поджелудочной железе и в паховых лимфатических узлах в этот же период эстрального цикла у одних и тех же животных изменение проницаемости выражено в меньшей степени.

6. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ ФЕРМЕНТНОЙ АТАКИ

В литературе, посвященной изучению ультраструктуры кровеносных капилляров в различных экспериментальных условиях, очень мало данных относится к выяснению роли ферментов в изменении ультраструктуры капиллярной стенки. Даже в таком тщательном и многостороннем исследовании, как работа Jennings и Florey (1967), посвященном влиянию различных факторов на капиллярную стенку, действию ферментов мало уделено внимания. Этими авторами были исследованы кровеносные капилляры сердца крыс с целью повлиять на процесс образования везикул и кавеол добавлением в перфузируемую жидкость коллагеназы, протеазы, нейраминидазы. В результате было установлено, что различные ферменты по-разному действуют на процесс образования и исчезновения везикул, однако ни один из испытанных ферментов не уничтожал их, за исключением протеазы, которая разрушала вообще все мембраны. В остальных случаях везикулы продолжали существовать столько времени, сколько сохранялись мембраны эндотелиальных клеток. Эндотелиальные клетки в целом оказались довольно прочными; даже в тех случаях, когда разрушались мышечные клетки, стенка кровеносных капилляров оставалась неизменной. Jennings и Florey не исследовали, как изменяется ультраструктура стенки кровеносных капилляров под влиянием тестикулярной гиалуронидазы, трипсина, как изменяется под их влиянием везикулярная система, межклеточные соединения, а также неклеточный компонент базального слоя (фибриллярная и гомогенная его части). Для выяснения этих вопросов нами было проведено исследование кровеносных капилляров щитовидной железы в условиях введения в нее 0,25% раствора трипсина, а также 1% тестикулярной гиалуронидазы (см. Приложение). В этих опытах нами было установлено, что в течение нескольких минут после



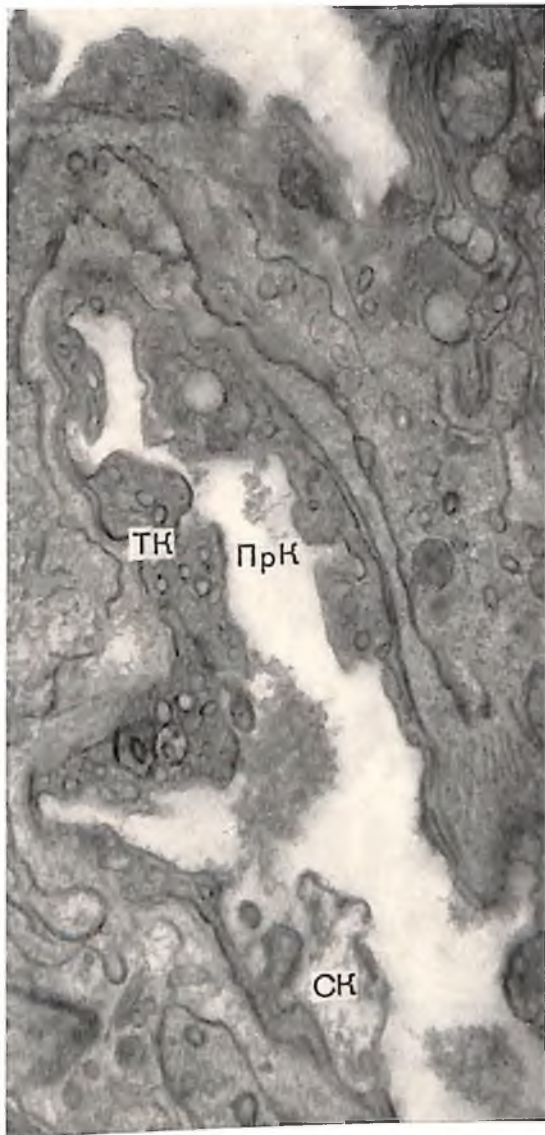
Р и с. 57. Набухшие (светлые) эндотелиальные клетки кровеносного капилляра из щитовидной железы крысы через 20 минут после введения трипсина.

ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки. Я — ядро эндотелиальной клетки; БС — неклоточный компонент базального слоя, ЦФ — цитоплазма фолликулярной клетки, БСФ — базальный слой фолликулярного эпителия (по В. Ф. Кошдаленко) ($\times 22\ 000$).

введения указанных ферментов в кровеносных капиллярах щитовидной железы экспериментальных животных развиваются субмикроскопические изменения, свидетельствующие о действии этих ферментов на соответствующие субстраты, содержащиеся в стенках кровеносных капилляров.

При введении трипсина через 20 минут в цитоплазме одних эндотелиальных клеток обнаруживается просветление матрикса, свидетельствующее о возникновении отека (рис. 57). Наблюдается просветление матрикса митохондрий, а также округление их профилей (вместо обычной овальной формы), что также свидетельствует о набухании клетки. Другие эндотелиальные клетки имеют гиперосмированный матрикс цитоплазмы с большим количеством микропиноцитозных везикул и разрыхленный неклоточный компонент базального слоя. Темные эндотелиальные клетки в крове-

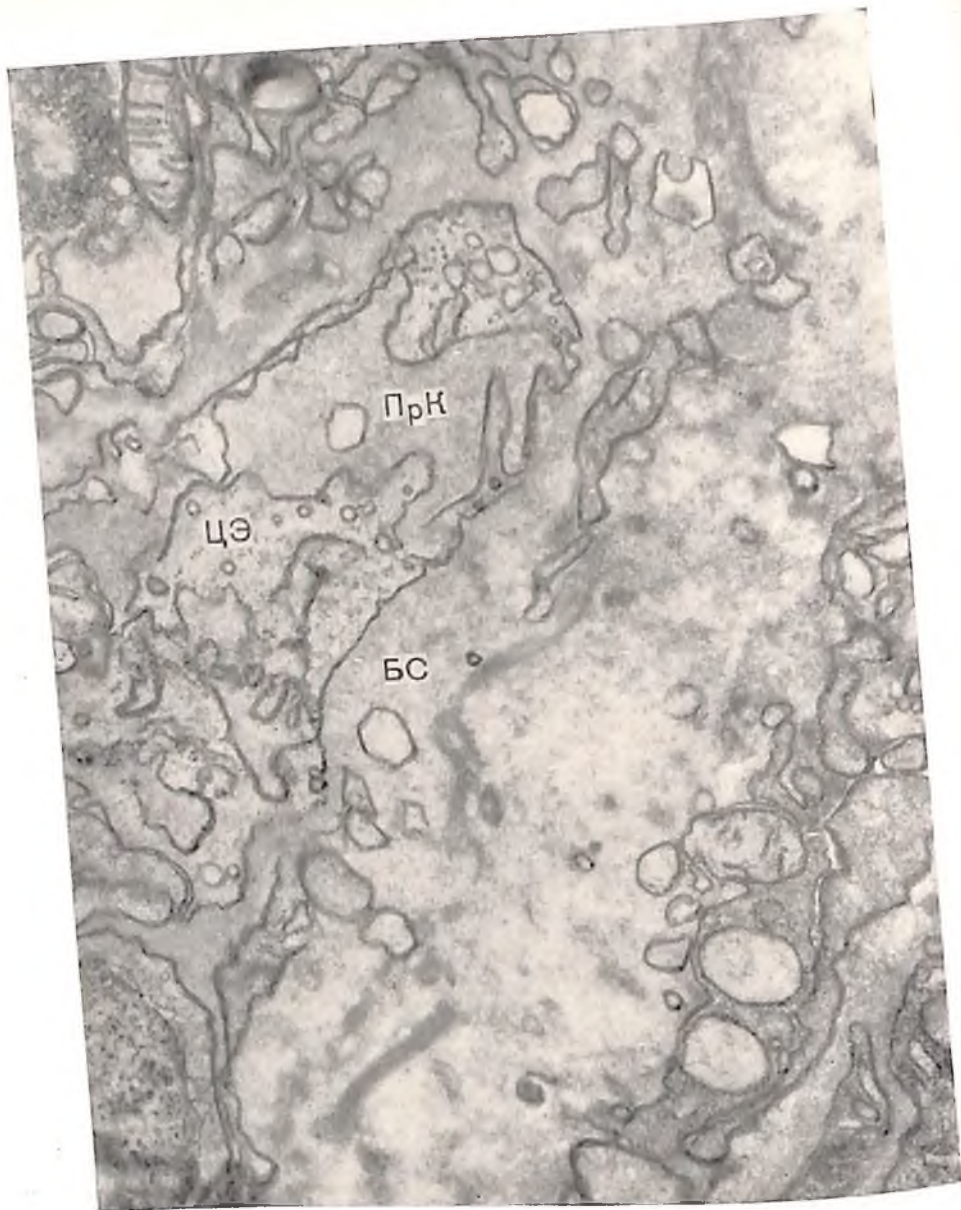
носных капилляр. щитовидной железы у крысы обнаруживаются даже через 15 суток после введения трипсина (рис. 58). В светлых клетках микроинцитозные везикулы в большинстве своем располагаются у плазмалеммы эндотелиальных клеток как по краю, обращенному к просвету, так и по базальному краю. В темных клетках микроинцитозные везикулы различного диаметра располагаются в цитоплазме хаотично. Кроме того, в цитоплазме обнаруживается большое количество полисом и свободных рибосом, гипертрофируются структурные элементы комплекса Гольджи. Эндотелиальные клетки часто имеют цитоплазматические отростки различной длины, вдающиеся далеко в просвет капилляра. В этих отростках часто располагается большое количество полисом, крупные везикулы, а также мультивезикулярные тела. Иногда наблюдаются цитоплазматические отростки, расположенные отдельно от цитоплазмы. О возможности отрыва кусков цитоплазмы эндотелиальной клетки в просвет свидетельствует обнаружение отростков с различной степенью истончения цитоплазматической ножки, соединяющей их с цитоплазмой. Подобного рода отторжение кусочков цитоплазмы от темных эндотелиальных клеток наблюдается даже через 120 суток после



Р и с. 58. Темная (TK) и светлая (СК) эндотелиальные клетки кровеносного капилляра из щитовидной железы крысы через 15 суток после введения трипсина (по В. Ф. Кондачек) ($\times 30\ 000$).

введения трипсина. Во всех наблюдениях межклеточные щели в эндотелиальном слое кровеносных капилляров не расширены. После введения трипсина неклеточный компонент базального слоя капилляров разрыхляется и расширяется в своем поперечнике в 2—3 раза. В некоторых капиллярах неклеточный компонент базального слоя фрагментируется или совсем прерывается, его фибриллярный компонент часто исчезает, в результате чего весь слой приобретает однородную структуру, лишь местами сохраняя фибриллярность (рис. 59).

Важно отметить, что описанные изменения базального слоя кровеносных капилляров наблюдаются через 20 минут, через 15 суток и даже 120 суток.



Р и с. 59. Стенка кровеносного капилляра из щитовидной железы крысы (деталь) через 20 минут после введения трипсина ($\times 27\ 500$).
 ЦЭ – цитоплазма эндотелиальной клетки; ПрК – просвет капилляра; БС – базальный слой.

При введении гиалуронидазы в стенке кровеносных капилляров возникают изменения, аналогичные тем, которые наблюдаются при введении трипсина, особенно на ранних сроках. Однако, поскольку метод введения был иной (внутриартериально) и наблюдения продолжались всего 10–20 минут, мы можем сравнивать только ранние сроки. Как и при введении трипсина, в кровеносных капиллярах в этом опыте через 20 минут обнаруживаются эндотелиальные клетки двух типов: в одних эндотелиальные клетки кровеносных капилляров щитовидной железы наблюдается прорыв светления матрикса цитоплазмы (светлые клетки), в других эндотелиальных клетках (в том же капилляре) обнаруживается уплотнение матрикса (темные клетки). В последних содержится много микроинцитозных вакуолей, расположенных хаотично в матриксе цитоплазмы. В цитоплазме темных клеток обнаруживается особенно много полисом и свободных



Р и с. 60. Скопление свободных рибосом и полисом в цитоплазме эндотелиальных клеток (ЦЭ) и в их цитоплазматических отростках (ЦО). Разрыхление неклеточного компонента базального слоя (БС) ($\times 56\ 000$).

босом, расположенных группами, причем особенно много их в расширенных участках цитоплазмы (рис. 60). Эндотелиальные клетки имеют различной длины цитоплазматические отростки и складки, в которых также содержится довольно много полисом и свободных рибосом. Агранулярный и гранулярный эндоплазматический ретикулум эндотелиальных клеток расширен. Комплексы Гольджи имеет большое количество везикул различного калибра с содержимым различной плотности. Митохондрии отличаются от митохондрий при введении трипсином тем, что некоторые кристы имеют размытые профили. Межклеточные щели во всех капиллярах не расширены. Неклеточный компонент базального слоя через 20 минут после внутривенного введения гиалуронидазы во всех кровеносных капиллярах щитовидной железы разрыхляется, в нем четче выявляется фибриллярный компонент (см. рис. 60).

Проведенные исследования показывают, что стенка кровеносных капилляров, особенно эндотелиальные клетки, устойчивы как к протеолитическим, так и к гликолитическим ферментам. Как было установлено В. Ф. Кондаленко (1969), характер разрушений, вызванных трипсином в фолликулярных клетках, таков, что через 15 суток начинается внутриклеточная регенерация. По всей вероятности, такой быстрой адаптации, перестройке и восстановлению в большой степени способствуют частично поврежденные, но не разрушенные кровеносные капилляры, которые в большинстве своем адаптировали свою структуру уже через несколько дней после введения трипсина.

Опыты с применением ферментов показали, что даже если неклеточный компонент базального слоя капилляров разрушается, эндотелиальные клетки все же сохраняют свою целостность. Это демонстрирует особую стойкость эндотелиальных клеток. Правда, некоторые кровеносные капилляры при применении трипсина имеют набухший неклеточный компонент базального слоя и реактивно измененный эндотелий; это связано с подострым течением воспалительного процесса в ткани железы после введения в нее трипсина. Однако при внутриартерном введении гиалуронидазы ничего подобного не наблюдается. Эндотелий кровеносных капилляров щитовидной железы проявляет высокую реактивность, которая выражается в усилении проницаемости эндотелиальных клеток, что отмечается и другими исследователями (Jennings, Florey, 1967). При этом появляются длинные цитоплазматические отростки, которые отторгаются вместе с появившимися в них полисомами, т. е. осуществляется микроклатоз. Такое явление в эндотелиальной клетке можно наблюдать и в тех случаях, когда в окружающей ткани имеет место воспалительная реакция, вызванная в данном случае ферментной атакой органа.

Одним из подтверждений высокой реактивности эндотелиальных клеток в настоящих экспериментах является и высокая активность комплекса Гольджи.

Не меньшую реактивность проявляет и неклеточный компонент базального слоя кровеносных капилляров. В наших экспериментах не-клеточный компонент базального слоя то разрушался, то конденсировался, в нем четко выступали то фибриллярная структура, то гомогенная. Иногда он истончался, фрагментировался и, наконец, местами разрушался, а затем вновь восстанавливался.

Одним из интересных фактов является то, что межклеточные соединения в указанных опытах всегда остаются неизменными. При этом сохраняется тесная связь эндотелиальных клеток друг с другом. Она имеет место даже тогда, когда при применении трипсина эндотелиальные клетки набухают и проявляют признаки отторжения. Часть клеточного детрита паренхиматозных клеток вместе с органеллами проникает в просвет капилляра (В. Ф. Кондаленко, 1969). Это еще раз демонстрирует, что межклеточные соединения могут после прохождения остатков разрушенных клеток в описанном эксперименте или твердых частичек (Marchesi, 1961) быстро принимать первоначальное положение.

Раньше считалось, что недостаточность кальция может ослабить силу сцепления между эндотелиальными клетками сосудистой стенки (Chambers, Zweifach, 1947; Zweifach, 1964). Это мнение подтверждено экспериментами, в которых из жидкой среды в культуре удалялся кальций. В этих условиях эндотелиальные клетки разъединялись между собой (Grand, Maddi, 1952).

По данным Jennings и Florey (1967), версен, обладающий способностью ингибировать кальций, не повреждал и не вызывал никакого разделения эндотелиальных клеток. Не вызывало изменения сцепления между эндотелиальными клетками и применение гипертонических растворов (Chambers, Zweifach, 1947), а также других растворов, которые должны ослаблять сцепление между эндотелиальными клетками. В наших

экспериментах при введении гиалуронидазы также не наблюдалось разъединения эндотелиальных клеток, хотя клетки и подвергались определенным изменениям, свидетельствующим о нарушении их проницаемости. Существует мнение, что межклеточная щель содержит полисахариды (Pease, 1960; Majno, 1965), а согласно данным Luft (1965) — кислые мукополисахариды. В таком случае возникает вопрос: почему действие ронидазы не изменяет межклеточные щели? Нам кажется, что этот вопрос остается перенесенным и необходимы дополнительные исследования. Не исключена возможность, что между эндотелиальными клетками действительно содержится компонент, который не реагирует ни с какими ферментами, однако это менее вероятно, чем предположение о том, что если даже гиалуронидаза прореагировала с межклеточным субстратом, то электронномикроскопически это не удастся выявить. В связи с этим уместно упомянуть исследования Ио (1965), который на примере кишечного эпителия показал, что в случаях, когда фермент гиалуронидаза заведомо действует на кислые мукополисахариды, электронномикроскопически это никак не удастся выявить. Не исключено, что в нашем эксперименте не удалось выявить такое действие гиалуронидазы на мукополисахариды между эндотелиальными клетками, которое позволило бы пройти хотя бы обломкам фолликулярных клеток. С другой стороны, в условиях воспаления нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты могут использовать какие-то ферменты, скорее всего гиалуронидазу, для осуществления эмиграции в зону воспаления в ближайшие 4—6 часов. При исследовании воспаления было установлено, что нейтрофильные лейкоциты уже при краевом стоянии содержат в своей цитоплазме большое количество ШИК-положительной субстанции (В. А. Шахламов, М. П. Сперанская, 1961). Известно также, что нейтрофильные лейкоциты в своей цитоплазме содержат и β -глюкокоронидазу — один из переходных ферментов при синтезе гиалуронидазы. Следовательно, можно думать, что нейтрофильные лейкоциты могут также использовать гиалуронидазу для осуществления проникновения через межклеточные щели в зону воспаления, для осуществления фагоцитоза.

Таким образом, данные экспериментов с ферментной атакой показывают особую стойкость эндотелиальных клеток и их высокую реактивность. Межклеточные щели эндотелиального слоя кровеносных капилляров наиболее устойчивы к действию ферментов. Нарушения их сцепления ферментами, электронномикроскопически обнаружить пока не удалось ни нам, ни другим исследователям. Вместе с тем проведенные опыты показывают, что независимо от качества фермента и способа его введения в организм в начальных стадиях действия ферментов (10—20 минут) проявляются однотипные субмикроскопические изменения эндотелиальных клеток, которые сходны с изменениями эндотелиальных клеток в условиях гипоксии. Изменения ультраструктуры клеточного базального слоя различны в зависимости от вида фермента.

7. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АКТГ

Данные биохимических исследований показывают, что экзогенный адренокортикотропный гормон (АКТГ), вводимый в организм животных в течение длительного времени, действует разрушающе на липидный комплекс мембранных структур (П. Д. Горизонтов, Т. Н. Протасова, 1968), поэтому возникла необходимость проверить, как изменяется при этом проницаемость плазмалеммы эндотелия кровеносных капилляров. С этой целью кроликам длительное время, в течение 40 дней, вводили в подкожную соединительную ткань АКТГ (см. Приложение). В качестве контрастного вещества был взят колларгол, размер частиц которого в среднем равен 200—400 Å. Диаметр капилляров, взятых для исследования, превышал 12 м.

Через 10 минут после активных движений задней конечностью кролика брали материал из подкожной соединительной ткани для исследования кровеносных капилляров. На срезах маркирующие частицы соли серебра обнаруживаются в перикапиллярном пространстве между коллагеновыми фибриллами, у базального слоя, в неклеточном компоненте базального слоя, в субэндотелиальной зоне у устья канальцев, инвагинирующихся в цитоплазму эндотелиальных клеток, в просвете этих канальцев, в микропиноцитозных везикулах по свободному краю эндотелиальных клеток, у ядерных мембран, в ядерных порах и в ядрах эндотелиальной клетки, а также в просвете капилляра.

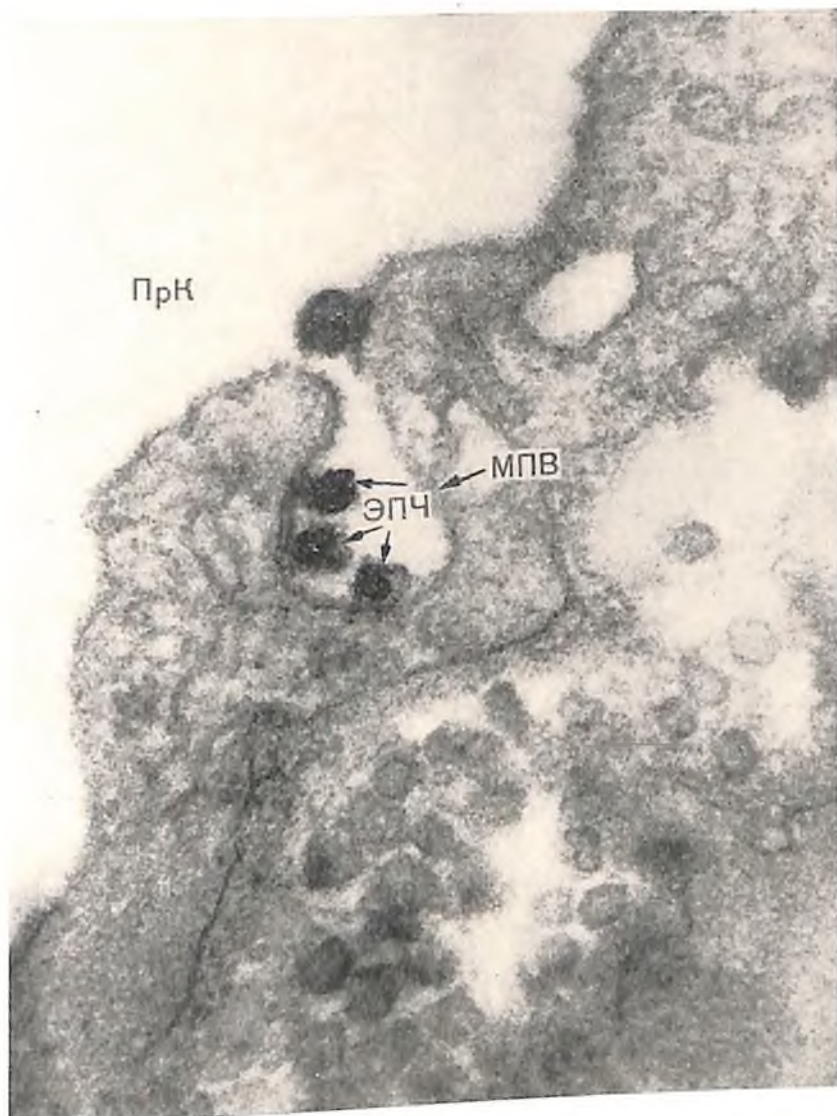
По данным Selye (1960), длительное введение АКТГ вызывает инволюцию соединительной ткани: набухание коллагеновых фибрилл, их разделение, потерю ими осmioфильности. По нашим данным, на фоне длительного применения АКТГ некоторые коллагеновые фибриллы сильно набухают. Диаметр их увеличивается вдвое и даже втрое. Часть фибрилл не подвергается изменениям. Контуры других едва заметны, они как бы тают. Подобные картины представляют собой различные фазы изменения коллагеновых фибрилл под влиянием гормона. В несколько расширенных промежутках между коллагеновыми фибриллами через 10 минут после введения колларгола встречаются единичные контрастные частицы, которые не успели проникнуть в просвет капилляра.

Неклеточный компонент базального слоя в условиях данного эксперимента сохраняет свою фибриллярную структуру. Поперечник его колеблется от 150 до 800 Å. Местами он разрыхляется, что свидетельствует о его набухании, или истончается и иногда даже полностью исчезает. Эти изменения, по всей вероятности, способствуют тому, что неклеточный компонент базального слоя становится легко проходным для контрастных частиц.

В местах проникновения контрастных частиц в цитоплазму эндотелиальной клетки в неклеточном компоненте базального слоя обнаруживаются участки просветления, особенно там, где к нему прилегают коллагеновые фибриллы, потерявшие свою характерную электроннооптическую плотность.

Проникновение контрастных частиц через неклеточный компонент базального слоя в сторону эндотелиальных клеток венозного отдела капилляра, очевидно, обеспечивается гемодинамическими факторами. Частицы, пройдя через неклеточный компонент базального слоя, задерживаются в субэндотелиальной зоне обычно у устья канальцев, инвагинированных в цитоплазму эндотелиальных клеток, а не распространяются по всей субэндотелиальной зоне.

Эндотелиальные клетки на поперечном срезе капилляра имеют несколько утолщенный складчатый пласт цитоплазмы. По свободному краю эндотелиальных клеток повсюду видны отростки цитоплазмы различной величины. В цитоплазме наблюдаются микропиноцитозные везикулы и везикулы (рис. 61). Весь свободный край цитоплазмы имеет фестончатое строение. В микропиноцитозных везикулах и бухтах по свободному краю располагаются отдельные электроннооптически плотные частицы, размеры которых колеблются от 200 до 400 Å. Каждая частица на снимках окружена сероватым ореолом. Местами на дне канальцев микропиноцитозных везикул видны углубления в виде канальцев протяженностью до 0,5 μ и шириной до 500 Å. Эти канальцы ограничены элементарной мембраной, инвагинировавшей со дна микропиноцитозной везикулы, и заканчиваются слепо. Такие канальцы, отходящие со дна везикул, можно встретить как у свободного края, так и по краю эндотелия, обращенному к базальному слою. Канальцы с выходом к базальному слою эндотелия имеют извитой, штопорообразный ход в тех случаях, если у их устья расположены контрастные частицы. Если у входа в устье таких канальцев нет контрастных частиц, то канальцы прямые. Эти канальцы почти всегда обнаруживаются

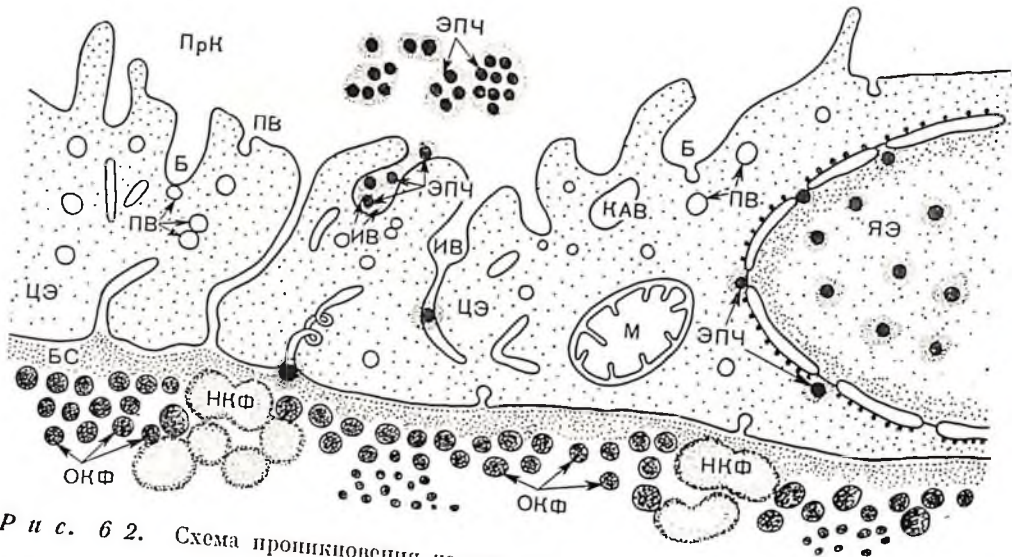


Р и с. 61. Стенка кровеносного капилляра из подкожной соединительной ткани кролика после длительного введения АКТГ. Демонстрируется загрузка электронооптически плотных частиц (ЭПЧ) в микропиноцитозную везикулу (МПВ) через 10 минут после введения колларгола ($\times 120\ 150$).

Недалеко от места стыка двух эндотелиальных клеток. В цитоплазме эндотелиальных клеток встречались цепочки мелких везикул, которые как бы продолжают в сторону просвета канальцы, инвагинировавшие от базального края эндотелия. Мембраны этих везикул в одних случаях сливаются друг с другом, в других — с мембраной свободного края эндотелиальной клетки.

Электронооптически плотные частицы располагаются не только в цитоплазме эндотелиальных клеток, но и в ядрах, где они распределяются диффузно, отдельными зернами.

На прилагаемой схеме видны различные стадии перемещения маркирующих частиц в нуклеоплазму: у края ядерной мембраны, в момент прохождения через ядерные поры, а также в нуклеоплазме за пределами ядерных мембран (рис. 62). Вокруг каждой частицы видна зона просветления в виде ореола.



Р и с. 62. Схема проникновения частиц тяжелых металлов через эндотелиальную клетку и ядерные мембраны.
 ПрК – просвет капилляра; Б – бухта; ЭПЧ – электроннооптически плотные частицы; ПВ – пиноцитозные везикулы; ИВ – инвагинация плазмалеммы; ЦЭ – цитоплазма эндотелиальной клетки; ОКФ – оксифильные коллагеновые фибриллы; НКФ – набухшие коллагеновые фибриллы; ЯЭ – ядро эндотелиальной клетки; БС – неклеточный компонент базального слоя; М – митохондрии; КАВ – кавеолы.

Таким образом, сущность проведенных наблюдений заключается в том, что частицы контрастного вещества в коллоидной взвеси, введенной инфльтрационным методом, на фоне длительного введения АКТГ легко проникают через разрыхленный неклеточный компонент базального слоя в субэндотелиальную зону, а затем, не распространяясь в ней, быстро переходят с помощью мембранных инвагинаций, везикул и канальцев через цитоплазму эндотелиальных клеток в просвет капилляра (см. рис. 62).

Процесс проникновения контрастных частиц через эндотелиальную клетку весьма сложен. Большинство исследователей изучали проникновение контрастных частиц в нормальных условиях в направлении кровь—ткань (Majno, Palade, Schoeffl, 1961; Majno, Palade, 1961; Pappas, Tennyson, 1962).

В наших экспериментах в отличие от экспериментов других исследователей контрастные частицы двигались из ткани в кровь на фоне нарушения гормонального равновесия. В процессе переноса частиц от базального края цитоплазмы к свободному принимают участие многочисленные везикулы, при этом их мембраны сливаются с плазмалеммой, таким образом, увеличивают ее поверхность или же отделяются от плазмалеммы, уменьшая их поверхность.

В наших экспериментах при движении везикул преимущественно в направлении от базальной поверхности плазмалеммы эндотелиальной клетки к свободной поверхности эндотелия создавался избыток мембранной поверхности в зоне просвета капилляра. Это способствует образованию складчатости и соответственно утолщению пласта цитоплазмы эндотелия. Процессом везикуляции связан и механизм образования крупных инвагинаций и бухт, а также цитоплазматических отростков. Нами наблюдались начальные стадии инвагинации плазмалеммы со стороны базального слоя.

Однако на люминальной поверхности эндотелиальных клеток эти стадии инвагинации описаны более подробно (Wolff, 1966; Palade, Bruns, 1968).

Вполне возможно, что в начальных стадиях эти инвагинации со стороны базального слоя имеют одинаковый характер с инвагинациями по люминальному краю эндотелиальной клетки. Однако в последующих стадиях инвагинации плазмалеммы по базальному краю и инвагинации по свободному краю несколько отличаются, а именно инвагинации со стороны базального слоя носят преимущественно трубчатый характер, однако имеют место и везикулярные инвагинации. После попадания в них контрастных частиц трубчатые инвагинации спиралевидно изменяются и отрываются от базального края цитоплазмы. Характер расположения в эндотелиальных клетках микропиноцитозных везикул с контрастными частицами свидетельствует о том, что они двигаются в основном к свободному краю, а содержимое выводится в просвет капилляра (см. рис. 62).

Немаловажное значение имеет вопрос о месте возникновения канальцев при проникновении контрастных частиц через стенку капилляра. По данным Majno и Palade (1961), при применении гистамина частицы тяжелых металлов проникают из крови в ткань через стенку капилляра быстрее, чем в норме (за 1—23 минуты), преимущественно через каналы, возникшие в цитоплазме вблизи места стыка эндотелиальных клеток. В своих опытах нам также удалось обнаружить распространение частиц соли серебра с помощью канальцев и инвагинаций, возникающих в цитоплазме эндотелия недалеко от стыка двух эндотелиальных клеток. Образование канальцев у стыка смежных клеток можно считать проявлением одной из разновидностей микропиноцитоза, которая обнаруживается как у контрольных животных, так и у экспериментальных при применении гистамина (Majno, Palade), при воспалениях (Alksne, 1959) и в наших опытах при применении АКТГ. Alksne считает, что такие явления возникают только при воспалении.

В наших экспериментах не исключается воспалительная реакция. При инфильтрации колларгола в подкожную соединительную ткань возникает асептическое воспаление, на которое реагируют эндотелиальные клетки капилляров, расположенные на некотором расстоянии от зоны инфильтрации. В то же время противовоспалительный гормон АКТГ может препятствовать развитию воспаления. Таким образом, пока нет оснований относить возникновение трубчатых инвагинаций при переносе частиц через эндотелиальную клетку в зоне межклеточных границ исключительно за счет воспаления.

Данные наших экспериментов показывают, что в условиях длительного введения АКТГ изменяется и проницаемость ядерной мембраны. Через 10 минут в нуклеоплазме оказывается большое количество контрастных частиц, которые свободно и, по всей вероятности, быстро проникают сквозь ядерные поры и остаются в ядре на всем протяжении эксперимента (см. рис. 62). Следует отметить, что мембрана ядерных пор, по-видимому, быстро замыкается, так как с помощью электронного микроскопа не удается обнаружить в ней каких-либо участков, свидетельствующих о постоянном сообщении между цитоплазмой и нуклеоплазмой.

Итак, длительное введение АКТГ вызывает изменение проницаемости стенки кровеносного капилляра за счет разрыхления и истончения клеточного компонента базального слоя. Проникновение частиц тяжелых металлов через эндотелиальную клетку в направлении ткани — кровь осуществляется так же, как и из крови в ткань, путем микропиноцитоза. При этом имеет место определенная стимуляция плазмалеммы, инвагинаций, как в образовании многочисленных маргинальных складок, инвагинаций, канальцев и везикул. Проникновение контрастных частиц через канальцы в цитоплазме эндотелиальных клеток осуществляется преимущественно вблизи межклеточных соединений. Частицы контрастного вещества могут также проникать через ядерные поры в нуклеоплазму, оставаясь в ней на протяжении эксперимента. По всей вероятности, проникновение контрастных частиц через мембраны ядерных пор связано с действием АКТГ

на их липидный компонент. Процесс проникновения контрастных частиц в ядро мы предлагаем назвать эндокариохондрозом¹ (endo — в, внутри, внутрь; karyon — ядро; chondros — зерно, частица, гранула).

8. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ ФЕНОМЕНА АРТИОСА

Среди исследований, посвященных изучению аллергий немедленного типа, имеются только работы, в которых описываются субмикроскопические изменения, связанные с ранней фазой аллергического воспаления, вызванного реакцией антиген—антитело (Movat, Fernando, 1963). Если проанализировать работы подобного типа, то легко установить, что все они направлены на выяснение одного вопроса: является ли реакция антиген — антитело гуморальной (Orie, 1924) или же клеточной.

Примерно лет 50 назад было высказано мнение (Orie, 1924), что феномен Артиоса проявляется интраваскулярно. Однако ни Orie, ни его последователи не наблюдали преципитатов в сосудах. В противоположность им другие исследователи (E. R. Clark, E. L. Clark, 1935; Abel, Schenck, 1938; Rich, Follis, 1940; Rich, 1951; Nolf, Adant, 1946; Letterer, 1956; Legicome, Hugues, 1956) высказали предположение, что поскольку при аллергической реакции немедленного типа наблюдается набухание эндотелиальных клеток, то первичной является реакция эндотелиальных клеток, а вторичной — гуморальная реакция. В дальнейшем сторонники взглядов Orie показали, что механизм немедленной реакции является гуморальным, а последующие изменения могут быть вызваны иммунными комплексами (Germuth, Maumenle, Senterfit, Pollack, 1962; Movat, Fernando, 1963).

Все исследователи, изучавшие механизм немедленной реакции при феномене Артиоса, обнаруживали преципитаты антиген—антитело как в просвете венул, так и между эндотелиальными клетками и в окружающей соединительной ткани.

В связи с тем что в ранние сроки феномена в эндотелиальных клетках, кроме набухания, не обнаруживается других изменений, представлялось интересным изучить эндотелиальные клетки после введения разрешающей дозы антигена (см. Приложение).

Мы наблюдали, что в брыжеечных и особенно в регионарных по отношению к месту введения разрешающей дозы антигена лимфатических узлах возникает усиленная реакция иммунокомпетентных клеток плазматического ряда, а также малых лимфоцитов (рис. 63). Эта реакция заключалась в появлении большого количества полисом и свободных рибосом в цитоплазме этих клеток, что, возможно, является свидетельством участия клеток в производстве антител. Мы не ставили задачу разрешения спорных вопросов, касающихся сущности иммунитета. Нашей задачей было определение степени участия и возможной роли эндотелиальных клеток в условиях гиперергического воспаления.

Как известно, в настоящее время существуют две основные теории иммунитета: информационная (Porter, 1966) и клонально-селекционная (Edelman, 1966); конечным результатом клеточной реакции, по обеим теориям, является производство антител. Активным центром антигена является, по всей вероятности, рибонуклеиновая кислота (РНК) (Слейрс, 1966), под контролем которой в цитоплазме клетки протекает белковый синтез. Когда антиген и РНК связаны вместе, клеточные ферменты не действуют на них. При повторном введении антигена этот комплекс антиген—РНК разрушается, и первый антиген подвергается разрушению ферментами клетки. Эти процессы губительны для клетки, поэтому в цитоплазме имму-

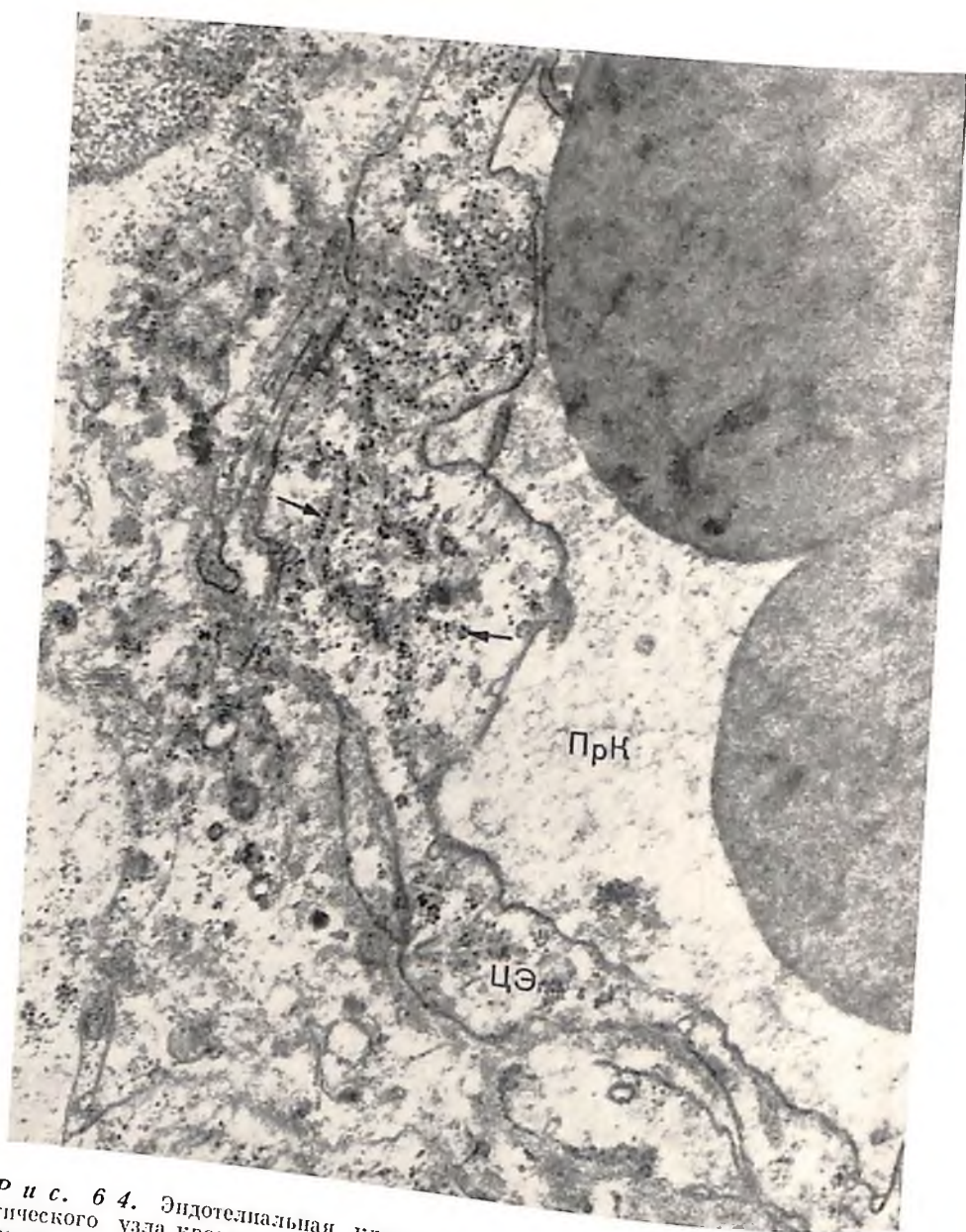
¹ Термин предложен с учетом рекомендаций La Bella, Krass (1968).



Р и с. 63. Клетка (бласт) из пахового лимфатического узла кролика в условиях феномена Артюса в модификации Альберна ($\times 17\ 000$).

покомпетентных клеток и обнаруживается огромное количество везикул и кавеол различного размера. В дальнейшем клетки набухают до такой степени, что разрушаются от избыточного количества жидкости. Этот процесс продолжается, пока поступает антиген.

К концу гиперергического воспаления в одних клетках накапливается активная РНК, которая способна быстро синтезировать антитела, а в других — комплексы антиген — РНК, которые способны быстро реагировать на повторные введения антигена. Электронномикроскопически в тех и других клетках обнаруживается увеличение продукции РНК в цитоплазме. Такие клетки и удалось нам наблюдать в экспериментах, связанных с воспроизведением феномена Артюса. В исследованных лимфатических узлах эндотелиальные клетки в одних капиллярах содержали большое количество свободных рибосом и полисом, а в других — малое. В тех случаях, когда в эндотелиальных клетках не обнаруживается набухания



Р и с. 64. Эндотелиальная клетка кровеносного капилляра из лимфатического узла кролика в условиях феномена Артюса в модификации Альперна. Цитоплазма эндотелиальной клетки (ЦЭ) содержит свободные рибосомы и полисомы (указано стрелкой) в виде цепочек и розеток ($\times 25\ 500$).

цитоплазмы, скопления везикул и большого количества рибосом и полисом, диаметр капилляра составлял не более $7\ \mu$. Эти капилляры, по нашим данным, соответствуют артериальному отделу. В капиллярах, диаметр которых составлял более $12\ \mu$, как правило, обнаруживается набухание цитоплазмы эндотелиальных клеток и увеличение митохондрий. Однако матрикс последних был не просветлен, а гиперосмирован, что свидетельствует о высоком белковом обмене. Кроме того, в цитоплазме таких эндотелиальных клеток встречается большое количество свободных рибосом, а также полисом, расположенных в набухшей разрыхленной цитоплазме в виде коротких, а иногда и длинных цепочек.

Это говорит о том, что эндотелиальные клетки кровеносных капилляров в результате своей специализации в иммунокомпетентном органе,

например в лимфатическом узле, могут, по всей вероятности, реагировать на введение антигена так же, как и иммунокомпетентные клетки. Не исключена возможность, что после разрушения иммунокомпетентных клеток полисомы и свободные рибосомы, а возможно, и комплексы антиген—РНК и антитела попадают в эндотелиальные клетки и затем выделяются в просвет кровеносного капилляра. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные. Так, у кролика после пятикратного введения антигена и двукратного введения через 12 дней разрешающей дозы антигена в венозных отделах кровеносных капилляров в эндотелиальных клетках содержится весьма значительное количество полисом и свободных рибосом, расположенных как в цитоплазме, так и у внутренней поверхности плазмалеммы, обращенной к базальному слою и просвету капилляра. Кроме того, по свободному краю цитоплазма эндотелиальных клеток содержит различной величины отростки, внутри и на поверхности плазмалеммы которых содержатся гранулы РНК (рис. 64). Кроме того, наблюдаются отростки цитоплазмы, отделившиеся путем микроклатматоза в просвет капилляра; по всей вероятности, вместе с цитоплазматическими отростками в просвет капилляра выделяются необходимые для преципитации комплексы. Неклеточный компонент базального слоя у таких капилляров очень сильно источен, местами он становится компактным или фрагментируется. Субэндотелиальная зона настолько сужена, что не поддается измерению.

Необходимо отметить, что перициты также дают своеобразную реакцию. В их цитоплазме выявляется большое количество свободных рибосом и полисом, расположенных цепочками; матрикс цитоплазмы просветлен. Всюду в базальном слое капилляра и в цитоплазме перицитов обнаруживались отдельные гранулы РНК.

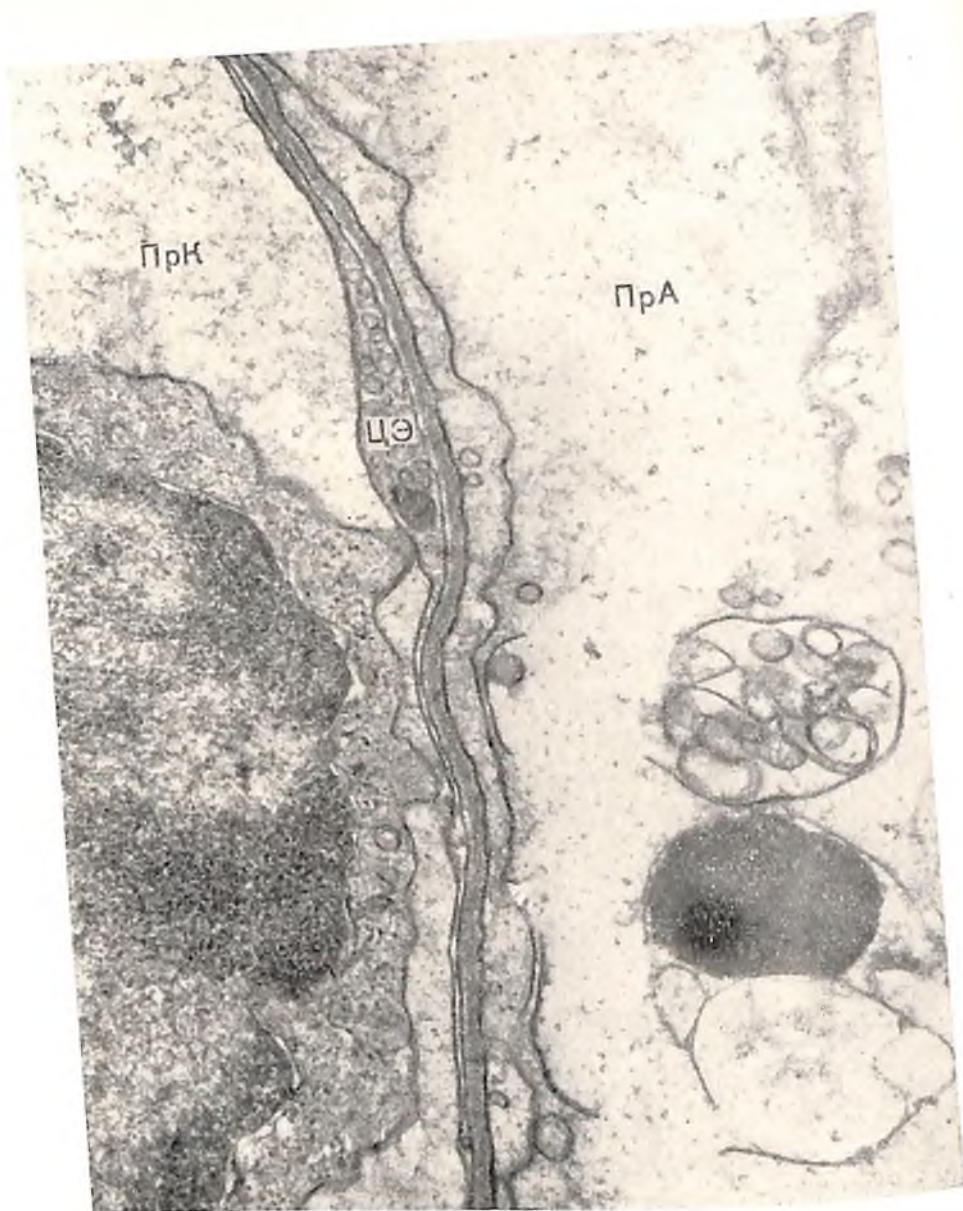
В перикапиллярной зоне вокруг кровеносных капилляров можно было наблюдать разрушенные иммунокомпетентные клетки и отдельные гранулы свободных рибосом и розетки и цепочки полисом, лежащие в окружающей межклеточной ткани между расположенными вблизи капилляра бластами лимфоцитов и плазматическими клетками.

Возникает вопрос, продуцируют ли эндотелиальные клетки активно РНК, необходимую для производства антител, или же они фагоцитируют уже готовые комплексы антиген—РНК, также необходимые для производства антител. Возможно, имеет место и то и другое. Однако пока нельзя определить в каких случаях имеется фагоцитоз и в каких — участие в иммунной реакции. Есть основания полагать, что эндотелий принимает участие в транспорте комплексов антиген—РНК в просвет капилляра. Кроме того, скорее всего такой способностью обладают преимущественно эндотелиальные клетки венозного отдела кровеносных капилляров.

9. СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ АТЕЛЕКТАЗЕ ЛЕГКИХ И ИХ ОБРАТИМОСТЬ

Достижения торакальной хирургии, в частности проведение восстановительных операций при длительном ателектазе легкого, настоятельно требуют изучения динамики изменений на уровне альвеолярной стенки, т. е. тех отделов легкого, где непосредственно осуществляются процессы газообмена.

В вопросе, касающемся структурной перестройки ателектазированного легкого, возможности и степени обратимости возникающих при ателектазе изменений, до сего времени нет единой точки зрения. В особенности разноречивы данные в отношении развития склеротических изменений в межальвеолярных перегородках. М. С. Маргулис (1957) в опытах на кроликах показал, что аргирофильный каркас легких при ателектазе подвергается коллагенизации, и к 3 месяцам легкое превращается в со-



Р и с. 65. Стенка аэрогематического барьера из нормального легкого собаки.
 ПрК — просвет капилляра; ПрА — просвет альвеолы; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки ($\times 37\ 800$).

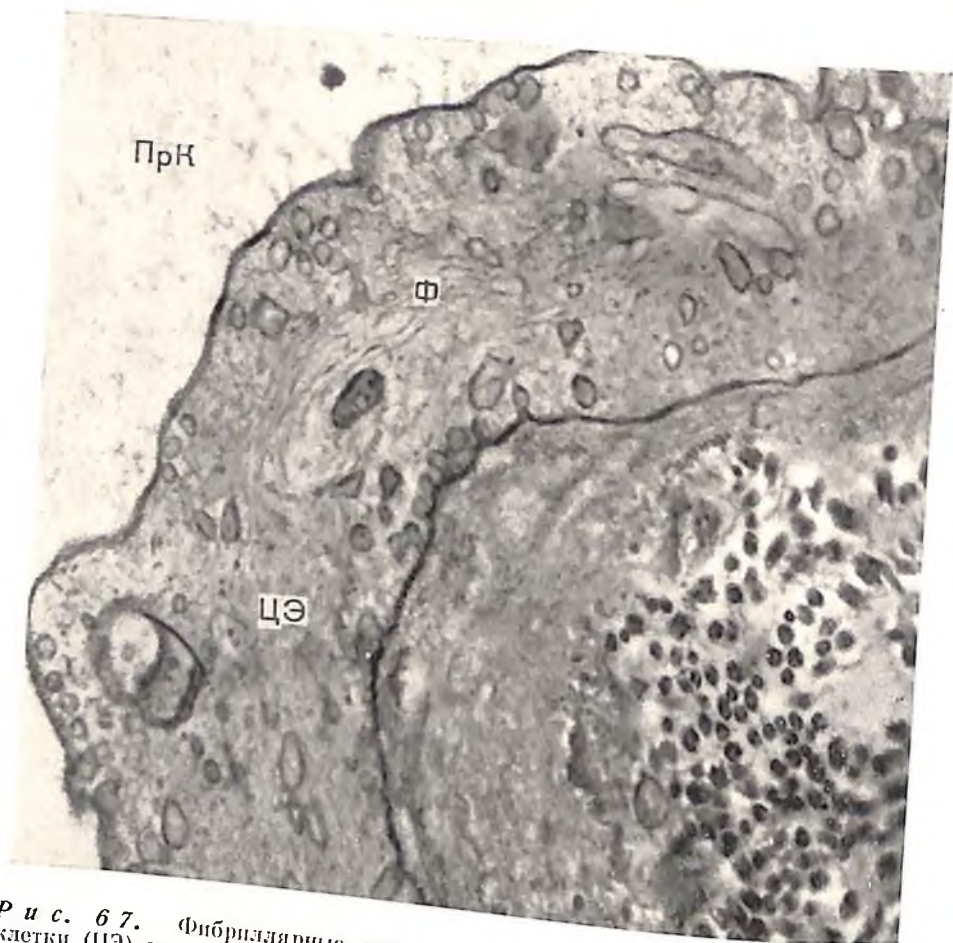
единичнотканное образование. В. К. Маврин (1963) наблюдал при ателектазе развитие микросклероза межальвеолярных перегородок. Е. Н. Нестеров (1965, 1966) в опытах на кроликах при коллапсе легкого сроком до 9 месяцев обнаружил лишь огрубение и утолщение его ретикулярного каркаса с сохранением аргирофилии, т. е. без склонности к коллагенизации и накопление ШИК-положительного материала в межальвеолярных перегородках. После устранения коллапса автор отметил изменения типа ретикулярного склероза. Ф. Ф. Амиров и Н. Х. Шамирзаев (1966) в ателектазах продолжительностью 12—14 месяцев у экспериментальных животных не обнаружили изменений в аргирофильном каркасе легкого. Г. С. Мерзлякин (1965) в опытах на собаках не нашел морфологических изменений в межальвеолярных перегородках как при длительном ателектазе, так и сразу после реэрации легкого.



Р и с. 66. Стенка кровеносного капилляра из ателектазированного в течение 12 месяцев легкого собаки (деталь).
 БС — бесклеточный компонент базального слоя; ПрК — просвет капилляра; Э — эритроцит;
 ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки ($\times 50\,000$).

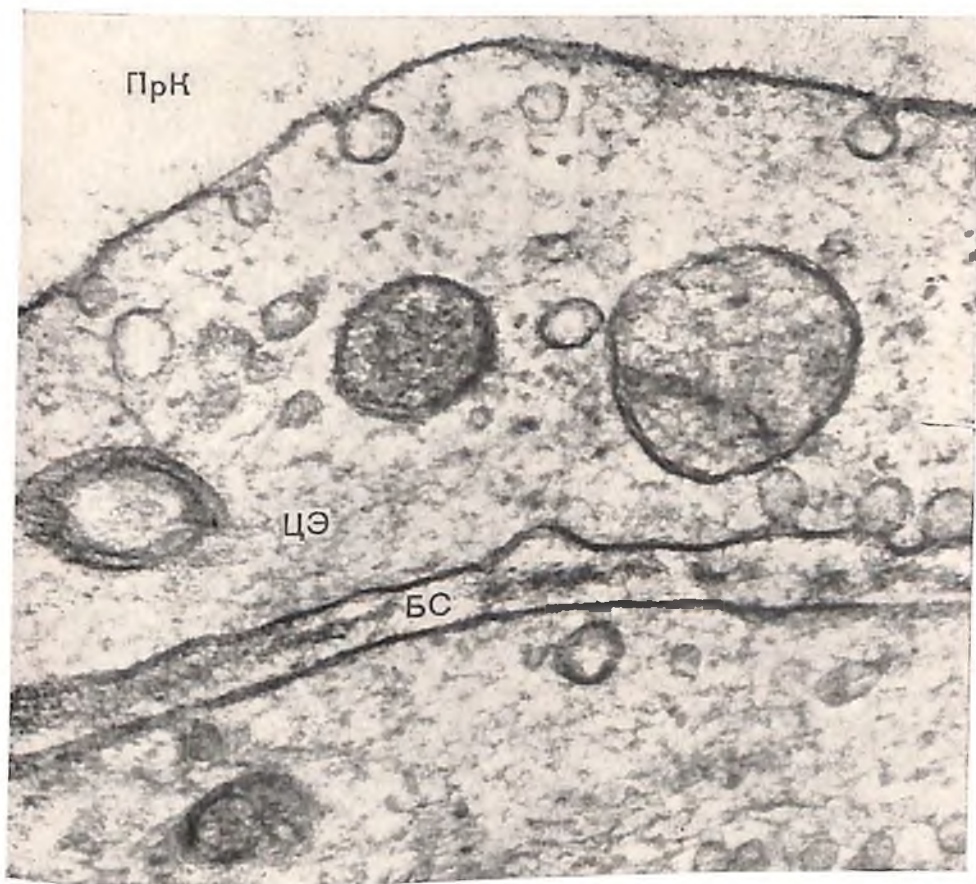
Столь разноречивые сведения, которые трудно объяснить только видовыми различиями реакции легочной ткани экспериментальных животных, а также отсутствие данных об ультраструктурных изменениях, возникающих при реэрации длительно ателектазированного легкого, побудили нас провести исследование, задачей которого явилось изучение точкой структуры аэрогематического барьера в условиях длительного ателектаза и после его устранения.

Выяснилось, что в сроки 17 дней — 1 месяц в ателектазированном легком определяется более или менее выраженное полнокровие капилляров. Наряду с этим отмечается накопление ШИК-положительной субстанции в межкальвеолярных перегородках. В основном она локализуется в стенке капилляров, которые заметно утолщаются. Учитывая, что в данном случае ШИК-реакция при ацетилировании и реакция на кислые мукополисахариды



Р и с. 67. Фибриллярные структуры (Ф) в цитоплазме эндотелиальной клетки (ЦЭ) кровеносного капилляра. Ателектаз легкого собаки в течение 12 месяцев ($\times 5000$).

хариды были отрицательными, следует предположить здесь присутствие мукопротеиновых комплексов (Г. С. Крючкова). По-видимому, полное кровие капилляров в этом случае является, как на это указывает и Е. Н. Нестеров (1965, 1966), компенсаторным актом, направленным на улучшение диффузии. Полнокровие капилляров не в состоянии обеспечить полноценный газообмен в ателектазированном легком, вследствие чего развивается гипоксия. Это приводит к отеку и набуханию эндотелиальных клеток капилляров, изменению проницаемости клеточных мембран и накоплению на них ШИК-положительного материала. Довольно большое количество его отмечается в альвеолярных макрофагах, резорбирующих отечную жидкость. В дальнейшем происходит постепенное уменьшение полнокровия капилляров почти до полного исчезновения эритроцитов из их просвета. Стенки капилляров в ателектазах давностью до 14 месяцев остаются утолщенными и резко ШИК-положительными. Аргирофильные волокна местами утолщены, но без коллагенизации. Исследование биопсий, полученных непосредственно после восстановления воздушности легочной ткани (ателектазы длительностью 6—14 месяцев), указывает на обилие зияющих капилляров, большинство из которых не содержит эритроцитов. Стенки капилляров на этом этапе остаются ШИК-положительными. Аргирофильный каркас альвеол выглядит огрубевшим, с очаговыми утолщениями. Описанные изменения в стенках альвеол в настоящее время некоторыми авторами рассматриваются как проявление ретикулярного склероза (Е. Н. Нестеров, 1965, 1966).



Р и с. 68. Тот же препарат, что и на рис. 67. Демонстрируется фрагментация и истончение не клеточного компонента базального слоя (БС).

ПрК — просвет капилляра; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки ($\times 101\,790$).

Гистологически через 30—45 дней и более после восстановления воздушности ателектазированного легкого отмечается умеренное кровенаполнение капилляров. Картина изменений капиллярного русла реаррированного легкого мозаична: местами стенки капилляров совсем не утолщены и менее ШИК-положительны, чем при ателектазе; в отдельных небольших участках этого же легкого сохраняются изменения капилляров, свойственные ателектазу. Аргирофильный каркас стенок альвеол по своей структуре почти не отличается от нормального.

Исследование аэрогематического барьера с помощью электронного микроскопа показало, что у контрольных животных (рис. 65) эндотелий кровеносных капилляров легких представлен уплощенными клетками, со свободными микроинцитозными везикулами как по свободному краю, так держащими микроинцитозные везикулы к базальному слою. Иногда эндотелиальные клетки резко истончены. В местах истончений микроинцитозных везикул не обнаруживаются, плазмалемма нигде не прерывается и не образуется фенестраций. Субэндотелиальная зона представлена целлю, поперечник которой равен 80—100 Å. Базальный слой капилляров и альвеол вместе имеют в поперечнике 400—500 Å. Этот объединенный базальный слой уплотнен, однороден и имеет четкие контуры как по эндотелиальному, так и по альвеолярному краю.

При ателектазе в течение 9—12 месяцев отмечается образование глубоких складок цитоплазмы эндотелиальных клеток преимущественно по краю, направленному к базальному слою (рис. 66). В цитоплазме обнару-



Р и с. 69. Стенка кровеносного капилляра из ателектазированного в течение 12 месяцев легкого сразу после реаэрации. ПрК — просвет капилляра; БС — базальный слой; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки ($\times 69200$).

живаются сливающиеся микроинцитозные везикулы. Матрикс цитоплазмы эндотелиальных клеток несколько уплотнен, в нем появляются фибриллярные структуры с короткими ветвистыми филаментами (рис. 67). Появление фибриллярных структур в цитоплазме эндотелиальной клетки можно расценить как нарушение белкового обмена в клетке (Bensch-Gordon, Miller, 1964; В. А. Шахламов, 1968). Митохондрии имеют дисккомплексированные кристы. Субэндотелиальная зона местами расширена. Неклеточный компонент базального слоя разрушен, местами он прерывается на протяжении 500—600 Å (рис. 68). Перечисленные изменения эндотелиальных клеток стенки капилляров ателектазированного легкого свидетельствуют о нарушении их проницаемости. Сразу после реаэрации легкого в неклеточном компоненте базального слоя появляется зона уплотнения, однако он остается еще несколько раз-



Р и с. 70. Стенка кровеносного капилляра собаки после ре-аэрации через 1 месяц 9 дней (деталь).
 ПрК — просвет капилляра; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки ($\times 70\,000$).

рыхленным. В эндотелиальных клетках наблюдается множество микропиноцитозных везикул (рис. 69). Спустя $1\frac{1}{2}$ месяца после реаэрации ателектазированного легкого матрикс цитоплазмы эндотелиальных клеток несколько уплотнен. В нем еще сохраняются единичные разобщенные фибриллярные структуры. Обращает на себя внимание большое количество микропиноцитозных везикул диаметром от 300 до 500 Å (рис. 70). Сохраняется еще складчатость цитоплазмы эндотелиальных клеток. Митохондрии имеют нормальные кристы. Встречаются эндотелиальные клетки, в цитоплазме которых обнаруживаются более крупные везикулы диаметром 600—800 Å. В цитоплазме эндотелиальных клеток имеется большое количество полисом и свободных рибосом; гранулярный эндоплазматический ретикулум расширен. Эти данные свидетельствуют о повышении белкового синтеза в клетке. Нечто подобное наблюдалось

и в опытах при однократных перегрузках, а также при гипоксии на 2—3-и сутки после эксперимента и может рассматриваться как ответная реакция при возникновении деструктивных процессов в органе.

Таким образом, комплекс структурных изменений в стенке кровеносных капилляров при длительном ателектазе и реаэрации легкого складывается из активной перестройки ультраструктуры эндотелиальных клеток и изменения структуры не клеточного компонента базального слоя, который сильно разрыхляется, фибриллярные структуры его разобщаются. Аналогичные изменения наблюдаются и в базальном слое альвеолярной части аэрогематического барьера. Кроме того, резко расширяется перикапиллярное пространство между базальными слоями аэрогематического барьера. Следует отметить, что для указанных изменений характерна большая мозаичность, т. е. в одних случаях наблюдается равномерное разрыхление обоих базальных слоев, в других случаях на одном и том же препарате обнаруживается или преимущественное разрыхление не клеточного компонента базального слоя капилляров при некотором уплотнении базального слоя альвеолы, или разрыхление базального слоя альвеолярной части и некоторое уплотнение не клеточного компонента базального слоя капилляра. Но во всех случаях интерстициальная зона между стенкой альвеолы и капиллярной стенкой всегда остается резко расширенной (см. рис. 70) по сравнению с контролем. Нормализация наступает только после реаэрации ателектазированного легкого.

Данные электронномикроскопического исследования, а также данные светооптических исследований (ШИК-реакция и импрегнация по Гомори) позволяют считать, что в условиях длительного ателектаза легких (до 12 месяцев) имеются биохимические сдвиги, морфологическим отражением которых является разрыхление базальных слоев как капилляров, так и эпителиальных клеток с накоплением в них мукопротеидов. Изменения волокнистых структур стенок альвеол в сторону их коллагенизации не отмечается.

На основании полученных данных можно полагать, что все описанные субмикроскопические, гистологические и гистохимические изменения, в основном являясь обратимыми, не нарушают seriously процессов газообмена. На это указывают и данные бронхоспирометрического исследования, а также показатели насыщения крови кислородом, меняющиеся очень мало по сравнению с дооперационными показателями, относящимися к интактному легкому (В. Д. Фирсов, 1967).

Таким образом, восстановление воздушности длительно ателектазированной легкого приводит почти к полному восстановлению структуры и функции аэрогематического барьера. На целостность структуры и полноценность функции реаэрированного легкого указывает и тот факт, что животные могут при определенных условиях благополучно переносить операцию удаления интактного легкого, оставаясь длительное время с единственным реаэрированным легким.

10. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧУМЫ

По данным литературы, при бубонной и первичной легочной чуме обнаруживаются деструктивные изменения в артериолах и венах (Д. П. Кишенский, М. М. Тизенгаузен, И. Е. Кориман, Г. Н. Баджиев, 1911; В. Н. Лобанов, 1956; Albrecht, Ghon, 1898; Flexner, 1901; Scheidegger, 1957). У умерших от различных форм чумы были найдены изменения в сосудах в виде плазматического пропитывания и фибриноидного некроза стенок. В. Н. Лобанов (1956) различает несколько форм поражения сосудов при бубонной чуме: 1) некроз стенок сосудов, распространяющийся на некоторые или все слои стенки; 2) инфильтрацию сосудистых стенок

лимфоидными клетками, лейкоцитами и макрофагами (в этих случаях в инфильтратах удается обнаружить в большом количестве возбудитель); 3) плазматические пропитывания; 4) пролиферацию эндотелия; 5) тромбо-вакулиты, которые могут быть отнесены к числу редко встречающихся пораженных сосудов.

Оценивая тяжесть сосудистых поражений и диаметр сосудов при чуме, В. Н. Лобанов (1956) отмечает при этом, что изменениям подвергаются как артерии, так и вены и тем в большей степени, чем они мельче. Большое значение в патогенезе чумы автор придает поражению сосудов как в очагах поражения, так и в других органах.

В случаях смерти при бубонной чуме в поздние сроки (через 2—3 недели после начала заболевания) в мелких сосудах развиваются склеротические изменения (Д. П. Кишенский и др., 1911). В. В. Донсков (1944) при изучении экспериментальной чумы у морских свинок не обнаружил выраженных изменений в сосудах. Основное значение в патогенезе чумы он придавал не аллергическим реакциям, а пролиферации макрофагальной системы. И. И. Осипенко (1963, 1965) описаны изменения в сосудах белых мышей спустя 12—24 часа после введения чумного токена. Эти изменения проявлялись в виде образования периваскулярных кругло-клеточных инфильтратов. Albrecht и Ghon (1898) наблюдали в мелких сосудах и капиллярах органов, в которых развиваются основные проявления заболевания (пневмонические очаги, бубоны), преобладание некротических процессов. Аналогичные изменения были найдены в сосудах селезенки и в капиллярах клубочков почек.

Интересные данные были получены О. В. Власьянц (1959), которая установила значительные изменения в капиллярах кожи у животных при экспериментальной чуме, причем она обнаружила различия в степени изменений в сосудах у различных грызунов. Так, у кроликов и морских свинок преобладали процессы экссудации, а у белых мышей более отчетливо была выражена пролиферация эндотелия сосудов. На снижение резистентности стенки капилляров при экспериментальной чуме указывает пораженный геморрагический диатез (Н. Е. Киселева, 1959).

Проведенное Э. Э. Кенигом (1960) изучение сосудов у верблюдов, павших от чумы при их природном заражении, показало значительное изменение в артериолах и капиллярах в виде десквамации и некроза эндотелия капилляров и плазматического пропитывания стенки артериол. Все перечисленные изменения в сосудах позволили трактовать автору чуму у верблюдов как одну из разновидностей септического капилляротоксикоза.

На основании анализа данных литературы создается впечатление о значительном влиянии на характер поражения сосудов при чуме видовых особенностей восприимчивых к этой инфекции организмов. Степень и тяжесть изменений в сосудах предопределяют до некоторой степени характер экссудата.

При исследовании животных на 5-й день после заражения чумой в препаратах, приготовленных из легких морских свинок, мы наблюдали в просвете кровеносного капилляра и в окружающем перикапиллярном пространстве бактерии *P. pestis*. Стенка аэрогематического барьера местами утолщена, местами расширена и пространство между капилляров истончено, просветлено. Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров истончены, матрикс цитоплазмы гиперспирован, местами просветлен, микропиноцитозные везикулы расположены как по базальному, так и по свободному краю цитоплазмы. В толще цитоплазмы всюду видны микропиноцитозные везикулы диаметром до 1000 Å (рис. 71). Митохондрии эндотелиальных клеток разрушены и имеют вид полостей. Плазмалемма эндотелиальных клеток по краю, направленному в просвет капилляра, шероховата, однако целостность ее у большинства капилляров не нарушена. В просвете капилляра видны эритроциты, лимфоциты, а также нейтрофильные лейко-



Р и с. 71. Стенка аэрогематического барьера (указано стрелками) из легкого морской свинки на 5-й день после заражения *Pasteurella pestis* (P p.) ($\times 21\ 250$).

циты, между которыми обнаруживаются отдельные или расположенные группами чумные палочки (см. рис. 71). Некоторые из них расположены у самой эндотелиальной клетки.

Субэндотелиальная зона в этих препаратах не поддается измерению из-за резкого ее истончения. Неклеточный компонент базального слоя иногда резко истончен (до $100\ \text{\AA}$) или прерван. В других местах, где имеет место резкое просветление перикапиллярной зоны, неклеточный компонент базального слоя разрыхлен и расширен, поперечник его в среднем составляет $400\ \text{\AA}$ (рис. 72).

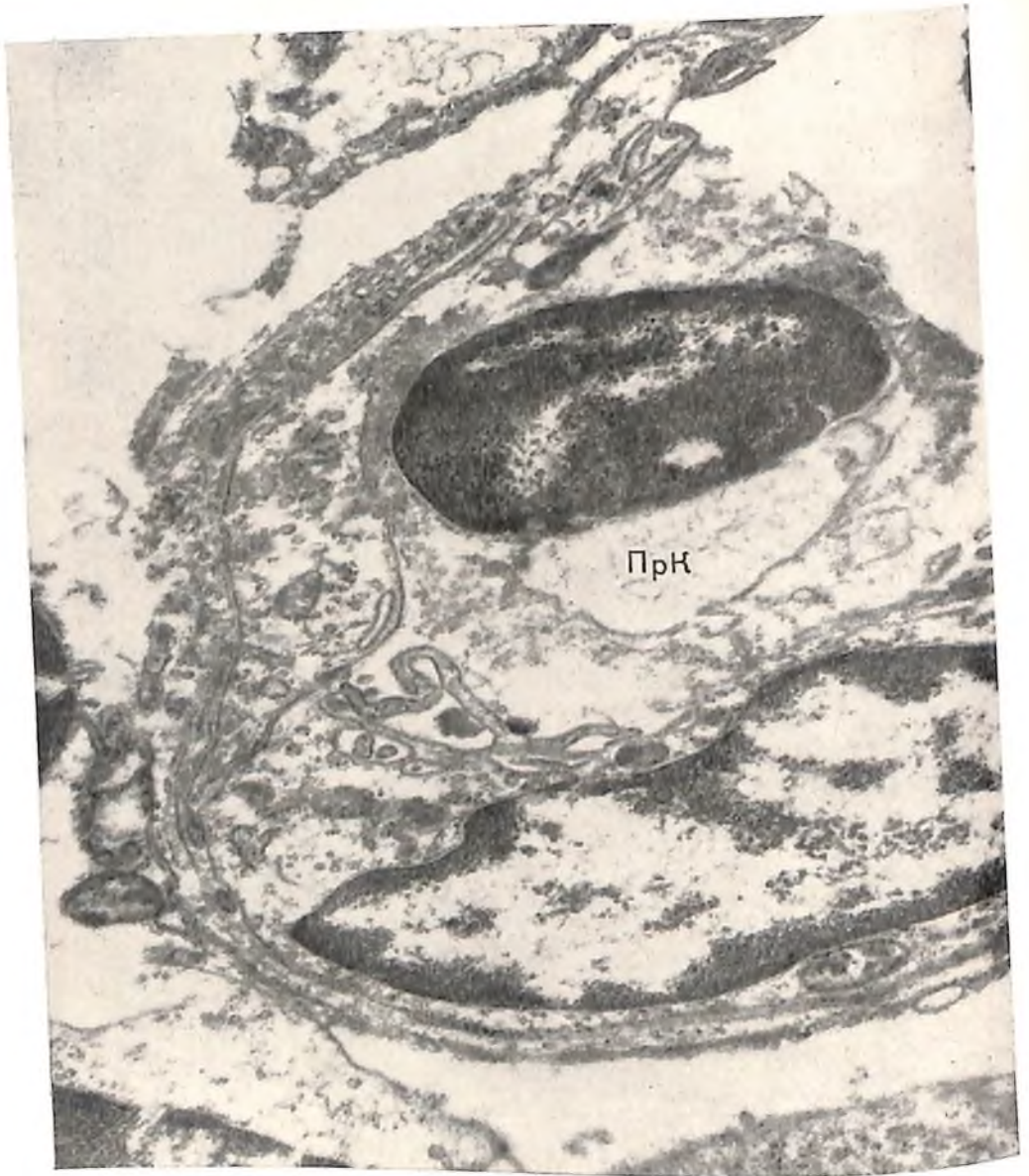
В кровеносных капиллярах из паховых лимфатических узлов морской свинки на 5-й день после заражения *P. pestis* наблюдаются следующие изменения. В просвете капилляра имеются форменные элементы крови. Возбудители чумы в просвете капилляра не обнаруживаются. Матрикс цитоплазмы почти всех эндотелиальных клеток просветлен, причем в неко-



Р и с. 72. Стенка аэрогематического барьера из легкого морской свинки на 5-й день после заражения *P. r.* Демонстрируется разрыхленный переклеточный компонент базального слоя капилляра (БС) и истонченный базальный слой альвеолы (БСА) ($\times 43\ 750$).

торых случаях сильно. Плазмалемма по свободному краю цитоплазмы шероховата и имеет различной длины цитоплазматические отростки, бухты и инвагинации (рис. 73). Матрикс митохондрий эндотелиальных клеток гиперосмирован, количество микроинцитозных везикул в цитоплазме резко снижено по сравнению с нормой. На фоне просветленного матрикса цитоплазмы видны единичные рибосомы и полисомы. Субэндотелиальная зона не изменена. Неклеточный компонент базального слоя несколько уплотнен и истончен.

Наблюдения показывают, что изменения стенки кровеносных капилляров из легких и пахового лимфатического узла морских свинок при экспериментальной чуме носят различный характер. Так, кровеносные капилляры из легких имеют гиперосмированный матрикс цитоплазмы эндотелиальных клеток, что свидетельствует о действии токена в такой степени, что резко нарушается метаболизм клетки. Изменен обычно действующий механизм транспорта веществ с помощью микроинцитозных везикул. Следовательно, страдает и проницаемость эндотелиальной клетки. Об изменении проницаемости эндотелиальной клетки свидетельствуют разрыхление, истончение или разрушение неклеточного компонента ба-



Р и с. 73. Стенка кровеносного капилляра из пахового лимфатического узла морской свинки на 5-й день после заражения *P. p.* ($\times 26\ 250$).

зального слоя, а также резкое сужение субэндотелиальной зоны. Сужение субэндотелиальной зоны может свидетельствовать об увеличении внутрикапиллярного давления.

Если токсины чумы в легких может оказывать свое действие в присутствии возбудителя или при непосредственном его соприкосновении со стенкой капилляра (эндотелиальной клеткой), то в лимфатических узлах токсины, вероятно, всасываются через соединительную ткань, окружающую капилляр. Проникновение его происходит сначала через базальный слой, а затем и через эндотелиальный слой в просвет кровеносного капилляра.

В легкие чумная палочка попадает, вероятно, гематогенным путем, при этом первый этап — образование бактериального эмбола, а второй — проникновение *P. pestis* через эндотелий и базальный слой в легочную ткань. Пути распространения чумной палочки определяют характер ультраструктурных изменений в капиллярах.

11. ДЕЙСТВИЕ СТРОФАНТИНА К³ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В ИНТАКТНОМ СЕРДЦЕ

До настоящего времени считалось, что местом приложения этого препарата является сердечная мышца (В. В. Закусов, 1941; Н. Д. Стражеско, М. Л. Евтухова, 1941; Черкес, 1956). Однако, по справедливому замечанию А. А. Кедрова с соавторами (1966), о месте приложения сердечных гликозидов высказывались в основном предположения, а конкретного представления о механизме их действия пока нет. В настоящее время считается, что сердечные гликозиды оказывают влияние и на сосуды, вызывая их сужение (Н. П. Кравков, 1931; П. И. Оицев, 1960). Морфологический субстрат механизма действия их на сосуды до сих пор остается полностью не раскрытым. Поэтому представляется интересным исследовать ультраструктуру как миокардиальных клеток, так и кровеносных капилляров при применении сердечных гликозидов.

По данным Г. М. Найштута (1967), у экспериментальных кроликов при подготовке их к опыту артериальное давление, частота дыхания и сердечных сокращений до внутривенного введения строфантина существенно не изменяются. После введения строфантина уже через 8—10 минут наступает снижение артериального давления на 20—40 мм рт. ст. Снижение давления наблюдается в течение 40—60 минут, затем постепенно наступает повышение на 10—15 мм рт. ст. Однако до исходного уровня в течение первых 60 минут давление не поднимается. Соответственно после введения строфантина учащается и дыхание (на 10—20 циклов), и через 60 минут оно достигает исходной величины. Изменяется частота сокращений сердца: через 10 минут — 115 сокращений в минуту по сравнению с исходными 240. Таким образом, физиологические показатели через 10 минут после введения строфантина свидетельствуют о снижении артериального давления соответственно снижению частоты сердечных сокращений и учащению дыхания. Затем через час артериальное давление постепенно повышается, но не достигает исходных цифр: 80 мм рт. ст. через 60 минут (104—106 мм рт. ст. до введения строфантина). Дыхание продолжает оставаться несколько учащенным: 46 дыханий в минуту против 40 в начале опыта, и, наконец, частота сердечных сокращений также приближается к исходным цифрам: 230 сокращений в минуту против 240 сокращений в минуту в начале опыта.

На этом фоне при гистологическом исследовании миокарда левого желудочка через 10, 40 и 60 минут после введения строфантина не обнаруживаются больших изменений, однако отмечается полиокровие в капиллярной сети и некоторое изменение сукцинат-дегидрогеназной активности сердечной мышцы, заключающееся в неравномерном распределении гранул формазана на протяжении одного и того же волокна, особенно на поздних сроках. Как видно, световая микроскопия дает мало сведений о состоянии миокарда и капилляров в данной серии опытов.

В опытах по изучению действия строфантина на миокард мы наблюдали ряд субмикроскопических изменений в миокардиальных и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров.

При электронномикроскопическом исследовании клеток миокарда левого желудочка спустя 10 минут после введения строфантина К обнаруживаются набухшие митохондрии с просветленным матриксом и укороченными кристами. В одних случаях митохондрии из овальных превращаются в округлые, в других — вытягиваются до размера 4 саркомера. В удлинённых митохондриях матрикс также просветлен и кристы дисперсированы. Длина митохондрий на исследованных ультратонких срезах составляет в среднем $1,7 \pm 0,02 \text{ \AA}$ (в норме $0,4 \pm 0,02 \text{ \AA}$). Попереч-

¹ Речь пойдет только о строфантине К (*Strophanthus Kombe*).

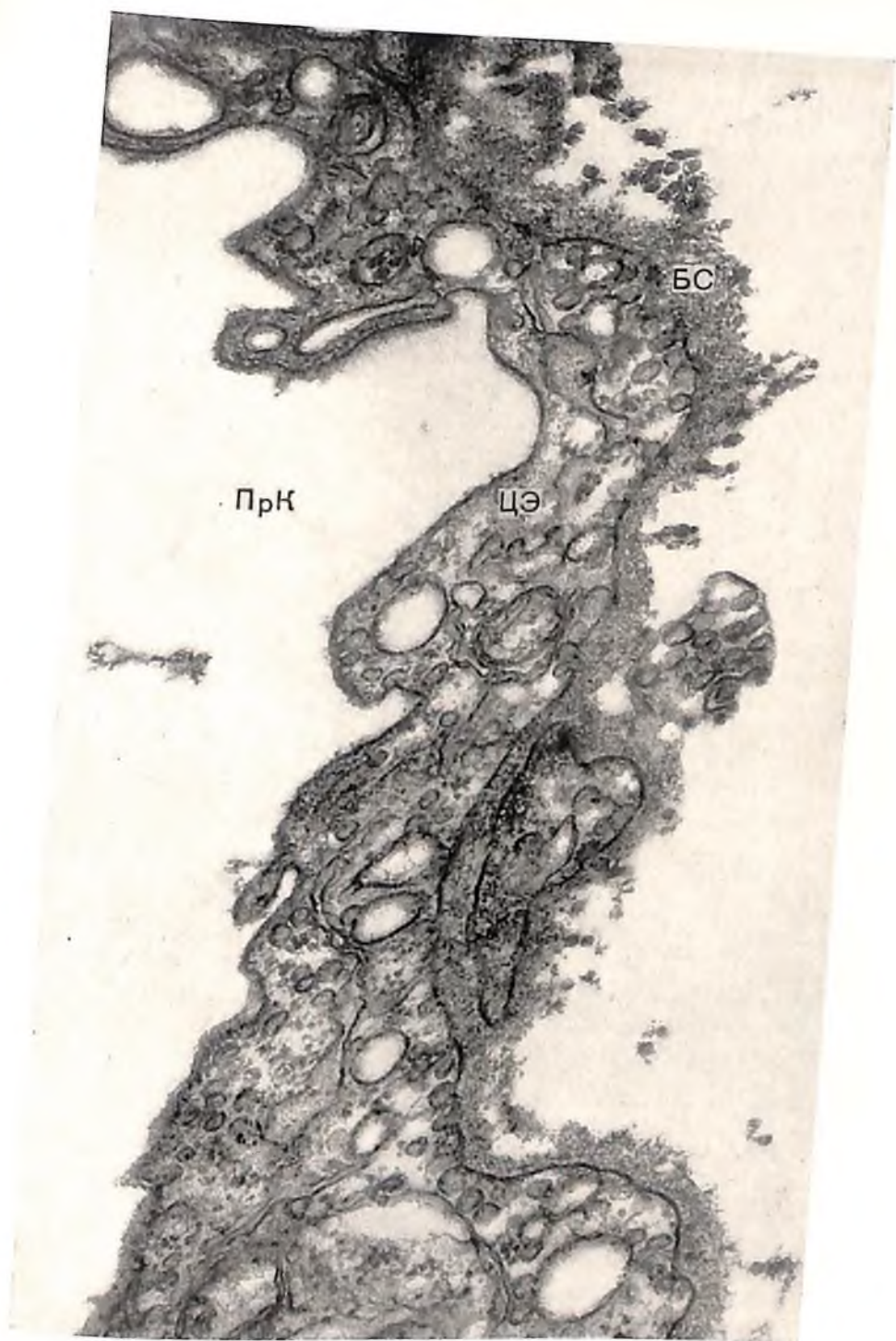
ник крист равен $203 \pm 0,7 \text{ \AA}$ (в норме $135-180 \pm 3,3 \text{ \AA}$); поперечник интракристных промежутков — $81 \pm 0,7 \text{ \AA}$ (в норме $45-60 \pm 0,8 \text{ \AA}$). Общее количество крист на одну митохондрию составляет $20 \pm 0,6$ (в интактных митохондриях $33 \pm 0,7$).

Эндоплазматический ретикулум миокардиальных клеток резко расширен, местами он представлен в виде цистерн с поперечником до $0,4-0,9 \mu$. Ядро мышечной клетки имеет просветленную центральную зону. Зона компактного распределения хроматина несколько расширена. Поперечная исчерченность миофибрилл выражена четко. Сарколемма отделена от миофибрилл довольно обширным светлым участком саркоплазмы. Спустя $40-60$ минут после введения строфантина в митохондриальной системе и в других органеллах мышечной клетки сердца сохраняются те же изменения. Таким образом, как видно из приведенных данных, имеется значительная деструкция митохондриальной системы миокардиальных клеток, которая до введения строфантина по физиологическим показателям была относительно нормальной.

При электронномикроскопическом исследовании стенки кровеносных капилляров через $10-50$ минут после введения строфантина обнаруживаются просветленные эндотелиальные клетки с почти бесструктурной цитоплазмой (рис. 74, 75). Однако везде по свободному и базальному краю цитоплазмы встречаются неизмененные везикулы. Следует отметить, что мембраны везикул, а также плазмалемма нигде не разрушены. Агранулярный эндоплазматический ретикулум эндотелиальных клеток расширен, митохондрии — набухшие. По краю эндотелиальных клеток, направленному в просвет капилляра, обнаруживаются неровности (бухты, крупные инвагинации, полости). Субэндотелиальная зона почти не определяется.

Через 3 суток после введения строфантина наряду с описанными изменениями в одном и том же кровеносном капилляре встречаются еще и эндотелиальные клетки с уплотненным темным матриксом, истонченной цитоплазмой. Митохондрии и светлых, и темных эндотелиальных клеток имеют просветленную матрикс и укороченные кристы; уменьшается количество крист в каждой митохондрии. Эти изменения аналогичны изменениям в миокардиальных клетках, что в определенной степени свидетельствует об одинаковой реакции эндотелиальных и миокардиальных клеток на общий раздражитель. Как указывалось выше, одной из форм реакции эндотелиальных клеток на раздражитель является удлинение цитоплазматических отростков, появление больших складок, профили которых хорошо видны в просветах кровеносных капилляров. Такие изменения эндотелиальных клеток в условиях действия строфантина свидетельствуют о его некотором токсическом влиянии. Однако пока трудно что-либо сказать о механизме этого влияния. Если учесть предполагаемое действие строфантина на миокардиальную клетку, то можно думать, что оно заключается в нарушении натриево-калиевого ионного насоса. Чем можно объяснить резкое просветление матрикса цитоплазмы эндотелиальных клеток, если не изменением градиента концентрации калия и связанным с этим накоплением жидкости в цитоплазме эндотелиальных клеток? Об изменении функциональной активности эндотелиальных клеток через 3 суток свидетельствует и ультраструктура комплекса Гольджи. Во всех препаратах на этом сроке в эндотелиальных клетках обнаруживаются расширенные цистерны и большое количество крупных и мелких везикул комплекса Гольджи.

При электронномикроскопическом исследовании кровеносных капилляров через 6 суток после введения строфантина наблюдались изменения, аналогичные описанным на предыдущих сроках. Кроме того, на этом сроке продолжает обнаруживаться сужение субэндотелиальной зоны. Однако эндотелиальные клетки с гиперосмированной уплотненной цитоплазмой уже не встречаются. В светлых клетках появляются митохондрии



Р и с. 74. Стенка кровеносного капилляра из левого желудочка сердца кролика через 40 минут после введения строфангина К (деталь).
ПрК – просвет капилляра; ЦЭ – цитоплазма эндотелиальной клетки; БС – бесклеточный компонент базального слоя ($\times 33\,500$).



Р и с. 75. Стенка кровеносного капилляра из сердца кролика через 40 минут после введения строфантина К.
 Я — ядро эндотелиальной клетки; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; ПрК — просвет капилляра; БС — базальный слой ($\times 33\,500$).

с гиперосмированным матриксом, а также юные формы митохондрий, что свидетельствует о развитии внутриклеточной регенерации. Базальный слой большинства капилляров на этом сроке уплотнен, субэндотелиальная зона приобретает нормальную ширину.

12. ДЕЙСТВИЕ СТРОФАНТИНА К НА СТЕНКУ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Данные исследования проводились с целью изучения изменений стенки кровеносных капилляров в условиях искусственно вызванной коарктации аорты. У экспериментальных животных уже ко 2-му дню п

ле коарктации наблюдалось резкое расширение границ сердца, достигающее максимума к 4—5-му дню после операции. Кроме того, рентгенологически установлены симптомы гипертензии в малом круге кровообращения в виде застойных явлений, особенно в прикорневых зонах (Г. М. Найштут, 1967). На 5-е сутки экспериментальным животным вводили строфантин К. Физиологические показатели были следующие: артериальное давление перед введением строфантина К равнялось 135 мм рт.ст., к 10-й минуте после введения строфантина снижалось на 10—30 мм рт.ст.; к 50-й минуте оно составляло 98 мм рт.ст.; на 6-е сутки после введения строфантина артериальное давление не изменялось. Частота дыхания — 26 в минуту перед введением строфантина; 20 — через 10 минут, 24 — через 50 минут и 24 дыхания в минуту — на 6-е сутки. Частота сердечных сокращений составляла 260 в минуту перед введением строфантина, 120 — через 10 минут после введения, 220 — через 50 минут, 230—240 — через 6 суток. Таким образом, в описанных опытах действие строфантина заключалось в снижении артериального давления, урежении дыхания и учащении сердечных сокращений. Как видно, действие сердечных гликозидов приводило в конечном счете к увеличению минутного объема кровообращения левого желудочка и увеличению скорости кровотока. Обычные гистологические исследования миокарда в условиях острой перегрузки левого желудочка и действия строфантина не выявили каких-либо изменений.

При электронномикроскопическом исследовании миокарда установлено следующее: кристы митохондрий миокардиальных клеток плотно упакованы, поперечник их в среднем составляет $184 \pm 1,2 \text{ \AA}$, их матрикс электроннооптически более плотный, чем в опыте, описанном в предыдущем разделе. Поперечник интракристных промежутков составляет $57 \pm 0,8 \text{ \AA}$. Количество крист на продольном срезе митохондрий в среднем равняется $32,2 \pm 0,7$. Как правило, кристы имеют ровные мембраны, лишь в некоторых случаях встречаются зигзагообразные кристы. Разрушенных митохондрий не обнаружено. Однако эндоплазматический ретикулум резко расширен. Длина отдельных митохондрий достигает 2—3 саркомеров. Ширина их составляет в среднем $0,6 \pm 0,008 \text{ \mu}$. Исследование миокарда в те же сроки, что и в опытах предыдущего раздела, убедительно демонстрирует, что однократное действие строфантина на гипертрофированный миокард не вызывает столь резких изменений в митохондриальной системе, как это имело место в опытах предыдущего раздела.

При указанном воздействии происходит некоторое набухание митохондрий, ширина их достигает $0,61 \pm 0,008 \text{ \mu}$. Поперечник крист составляет $300 \pm 2,1 \text{ \AA}$. Отмечается довольно резкое расширение интракристных промежутков ($185 \pm 2,8 \text{ \AA}$) по сравнению с нормой ($45 \pm 0,8 \text{ \AA}$). К 50-й минуте после введения строфантина имеет место упорядочение крист в митохондриях. Наряду с неизменными митохондриями встречаются единичные митохондрии с дисконлексированными кристами и несколько просветленным матриксом. Отмечается расширение эндоплазматического ретикула. Каких-либо нарушений в миофибриллах и миофиламентах установить не удается.

Характер изменений эндотелиальных клеток кровеносных капилляров миокарда через 10—50 минут после введения животным строфантина весьма сходен с изменениями, описанными в предыдущем разделе. Однако здесь не встречаются эндотелиальные клетки с плотным гиперосмированным матриксом цитоплазмы. Митохондрии имеют такой же вид, как и на соответствующих сроках предыдущего опыта. Количество везикул в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров на 1 \mu^2 соответствовало нормальному. Неклеточный компонент базального слоя разрушен, субэндотелиальная зона не поддается измерению. На 6-е сутки после введения строфантина не удается обнаружить каких-либо изменений в стенке кровеносных капилляров.

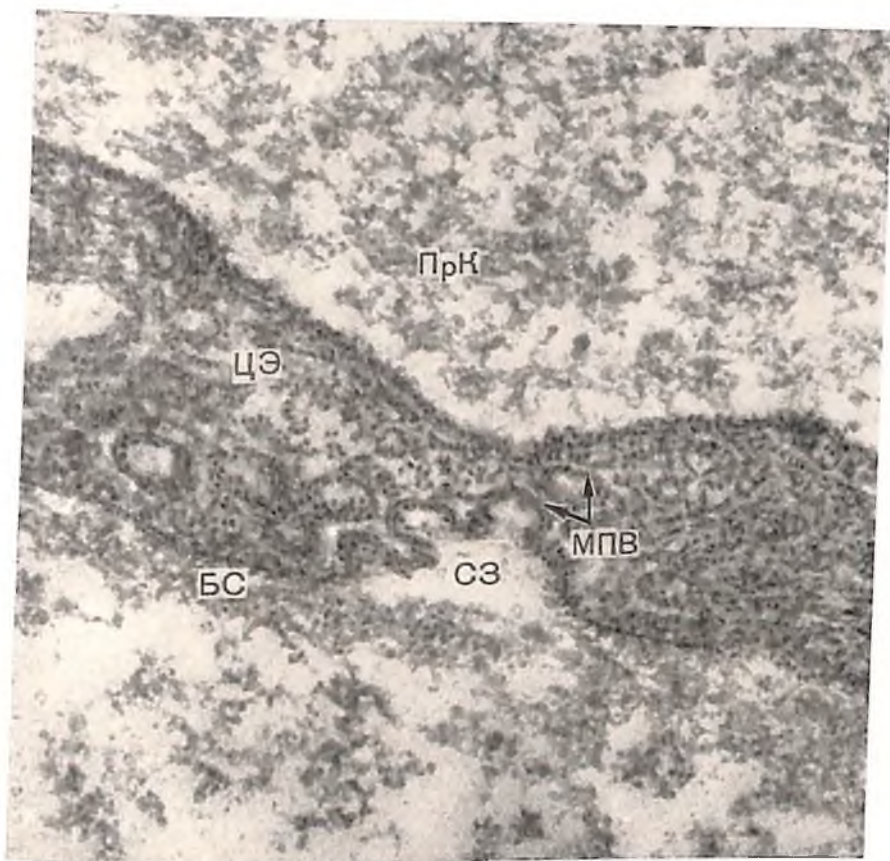
Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изменения в стенке кровеносных капилляров, вызванные действием строфангина, с одной стороны, связаны с общим состоянием полного равновесия в миокарде в целом; с другой стороны, не исключена возможность реакции эндотелиальных клеток кровеносных капилляров на введение строфангина непосредственно в кровь, поскольку в первые 10—50 минут наблюдается почти однотипный характер изменения ультраструктуры большинства эндотелиальных клеток. Глубина изменений, безусловно, определяется общим состоянием миокарда. Изменения неклеточного компонента базального слоя свидетельствуют об одинаковом нарушении его проницаемости в опытах предыдущего и настоящего разделов.

Очень характерно изменение субэндотелиальной зоны кровеносных капилляров миокарда животных в опытах со строфангином. В проведенных экспериментах еще раз подтверждается функция обеспечения резервного объема, выполняемая субэндотелиальной зоной кровеносных капилляров. Кроме того, полученные данные об ультраструктуре кровеносных капилляров свидетельствуют о специфичности изменений стенки кровеносных капилляров в зависимости от состояния органа в целом. Следует особо подчеркнуть, что при применении строфангина изменения стенки кровеносных капилляров в нормальном сердце несколько глубже по сравнению с изменениями стенки кровеносных капилляров в гипертрофированном сердце. Вместе с тем в любых исследованных нами условиях введение строфангина не приводило к разрушению плазмалеммы эндотелиальной клетки, не вызывало изменения состояния межклеточных соединений и необратимых изменений ультраструктуры эндотелиальных клеток. Все обнаруженные изменения ультраструктуры эндотелиальных клеток и неклеточного компонента базального слоя в основном нормализовались на 6-е сутки после введения строфангина.

13. ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ МЫШЦЫ ЖИВОТНЫХ В МОМЕНТ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ ВСЛЕДСТВИЕ КРОВОПУСКАНИЯ

Как известно, большинство исследователей, изучавших ткани и клетки различных органов методом электронной микроскопии, фиксировали материал из органов или прижизненно, или в пределах 3 минут после смерти животных и изъятия кусочка ткани из организма, как это рекомендовано во всех руководствах и методических указаниях для электронномикроскопических исследований. В настоящее время правильно считают, что только прижизненная фиксация для электронномикроскопических исследований может дать адекватное представление об истинной ультраструктуре клетки, в частности эндотелиальной клетки. Однако до настоящего времени имеется очень мало данных о развитии аутолитических изменений клетки на субмикроскопическом уровне. Такие данные необходимы, так как с их помощью можно дифференцировать некоторые артефакты, связанные как с качеством приготовленного фиксатора, так и с методом забора материала, от изменений, связанных с содержанием экспериментального воздействия или с существом развившегося патологического процесса.

В момент клинической смерти животных вследствие кровопускания в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров в различных органах сохраняется целостность мембран как самой клетки, так и ее органелл. Количество везикул в эндотелиальных клетках заметно уменьшается, появляются мультивезикулярные тела, кавеолы и вакуоли. Микрориноцитозные везикулы, сливаясь между собой в источенной части цитоплазмы, образуют в ней разрывы (рис. 76). Параллельно сложенному люминальному краю плазмалеммы эндотелиальной клетки кровеносных капилляров на поперечном и продольном срезах наблюдаются электроннооптические плотные тяжи фибрилл с определенной периодичностью, характерной



Р и с. 76. Слияние микроцитозных везикул (МПВ) в цитоплазме эндотелиальной клетки (ЦЭ) кровеносного капилляра из поперечнополосатой мышцы собаки в момент клинической смерти. БС — неклеточный компонент базального слоя; ПрК — просвет капилляра; СЗ — субэндотелиальная зона ($\times 100\,000$).

для фибрина. Ширина тяжей равна 900—1000 Å; протяженность их составляет 3μ. Набухший матрике цитоплазмы эндотелиальных клеток по своей электроннооптической плотности приближается к плазме в просвете капилляров. В других эндотелиальных клетках подобные фибриллярные уплотнения наблюдаются параллельно базальному краю плазмалеммы. Такие же фибриллярные структуры найдены в субэндотелиальном пространстве, а также в неклеточном компоненте базального слоя и за его пределами. Подобное распределение фибриллярных структур (скорее всего фибрина) встречается не во всех капиллярах; иногда можно встретить в одном и том же капилляре эндотелиальные клетки, содержащие фибрин и лишённые его, что свидетельствует о неодновременном поражении эндотелиальных клеток.

В момент клинической смерти в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров почти все митохондрии увеличены в размере (в $1\frac{1}{2}$ —2 раза), их матрике просветлен, кристы укорочены, в некоторых случаях они имеют извитой ход или же бывают полностью сглажены. Канальцы агранулярного ретикулума расширены и образуют крупные цистерны; спавшиеся везикулы комплекса Гольджи уплотнены. Комплекс Гольджи сосредоточен преимущественно у ядра. Перинуклеарное пространство сужается. В сильно набухшем ядре крупнозернистый хроматин собирается в глыбки и располагается эксцентрично у внутренней ядерной мембраны. В некоторых случаях хроматин собирается отдельными группами в центральной

части ядра. Ядрышко уплотняется и гранулируется, фибриллярная часть его не видна.

Неклеточный компонент базального слоя кровеносных капилляров в случае клинической смерти неравномерно разрыхляется: местами перечник его увеличивается в 3—4 раза. На коротком протяжении базальный слой может иметь нормальную структуру и толщину, местами же он истончается до такой степени, что не поддается измерению или совсем прерывается (рис. 76). Перикапиллярное пространство разрыхляется, соединительнотканые элементы отодвигаются друг от друга, электроннооптическая плотность в этих зонах минимальна, так что на снимках создается иллюзия пустот (см. рис. 76).

В существующей литературе изучаемому вопросу уделено совсем мало внимания. Однако известна работа С. Ито (1965), в которой исследованы субмикроскопические изменения в клетках различных органов спустя несколько часов после смерти животного (6, 12, 24, 48 часов). В этом исследовании было установлено, что через 6 часов после наступления клинической смерти клеточные мембраны и система митохондрий различных клеток не подвергаются разрушению, однако ферментная система различных паренхиматозных органов частично страдает. Автор считает, что, возможно, с помощью электронной микроскопии не удастся заметить изменений, наступающих в белковых компонентах клеточного матрикса или мембран. Как показали наши опыты, эндотелиальные клетки кровеносных капилляров различных органов уже через 40—42 секунды после клинической смерти вследствие кровопускания претерпевают огромные необратимые изменения. Одновременно с изменениями эндотелиальных клеток нарушается проницаемость разрыхленного неклеточного компонента базального слоя. В результате указанных изменений плазма крови свободно проникает через межклеточные промежутки и трансэндотелиальных капилляров плазма, оставшаяся в капиллярной системе после кровопускания, проникает в ткань. Вот почему вокруг кровеносных капилляров в этих условиях, как правило, выявляются электроннооптически светлые перикапиллярные зоны. Таким образом, эндотелиальные клетки в момент клинической смерти, возникающей в результате кровопускания, оказываются особенно чувствительными к отсутствию или уменьшению кровотока в русле кровеносной системы.

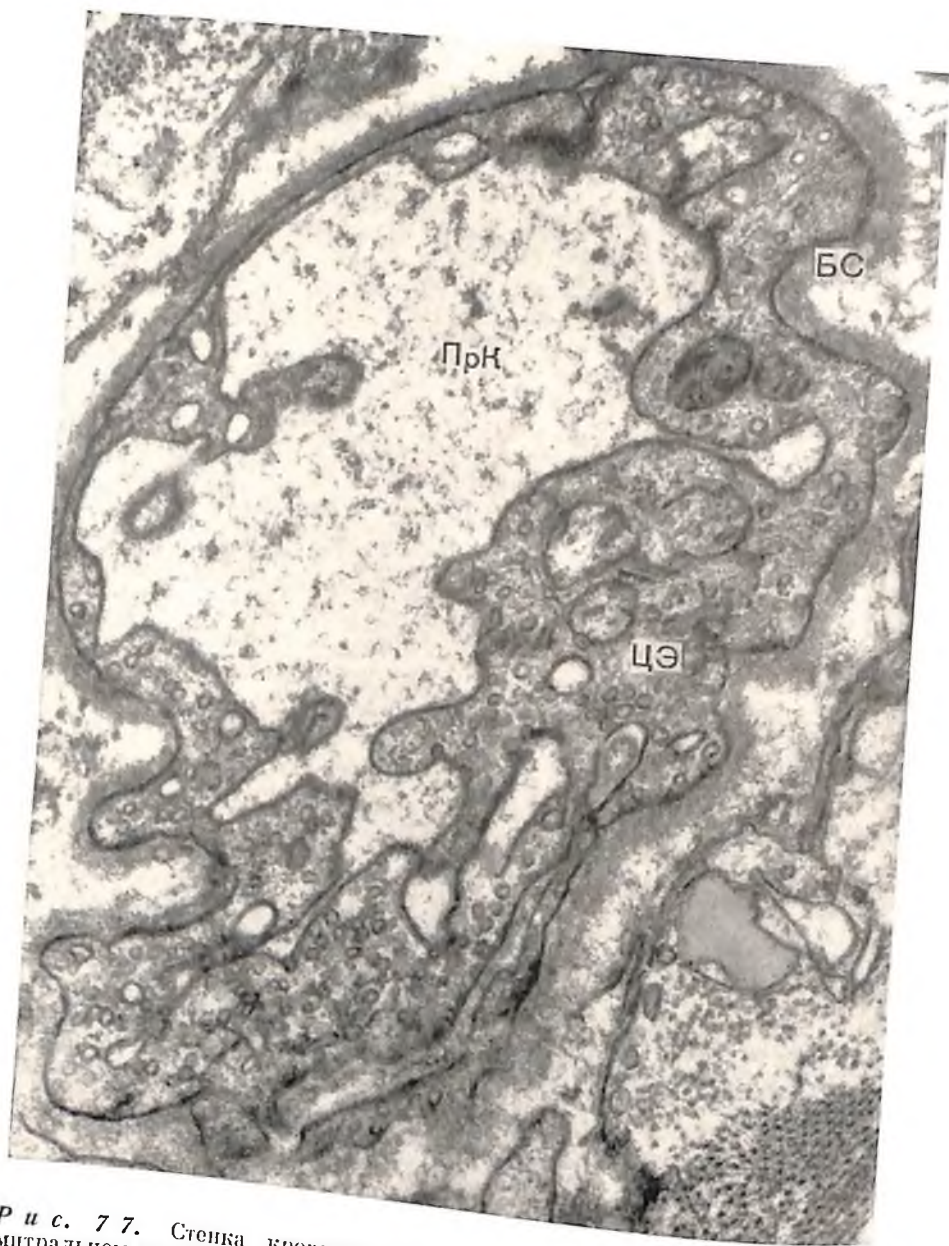
УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ
ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ЧЕЛОВЕКА1. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ
КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА ПРИ МИТРАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

На современном этапе развития сердечно-сосудистой хирургии перед кардиохирургами стоит задача более глубокого исследования патологических процессов в миокарде. Особый интерес представляет выяснение морфологической картины различных реакций миокарда на ревматический процесс, в особенности морфологической картины измененных сосудов сердца, в том числе и кровеносных капилляров, на уровне которых начинается любой патологический процесс. Субмикроскопическое исследование кровеносных капилляров миокарда при ревматических поражениях наряду с клиническими исследованиями в будущем может позволить еще до оперативного вмешательства определить степень операционного риска или возможные послеоперационные осложнения. В настоящем разделе дается описание кровеносных капилляров, исследованных нами именно с этой целью.

В эндотелиальных клетках миокардиальных кровеносных капилляров диаметром до 7μ обнаруживается большое количество микропиноцитозных везикул различного диаметра (от 300 до 1200 \AA), причем эти везикулы имеются как в спавшихся (закрытых) капиллярах, так и в открытых капиллярах. Несколько уплотненной матрике цитоплазмы эндотелиальных клеток содержит свободные рибосомы, а также полисомы. По свободному краю цитоплазмы эндотелиальных клеток имеется много цитоплазматических отростков и бухт (рис. 77). Часть митохондрий эндотелиальных клеток имеет просветленный матрикс, а часть — гиперосмированный. Гранулярный и агранулярный эндоплазматический ретикулум расширены.

Субэндотелиальная зона кровеносных капилляров диаметром до 7μ (артериальный отдел) представлена в виде щели, не поддающейся измерению. Местами на поперечных срезах в ней обнаруживаются единичные локальные расширения (до 300 \AA). Окутанные листком неклоточного компонента базального слоя перициты имеют цитоплазматические отростки, которые местами подходят к цитоплазме эндотелиальных клеток, прилегая к ней вплотную, причем в местах стыка обнаруживаются пятна облитерации (*maculae occludentes*).

В кровеносных капиллярах диаметром до $12-13\mu$ (венозный отдел) обнаруживаются все характерные для венозного отдела признаки (см. главу I, 5). Размер микропиноцитозных везикул эндотелиальных клеток этих капилляров колеблется от 300 до 1500 \AA . Мелкие везикулы имеют электроннооптически слабо плотное содержимое. Крупные же везикулы имеют электроннооптически прозрачное содержимое. Кроме митохондрий со светлым и темным матриксом, в этом отделе кровеносных капилляров наблюдается большое количество осмиофильных телец, ориентированных в различных плоскостях, которые мы считаем юными митохондриями (см. главу III, 4). В венозных отделах кровеносных капилляров базальный

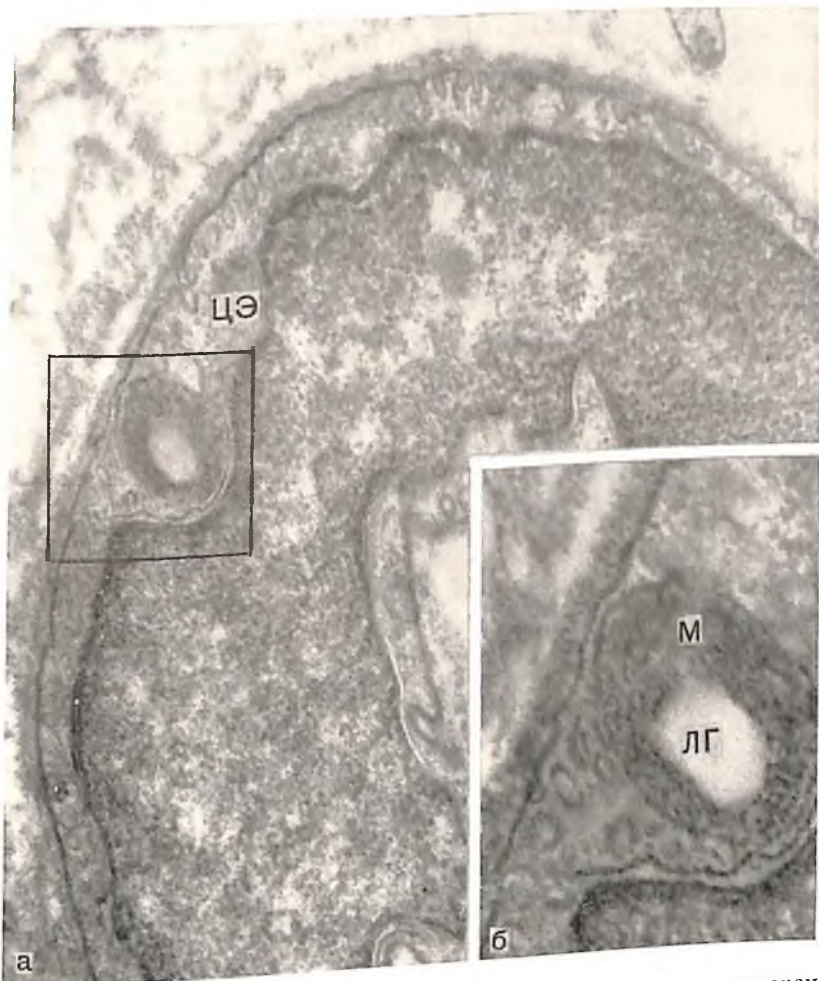


Р и с. 77. Стенка кровеносного капилляра из миокарда человека при митральном стенозе. В цитоплазме эндотелиальных клеток (ЦЭ) большое количество мелких и крупных везикул.
 ПрК — просвет капилляра, БС — неклеточный компонент базального слоя ($\times 14\,000$).

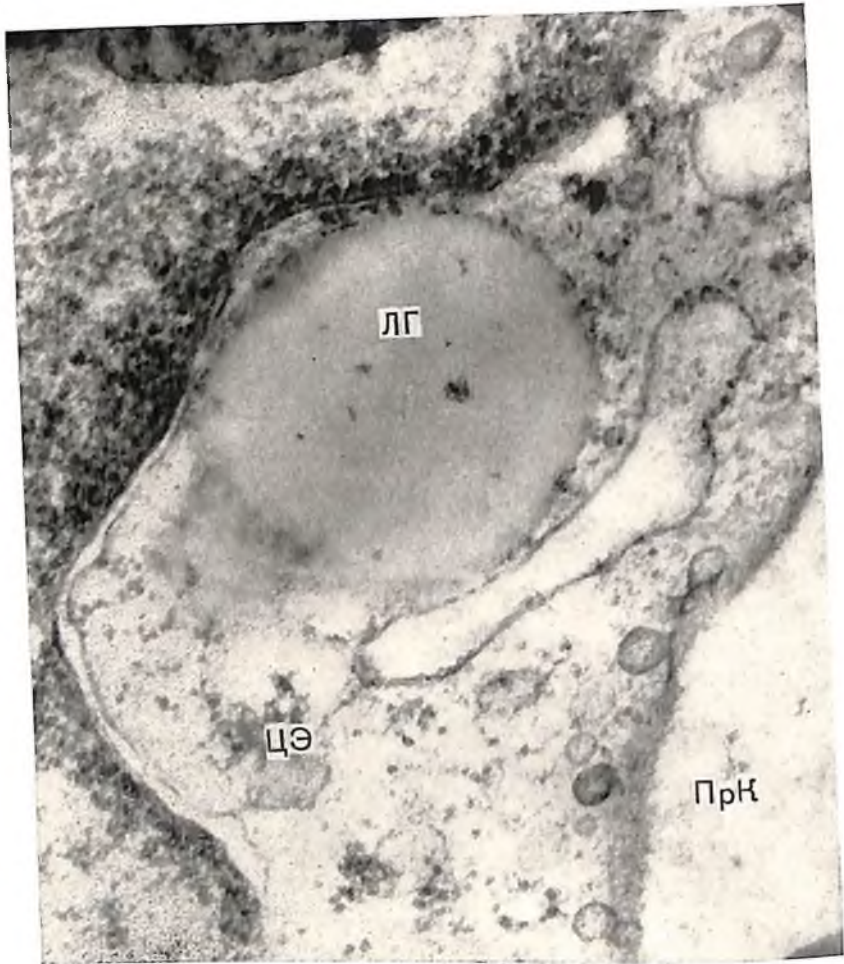
слой часто имеет извитой ход. Субэндотелиальная зона местами значительно расширена (до 800 Å), но нигде не изменяет своей плотности. Неклеточный компонент базального слоя имеет четкое фибриллярное строение, перидит окутан им со всех сторон. В свою очередь перидит местами подходит весьма близко к эндотелиальным клеткам. В местах контакта перидита с эндотелиальными клетками неклеточный компонент базального слоя отсутствует. Следует отметить, что чаще всего эти контакты обнаруживаются в зонах межклеточных соединений, причем межклеточные щели не расширены. В цитоплазме эндотелиальных клеток наблюдаются нерасширенные каналцы гранулярного и агранулярного эндоплазматического ретикуласта, а также многочисленные складки и бухты на люминальной поверхности клеток.

2. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА ПРИ МИТРАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ ПОСЛЕ КОМИССУРОТОМИИ

Стенка кровеносных капилляров миокарда человека при митральном стенозе после комиссуротомии по своей ультраструктуре почти не отличается от капиллярной стенки до комиссуротомии. Количество микропиноцитозных везикул малого калибра (300—500 Å) в эндотелиальных клетках не снижено. Однако количество микропиноцитозных везикул большого калибра (1200—1500 Å) снижено резко, в цитоплазме клетки на поперечном срезе капилляра встречаются лишь 1—3 везикулы, тогда как до комиссуротомии — от 20 до 100 везикул. В цитоплазме эндотелиальных клеток также обнаруживаются крупные (до 1 μ в диаметре) и мелкие (до 0,2 μ в диаметре) липидные гранулы (рис. 78), причем каждая малая липидная гранула частично или полностью окружена изогнутой в виде кольца митохондрией. Крупные липидные гранулы зачастую не окружены митохондриями (рис. 79). Матрикс митохондрий, окружающих липидные гранулы, гиперосмирован, из-за чего плохо контурируются крупные липидные гранулы появились в эндотелиальной клетке недавно и еще не подверглись ферментной обработке митохондриями. Липидные гранулы,



Р и с. 78. Мелкая липидная гранула (ЛГ), окруженная митохондрией (М) в эндотелиальной клетке (ЦЭ) кровеносного капилляра (венозный отдел) из миокарда человека при митральном стенозе.
а — $\times 21\,000$; б — $\times 63\,000$.



Р и с. 79. Крупная липидная гранула (ЛГ) в цитоплазме эндотелиальной клетки (ЦЭ) из кровеносного капилляра миокарда человека при митральном стенозе ($\times 83\ 300$).

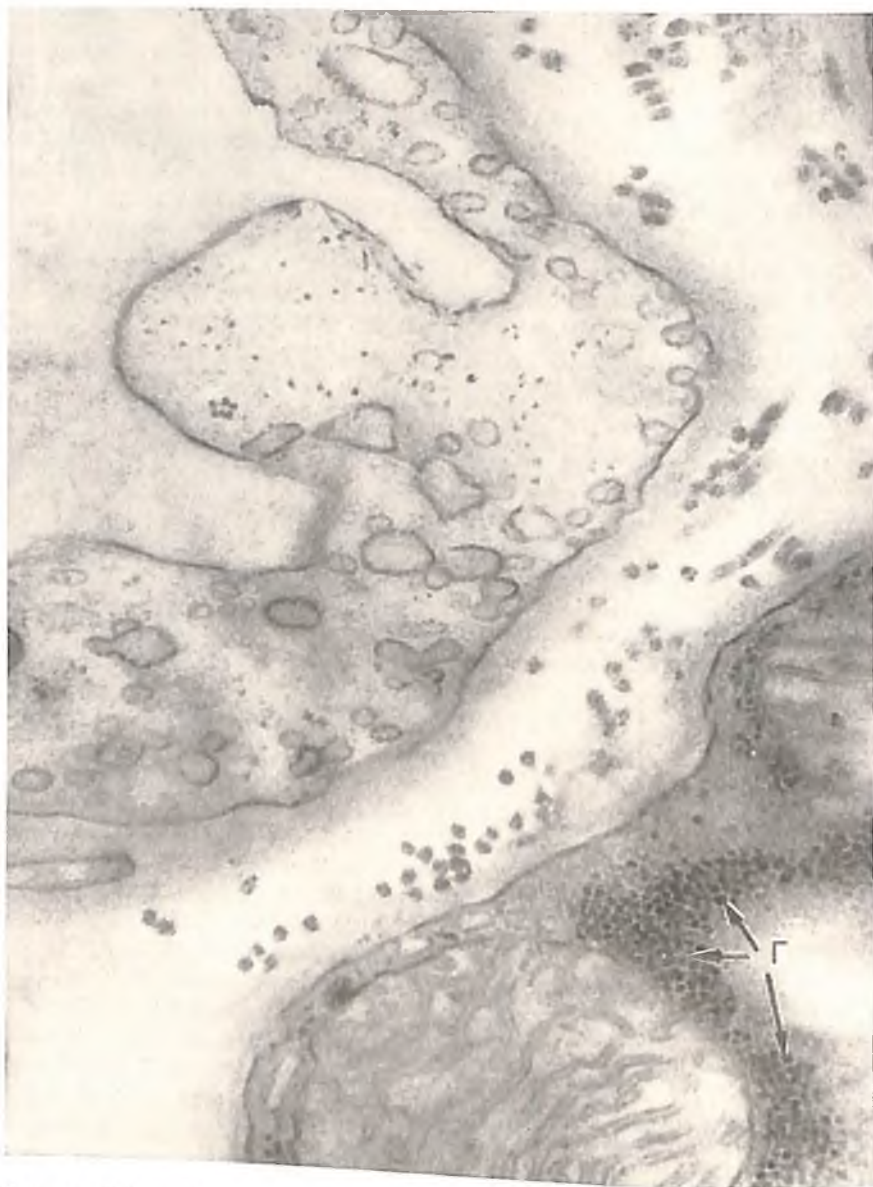
окруженные митохондриями, всегда мельче, как будто они уже частично лизированы ферментами митохондрий. Субэндотелиальная зона кровеносных капилляров почти не определяется. Неклеточный компонент базального слоя так же, как в кровеносных капиллярах сердца до комиссуротомии, не подвержен каким-либо изменениям. Общее содержание гликогена в сердечной мышце снижено, но местами он обнаруживается в виде скоплений, преимущественно под сарколеммой. Однако на электронномикроскопических препаратах почти в каждом срезе преобладают зоны саркоплазмы с незначительным содержанием гликогена.

3. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ МИОКАРДА ПРИ КОМИССУРОТОМИИ И ПРИМЕНЕНИИ СТРОФАНТИНА К

Как упоминалось раньше, исследования, проведенные на интактном и гипертрофированном миокарде при применении строфантина, показали, что он действует не только на сердечную мышцу, но и на стенку кровеносных сосудов миокарда. В связи с тем что строфантин К относится к таким сердечным гликозидам, которые действуют быстро и их действие продолжается до 2—6 часов, его часто применяют в клиниках при операциях на сердце. Под воздействием строфантина увеличивается количество глико-

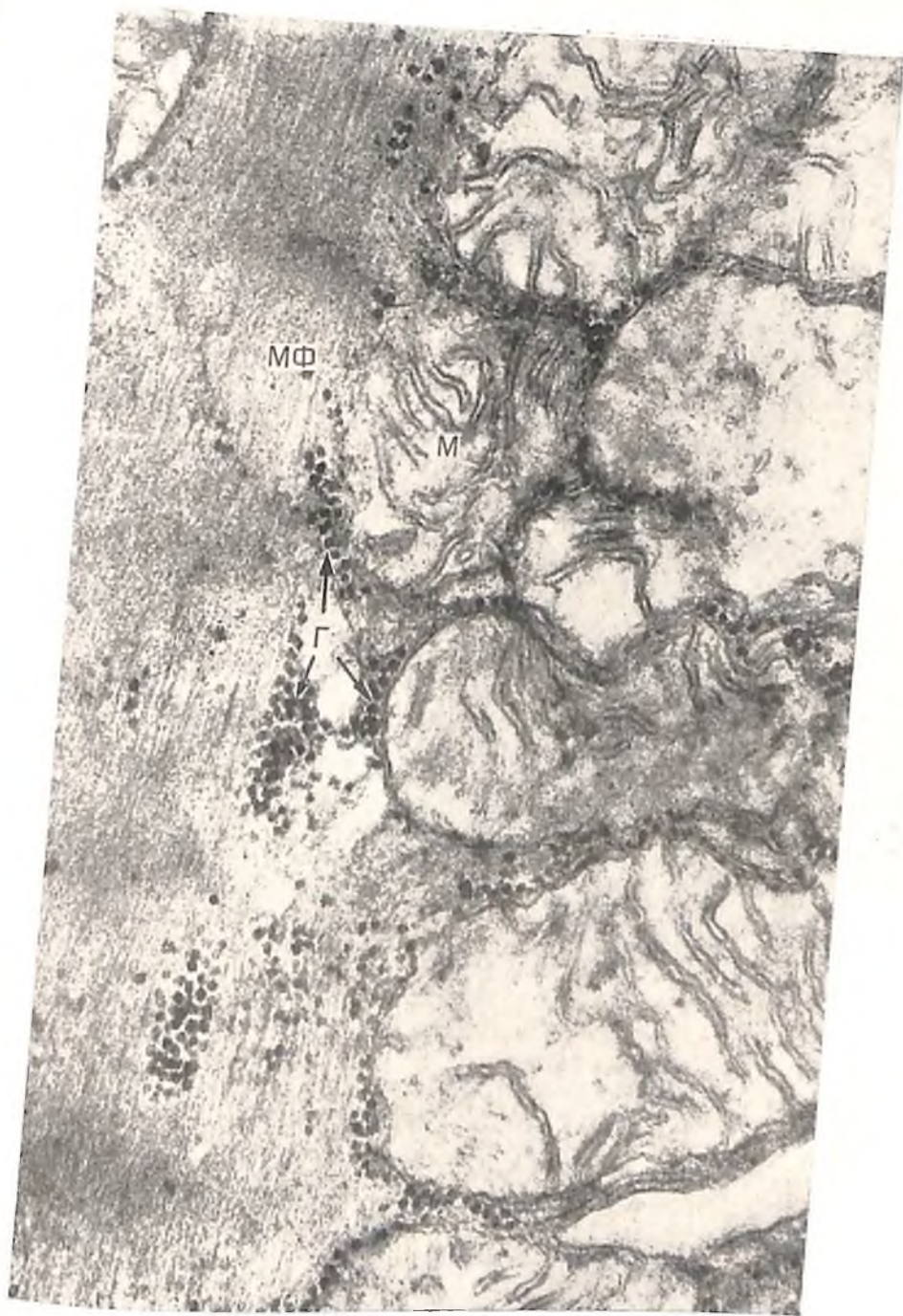
гена в сердечной мышце. Недостаточно хорошо работающее сердце приобретает способность выполнять большую работу при меньшей затрате динамических материалов (В. В. Закусов, 1941), экономно используется АТФ. В случаях декомпенсации строфантин К восстанавливает способность мышечных фибрилл использовать энергию фосфатных соединений (Olson, Schwartz, 1951). Сердечные гликозиды, применяемые в терапевтических дозах, устраняют нарушение внутриклеточного баланса электролитов. По данным Clark, Moser (1952), при недостаточности кровообращения количество натрия в сердечной мышце повышается, а калия — снижается. Применение строфантина К уравнивает почти до нормы калиево-натриево соотношение, а это в свою очередь ведет к более рациональному использованию энергии в недостаточно работающем сердце. Однако до сих пор не выявлен морфологический (субмикроскопический) субстрат всех изменений, возникающих в связи с применением строфантина К у человека. Учитывая это обстоятельство, мы сочли необходимым изучить изменения в кровеносных капиллярах миокарда у человека после применения строфантина К.

Данных о субмикроскопических изменениях стенки кровеносных капилляров сердца человека при применении строфантина почти не имеется. В материале, взятом при комиссуротомии в пределах 10 минут после введения строфантина, мы исследовали артериальный и венозный отделы кровеносных капилляров в поверхностных слоях сердечной мышцы. Прежде чем перейти к описанию изменений стенки капилляров, необходимо кратко описать изменения миокардиальных клеток. После применения строфантина в миокардиальных клетках изменяется локализация гранул гликогена. Если до и после комиссуротомии гликоген располагается более или менее равномерно по всей саркоплазме, то после применения строфантина его гранулы, как правило, скапливаются в зонах, граничащих с сарколеммой (рис. 80). В некоторых клетках расположение гликогена остается диффузным как на периферии саркоплазмы, так и в зонах расположения митохондрий и миофибрилл (рис. 81). Митохондрии часто имеют размер вдвое — втрое меньше обычного, однако встречаются и крупные митохондрии длиной до 2 μ с просветленным матриксом, извитыми и редко расположенными кристами и локально буллезно расширенными митохондриальными промежутками. Эти крупные митохондрии в некоторых случаях подвергаются делению по кристам. Наряду с этим от мелких митохондрий длиной 0,3—0,5 μ с гипертрофированным матриксом и плотно упакованными кристами иногда отпочковываются крошечные митохондрии длиной около 0,15 μ (рис. 82). Наряду с описанными митохондриями наблюдаются и неизмененные митохондрии, а также митохондрии, сохраняющие внутри миелиноподобные профили. Иногда такую полиморфность ультраструктуры митохондриальной системы можно наблюдать в пределах одной миокардиальной клетки, а иногда в клетке преобладает тот или иной вид митохондрий. Эти данные свидетельствуют о том, что в одной и той же миокардиальной клетке может иметь место одновременно и разрушение митохондрий (митохондрии с миелиноподобными профилями), и новое образование ультраструктуры митохондрий (митохондрии с измененными кристами и просветленным матриксом), и новообразование митохондрий. Кроме того, в одних клетках может преобладать разрушение митохондрий, в других же — их новообразование из предсуществующих. Необходимо отметить, что даже набухшие митохондрии, которые по всей вероятности, функционируют не полностью, подвержены делению (по кристам). Пока не установлено, свидетельствует ли наличие миелиноподобных профилей о полном разрушении митохондрий, хотя есть основания считать, что подобные митохондрии в дальнейшем прекращают функционирование. Поскольку после введения строфантина в миокардиальных клетках довольно часто обнаруживаются делящиеся митохондрии, можно полагать, что строфантин в некоторой степени способствует внутри-



Р и с. 80. Стенка кровеносного капилляра (деталь) из миокарда человека после комиссуротомии. Под сарколеммой большое количество гликогена (Г) ($\times 60\ 000$).

клеточной регенерации в недостаточно работающем сердце. Не исключена также возможность, что гипоксия, которая, несомненно, имеет место при операциях на сердце, также является фактором, стимулирующим внутриклеточную регенерацию. Описанные деструктивные изменения митохондрий, видимо, носят обратимый характер. Такого же мнения придерживаются многие исследователи (Poche, 1962; Ф. З. Мейерсон, 1965; Д. С. Саркисов, Б. В. Втюрин, 1967). В экспериментах с гипоксией у крыс и локальной и циркуляторной ишемией у кроликов мы наблюдали аналогичные деструктивные изменения в начальные сроки гипоксии и полное восстановление структуры митохондрий миокардиальных клеток через 7—10 суток после снятия гипоксии. Весьма интересен тот факт, что в недостаточно работающем сердце часто обнаруживается большое количество деструктивно измененных митохондрий как до, так и после ко-



Р и с. 81. Распределение гликогена (Г) в зонах расположения миофибрилл (МФ) и митохондрий (М). Тот же препарат, что и на рис. 80 ($\times 66\ 000$).



Р и с. 82. Почкиющиеся юные митохондрии (ЮМ) в миокардиальных клетках человека через 10 минут после введения строфантина К ($\times 90\,000$).

миссуротомии, что мы склонны относить за счет хронически существующей гипоксии.

На фоне описанных изменений миокардиальных клеток обращает на себя внимание ультраструктура стенки кровеносного капилляра. В пределах 10 минут после введения строфантина К как в венозном, так и в артериальном отделе кровеносных капилляров не встречаются эндотелиальные клетки с гинеросмированной цитоплазмой, как это имеет место до комиссуротомии. Вместе с тем в цитоплазме эндотелиальных клеток появляется значительное количество гранул гликогена. В некоторых клетках эндоплазматический ретикулум все еще остается расширенным. Как по люминальному, так и по базальному краю наблюдается множество микроцитозных везикул. Появляется много окаймленных везикул, особенно в зоне утолщенных цистерн комплекса Гольджи (рис. 83). В эндотелиальных клетках венозного отдела появляются митохондрии с гипе-

росмированным матриксом, делящиеся путем почкования. Наряду с этим встречаются и митохондрии с просветленным матриксом и светлыми редко расположенными зигзагообразными кристами с буллезными расширениями.

Поверхность ядер эндотелиальных клеток неровная, волнистая, а хроматин их уплотнен. Стенка всего капилляра принимает извитой ход, особенно в венозных отделах. Цитоплазматические отростки появляются не только по люминальному краю эндотелиальных клеток, где их особенно много, но и по базальному краю. Неклеточный компонент базального слоя после введения строфантина резко гомогенизируется и местами расширяется вдвое. Субэндотелиальная зона у части капилляров сохраняет свою ширину, но у большинства капилляров как в венозном, так и в артериальном отделе она резко сужается, что особенно хорошо видно при сильных увеличениях, а местами не клеточный компонент базального слоя тесно соприкасается с эндотелиальными клетками. Там, где эндотелиальная клетка дает цитоплазматические отростки в сторону базального слоя, субэндотелиальная зона несколько расширяется, при этом отростки эндотелиальных клеток проникают сквозь фибриллярные структуры не клеточного компонента базального слоя и иногда вступают в контакт с плазмалеммой перичита.

В венозных отделах капилляров, где имеется сильное истощение цитоплазмы эндотелиальных клеток и сужение субэндотелиальной зоны,



Р и с. 83. Окаймленные везикулы (указано стрелками) в зоне комплекса Гольджи эндотелиальных клеток из кровеносного капилляра миокарда человека через 10 минут после введения строфангина К ($\times 60\ 000$).

в субэндотелиальной зоне образуются локальные расширения, которые, однако, не намного превышают обычную ширину субэндотелиальной зоны (200 Å).

Сравнивая ультраструктуру клеток миокарда и эндотелиальных клеток кровеносных капилляров при применении строфангина, можно заметить, что в миокардиальных клетках после применения строфангина К довольно быстро изменяется содержание гликогена в сторону его локального накопления (особенно под сарколеммой). После введения строфангина в миокарде, по всей вероятности, ресинтез гликогена начинает преобладать над его расходом. Другим характерным фактом является потеря жидкости миокардиальными и накопление жидкости эндотелиальными клетками (уплотненный матриксе саркоплазмы миокардиальных клеток и просветление цитоплазмы большинства эндотелиальных клеток), свидетельствующая о перемещении тканевой воды в капилляры. О том, что эндотелиальная клетка активно отдает жидкость, говорит и большое количество микроинцитозных везикул как по ее свободному, так и по базальному краю, множество цитоплазматических отростков различной длины, а также извитая поверхность ядра. О резком изменении проницаемости капиллярной стенки в начале действия строфангина К свидетельствует и гомогенизация неклеточного компонента базального слоя. По всей вероятности, описанные выше изменения эндотелиальных клеток —

это своего рода защитная реакция в ответ на введение строфантина, обеспечивающая эвакуацию жидкости из гидратированных до этого миокардиальных клеток и межклеточного вещества в просвет капилляров. Это предположение подтверждается результатами опытов с введенным строфантин нормальным кроликам, а также кроликам с гипертрофией миокарда (см. главу II).

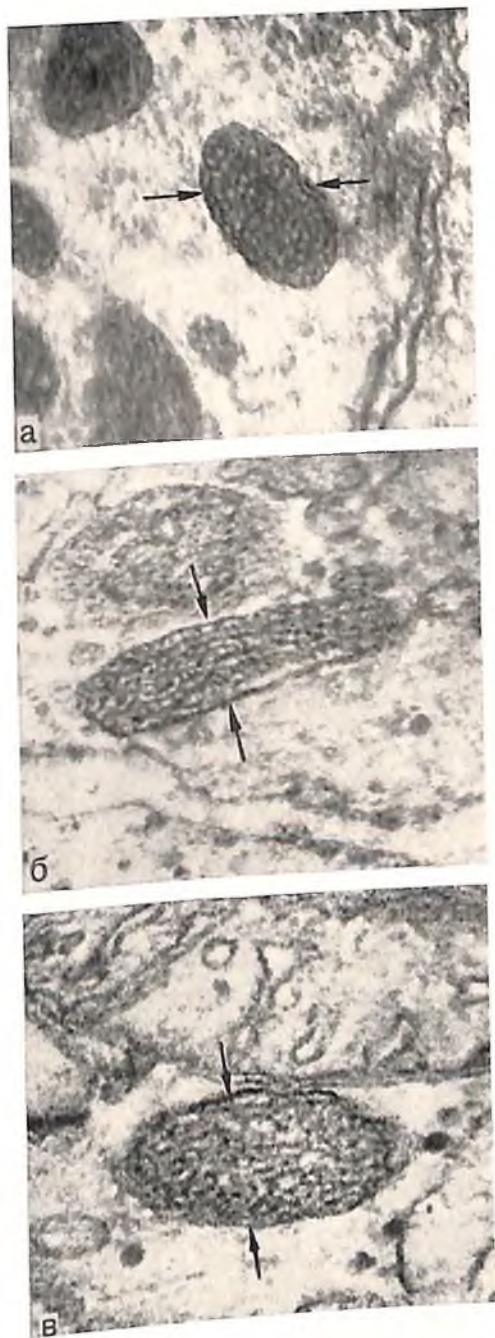
Другим важным показателем благоприятного влияния строфантина К на метаболизм миокардиальных и эндотелиальных клеток является возникновение значительного количества юных митохондрий, образующихся путем почкования от предсуществующих. Это свидетельствует о том, что строфантин определенным образом благоприятствует внутриклеточной регенерации, в частности, митохондриальной системы в миокардиальных и эндотелиальных клетках недостаточно работающего сердца. Эндотелиальные клетки проявляют при этом органную специфичность, которая заключается в том, что регенеративные (как и деструктивные) изменения органелл эндотелиальных клеток совершенно равнозначны изменениям органелл миокардиальных клеток.

Видимо, не следует относить все обнаруженные восстановительные изменения только за счет строфантина. Безусловно, описанные внутриклеточные процессы являются результатом комплексного действия гормональных и нейро-гуморальных факторов. В этом вопросе мы целиком согласны с точкой зрения, высказанной Д. С. Саркисовым (1963). По всей вероятности, сложный восстановительный процесс, возникающий в миокарде после комиссуротомии и последующего введения строфантина, является как бы тем пусковым механизмом, который дает толчок началу внутриклеточной регенерации. Действие строфантина в организме продолжается 2—6 часов; этого времени, очевидно, вполне достаточно для того, чтобы в дальнейшем внутриклеточный метаболизм мог нормально осуществляться без помощи извне.

4. О ВОЗМОЖНОМ НОВООБРАЗОВАНИИ МИТОХОНДРИЙ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Весьма интересен и до сих пор не решен вопрос о новообразовании митохондрий в эндотелиальных клетках. В связи с этим уместно будет привести некоторые литературные данные. Так, Weibel и Palade (1964) и Fuchs и Weibel (1966) описали в эндотелии кровеносной системы позвоночных (в том числе человека) структуры, названные ими «новые органеллы». Эти органеллы имели овальную или округлую форму на поперечных срезах и продолговатую (палочковидную) — на продольных срезах. Они были отделены от матрикса цитоплазмы мембраной с поперечным сечением мембраны. Размеры этих органелл колебались в матриксе цитоплазмы без ограничивающей до 3 μ в длину. Внутри органелл колебались от 0,1 до 0,4 μ в ширину и зернистость на их поперечном срезе и параллельно расположенные канальцы на продольном срезе. Канальцы имели диаметр 150—200 \AA и были ориентированы вдоль продольной оси сосуда. Fuchs и Weibel установили закономерность количественного распределения этих структур в эндотелии кровеносных сосудов в зависимости от диаметра последних. Было обнаружено, что в эндотелиальных клетках сосудов малого круга кровообращения содержится значительно больше таких органелл, чем в эндотелии сосудов большого круга кровообращения. Различия между содержанием их в эндотелии артерий и вен пока не установлено. Относительно функции этих органелл пока нет определенных высказываний. Ничего не известно о том, что происходит с этими осмифильными структурами в условиях патологии и экспериментальных условиях, поскольку указанные авторы исследовали найденные структуры только в нормально функционирующем организме.

В кровеносных капиллярах из пахового лимфатического узла практически здорового человека (условно норма), а также из сердца человека, страдающего длительное время хронической недостаточностью, в эндотелиальных клетках нами обнаружены электроннооптически плотные структуры округлой и овальной формы, средний диаметр которых колеблется от 0,15 до 0,36 μ (рис. 84, а, б, в). Оказалось, что одни из них имеют четко выраженную трехслойную мембрану с поперечным сечением 80—100 Å , другие же такой мембраны не имеют. В каждой такой структуре внутри наблюдаются четко очерченные контуры кольцевидных субъединиц, мембрана которых в поперечнике составляла 30—40 Å . Диаметр просветленного участка внутри колец составляет 50—100 Å . Мембраны субъединиц нередко соприкасаются. Диаметр колец вместе с ограничивающей их мембраной составляет 100—140 Å . В каждом таком электроннооптически плотном образовании насчитывается от 10 до 40 кольцевидных субъединиц (см. рис. 84, а). На косых срезах видны единичные поперечно направленные трубочки, напоминающие кристы митохондрий (см. рис. 84, в). Относительный объем этих электроннооптически плотных телец в цитоплазме эндотелиальной клетки составляет 0,4—1,20%. На продольном срезе эти тельца сохраняют свою электроннооптическую плотность. Кроме того, в них контурируется система плотно укомплектованных трубочек (см. рис. 84, б). В некоторых препаратах кровеносных капилляров из сердца человека при хронической недостаточности мы наблюдали контакт описываемых телец с митохондриями эндотелиальных клеток, причем в одних и тех же препаратах на уровне одного и того же среза обнаруживалось электроннооптически плотное тельце, слившееся с митохондрией, а рядом располагалась другая «пара» (митохондрия и электроннооптически плотное тельце), между которыми видна едва контурирующаяся связь в виде тонкой мембраны (рис. 85, а, б).



Р и с. 84. Поперечный (а), продольный (б) и косой (в) срезы плотных митохондрией (указано стрелками) в цитоплазме эндотелиальных клеток кровеносных капилляров из пахового лимфатического узла человека (условно норма). (а — $\times 116\,000$; б, в — $\times 138\,000$).

Стенка кровеносных капилляров из сердца и легких 25-педельного плода человека имеет тот же план строения, что и взрослого человека. В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров сердца и легких плода человека были обнаружены электроннооптически плотные структуры округлой и овальной формы, средний диаметр которых составляет в сердце 0,43 μ , в легком 0,76 μ . Матрикс их состоит из осмиофильной тонкозернистой субстанции. В нем на поперечном срезе едва контурируются кольцевидные субъединицы, весьма сходные по внешнему виду с теми, которые описаны выше в юных митохондриях в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров из сердца и паховых лимфатических узлов у взрослого человека. Однако трубочки под ограничивающей мембраной видны более четко, диаметр их составляет 100—200 Å. Профили каждой структуры в эндотелиальных клетках, как правило, ограничены одной трехслойной мембраной, толщина которой равняется 70—80 Å.

В клетках коркового отдела надпочечника этого же плода обнаружены электроннооптически плотные структуры диаметром от 0,2 до 1,6 μ , также ограниченные одной трехслойной мембраной. Интересно отметить, что чем больше диаметр этих структур, тем чаще попадаются в них субъединицы в виде колец или поперечно расположенных коротких каналов. Вместе с тем ослабляется электроннооптическая плотность их матрикса и кольцевидные структуры контурируются четче.

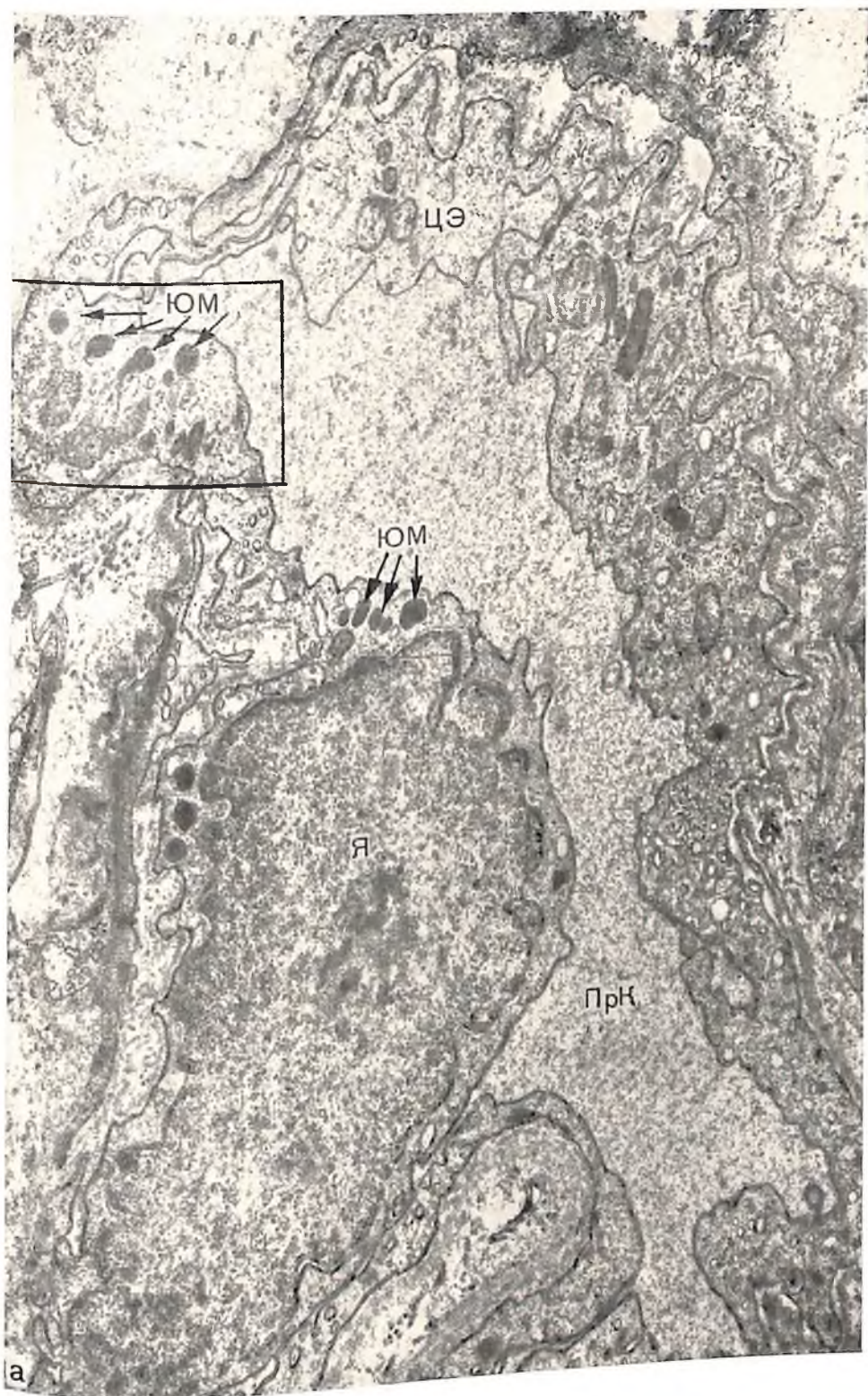
На поперечном срезе кровеносных капилляров диаметром до 12 μ из лимфатических узлов кролика в условиях экспериментально вызванного асептического артрита в эндотелиальных клетках наблюдались аналогичные структуры. Средний диаметр их составляет 0,1—0,2 μ . В этом случае, точно так же как у человека, одни тельца имеют ограничивающую мембрану, другие — ее не имеют. В каждом из них на поперечном срезе имеется от 10 до 26 субъединиц в виде колец с просветленными центральными частями, диаметр которых составляет 80—120 Å. На продольном срезе четко видны плотно укомплектованные трубочки с таким же диаметром, как у колец на поперечном срезе.

В кровеносных капиллярах из яичника обезьяны в условиях перегрузки диаметр электроннооптически плотных телец, обнаруживаемых в эндотелиальных клетках, составляет 0,10—0,17 μ . Относительный объем в цитоплазме составляет 0,3—1,0 %⁰⁰. Диаметр кольцевидных субъединиц и толщина их мембран приблизительно равняется 90—120 Å.

В цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов и лимфобластов из пахового лимфатического узла человека также обнаружены электроннооптически плотные зернистые тельца, ограниченные мембраной или без нее. В матриксах из эндотелиальных клеток. Эти тельца имеют округлую или овальную форму. В нейтрофильном лейкоците их диаметр составляет 0,03—0,2 μ , в лимфобласте — 0,25—1,2 μ .

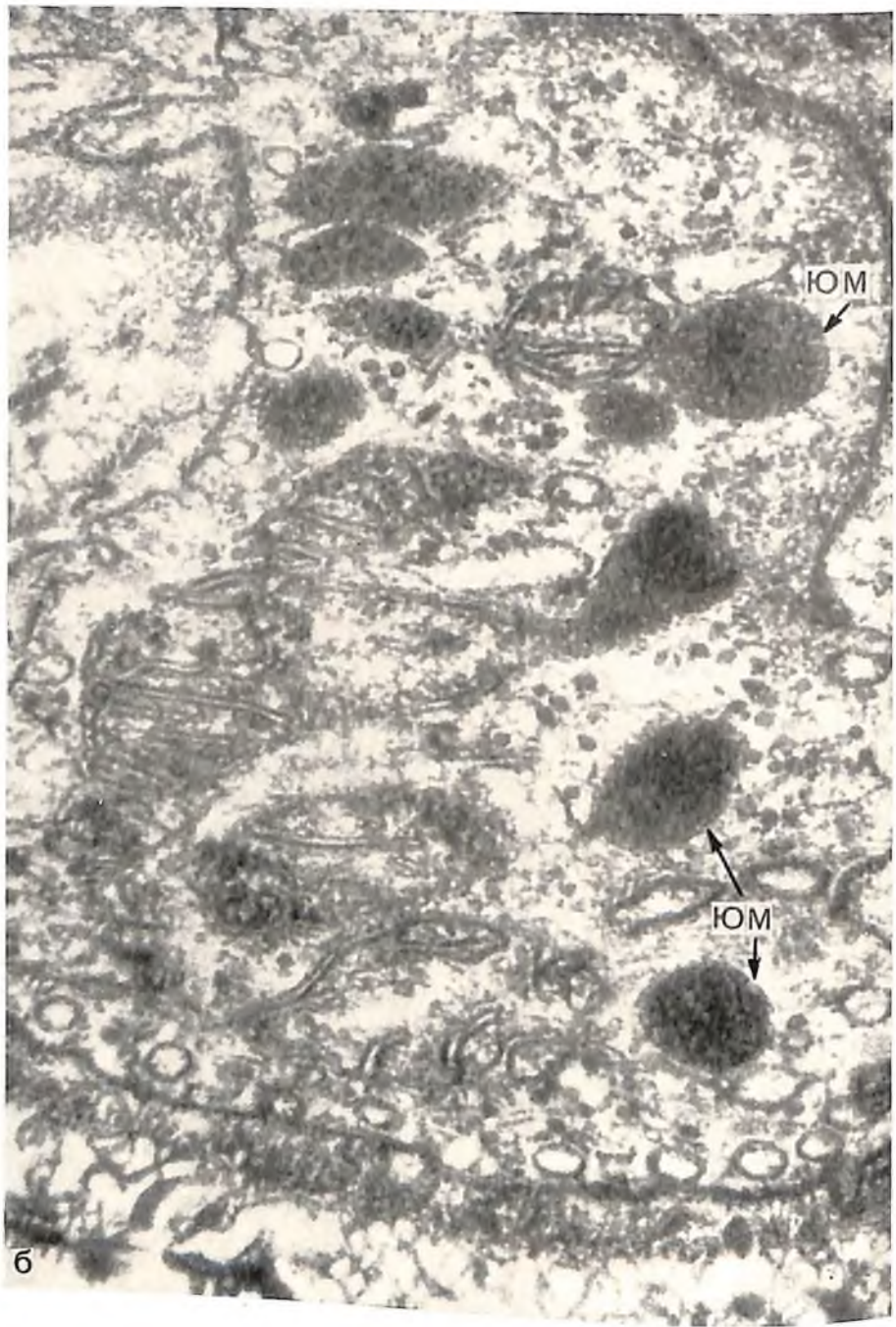
Следует отметить, что в крупных тельцах нейтрофильного лейкоцита матрикс более разрежен, хорошо контурируется трехслойная мембрана. Кроме того, на косых срезах видны поперечно расположенные узкие каналы, ширина которых укладывается в пределах 30 Å. В лимфобласте эти тельца имеют более крупные размеры и электроннооптически плотный зернистый матрикс.

Мы считаем, что так называемые новые органеллы, описанные Weibel, Palade и Fuchs, и юные митохондрии, обнаруженные нами в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров, по своей ультраструктуре идентичны, электроннооптической плотности и внешнего вида, размеров, электроннооптической плотности и внутренней организации субъединиц. Юные митохондрии обнаружены нами не только в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров из различных органов взрослого человека, но и в эндотелии кровеносных капилляров из сердца и легких плода человека,



Р и с. 85.

а — венозный отдел кровеносного капилляра из миокарда человека. Демонстрируются юные митохондрии (ЮМ) в цитоплазме эндотелиальных клеток ($\times 24\,000$).



б

Р и с. 85.
б — то же, что и на рис. 85,а (деталь); ЮМ — юные митохондрии ($\times 36\,400$).

а также в клетках коры надпочечных желез того же плода. Вероятно, найденные структуры неспецифичны для эндотелиальных клеток.

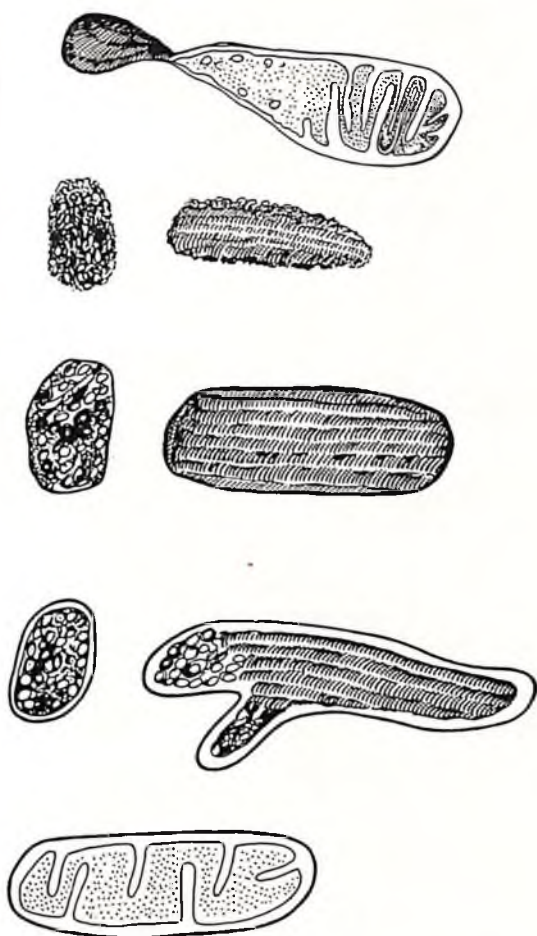
Некоторые авторы ставят вопрос о сходстве обнаруженных телец с микротельцами или лизосомами. Однако, по данным Weibel и Palade (1964), для такого предположения нет основания, поскольку субмикроскопическая организация этих телец и их гистохимические показатели (отсутствие кислой фосфатазы) говорят против такого предположения.

Нами было установлено, что такие тельца обнаруживаются у человека как в норме, так и в условиях патологии, а также в различных экспериментальных условиях у животных. Есть основания считать, что описанные структуры являются постоянно существующим компонентом эндотелиальных клеток кровеносных капилляров.

В настоящее время в литературе нет данных ни о происхождении этих так называемых новых органелл, ни об их функциональном назначении. Можно предположить, что в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров «новые органеллы» являются новыми формами митохондрий, которые образуются из зрелых форм.

Среди существующих теорий по вопросу об источнике происхождения митохондрий можно выделить три направления. Одни исследователи — сторонники теории синтеза митохондрий *de novo* — полагают, что митохондрии образуются из микротелец в гиалоплазме (Rouiller, 1960). Однако биохимические данные (Baudhuin, Beaufay, 1963) противоречат теории синтеза митохондрий *de novo* из микротелец, так как по содержанию ферментов микротельца и митохондрии резко различаются. Так, если в митохондриях имеются цитохромы А, В, С, а также сукцинатдегидрогеназа и другие ферменты, то в микротельцах таковых нет. Имеются и иммунологические данные, говорящие в пользу синтеза митохондрий из белков цитоплазмы (А. Ленинджер, 1966). Другие исследователи связывают новообразование митохондрий с мембранными системами клетки (Robertson, 1961, и др.).

Третьи исследователи предполагают, что митохондрии образуются из преуствующих путем их деления. Так, по данным Гринволта, в клетках печени это имеет место при тиреотоксикозе (цит. по А. Ленинджеру, 1966). Деление митохондрий по кристам, наблюдали Fawcett (1955), Dempsy (1953), Frey-Wissling (1960), Luck (1963), В. А. Шахламов (1969) и др. David (1967) приводит данные о делении митохондрий путем отпочковыва-



Р и с. 86. Схема последовательных стадий новообразования митохондрий почкованием.

ния, а Nishikawa с соавторами (1963) наблюдали то же самое в клетках коры надпочечников.

Наши исследования не исключают возможности образования в эндотелии кровеносных капилляров юных форм митохондрий из прецедующих. Процесс образования юных митохондрий представлен на рис. 86. Вначале из зрелых митохондрий выделяются гиперосмированные гранулированные образования без ограничивающей мембраны, размеры которых соответствуют размерам описанных нами и другими авторами телец. Вполне возможно, что гранулированный матрикс в этих образованиях представляет собой гранулы РНИ. Правда, при осмировании гранулы РНИ часто не выявляются в митохондриях, на это неоднократно указывал А. Л. Шабадаш (1966) и другие авторы. Однако в описанных образованиях их настолько много, что определенный процент их все же сохраняется. Кроме того, при окраске фосфорно-вольфрамовой кислотой гранулярная субстанция хорошо выявляется, что также подтверждает наличие РНИ в митохондриях. Затем вокруг гиперосмированных телец появляется одна мембрана, которая видна и на поперечном, и на продольном срезах. Одновременно внутри них появляются трубчатые образования. По мере созревания идет постепенное усложнение внутренней структуры. Из уже существующих трубочек создается внутренняя мембрана (вполне возможно, путем слияния мембран трубочек). Одновременно раз-

В дальнейшем юные митохондрии в эндотелиальных клетках приобретают вид трубчатых митохондрий.

Можно думать, что в нормальных условиях новообразование митохондрий происходит в эндотелиальных клетках тех отделов сосудов, где имеется пониженное парциальное давление кислорода, в частности в венозных отделах капилляров.

По данным Meyer, Hackensellner (1966), количественное содержание митохондрий в эндотелиальных клетках вен значительно выше, чем в артериях, что, возможно, зависит от парциального давления кислорода и CO_2 и обменных процессов. Однако не исключено, что количество митохондрий в клетках зависит и от массы содержащейся в сосудах крови. Такое распределение может быть справедливым не только для зрелых, но и для юных форм митохондрий. Fuchs, Weibel (1966) обнаружили, что количество осмиофильных телец в эндотелии крупных сосудов увеличено по сравнению с мелкими сосудами. Гидростатическое давление в сосуде, по утверждению этих авторов, не влияет на группировку описываемых телец в эндотелии тех или иных сосудов.

В условиях хронической сердечной недостаточности новообразование митохондрий в эндотелии кровеносных капилляров, возможно, происходит чаще, чем в нормальных условиях, что связано также с изменением равновесия парциального давления кислорода и углекислого газа. В условиях эксперимента с перегрузкой появление юных форм митохондрий в эндотелии кровеносных капилляров может объясняться действием других механизмов.

Как известно, у экспериментальных обезьян в обследованных органах были обнаружены точечные, иногда очаговые кровоизлияния (А. Р. Котовская, В. А. Шахламов и др., 1965). Здесь развивалось асептическое воспаление, что изменяло в определенной степени реактивные свойства и эндотелиальных клеток; в них, видимо, возникали условия для более активной репродукции митохондрий. Аналогичный механизм, возможно, имел место и при гипериммунизации кроликов. Очевидно, приведенные данные нуждаются в дальнейшей разработке. Ряд авторов связывают эти электроннооптически плотные тельца с антитвертывающей системой крови (Birgi, Weibel), однако эта гипотеза нуждается в дальнейших доказательствах.

5. МАТЕРИАЛ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА (УСЛОВНО НОРМА) И У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ ЭНДАРТЕРИТЕ

Как известно, понятие «количественная электронная микроскопия» собирательное. Оно включает в себя электронномикроскопические планиметрические и волюметрические измерения, определение содержания различных клеточных структур в единице объема клетки (например, определение концентрации рибосом или митохондрий в единице объема клетки). Современный уровень электронномикроскопических исследований позволяет получать совокупность количественной и качественной информации о клетке, которая делает наиболее достоверными проекции клеточных органелл и субъединиц на плоскости электронно микроскопических исследований. Начиная с 60-х годов настоящего столетия на количественные методы в электронномикроскопических исследованиях стали обращать особое внимание. До этого в электронномикроскопических исследованиях количественными методами пользовались только для определения площади, занимаемой какими-либо органеллами или включениями в клетках. Для оценки гистохимических реакций эти методы почти не применяли. Преимущество, которое дает использование этих методов в электронномикроскопических исследованиях, несомненно. Количественные волюметрические исследования печени крыс, дали методы, примененные Loud (1962) при исследовании цитоплазмы клетки возможность продемонстрировать, что 18,4% объема цитоплазмы клетки печени средних размеров занято митохондриями, а 1,4% — микротельцами. Концентрация мембранной поверхности эндоплазматического ретикулума в нормальных клетках составляет $6,25 \mu^2$ на $1 \mu^3$ цитоплазмы. Loud, Bagany, Pask (1965) установили, что средний объем клетки печени крысы равен $5000 - 10\ 000 \mu^3$. В такой клетке содержится $1500 - 3000$ митохондрий. Внешняя поверхность митохондрий равна $7000 - 14\ 000 \mu^2$. Клетка печени содержит $350 - 700$ микротелец, и с каждой стороны мембран эндоплазматического ретикулума имеется около $25\ 000 - 500\ 000 \mu^2$ поверхности. Недавно Fuchs, Weibel (1966) применили точный метод A. A. Глаголева для определения относительного объема кровеносных сосудов. Weibel, Palade (1964) «новых органелл» в эндотелии кровеносных сосудов. Этими же авторами были убедительно применены методы количественной электронной микроскопии для демонстрации плотности распределения «новых органелл» на единицу поверхности эндотелия. Оказалось, что на $77,5 \mu^2$ цитоплазмы в крупных сосудах содержится более 109 органелл, на каждые $2,85 \mu^3$ приходится 4 органеллы. Все эти данные позволили авторам сделать некоторые предположения о функциональной активности описанных структур.

В своих исследованиях мы также применяли линейный и точечный методы для количественного анализа ультраструктуры эндотелия кровеносных капилляров и артериол в нормальных и патологических условиях. Результаты этих исследований приведены в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 и 2 видно, что количественные показатели, относящиеся к кровеносным капиллярам и артериолам из подкожной соединительной ткани практически здорового человека, отличаются от количественных показателей кровеносных капилляров человека, страдающего облитерирующим эндартериитом.

Так, при сравнении кровеносных капилляров с одинаковым диаметром и при одинаковых увеличениях, толщине среза, одной и той же заливке и приблизительно равной стабильности прибора было установлено, что в капиллярах диаметром $5,3 - 9 \mu$ объем эндотелиальной клетки у молодого практически здорового человека приблизительно вдвое больше, чем у больного, страдающего облитерирующим эндартериитом. Соответственно различаются и объемы ядер эндотелиальных клеток. У больного

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ КАПИЛЛЯРОВ ИЗ СОСОЧКОВОГО СЛОЯ КОЖИ
ЧЕЛОВЕКА 32 ЛЕТ (УСЛОВНО НОРМА) И 68 ЛЕТ, СТРАДАЮЩЕГО ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ ЭНДАРТЕРИТОМ

Возраст	Калибр сосуда в μ	Увеличение на микрфотографии	Средний объем эндотелиальной клетки в μ^3	Объем клетки в μ^3	Объем ядра в μ^3	Количество митохондрий	Толщина плазмалеммы в Å	Поверхность эндоплазматической сети в $1 \mu^2$ на $1 \mu^3$ цитоплазмы	Количество свободных рибосом на $1 \mu^3$ цитоплазмы	Количество везикул в цитоплазме клетки				Толщина фибриллярных структур в Å	
										по свободно-му и базальному краям	в средней зоне цитоплазмы	общий объем везикул клетки в μ^3	в %		
32 года	7,5	30 000	18,7	17,5	13,9	88	70—80	1,9	235—250	65	19	5,8	3%	40—60	
	9,0			12,3	6,6										73
	5,3			8,5	5,3										69
68 лет	7,5	30 000	7,1	15,5	8,9	32	70—80	1,1	189—200	15	18	2,3	34%	70—80	
	9,0			5,66	3,1—2,7										28
	5,3			4,55	41										

Примечание. Все цифровые показатели приведены к истинным размерам.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ АРТЕРИОЛ ИЗ ПОДКОЖНОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
ЧЕЛОВЕКА 32 ЛЕТ (УСЛОВНО НОРМА) И 68 ЛЕТ, СТРАДАЮЩЕГО ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ ЭНДАРТЕРИТОМ

Возраст	Калибр сосуда в μ	Увеличение	Объем клетки в μ^3	Объем ядра в μ^3	Количество митохондрий	Поперечник плазмалеммы в Å		Поверхность плазматической сети в μ^2 на $1 \mu^3$ цитоплазмы	Количество свободных рибосом на $1 \mu^3$ цитоплазмы	Количество везикул во всей клетке		
						свободный край	базальный край			свободный и базальный край	в средней зоне	
32 года	17,5	30 000	42,3	12,5	85	70—80	70—80	1,87	255	40,1	55,7	
	15,3		36,9	16,6								76
			32,3	15,3								75
68 лет	17,5	30 000	24	8,33	36—40	70—80	70—80	1,23	209	35,0	27,0	
	15,3		25,66	13,1								43
			25,55	12,7								

человека несколько снижено количество митохондрий, меньше общая поверхность эндоплазматического ретикулума, снижено количество рибосом и полисом.

У больных, страдающих облитерирующим эндартериитом, как видно из табл. 1 и 2, количество везикул в эндотелиальных клетках артериол и капилляров в целом было снижено, однако не так сильно, чтобы можно было говорить резко о нарушении обмена между кровью и тканью. Особого внимания заслуживает тот факт, что везикулярная система эндотелия кровеносных капилляров проявляла высокую стойкость даже тогда, когда наступал резкий сток клетки.

Эндотелиальные клетки артериол из подкожной соединительной ткани у здорового человека имеют объем примерно $42,3 \mu^3$, ядро — $12,5 \mu^3$. В таких клетках насчитывается сколо 75—86 митохондрий.

При облитерирующем эндартериите эндотелиальные клетки артериол из подкожной соединительной ткани имеют объем около $24-25 \mu^3$, объем ядра — около $8,33-13 \mu^3$. Количество митохондрий в клетке составляет 36—43.

Примечательно, что в норме матрикс митохондрий эндотелиальных клеток менее плотен, чем при облитерирующем эндартериите, а средние объемы одной митохондрии в норме и патологии близки друг другу ($0,023$ и $0,021 \mu^3$).

При электронномикроскопическом исследовании артериол из подкожной соединительной ткани человека 32 лет в эндотелии обнаружены фибриллярные структуры, которые имеют неправильный ход и располагаются в цитоплазме без какого-либо порядка разрыхленным пучком у наружной ядерной мембраны. В пучке насчитывается до 18 фибрилл диаметром $40-60 \text{ \AA}$. Расстояние между отдельными фибриллами на поперечном срезе артериолы приблизительно равняется 100 \AA . Какой-либо периодичности в отдельных фибриллах не найдено. В артериолах из подкожной соединительной ткани больного 68 лет, страдающего облитерирующим эндартериитом, на поперечном срезе в цитоплазме эндотелиальных клеток также выявлены фибриллярные структуры (рис. 87). Диаметр таких фибрилл достигает 80 \AA . Они локализируются у ядра и направлены параллельно поверхности цитоплазматической мембраны, обращенной в просвет капилляра. В пучке насчитывается свыше 20—25 фибрилл, причем на своем протяжении пучок иногда делает один или два изгиба, то уплотняясь, то разрежаясь. Рядом в цитоплазме эндотелиальных клеток встречаются гиперспированные митохондрии, которые огибаются отдельными ответвлениями фибрилл, иногда входящими до плазмалеммы. Какой-либо периодичности фибриллярных структур не обнаружено. В цитоплазме эндотелиальных клеток выявлены микропиноцитозные везикулы, а также расширенные участки гранулярного эндоплазматического ретикулума. Просвет артериолы имеет вид щели. Ядра таких эндотелиальных клеток обычно имеют овальную форму и содержат мелкозернистый хроматин.

Данные табл. 2 показывают, что у больных, страдающих облитерирующим эндартериитом, в эндотелиальных клетках артериол наблюдаются изменения, аналогичные изменениям эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. При равных увеличениях и прочих показателях объемы эндотелиальных клеток у сосудов с одинаковым диаметром значительно различаются; соответственно различаются и объемы ядер. Интересен и тот факт, что количество митохондрий в эндотелиальной клетке у молодого человека в артериоле приблизительно соответствует количеству митохондрий в эндотелиальной клетке капилляров. Meyer и Hackensellner (1966) установили путем подсчета, что количество митохондрий в эндотелиальных клетках вен больше, чем в эндотелиальных клетках артерий, что, по всей вероятности, зависит от парциального давления кислорода и углекислого газа. Следует отметить, что количество полисом и свободных рибосом в эндотелиальных клетках артериол и капилляров у здорового человека



Р и с. 87. Фибриллярные структуры (Ф) в цитоплазме эндотелиальной клетки (ЦЭ) из артериолы подкожной соединительной ткани человека, страдающего облитерирующим эндартеритом.
 М — митохондрии; ПрК — просвет капилляра ($\times 42\,000$).

почти не отличается, в то время как содержание их в эндотелиальных клетках артериол и капилляров у больного облитерирующим эндартеритом значительно снижено, что свидетельствует о снижении белкового обмена эндотелиальной клетки. О нарушении белкового обмена эндотелиальных клеток при изучаемом заболевании свидетельствует и огрубение (увеличение диаметра) фибриллярных структур до $70\text{--}80\text{ \AA}$ против $40\text{--}60\text{ \AA}$ у здорового человека. Об этом говорит и увеличение их количества у больного человека.

Таким образом, данные количественных измерений структурных компонентов эндотелиальной клетки артериол и капилляров у здоровых людей (условно норма) и больных, страдающих облитерирующим эндартеритом, свидетельствуют о качественных сдвигах в обменных процессах эндотелиальных клеток у последних.

Эти данные наглядно показывают, что методом количественного электронномикроскопического анализа можно в определенной степени дополнить биохимические и гистохимические исследования как нормальных, так и патологически измененных клеток, а также продемонстрировать взаимосвязь между изменениями функции и ультраструктуры клетки.

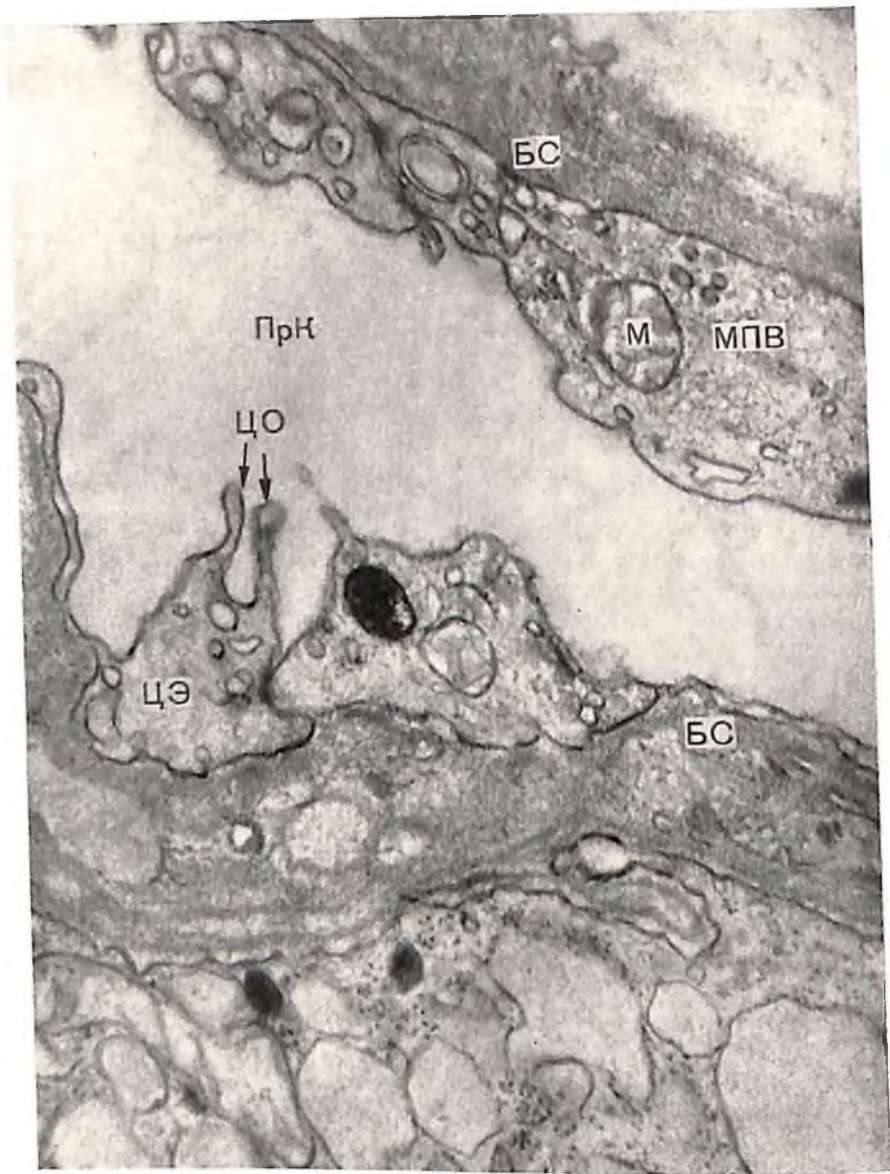
6. УЛЬТРАСТРУКТУРА СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕЧЕНИ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ У ЧЕЛОВЕКА

В литературе об ультраструктуре щитовидной железы очень мало работ посвящено исследованию ее кровеносных капилляров. Последние, как правило, описывались не детально, а попутно с описанием паренхимы железы при различных экспериментах. В этих работах отмечается, что стенка кровеносных капилляров более устойчива к повреждающим факторам по сравнению со стенкой фолликулов и другими элементами щитовидной железы. При воспалении щитовидной железы в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров каких-либо изменений деструктивного порядка не наблюдалось, в то время как неклеточный компонент базального слоя реагировал на него некоторым разрыхлением (Marchesi, 1962; Spector, Willoughby, 1963; Cotran, Majno, 1964).

По данным В. Ф. Кодаленко (1965), при подостром экспериментальном тиреоидите у крыс в щитовидной железе наиболее устойчивыми к действию разрушающего агента являются опять-таки эндотелиальные клетки и неклеточный компонент базального слоя кровеносных капилляров. Реакция кровеносных капилляров может проявляться при подостром течении воспаления весьма длительное время—до 120 суток. При этом постоянной ответной реакцией капиллярной стенки неизменно остается разрыхление неклеточного компонента базального слоя. Это свидетельствует об изменении его проницаемости, ведущему к ликвидации последствием возникшей воспалительной реакции. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров при гиперфункции щитовидной железы у человека описана недостаточно, поэтому новая информация о ней представляет большой интерес.

Известно, что в метаболизме тиреоидных гормонов важную роль играет печень. В печени при этом происходит дейодирование и дальнейшая деградация тирозинов, образование парных соединений свободных гормонов с глюкуроновой и частично с серной кислотами, а также экскреция их с желчью (С. М. Лейтес, Н. Н. Лаптева, 1967).

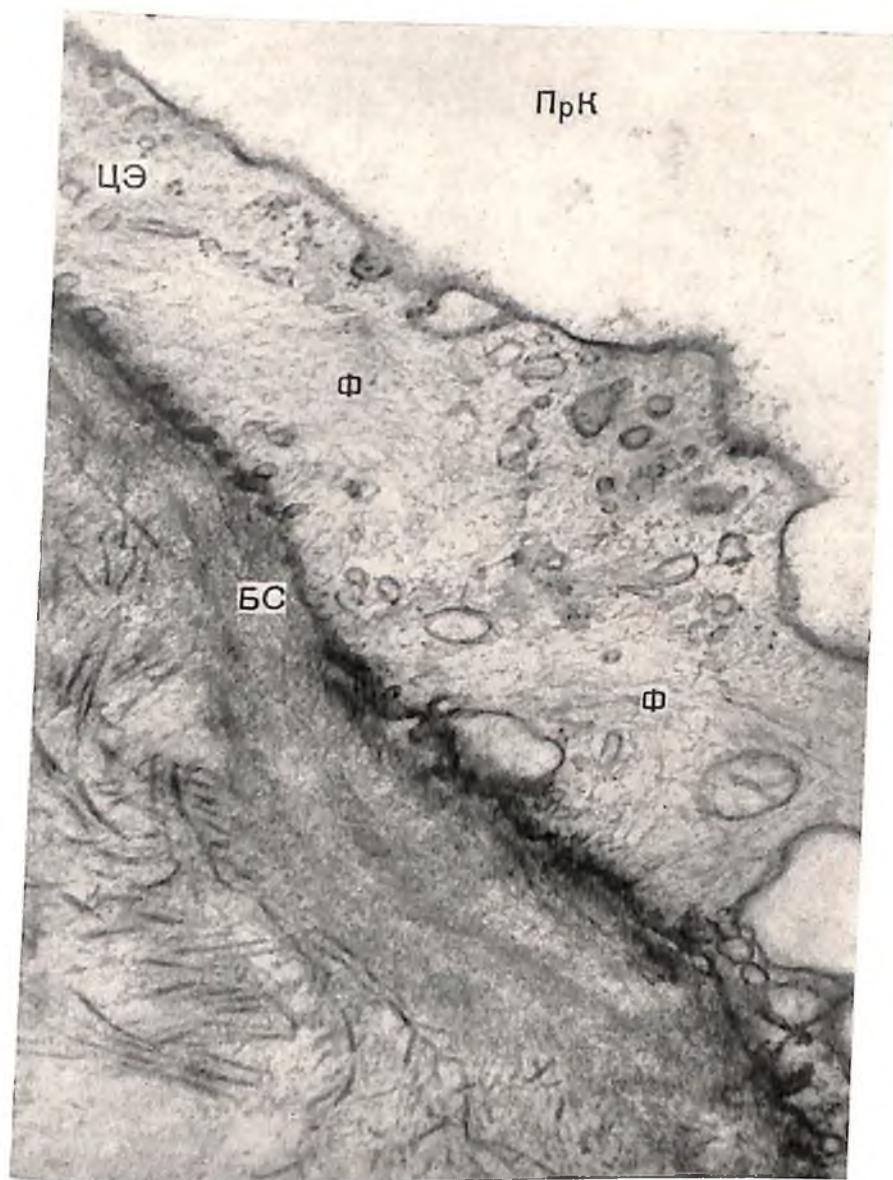
При тиреотоксикозе у человека повышается основной обмен в печени, почках и поперечнополосатых мышцах (В. А. Одинокова, 1966; А. Р. Златкина, 1967). В этих органах увеличивается потребление кислорода, что в свою очередь делает организм чувствительным к гипоксическим состояниям. Кроме того, при тиреотоксикозах страдает азотистый, углеводный, липидный, минеральный и водный обмен (С. М. Лейтес, 1930, 1967; Спелинцева, 1963; А. Р. Златкина, 1968; Е. Н. Тер-Григорова, 1967). Изменения метаболизма не может не отразиться на деятельности печени. В последние годы были проведены интересные исследования на биопсийном материале, взятом у больных, страдающих тиреотоксикозом (А. Р. Златкина, 1967). Указанный материал частично был использован в нашей работе. Оказалось, что прижизненные морфологические изменения печени человека при тиреотоксикозе во многом не совпадают с теми изменениями, которые находят в печени на вскрытии. Так, при биопсии не обнаруживается расширения пространства Дриссе, белковая дистрофия определяется в виде легкой ацидофилии, наблюдаются лишь единичные фокальные некрозы; содержание же гликогена в печеночных клетках достаточно высокое. Это свидетельствует о том, что изменения печеночных клеток, выявляемые при патологоанатомическом исследовании железы, взятой у



Р и с. 88. Кровеносный капилляр из щитовидной железы человека при тиреотоксическом зобе.

ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; М — митохондрии; ЦО — цитоплазматические отростки; МПВ — микроцистолные везикулы; ПрК — просвет капилляра; БС — клеточный компонент базального слоя ($\times 22\,000$).

больших тиреотоксикозом, являются результатом наслаения поражений, связанных с гибелью больного. Однако те изменения печеночных клеток, которые непосредственно вызваны тиреотоксикозом, определить не удастся. Точно так же и у экспериментальных животных на морфологические изменения, вызванные экспериментальным воздействием, наслаиваются изменения, связанные с агональным периодом. Несомненно, данные биопсийного материала стоят ближе к истинным морфологическим изменениям (А. Р. Златкина, 1967). Учитывая то обстоятельство, что изменение функции щитовидной железы первично, а изменение функционального состояния печени и других органов вторично, мы поставили перед собой задачу провести сравнительное исследование кровеносных капилляров щитовидной железы и кровеносных капилляров печени больных, страдающих тяжелыми формами тиреотоксикоза. Следует оговориться, что в силу ряда



Р и с. 89. Фибриллярные структуры (Ф) в эндотелиальной клетке кровеносного капилляра из щитовидной железы человека, страдающего тиреотоксикозом (деталь).

ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; БС — базальный слой; ПрК — просвет капилляра ($\times 48\,000$).

сложностей, связанных с получением материала исследования, сопоставления проводились не на одних и тех же больных, хотя мы и старались подбирать больных, близких по течению заболевания, а также по возрасту и полу.

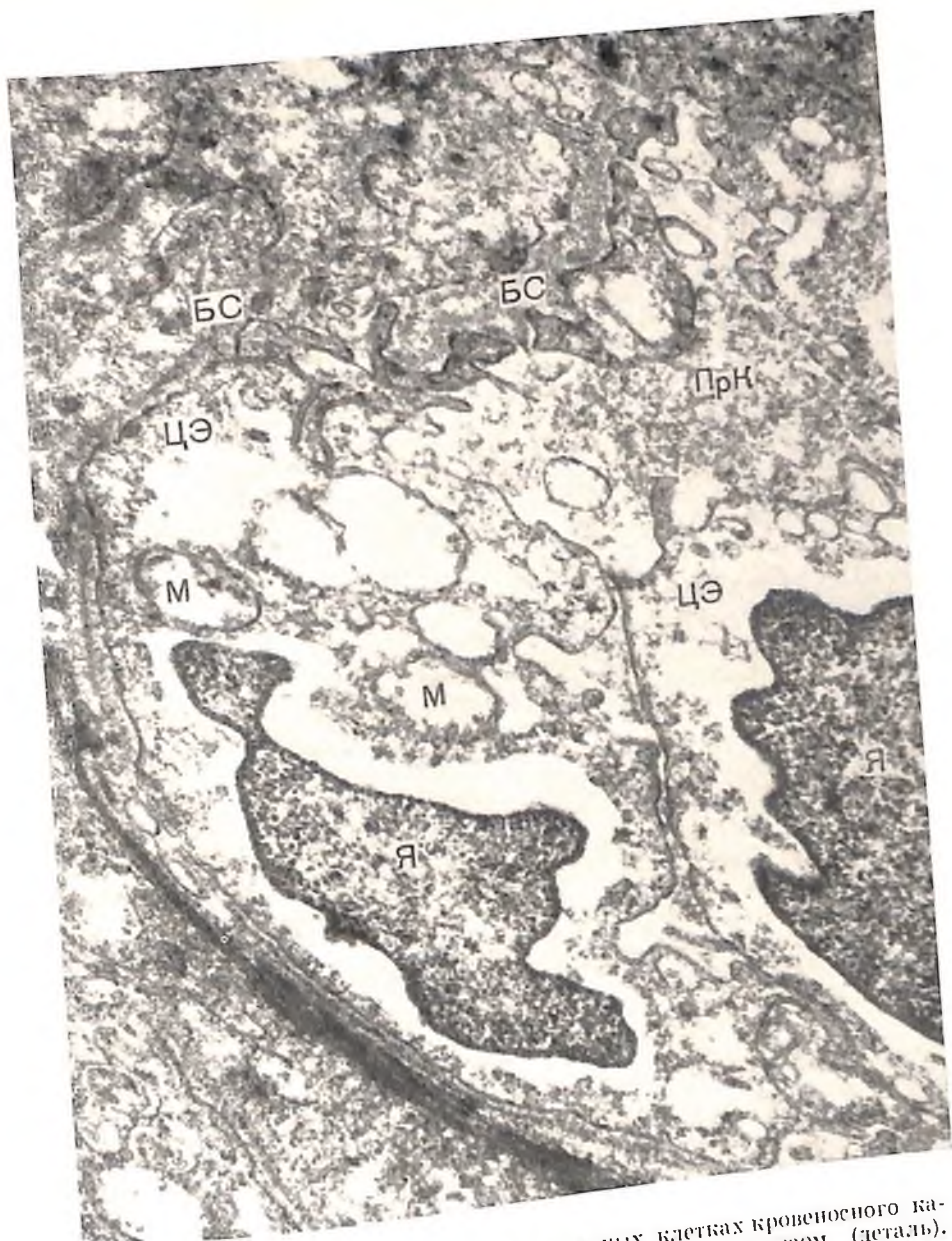
Кровеносные капилляры щитовидной железы больных, страдающих тиреотоксикозом, имеют свои особенности по сравнению с нормой (Ekholm, 1957). В норме для ультраструктуры эндотелиальных клеток характерно наличие мелких везикул диаметром до 600 Å. Толщина эндотелиальных клеток в ядерных зонах достигает нескольких микронов, в истонченных же участках — 500—600 Å. В ядерных зонах преимущественно расположены митохондрии овальной формы с редкими кристами. Цитоплазма эндотелия по свободному и базальному краям, как правило, гладкая и имеет лишь небольшое количество коротких цитоплазматических отрост-

ков. В местах истончения цитоплазма содержит фенестры, затянутые элементарной мембраной. Фенестры в своем диаметре не превышают 400 Å; толщина мембраны, закрывающей фенестры, составляет приблизительно 50—70 Å. Эндоплазматический ретикулум эндотелиальных клеток представлен короткими немногочисленными трубочками; кроме того, в цитоплазме встречаются единичные свободные рибосомы. Комплекс Гольджи имеет вид уплощенных цистерн и мелких везикул, чаще всего расположенных компактно недалеко от ядра. Толщина неклеточного компонента базального слоя колеблется от 300 до 500 Å.

При тиреотоксикозе ультраструктура стенки кровеносных капилляров подвергается ряду изменений. В зависимости от степени гиперфункции железы свободный край цитоплазмы эндотелиальных клеток имеет большее или меньшее количество широких и коротких цитоплазматических отростков, в которых иногда отмечается скопление микроиноцитозных везикул (рис. 88). В пределах одной эндотелиальной клетки утолщенные участки цитоплазмы чередуются с истонченными, матрикс цитоплазмы одних клеток просветлен, а других — уплотнен. Особенно сильно выражены эти изменения в кровеносных капиллярах с диаметром просвета около 12 μ , которые мы относим к венозному отделу. Гранулярный эндоплазматический ретикулум почти во всех эндотелиальных клетках резко расширен, его профили округлены. Митохондрии также округлены и имеют несколько уплотненный матрикс. Очень часто встречаются микроиноцитозные везикулы диаметром более 800—900 Å. Край цитоплазмы эндотелиальных клеток, направленный к базальному слою, неровный, цитоплазматические отростки в отдельных местах глубоко вдаются в вместе с базальным слоем последней. Комплекс Гольджи имеет весьма крупные везикулы и расширенные цистерны, расположенные в различных участках цитоплазмы. Края ядер эндотелиальных клеток неровные, хроматин расположен в основном маргинально, перинуклеарное пространство местами расширено. Ядрышко имеет компактную или рыхлую структуру. При тиреотоксикозе субэндотелиальная зона в артериальных отделах кровеносных капилляров щитовидной железы местами слабо выражена. Компактный неклеточный компонент базального слоя имеет резко выраженную фибриллярную структуру (его ширина 500—800 Å). Иногда он вместе с базальным слоем эпителиальных клеток резко разрыхляется, а между ними возникает просветленная зона. В эндотелиальных клетках в некоторых случаях выявляются фибриллярные структуры (рис. 89).

Таким образом, комплекс изменений стенки кровеносных капилляров щитовидной железы, обнаруженный при тиреотоксикозе, свидетельствует об их высокой реактивности. Об усилении белкового обмена в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров свидетельствует и расширенный гранулярный эндоплазматический ретикулум, и расширенный матрикс митохондрий, а также появление довольно значительного количества полисом и отдельных фибриллярных структур в цитоплазме эндотелиальных клеток. Эти данные указывают на то, что гормоны щитовидной железы оказывают четко выраженное влияние на белковый обмен в самой щитовидной железе. Известно также, что тиреотоксикоз у человека сопровождается кatabолическим азотистым балансом; следовательно, одно в эпителиальных клетках некоторых случаях, в частности синтетический эффект.

Полученные данные не позволяют пока с уверенностью говорить о непосредственном влиянии избыточного количества гормона на эндотелиальные клетки капилляров щитовидной железы, так как весь исследованный материал взят из биопсийного материала у больных, которые в той или иной степени лечились медикаментозно. В связи с этим нет гарантии,



Р и с. 90. Карциноматоз в эндотелиальных клетках кровеносного капилляра из печени человека, страдающего тиреотоксикозом (деталь). Я — ядро; ЦЭ — цитоплазма эндотелиальной клетки; БС — неселоточный компонент базального слоя; М — митохондрии; ПрН — просвет капилляра; перинуклеарная зона расширения ($\times 22800$).

что на ультраструктуру стенки капилляров не повлияли химиопрепараты. Однако есть основания полагать, что наблюдаемые изменения связаны с гиперфункцией железы, так как все больные вынуждены были для лечения прибегнуть к оперативному вмешательству, поскольку явления тиреотоксикоза продолжали нарастать.

Параллельно с изменениями в стенке кровеносных капилляров цитовидной железы были обнаружены более сильные изменения в стенке кровеносных капилляров печени больных, страдающих тиреотоксикозом. Как известно, при тиреотоксикозе нарушается водно-солевой обмен и из межтучной соединительной ткани выводится большее количество воды (повышенный диурез). Наряду с этим имеется нарушение проницаемости капиллярной стенки, иногда может развиваться даже серозное воспаление печени. Из капиллярного эндотелия выделяется калий и особенно энер-

гично — натрий (С. М. Лейтес, Н. Н. Лаптева, 1967). В связи с усиленным распадом белков, гликогена и жира в эндотелиальных клетках капилляров печени, так же как и в печеночных клетках, может происходить потеря связанной с белками и жирами внутриклеточной воды. Вот почему при указанных условиях мы часто наблюдали кариоликоз в гепатоцитах, а также в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров печени (рис. 90), причем в ядрах эндотелиальных клеток резко изменен характер распределения хроматина, он становится компактным; сильно расширяется перинуклеарное пространство. Матрикс цитоплазмы эндотелиальных клеток становится гиперосмированным, профили органелл клетки резкие. Расширяется субэндотелиальная зона, неклеточный компонент базального слоя капилляров разрыхляется. Наряду с этим встречаются почти не измененные стенки кровеносных капилляров, а также кровеносные капилляры, стенка которых подверглась изменениям, которые можно было трактовать как результат задержки клетками жидкости. Ядра таких клеток разрыхлены и имеют гладкие контуры; цитоплазма также разрыхлена, митохондрии имеют просветленный матрикс и единичные короткие кристы. Эти данные хорошо согласуются с данными светоптической микроскопии, полученными А. Р. Златкиной (1967), которая установила, что в патогенезе поражений печени при тиреотоксикозе существенную роль играет непосредственное воздействие тироксина на микроструктуру гепатоцитов, которое приводит к нарушению кислородного, жирового, белкового и углеводного обменов в печеночной клетке, причем это поражение проявляется в клетках в различной степени. Неодинаковая поражаемость клеток является важным залогом сохранения функции органа в целом.

Таким образом, у больных тиреотоксикозом степень и характер поражения стенки кровеносных капилляров щитовидной железы и печени различаются между собой, точно так же как различаются и изменения в паренхиматозных клетках этих двух органов. Это позволяет говорить о том, что механизм действия одного и того же гормона неодинаков в этих двух органах. Гормон вызывает стимуляцию деятельности органелл эндотелиальных клеток кровеносных капилляров в щитовидной железе, что в определенной степени отражает состояние органа в целом, а именно гиперфункцию щитовидной железы при тиреотоксикозе. В печени же тироксин нарушает метаболизм гепатоцитов и их ультраструктуру. Аналогичные изменения обнаруживаются и в ультраструктуре компонентов стенки кровеносных капилляров. Следовательно, субмикроскопические изменения в компонентах стенки кровеносных капилляров щитовидной железы и печени, вызванные действием тироксина, четко демонстрируют их органную специфичность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже говорилось в I части, электронномикроскопические исследования подтвердили данные световой микроскопии, согласно которым стенка кровеносных капилляров состоит из эндотелиального, базального и адвентициального слоев, что соответствует принципу строения сосудов всей кровеносной системы организма животных и человека. С появлением электронномикроскопического метода исследования стало возможным уточнить ультраструктуру стенки кровеносного капилляра и на этой основе дать объяснение некоторым функциональным особенностям каждого слоя.

Данные электронной микроскопии раскрыли новые функциональные особенности эндотелиальных клеток кровеносных капилляров. В настоящее время можно говорить о пассивной и активной роли эндотелиальных клеток. Пассивная («механическая») роль эндотелиальных клеток заключается в том, что эндотелиальный слой, выстилающий внутреннюю поверхность капиллярной стенки, создает гладкую, в определенной степени мягкую поверхность капиллярной трубки, по которой протекает кровь. Эндотелиальный слой вместе с другими структурными компонентами капиллярной стенки отделяет кровь в кровеносных капиллярах, а в лимфатических — лимфу от окружающих тканей, не пропуская в нормальных физиологических условиях большого количества крови или лимфы за пределы стенки сосуда. Однако нельзя считать, что эндотелиальная выстилка капилляров выполняет чисто механическую роль. На поверхности эндотелиальных клеток постоянно образуются малозученные до настоящего времени вещества (богатый мукополисахаридами эндокапиллярный слой по Bennett, 1963; Luft, 1966). Наши данные также подтверждают наличие такого слоя на поверхности плазмалеммы эндотелиальных клеток. Биохимический состав электроннооптически слабо плотных профилей, наблюдаемых на эндотелиальной поверхности, точно еще не установлен, однако можно думать, что этот слой обеспечивает целостность форменных элементов крови, а также, что он является еще и тем продуктом эндотелия, который, возможно, обеспечивает действие антисвертывающей системы эндотелиального слоя. Дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

Эндотелиальный слой — не просто барьер, а активный слой капиллярной системы. Активная роль его проявляется в том, что эндотелиальные клетки способствуют транспорту веществ через капиллярную стенку как в направлении ткань — кровь, так и обратно в кровеносных капиллярах, а также в направлении ткань — лимфа в лимфатических капиллярах. В настоящее время можно говорить о том, что транспорт веществ через эндотелиальный барьер может быть осуществлен по следующим путям: а) по межклеточным щелям; б) через цитоплазму эндотелиальных клеток с помощью везикул путем пиноцитоза (трех его видов); в) через мембраны фенестр; г) через микропоры в мембране плазмалеммы (обмен ионами). В лимфатических капиллярах, проницаемость которых пока еще исследована мало, по нашим данным, имеются те же пути, что и в кровеносных, с той лишь разницей, что в эндотелиальных клетках лимфатической системы направление тока преимущественно должно быть от тканевой поверхности эндотелиальной клетки к свободной (к просвету), кроме того, в них отсутствуют фенестры и, естественно, этот путь транспорта веществ исключается. В соответствующем разделе мы дали описание возможного механизма проникновения контрастных частиц через цитоплазму эндоте-

лиальных клеток кровеносных и лимфатических капилляров с помощью микроиноцитозных везикул. Следует отметить, что значительно меньшее количество микроиноцитозных везикул в эндотелиальных клетках лимфатических капилляров может косвенно свидетельствовать об активности транспорта продуктов метаболизма.

Микроиноцитозные везикулы эндотелиальной клетки осуществляют не только транспорт веществ через клетку, но и транспорт мембран от одной части эндотелиальной клетки к другой, в зависимости от функциональных потребностей. Косвенным свидетельством наличия в везикулах энергии, необходимой для передвижения, является АТФ-азная активность, обнаруженная нами и другими авторами в их мембранах. Полученные нами данные согласуются с представлениями, основанными на морфологических наблюдениях, согласно которым мелкие везикулы размером до 500 Å являются более подвижными, чем крупные (диаметр 1000—1500 Å), так как в них обнаруживается более высокая АТФ-азная активность.

Электронномикроскопическое исследование при сильных увеличениях и специальных способах фиксации материала позволило наблюдать 10 стадий в процессе перемещения мембран микроиноцитозных везикул. Bruns, Palade (1968) впервые наблюдали четыре стадии образования микроиноцитозных везикул: начальную, две промежуточные и конечную. Наше описание включает еще несколько промежуточных стадий. Кроме того, мы учли и движение везикул от базальной части плазмалеммы к свободному краю эндотелиальной клетки. В группу микроиноцитозных везикул не следует включать «окаймленные» везикулы, часто встречающиеся в цитоплазме эндотелиальных клеток. Подобные везикулы наблюдаются в зонах локализации комплекса Гольджи, что еще раз наталкивает на мысль о возможности образования их в комплексе Гольджи. Назначение подобных везикул пока остается неясным. Можно думать, что с их помощью осуществляется обмен между комплексом Гольджи и окружающей клетку средой.

Согласно данным Bruns, Palade (1968), прикрепленные к плазмалемме везикулы, закрытые мембраной-диафрагмой, находятся, по всей вероятности, в предразгрузочном состоянии (по нашим данным, стадия ПВ₈), везикулы же с открытым устьем — в стадии загрузки (по нашим данным, стадия ПВ₃). Такое объяснение подтверждается еще и тем, что на люминальной стороне эндотелиальной клетки содержимое везикул, закрытых диафрагмой, значительно светлее плазмы. Когда в опытах Bruns и Palade (1968) плотность плазмы была увеличена внутривенной инъекцией сывороточного альбумина или миоглобина, плотность содержимого загружающихся везикул соответственно изменилась, а у опорожняющихся везикул она оставалась без изменения. Эти наблюдения позволяют предположить, что диафрагма, закрывающая везикулы в стадии ПВ₈, в определенной степени препятствует диффузии крупных молекул типа белков плазмы.

Наблюдения свидетельствуют, что процессы слияния или разделения везикулярных мембран и плазмалеммы могут наблюдаться в эндотелиальной клетке в случаях: а) при загрузке и разгрузке микроиноцитозных везикул; б) при слиянии двух или нескольких везикул. Эти процессы могут, вероятно, иметь место в любой клетке, например в бокаловидных надпочечников, возможно, принимают участие в перемещении липидных гранул к периферии клетки; накопившись в достаточном количестве вокруг этой гранулы, везикулы вместе с ней прорываются в просвет кровеносного капилляра. Другие везикулы принимают участие в восстановлении разрушенной плазмалеммы («штопка» плазмалеммы). Таким образом, роль везикул в цитоплазме клеток, кроме круговорота мембран и реторной функции метаболизма, может заключаться и в участии в сек-

Как известно, между эндотелиальными клетками кровеносных капилляров имеются межклеточные щели шириной от 30 до 150 Å. Они могут иметь самую разнообразную форму, что может быть связано с перемещением цитоплазмы эндотелиальных клеток в связи с функционированием клетки и всей капиллярной стенки в целом. Данная нами классификация межклеточных соединений эндотелиальных клеток кровеносных капилляров отражает почти все возможные варианты стыков.

Все формы межклеточных зон и пятен облитерации, как нам кажется, являются выражением различных функциональных состояний капиллярной стенки, а возможно, и проявлением органной специфичности. Такой подход позволяет утверждать, что зоны и пятна облитерации — не постоянно существующие образования между эндотелиальными клетками кровеносных капилляров, а структуры, которые могут возникать и исчезать в зависимости от потребностей обмена в микрорайоне ткани органа, обслуживаемого данным кровеносным капилляром. Об этом свидетельствует и тот факт, что в одном и том же органе в одних капиллярах такие связи между эндотелиальными клетками имеются, а в других не обнаруживаются. Мы пока не можем сказать ничего определенного о специфике этих зон в связи с принадлежностью их к артериальному или венозному отделу кровеносных капилляров.

Эндотелиальная клетка кровеносных капилляров, как и другие абсорбирующие клетки, способна изменять конфигурацию своей мембранной поверхности. Мы наблюдали различные изменения плазмалеммы при фагоцитозе, микроиноцитозе, пиноцитозе, образовании в ней микропор, а также при осуществлении микроклатоза.

При исследовании кровеносных капилляров из сердца человека с приобретенными пороками сердца мы обнаружили в мышечной ткани большое количество липидов. Одновременно удалось найти липидные гранулы и в цитоплазме эндотелиальных клеток. При этом некоторые липидные гранулы окружены одной замкнутой в виде кольца митохондрией.

Возникает вопрос: каким путем проникли липидные частицы в цитоплазму эндотелиальной клетки кровеносного капилляра сердца? Скорее всего они попадают туда или путем фагоцитоза, или же образуются в результате нарушения липидного обмена самой клетки. Промежуточных стадий проникновения липидных гранул в эндотелиальную клетку уловить не удается; очевидно, этот процесс может протекать довольно быстро. Вместе с тем нами не обнаружены стадии образования липидов в цитоплазме эндотелиальных клеток. Полученные данные можно приписать скорее явлению фагоцитоза. Митохондрия, окружающая липидную гранулу, вероятно, принимает участие в ее резорбции. Это обстоятельство в определенной степени свидетельствует о том, что липидные гранулы фагоцитированы. Обычно же липидные гранулы — продуценты клетки — не окружаются митохондриями (в клетках коркового отдела надпочечников, печени, в миокардиальных клетках).

В условиях эксперимента при гипоксической гипоксии удается обнаружить липидные гранулы как в альвеолярном эпителии, так и в эндотелиальных клетках капилляров в легких. Однако липидные гранулы в эндотелиальных клетках наблюдаются лишь в виде единичных находок после просмотра огромного количества случайно выбранных срезов. Липидные гранулы в эндотелии кровеносных капилляров легкого, очевидно, также захвачены путем фагоцитоза. В условиях патологии также обнаруживаются липидные гранулы в эндотелиальных клетках, однако пока трудно определить, попали они в эндотелиальную клетку путем фагоцитоза или продуцированы самой эндотелиальной клеткой.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки кровеносных капилляров в определенных условиях способны к фагоцитозу. Явление фагоцитоза может иметь место в нормально функционирующем организме, но особенно часто — в условиях патологии и экспе-

риента. Следует отметить, что эндотелиальные клетки обладают, по всей вероятности, селективной фагоцитарной способностью в соответствии с преимущественным преобладанием того или иного патологического процесса. Так, при приобретенных пороках сердца человека в миокарде имеется много липидных гранул, часть которых фагоцитируется эндотелиальными клетками кровеносных капилляров. В условиях эксперимента липидные гранулы, обнаруженные в эндотелиальных клетках, также связаны со спецификой патологического процесса. Обнаруженные в эндотелиальных клетках лимфатических узлов кристаллоподобные частицы также подтверждают указанное положение. Следует отметить, что, вполне возможно, эндотелиальная клетка принимает участие в транспорте упомянутых частичек, и тогда речь может идти не о фагоцитозе в полном смысле этого слова, а о промежуточной форме между активным и пассивным фагоцитозом.

О фагоцитарной способности эндотелия заставляет думать обнаруженное нами участие митохондрий эндотелиальных клеток в резорбции задержавшихся в них частиц (липидных гранул).

С другой стороны, не исключена возможность трактовать появление липидных гранул в эндотелиальных клетках как результат обменных нарушений в клетке (В. П. Авцын, 1967). Такое явление носит название цитотезауризмоза. А. П. Авцын предлагает отличать этот процесс от сложных и не всегда однозначных изменений цито- и кариоплазмы, описываемых под названием включений при ряде вирусных инфекций.

Следует несколько подробнее остановиться на явлении микроклазматоза, наблюдавшегося нами в опытах с циркуляторной ишемией. В этих условиях в просвете капилляра некоторое время имел место стаз крови. В это время на поверхности эндотелиальной клетки как по свободному краю, так и по межклеточному краю цитоплазмы образовывались многочисленные цитоплазматические отростки, которые затем отрывались в просвет, причем нам удалось проследить послойное отделение мембраны кусочка цитоплазмы, отрывающегося от эндотелиальной клетки. Пока удалось определить четыре последовательные стадии этого процесса. Закономерности послойного отделения мембраны в просвет капилляра схожи с механизмом отделения везикул внутрь цитоплазмы. При этом отделяющиеся участки мембран и в том и в другом случае являются дериватами одной и той же мембраны. По всей вероятности, как и везикулообразованию, процесс отрыва кусочков цитоплазмы в просвет протекает довольно быстро.

Мы считаем, что эндотелий обладает рядом свойств, которые характерны для ткани вообще, а именно он имеет клеточное строение, занимает пограничное положение, обладает органной специфичностью. По данным Н. А. Шевченко (1967), эндотелиальные клетки обладают способностью делиться.

Кроме основных оргanelл, эндотелиальные клетки содержат различные включения: липидные, белковые, фибриллярные. Эндотелий представляет собой клеточный пласт, реактивной способностью. Эндотелий непосредственно к крови или лимфе, а с другой — к межклеточной соединительной ткани. Эндотелий и кровь в кровеносных капиллярах, а также эндотелий и лимфа в лимфатических капиллярах находятся в тесном физиологическом единстве. Через эндотелий осуществляются обменные процессы. Эндотелий не лишен и полярной дифференцировки. Иными словами, что настало время, когда эндотелиальная ткань должна занять законно принадлежащее ей место в существующей в настоящее время классификации тканей, предложенной в 1857 г. Лейдигом. Совершенно неправильно, что до сего времени в руководствах по гистологии эндотелиальная ткань не выделяется в системе тканей.

Эндотелиальные клетки, поставленные в сложные условия, связанные с тем или иным экспериментом (гипоксия, гипероксия, ишемия, действие протеолитических или муколитических ферментов, а также действие бактериальных токсинов), проявляют высокую стойкостью ко всякого рода вредным воздействиям. Даже при начальных стадиях отторжения эндотелиальных клеток в условиях острой или хронической гипоксии в экспериментальных условиях, а также в условиях патологии, когда резко набухают и разрушаются почти все органеллы клетки, за исключением ядра, части митохондрий и везикул, эндотелиальная клетка еще сохраняет способность восстановить свою структуру и функциональную активность. При создании нормальных условий для жизнедеятельности организма, как это наблюдается в опытах с гипоксической (дыхательной) гипоксией, эндотелиальные клетки восстанавливают свою ультраструктуру. Кроме того, эндотелиальные клетки обладают высокой адаптивной способностью при хронической гипоксии в недостаточно работающем сердце и при облитерирующем эндартериите у человека. Эти адаптационные свойства выражаются в постепенном восстановлении оставшихся органелл, например митохондрий, путем деления или почкования. В восстановительных процессах немалую роль играет везикулярная система, которая никогда не исчезает полностью в различных патологических условиях, хотя число везикул и сокращается.

Большую роль в сохранении клетки играет высокая стойкость плазмалеммы и везикулярных мембран к различным вредным воздействиям. В различных экспериментальных условиях везикулярный комплекс из 2—5 везикул, сливаясь с плазмалеммой на люминальной или базальной стороне клетки, может образовывать непостоянные каналы, проходящие через всю толщину эндотелиальной клетки; в нормальных условиях такие каналы встречаются редко. Подобные образования Wolff (1966) находил в кровеносных капиллярах мочевого пузыря и в желтом теле кролика в норме. Количество их увеличивается при гипофизэктомии (Wolff, 1966), а в наших опытах — при введении АКТГ. Механизм образования подобных каналов и мультивезикулярных тел непосредственно связан со способностью внутрицитоплазматических везикул сливаться между собой. Механизм слияния их мембран не отличается от механизма слияния мембран везикул с плазмалеммой.

Важным, но не решенным остается вопрос о разделении слившихся везикул. Пока не существует методов и способов для наблюдения этого процесса. Возможно, что разделение слившихся везикул после нормализации внутриклеточных процессов происходит путем молниеносного послойного разделения окружающей их элементарной мембраны.

Как уже отмечалось, помимо транспорта веществ, везикулы осуществляют и транспорт мембран от одной поверхности эндотелиальной клетки к другой; с этой точки зрения везикулы, находящиеся внутри цитоплазмы эндотелия, могут рассматриваться как мембранный резерв. В свое время Wolff (1966) определил, что в $1 \mu^3$ цитоплазмы эндотелиальной клетки открытого капилляра насчитывается приблизительно втрое больше везикул, чем в таком же объеме цитоплазмы эндотелия закрытого капилляра.

В экспериментах при гипероксии обнаруживались эндотелиальные клетки с резко набухшей цитоплазмой. При этом имеется резкое набухание плазмалеммы, количество микроинцитозных везикул резко уменьшается. Важно отметить, что они находились лишь у плазмалеммы эндотелиальной клетки как со стороны базального слоя, так и со стороны просвета капилляра. Микроинцитозными везикулами доставляются опделенные порции мембран для увеличения поверхности клетки. Это наблюдается как в нормальном организме (о чем уже говорилось выше), причем в норме никогда не используется более 50% везикул (Wolff, 1966),

так и в условиях патологии и эксперимента. Никогда, за исключением посмертных изменений, мы не наблюдали, чтобы эндотелиальная клетка полностью исчерпала мембранный резерв везикул. Этот резерв мембран и способствует тому, что в различных условиях опытов (гипоксия, гипероксия, ателектаз и др.) местами эндотелиальная клетка может истончаться до 300 Å, не нарушая целостности плазмалеммы. Эта способность эндотелиальной клетки увеличивать поверхность плазмалеммы за счет внутренних резервов обеспечивает ей определенную устойчивость при различных сложных изменениях внутрикапиллярного давления.

Почти во всех экспериментальных условиях, созданных для исследования реактивных свойств стенки кровеносных капилляров, эндотелиальные клетки, независимо от характера воздействия, подвергались двум видам изменений. Цитоплазма одних клеток набухала, становилась светлой (светлые клетки), их митохондрии набухали; уменьшалось количество микропиноцитозных везикул, они сосредоточивались в основном у плазмалеммы; комплекс Гольджи рассредоточивался по всей цитоплазме; исчезали полисомы и свободные рибосомы; в целом общая картина свидетельствовала об усиленной гидратации или отеке клетки (А. П. Авцын, 1967) и снижении функциональной активности клетки. Другие клетки имели гиперосмированный матрикс цитоплазмы (темные клетки) и митохондрий; количество микропиноцитозных везикул не уменьшалось по сравнению с нормой, но их содержимое было электроннооптически плотным; комплекс Гольджи сосредоточивался в парануклеарной зоне; появлялось большое количество свободных рибосом и полисом; в целом имели место изменения, характерные для дегидратации и активного функционирования клетки.

Следует отметить, что наблюдалась определенная закономерность в распределении темных и светлых, активно функционирующих и слабо функционирующих клеток в стенке капилляра: рядом со светлой клеткой располагалась темная, а рядом с темной — снова светлая клетка и т. д. По всей вероятности, понижение функциональной активности одной клетки компенсируется напряжением функциональной активности смежной клетки, что в целом обеспечивает особую устойчивость капиллярной стенки. Более того, эти данные демонстрируют, что общие закономерности патоморфологии применимы к оценке тех или иных патологических изменений клетки (А. П. Авцын, 1967). В наших примерах тезис А. П. Авцына о «нарушении циркуляции внутриклеточных жидкостей, которые могут приводить к ... общему отеку либо к ... тотальной дегидратации» клетки подтверждается.

Кроме этих изменений, общим для всех эндотелиальных клеток кровеносных капилляров независимо от органа является способность при восстановительных явлениях образовывать длинные цитоплазматические отростки. Это свидетельствует об усилении перемещений матрикса внутри цитоплазмы, а также о перемещении плазмалеммы клетки. В зависимости от выраженности всех описанных явлений в эндотелиальной клетке различна.

Вместе с тем мы никогда не наблюдали в проведенных экспериментах разрушения плазмалеммы эндотелиальных клеток кровеносных капилляров при жизни животного, пока функционируют жизненно важные органы. Так, если в опытах с ишемией в течение 20 минут эндотелиальные клетки не подвергаются полному разрушению, то в опытах с кровопусканием, когда из кровеносной системы полностью удалялась кровь, в момент агонии животного удается уловить различные стадии проникновения плазмы из просвета в ткань. Вместе с плазмой проникает и фибрин (см. главу II, раздел 13), местами в таких случаях обнаруживается разрыв плазмалеммы микропиноцитозными везикулами. Этот разрыв происходит следующим образом: сначала сливаются между собой мембраны нескольких везикул, затем образуются крупные полости, окруженные мембранами

ми. Мембраны этих полостей сливаются с плазмалеммой. Этот процесс происходит довольно быстро, причем с плазмалеммой могут сливаться как крупные везикулы, так и мелкие, как со стороны базального слоя, так и со стороны просвета. В конце концов наступает разрыв цитоплазмы и выход плазмы и оставшихся форменных элементов крови в ткань.

Интересно отметить, что эндотелиальные клетки уже через 40—42 секунды после наступления клинической смерти в результате кровопускания частично разрушаются. В противоположность этому в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров живого организма даже при более длительной ишемии (при операциях на сердце, щитовидной железе у человека и в опытах у экспериментальных животных) хотя и возникают изменения, но эндотелиальные клетки не теряют своей способности довольно быстро восстанавливать как нормальную структуру органелл, так и ультраструктуру клетки в целом. Опыты с длительным ателектазом еще раз убедительно доказывают высокую адаптационную способность эндотелиальных клеток.

Между базальным слоем и эндотелиальными клетками расположена субэндотелиальная зона. Наши знания об этой зоне пока очень скудны. Удалось обнаружить факты, свидетельствующие о выполняемой этой зоной функции резервного объема. Когда в определенных условиях внутрикапиллярное давление продолжает нарастать, например при плеворе, перерастянутый эндотелий с истонченной цитоплазмой под давлением подается в сторону базального слоя. В этих случаях субэндотелиальная зона сужается, а местами мембраны эндотелиальных клеток вплотную прилегают к базальному слою. Когда давление внутри капилляра нормализуется, восстанавливается и прежний объем субэндотелиальной зоны.

На основании того, что в субэндотелиальной зоне обнаруживаются кислые мукополисахариды, выявленные рутениевым красным, точно такой же интенсивности, как и в базальном слое, можно полагать, что субэндотелиальная зона есть продолжение базального слоя. Однако коллоид, прилегающий к эндотелию, не осмируется, он очень разжижен. Эти данные наводят еще и на мысль о возможной продукции этого коллоида самими эндотелиальными клетками.

Немаловажное значение в сохранении целостности стенки кровеносных капилляров в условиях эксперимента и патологических условиях имеет и неклеточный компонент базального слоя. В зависимости от тех сложных ситуаций, которые могут возникать в организме или в органе, он претерпевает различные структурные изменения. Исследование биопсийного материала у человека при некоторых патологических процессах и исследования в экспериментальных условиях показали, что в неклеточном компоненте базального слоя могут наблюдаться следующие структурные изменения: а) разрыхление и утолщение всего слоя и его просветление; б) уплотнение и истончение всего слоя; в) частичное разрыхление и расширение; частичное уплотнение и истончение. Пока нет оснований утверждать, что от характера воздействия зависят определенные изменения структуры неклеточного компонента базального слоя. Скорее всего изменения его структуры зависят от общих патофизиологических изменений (изменений газовой среды и ионного состава крови и т. д.), которые могут возникать в организме в зоне капиллярно-тканевого микрорайона независимо от качества повреждающего воздействия. Так, в одних и тех же экспериментальных условиях в начальной стадии может преобладать разрыхление неклеточного компонента базального слоя, а в последующих — уплотнение. Или же в одних и тех же условиях поражения органа могут обнаруживаться все перечисленные виды изменения неклеточного компонента базального слоя с преобладанием одного из указанных видов структурной перестройки. Более того, на протяжении одного и того же капилляра можно встретить и разрыхление, и уплотнение неклеточного компонента базального слоя. Эта мозаичность

изменений неклеточного компонента базального слоя кровеносных капилляров нередко соответствует чередованию светлых и темных клеток в эндотелиальном слое. Другой важной особенностью неклеточного компонента базального слоя является его высокая способность восстанавливать свою нормальную структуру после того, как в организме или в органе создаются нормальные для жизнедеятельности условия. Так, в опытах с кратковременной ишемией, а также в опытах с реэрацией ателектазированного легкого уже через 10 или 30 минут после прекращения вредного воздействия разрыхленный, истонченный неклеточный компонент базального слоя приобретает если не полностью нормальную структуру, то очень близкую к той, которая обнаруживается в нормально функционирующем организме.

Высокая стойкость эндотелиальных клеток и неклеточного компонента базального слоя кровеносных капилляров ко всякого рода вредным воздействиям вполне понятна. Действительно, как могла бы осуществляться регенерация органа или восстановление дефектов в тканях, если бы не восстанавливалась структура и функция капиллярной стенки, обеспечивающая доставку питания, газообмен и т. д. Необходимо отметить, что эта способность капиллярной стенки в различных органах проявляется по-разному.

Несмотря на то, что план строения стенки кровеносного капилляра в различных органах одинаков, все же в результате электронномикроскопических исследований накопилось столько данных, что уже можно говорить об органной специфичности в строении кровеносных капилляров. Благодаря определению такой специфичности стало возможным дать классификацию кровеносных капилляров на основе ультраструктуры каждого слоя капиллярной стенки. Данная нами классификация еще не совершенна и по мере накопления новых фактов, безусловно, будет уточняться и дополняться.

В отличие от классификации Bennett с соавторами (1959) мы выделяем четыре типа эндотелиальных клеток кровеносных капилляров, а не три. Кроме того, по неклеточному компоненту базального слоя мы выделяем четыре типа капилляров, а не два. Вместе с тем мы воздерживаемся от классификации по перицитам, поскольку считаем перицит клеточным компонентом базального слоя, принимающим участие в передаче нервного импульса от терминалей к эндотелиальной клетке, а не составной частью адвентициального слоя, как это считалось до сих пор. Вместе с тем нельзя согласиться с представлениями Bruns и Palade (1968), которые, относя перицит к базальному слою, приписывают ему только сократительную функцию. Мы полагаем, что перицит выполняет роль своего рода проводящего звена в эфферентной части рефлекторной дуги, передающей нервное возбуждение к эндотелиальным клеткам кровеносных капилляров. На это указывают следующие факты: 1) на теле перицитов мы наблюдали контакты с нервными окончаниями типа химических синапсов; 2) каждая эндотелиальная клетка, о чем свидетельствуют наши многочисленные наблюдения, контактирует с отростком перицита; в местах эндотелиальным клеткам по типу электрического синапса; 3) нервные чередования набухания и спадения эндотелиальных клеток. Таким образом, перицит выполняет, по всей вероятности, роль промежуточного проводящего звена в эфферентной части рефлекторной дуги, передающей первое возбуждение к эндотелиальной клетке.

Принцип иннервации стенки кровеносных капилляров соответствует принципу иннервации артериол и прекапиллярных сфинктеров, с той лишь разницей, что если в артериолах аксоны оканчиваются на гладкомышечных клетках, которые и осуществляют регуляцию просвета артериолы, то в капиллярах, по всей вероятности, перициты выполняют

роль специальных клеток для передачи нервного возбуждения к эндотелиальной клетке. Как известно, подобная специализация имеется и в миокарде, в его проводящей системе (мионевральные клетки).

Не менее важным, и к тому же совершенно не разработанным, является вопрос о различии ультраструктуры артериального и венозного отделов стенки кровеносных капилляров. Артериальный и венозный отделы кровеносных капилляров осуществляют единую функцию обмена между кровью и тканью. Эта общность выполняемой функции и объясняет трудности структурной дифференцировки этих двух отделов капиллярной сети. Крайне затрудняло интерпретацию наблюдений и отсутствие публикаций на эту тему как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Однако, опираясь на данные светооптической микроскопии в основном отечественных исследователей (А. И. Нестерова, 1929; С. И. Щелкунова, 1937 (Г. П. Мчедlishvili, 1958)), мы попытались установить это различие на субмикроскопическом уровне. По величине просвета кровеносные капилляры можно подразделить на две группы: до 7μ в диаметре имеют артериальные отделы капилляров, а от 8 до 12μ — венозные отделы. Эти размеры могут колебаться в ту или иную сторону в пределах $1-2 \mu$ в зависимости от органа. Длинная ось ядра эндотелиальных клеток венозного отдела капилляров ориентируется преимущественно поперек длинной оси капилляра, в артериальном же отделе — вдоль длинной оси капилляра.

Цитоплазма венозного отдела кровеносного капилляра имеет по свободному краю множество различной величины цитоплазматических отростков, пинациаций и бухт. Эндотелий артериального отдела преимущественно гладкий, он может иметь лишь единичные короткие цитоплазматические отростки, особенно в зонах стыка двух эндотелиальных клеток. Неровности поверхности эндотелиальной клетки в венозном отделе капилляра способствуют увеличению поверхности плазмалеммы эндотелиальной клетки, что, вероятно, связано с необходимостью как можно скорее выводить продукты метаболизма из тканей различных органов.

Одним из признаков венозного отдела кровеносного капилляра является истончение цитоплазмы на довольно больших участках (свыше 2μ). Правда, истонченные участки встречаются и в артериальных отделах, но на малых промежутках (до 1μ). Такую структуру эндотелиальных клеток венозного отдела можно отнести за счет его функциональных особенностей. Одним из важных отличительных признаков венозного отдела кровеносных капилляров является характер распределения везикул. Однако здесь необходим тщательный анализ полученных данных, так как большую роль играет как функциональная нагрузка органа, так и вид животного. Так, в венозных отделах кровеносных капилляров кожи человека количество везикул в эндотелиальных клетках несколько выше, чем в артериальных отделах. В мышечных органах кролика и крысы везикуляция эндотелиальных клеток в артериальных отделах почти вдвое выше, чем в венозных. Диаметр везикул в венозном отделе несколько больше, чем диаметр везикул в артериальном отделе, что мы склонны объяснять характером метаболических процессов.

Одним из важных показателей для дифференцировки артериального и венозного отделов кровеносных капилляров является митохондриальный аппарат эндотелиальных клеток. В венозном отделе, где ниже парциальное давление кислорода и выше парциальное давление углекислого газа, количество митохондрий почти вдвое больше. Кроме того, здесь чаще встречаются юные формы митохондрий: измененный газовый состав в эндотелиальных клетках венозного отдела, по всей вероятности, стимулирует новообразование юных митохондрий. Это предположение подтверждается экспериментальными данными. Так, при гипоксической гипоксии в кровеносных капиллярах сердца, легких и поджелудочной железы (экзокринной части) в венозных отделах кровеносных капилляров экспериментальных животных обнаруживается большое число юных митохондрий.

В миокарде человека при хронической недостаточности сердца в эндотелиальных клетках венозного отдела капилляра нами обнаружено не только большое число юных митохондрий, но и их образование путем почкования от прецедущих. Следует отметить, что такие же формы наблюдаются и в миокардиальных клетках у человека при митральных стенозах и применении строфангина К. В связи с этим можно высказать предположение о возможной стимулирующей роли строфангина К в воспроизведении юных митохондрий.

Как было отмечено раньше, эндотелиальные клетки способны быстро набухать и так же быстро отдавать жидкость. При этом вследствие малого диаметра в артериальных отделах набухшие эндотелиальные клетки способны закрывать просвет капилляра и тем самым препятствовать прохождению через просвет форменных элементов крови. В эндотелиальных клетках венозного отдела набухшие ядра могут смещаться в длинные цитоплазматические отростки (длиной до 7 μ) и образовывать своего рода препятствие току крови в виде своеобразных клапанов, которые присущи всем сосудам, принадлежащим к венозной системе.

Следует отметить, что вопреки существующему мнению Д. А. Ждановым и нами (1964) высказано предположение, что план строения стенки кровеносных и лимфатических капилляров неодинаков. Это вполне понятно, так как функция кровеносных и лимфатических капилляров различна. В отличие от кровеносных капилляров лимфатические капилляры выполняют в основном дренажную функцию. Размер молекул, проникающих через стенку кровеносных капилляров из крови в ткань и обратно, и размер молекул, проникающих из ткани в лимфатические сосуды, совершенно различен (Д. А. Жданов, 1958; Palade, 1961; Casley-Smith, 1964; Florey, 1966). Структура стенки лимфатических капилляров отличается двумя особенностями: во-первых, лимфатические капилляры не имеют базального слоя; во-вторых, эндотелиальные клетки лимфатических капилляров имеют стропные филаменты, которые прошивают эндотелиальные клетки, прикрепляя их к окружающим коллагеновым фибриллам. Эти структуры в лимфатических капиллярах обнаруживаются не только в сухожильной части диафрагмы, но и в лимфатических капиллярах легких, в ворсинке тонкой кишки и других органах. Физиологический смысл стропных филаментов заключается, по всей вероятности, в том, чтобы удерживать эндотелиальные клетки в определенной позиции в столь подвижных тканях, которые имеются в диафрагме и легких. Имеются ли они в других органах, предстоит выяснить в дальнейшем. Одновременно необходимо отметить, что стропные филаменты преимущественно скопляются в местах стыка эндотелиальных клеток. Такая архитектурная целостность эндотелиальной выстилки диафрагмальных лимфатических капилляров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие методы исследования

Виды животных и исследованные органы

В работе изучались кровеносные капилляры из различных органов человека, обезьяны, собаки, кролика, морской свинки, крысы и мыши. Виды животных и органы выбирались в зависимости от цели исследования.

Фиксаторы

а) Для светооптической микроскопии в качестве фиксатора использовали Ценкер-формол по Макенмову и жидкость Карнуа.

б) Для электронномикроскопических исследований материал фиксировали всегда в определенном, твердо установленном порядке: несколько капель фиксирующей смеси наносили на предполагаемое место забора материала из органа. Затем острым лезвием быстро вырезали кусочки ткани размером $0,5 \times 0,5 \times 0,1$ мм из 5—6 произвольно выбранных мест органа. Эти кусочки быстро помещали в свежий раствор фиксирующей смеси. Фиксацию проводили 1% раствором четырехоксида осмия, забуференным веронал-ацетатным буфером по Паладе (Palade, 1952) на холоду при температуре 4° или 2% глютаральдегидом и по Миллонигу (Millonig, 1961) на фосфатном буфере на холоду, рН фиксатора 7,3—7,4. Для выявления АТФ-азной активности применяли префиксацию глютаральдегидом и после инкубации дофиксацию четырехокисью осмия на веронал-ацетатном буфере (см. соответствующий раздел). Обезвоживание материала для электронномикроскопических исследований производили в спиртах возрастающей крепости: 30° — пять свежих порций по 10 минут, 50° — пять свежих порций по 10 минут, 70° — пять свежих порций по 10 минут, 96° — две свежие порции по 10 минут, абсолютный спирт — две порции по 15 минут. Отбраковку материала производили в 70° спирте на холоду при температуре 4° .

Окраски

а) Для светооптической микроскопии применяли в качестве красителя гематоксилин-эозин и азур II-эозин. Для выявления суммарных нуклеиновых кислот красили по Эйнарссону, для выявления кислых мукополисахаридов по Мак Манус — Хоккису.

б) Для электронномикроскопических исследований препараты окрашивали 2% водным или спиртовым раствором уранилацетата на срезах, 0,5% уранилацетатом в 70° спирте в кусочках, 10% фосфорновольфрамовой кислотой в 96° спирте в кусочках; двойную окраску проводили 2% уранилацетатом в течение 30 минут с последующей 5—6-минутной окраской ацетатом свинца (Reynolds, 1963). В некоторых случаях материал был окрашен на кусочках 0,5% уранилацетатом в 70° спирте и затем по Рейнольдсу на срезах.

Заливочные среды

а) Для светооптической микроскопии материал заливали в парафин.

б) Для электронномикроскопических целей кусочки тканей заливали в вестонал А по разработанной нами модификации (подробно методике см. ниже), в арайдит, дуркупан, эпоп-812 или смесь метил- и II-бутилметакрилата в соотношении 1 : 4. Срезы приготавливали на ультратоме МЛВ (III тип, Швеция). Для исследования брали серебряные или серые, иногда золотистые срезы.

Препараты исследовали с помощью электронного микроскопа JEM-6С (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ при апертурной диафрагме 30—40 мк. Увеличения под электронными микрофотографиями указаны суммарные.

Модифицированный метод заливки в вестонал А

После фиксации материала по методу Паладе и дальнейшего обезвоживания его в спиртах возрастающей крепости измельченные кусочки тканей из абсолютного спирта помещали в две порции абсолютного ацетона на 15 минут в каждом. Затем их последовательно переносили в смеси, содержащие вестонал А и абсолютный ацетон в раз-

личных пропорциях: 1 : 3, 1 : 1, 3 : 1. В каждой такой смеси материал находился в течение 30 минут. После этого кусочки тканей помещали в вестопал А, содержащий 1,5% перекиси бензола на 1 час при комнатной температуре. Заливку производили свежей порцией вестопала А с 1,5% перекисью бензола. При этом в желатиновые капсулы № 1 заливали темную смесь, в эту смесь опускали и ориентировали кусочек ткани, а затем в капсулу доливали остальную порцию смеси. Полимеризацию проводили в герметично закрытых капсулах в термостате при температуре 60° в течение 1—2 суток. Усадка тканей в этих условиях заливки соответствовала усадке тканей при заливке в эпои или арадиг. Указанный метод разработан совместно с кандидатом биологических наук В. Ф. Кондаленко.

Методы количественного электронномикроскопического анализа ультраструктуры клеток

Высокий интерес исследователей к точным измерениям в области электронной микроскопии сталкивается с рядом сложностей. Сюда входят трудности, связанные с работой приборов и с приготовлением электронномикроскопических препаратов.

Как известно, на воспроизводимость увеличения влияет много факторов: остаточная намагниченность в линзах, воздействие электронного пучка на объект, стабильность тока и напряжений, питающих устройств, точность установки объекта в объектодержателе и последнего в столике. Для предупреждения этих помех отечественными и зарубежными специалистами предложен ряд технических приемов, которые в определенной степени снимают все перечисленные эффекты, препятствующие получению точного изображения (Reisner, 1965). Необходимо помнить о возможности искажения тканей после фиксации (для количественных электронномикроскопических исследований можно использовать любой фиксатор, применяемый в электронной микроскопии), усадке заливочного материала, эффекте сжатия при приготовлении ультратонких срезов, эффекте растяжения при взаимодействии препарата с электронным пучком, а также о зернистости фотографических пластин. По мнению Weibel с соавторами (1966), эффект сжатия и эффект растяжения взаимно уравновешивают друг друга и на практике ими можно пренебречь.

Для количественного анализа электронных микрофотографий применяются методы, которыми уже давно пользуются петрографы при анализе шлифов горных пород. Из существующих геометрических методов наиболее пригодными для морфологии и цитологии оказались: планиметрический метод Delesse (1847); линейный метод Rosiwal (1898); точечный метод А. А. Глаголева (1933).

Планиметрический метод основывается на известной теореме Кавальери: объемы двух тел, расположенных между двумя параллельными плоскостями, равны, если их сечения, отсекаемые всякой плоскостью, параллельной двум данным, имеют равные площади. По Delesse, «отношение площадей, занимаемых минералами в каком-либо сечении горной породы, пропорционально объемам, занимаемым этими минералами в породе». В препаратах для электронной микроскопии тканевым этим минералами фам в петрографии; ткань также расположена между двумя параллельными плоскостями. Следовательно, отношение объемов клеточных структур на электронных микрофотографиях будет приблизительно равно отношению площадей, которые препараты имеют в любом сечении.

Если $p_1, p_2, p_3 \dots p_n$ будут площади, скажем, митохондрий на фотографиях в сечении с площадью P , то относительные объемы этих митохондрий будут:

$$\frac{p_1}{P}, \frac{p_2}{P}, \frac{p_3}{P} \dots \frac{p_n}{P},$$

$$\frac{p_1}{P} + \frac{p_2}{P} + \frac{p_3}{P} + \dots + \frac{p_n}{P} = 1$$

Если выразить относительные объемы в процентах, то получим соответственно:

$$\frac{100 \times p_1}{P}, \frac{100 \times p_2}{P}$$

и т. д., причем

$$\frac{100 \times p_1}{P} + \frac{100 \times p_2}{P} + \dots + \frac{100 \times p_n}{P} = 100\%$$

Следовательно, в любом сечении отношение площадей тех или иных структур клетки в цитоплазме равно отношению объемов. Пользуясь принципом Delesse, можно применявшие этот метод, нашли, что он трудоемок. Наилучшее применение этот метод нашел для определения площадей на макропрепаратах.

Так называемый линейный метод австрийского геонетрографа Rosiwal (1898) значительно проще. Сущность его заключается в том, что площади определяемых минералов-включений пропорциональны суммам отрезков, занимаемых данными минералами на пересекающих сечение прямых параллельных линиях. Таким образом, если перейти к клетке, то $p_1, p_2, p_3 \dots p_n$ — площади различных сечений клеточных компонентов соответственно $l_1, l_2, l_3 \dots l_n$ — длины отрезков, расположенных на этих компонентах в плоскости электронной микрофотографии; L — суммарная длина всех отрезков на микрофотографии; $v_1, v_2, v_3 \dots v_n$ — объем отдельных структур, V — общий объем клетки. Тогда

$$\frac{p_1}{P} + \frac{p_2}{P} + \frac{p_3}{P} + \dots + \frac{p_n}{P} = \frac{l_1}{L} + \frac{l_2}{L} + \frac{l_3}{L} + \dots + \frac{l_n}{L} =$$

$$\frac{v_1}{V} + \frac{v_2}{V} + \frac{v_3}{V} + \dots + \frac{v_n}{V}$$

При использовании этого метода наносят ряд параллельных линий на ту или иную структуру. После их измерения можно определить относительные объемы оргanelл клетки. Однако пользование этим методом также оказалось сложным. При обработке данных затрачивается много времени, и необходимо бывает соблюсти ряд условий, которые осложняют работу: измеряемые линии должны быть равномерно распределены на плоскости фотографии, пересекать измеряемые структуры не менее 1000 раз и т. д.

В 1931 г. русский исследователь А. А. Гаголев предложил новый метод геометрического анализа. Этот метод был назван точечным и является развитием предыдущих геометрических методов: планиметрического и линейного. Он основан на выводе из теории вероятностей. Сущность этого метода заключается в том, что на какое-то сечение (микрофотография в нашем случае) наносится большое число точек или в определенном порядке, или беспорядочно. Затем подсчитывают число точек, попавших на исследуемую структуру клетки. Относительный объем в процентах вычисляется по отношению, в числителе которого — количество точек, попавших на структуру или оргanelлу клетки, а в знаменателе — общее количество точек, попавших на всю клетку.

Статистическую погрешность, или вероятную погрешность, по теории вероятностей можно определить по формуле:

$$\delta = 0,67 \sqrt{\frac{A(100-A)}{n}}$$

где δ — вероятная погрешность, A — процент содержания данного компонента, n — число точек. Из этой формулы вытекает, что для точных результатов с вероятной погрешностью не более 1% необходимо иметь не менее 1000 точек. Кроме того, необходимо соблюдать следующие условия: точки надо располагать на расстоянии, меньшем, чем средний поперечник исследуемых структур, или на расстоянии, равном среднему поперечнику исследуемой структуры. Толщина среза должна быть меньше размера структуры. Ряд современных исследователей, положив в основу перечисленные геометрические методы, разработал некоторые математические приемы и усовершенствования для количественного исследования оргanelл клетки.

Так, Weibel, Elias (цит. по Weibel, Kistler, Scherle, 1966) считают, что, если толщина среза очень мала по сравнению с размерами исследуемых структур, ею можно пренебречь. При этом они предлагают следующую отличительную характеристику тонких срезов.

1. Все структуры тканей обычно разрезаются произвольно, неориентированным срезом.
2. Тканевая структура, имеющая n измерений, представлена на срезе изображением с $n-1$ измерениями: тела видны как площади, поверхности — как линии, линии — как точки.
3. Количественная встречаемость изображений на срезах предопределяется количеством присутствия структур в разрезанной ткани.

В своих исследованиях Weibel с соавторами (1966) также отдают предпочтение точечному методу, а не методу линейной интеграции.

Электронные микрофотографии для количественных исследований получают с произвольно выбранных блоков и срезов одной и той же ткани (Weibel, 1963). Анализируют все снимки независимо от того, удачно они выполнены или нет, такая объективность — одно из обязательных условий для количественного анализа ультраструктуры клетки. Loud, Varany, Pask (1965) считают, что на отбор образцов влияет ряд факторов, такие, как количество исследуемой ткани, наличие в ткани исследуемых структур, гетерогенность клеточных популяций и, наконец, четко сформулированные задачи исследования. Эти же авторы предлагают ряд приемов для уточнения линейных методов на электронных микрофотографиях. Для этих целей клетку снимают при малых мером на электронных микрофотографиях. Затем один из участков увеличивают в 2—5 раз так, чтобы увеличенных (до $\times 6000$). Затем один из участков увеличивают в 2—5 раз так, чтобы окончательные отпечатки имели увеличение $\times 10\,000$ —30 000. Более сильные увели-

чения рекомендуются для более тонких деталей. Следует помнить, что чем больше увеличение, тем больше сферическая аберрация. Размеры ядра и клетки в целом лучше определить при малых увеличениях ($\times 1000$ или $\times 2000$) по совокупности произвольно выбранных срезов. Однако получить такие увеличения с помощью электронного микроскопа удастся не всегда. Поэтому мы применяли увеличения $\times 5000-6000$. Для перевода фотографических размеров в истинные используют следующую формулу

$$A_T = A_M \left(\frac{1000}{M} \right)^2,$$

где A_T — истинная площадь препарата, A_M — площадь на микрофотографии в квадратных микронах, M — увеличение. Из этого уравнения выведено уравнение для истинной длины мембранных краев в микронах на квадратный микрон поверхности разрезанной ткани:

$$l_T = \frac{\pi C}{2d} \left(\frac{M}{1000} \right),$$

где l_T — истинная длина мембранных краев, d — длина мерной линии, пересекающей микрофотографию, C — количество пересечений краев исследуемой структуры с мерной линией. Loud, Varady, Park предлагают для вычисления отношения поверхности к объему использовать формулу:

$$R = \frac{2C}{d} \left(\frac{M}{1000} \right),$$

где R — составляет количество квадратных микронов поверхности органеллы клетки (митохондрий, ядра и др.) на кубический микрон клеточного вещества. Коррекция искажений не учтена в формулах, так как снимки делаются исключительно в центре изображения, где искажений нет.

Для подсчета частиц Weibel, Gomez (1962) разработали своеобразный метод. Они рекомендуют вычислить количество структур одинаковой формы и размера по формуле:

$$N = \frac{n^{3/2}}{2\beta^{1/2}},$$

где n — количество поперечных сечений исследуемых структур на единицу площади среза ткани, β — доля их объема в цитоплазме, β — коэффициент, зависящий от конфигурации структур. Этот коэффициент выводится дополнительно с учетом соотношения их осей или отношения диаметра к длине. Так, для сферических частиц $\beta = 1,382$.

Chalkey, Cornfield, Park (1949), Cornfield, Chalkey (1951), Nebel, Tyler, Murphy (1960) придают большое значение отношению поверхности к объему, так как этот показатель в определенной степени демонстрирует площадь контактов клеточных структур с матрицей цитоплазмы. Однако при оценке этого показателя для цитомембран мерить на электронной микрофотографии, меньше действительного, так как косо разрезанные мембраны могут быть не видны (Williams, Kallman, 1955). Вместе с тем для структур, которые четко ограничены, такая погрешность незначительна.

Для практического применения метода Делесса используются столбик-интегратор; для линейного метода на плоскость микрофотографии наносят параллельно-длинатную решетку с шагом 1 см или 1 мм в зависимости от того, каков размер исследуемой структуры. От пересечения взаимно перпендикулярных линий координатной решетки образуются точки, которые и следует подсчитывать. При применении метода количественного анализа возможны два рода ошибок: систематические, присущие применяемым методам, и статистические. К систематическим ошибкам при очень тонких срезах относят артефакты, возникающие при обработке тканей (Weibel, Knight, 1964). Этой ошибки можно избежать, если тщательно приготовить фиксатор и срезы для заливки, а также стандартизировать все манипуляции, связанные с приготовлением препаратов.

Во избежание влияния эффекта Холмса (Holmes, 1927) срезы должны быть такими тонкими, чтобы отношение толщины среза к среднему диаметру исследуемых структур было бы меньше единицы. При этом условии эффектом Холмса можно пренебречь. Статистическая ошибка может быть уменьшена увеличением количества животных, количества исследуемых кусочков тканей, исследованием большего количества срезов и клеток и, кроме тождественной решетки с решеткой, лежащей в основе тканевой или клеточной организации, координатную решетку можно сместить на 90° или дважды на 60° и таким образом спясть показатели несколько раз для статистической обработки.

Частные методы исследования

Аденозинтрифосфатазная активность стенки кровеносных капилляров

С учетом рекомендаций ряда авторов (Holt, Hicks, 1961; Novikoff, 1961; Sabatini, Bensch, Barnett, 1963; Gext, 1963; A. Gext и др., 1966; Rosenthal, Moses, Beaver, Schuffman, 1966) нами были выработаны следующие условия для выявления мембранной и ядрышковой АТФ-азной активности. Свежеизвлеченные кусочки сердца кролика размером 0,5—1 мм³ фиксировали в охлажденном 2% глутаральдегиде (Sabatini, Bensch, Barnett, 1963; Wachstein, Meisel, 1957), забуференном 0,1 М трисом до pH 7,4. Фиксация длилась 20 минут. Материал промывали 0,05 М трис-буфером в течение 2 часов и затем помещали в инкубационную среду Вахштейна — Майзель при температуре 37° на 20 минут; pH среды 6,7. После инкубации материал вновь промывали 0,05 М трис-буфере в течение 5 минут. Дефосфацию производили на холоду 1% четырехокисью осмия в течение 1 часа с последующей дегидратацией в спиртах возрастающей крепости от 30 до 100° (по 15 минут в каждом). Материал был залит в эпокси-812.

Перед проведением реакции выявления АТФ-азной активности было проверено изменение pH 2% глутаральдегида, забуференного трис-буфером (pH 7,4), поскольку имелось предположение, что pH может измениться в связи с возможной конденсацией альдегида и аминогрупп буфера.

Оказалось, что в течение 20 минут pH фиксирующей смеси доводится до 6,7, достигая таким образом уровня pH инкубационной среды. Примененная экспозиция в глутаральдегиде вполне достаточна для удовлетворительного выявления фермента. Для точного определения характера реакции были проведены два контроля.

Контроль № 1. Материал фиксировали 1% четырехокисью осмия в течение 20 минут и 1 часа и далее обрабатывали в тех же условиях, что и основной. АТФ-азная активность не была выявлена. По данным Marchesi, Barnett (1963), уже через 10 минут осмиевая фиксация ведет к разрушению фермента в тканях.

Контроль № 2. Материал фиксировали одновременно с основным по упомянутой выше процедуре, за исключением того, что из среды был исключен АТФ. В этих условиях в тканях фермент не был выявлен.

По данным Marchesi, Barnett (1963), фиксация в кусочках и в срезах дает почти одинаковую активность фермента. Мы предпочли фиксацию ткани в кусочках без заморозки, так как при заморозке структура ткани сохраняется хуже, хотя, по данным Novikoff (1958), Holt, Hicks (1961), при этом выявляется высокая активность фермента. Наша модификация хорошо сохраняет и структуру ткани, и высокую активность фермента.

Примечание. Выявлялась магний-зависимая, катионно-стимулированная АТФ-аза. Для стимуляции расщепления АТФ в среду добавлялся сульфат магния.

Об иннервации капиллярной стенки

Гистологическая часть этого исследования была выполнена в лаборатории морфологии Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР совместно с доктором медицинских наук А. А. Милохиным и старшим научным сотрудником С. С. Решетниковым. Материал был взят у курицы в капсуле 2-го или 3-го спинального узла. Препарат обработан прижизненно по методу Догеля в модификации А. А. Милохина (1963) метиленовой смесью.

Тотальные препараты спинального ганглия после фиксации молибденовокислым аммонием были отмыты в дистиллированной воде, обезвожены 100° спиртом (в двух порциях в большом объеме), просветлены в ортоксололе и заключены в дамаровую смолу на ортоксололе.

Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях гипоксии (дыхательной)

Гипоксическую гипоксию вызывали у 27 крыс-самцов линии Уистар весом 160—180 г. Крыс помещали в барокамеру, где создавалось атмосферное давление 307 мм рт. ст., соответствующее высоте 7000 м. 14 контрольных крыс находились в камере с нормальным барометрическим давлением в том же помещении. Температура в камере лежала в пределах 19—22°. Продолжительность эксперимента составляла 5 часов. При заборе материала крысы находились под эфирным наркозом. (Опыты проведены в отделе патофизиологии Института медико-биологических проблем МЗ СССР, зав. профессор А. Г. Кузнецов).

Материал исследовали по следующим срокам: сразу после опыта, через 1¹/₂, 3, 6 и 24 часа, а также через 3 и 7 суток. Для гистологических исследований кусочки ткани из сердца и легких у экспериментальных животных фиксировали в жидкости Карнуа, заливали в парафин. Исследовали все слои миокарда. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Селье.

Для электронномикроскопических целей брали кусочки миокарда из центральных частей левого желудочка в подэпикардальной зоне, а также из поверхностных отделов средней доли правого легкого.

*Ультроструктура стенки кровеносных капилляров сердца
в условиях локального нарушения кровообращения*

Изучение ультроструктуры стенки кровеносных капилляров проводили на 6 кроликах-самцах весом 2,5—3 кг породы шиншилла. Под эфирным наркозом кроликам рассекали грудную кость. Без повреждения плевральных полостей производили нарушение венозного кровообращения путем кратковременного (в течение 30 минут) пережатия нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе ее верхней и средней трети. Затем пережатие прекращали и немедленно, а также через 30 минут в зоне повреждения в левом желудочке брали материалы для электронномикроскопических исследований. Материал фиксировали четырехокисью осмия по Миллонигу (Millonig, 1961). В качестве контроля служили аналогичные участки миокарда питающего кролика такого же веса, забитого в тех же условиях. Экспериментальный материал фиксировали и обрабатывали одновременно с контрольным. Для светоптического исследования материал подвергали фиксации раствором Карнуа. Для этой цели препараты были окрашены гематоксилин-эозином.

*Изменения стенки кровеносных капилляров
при ишемии органов*

В настоящем разделе использован материал из опытов заведующего лабораторией искусственного кровообращения и реанимации МОИНИИ им. М. Ф. Владимирского, кандидата медицинских наук Л. А. Сумбатова.

Материал взят от 14 собак обоего пола и различного веса. Применяли морфиниую премедикацию (10 мг/кг), затем гексеналовый вводный наркоз (20—30 мг/кг) и эфир-автомата ДИ-2 через интубатор. По достижении необходимой глубины наркоза животным подвергали охлаждению в ванне с холодной водой или путем обкладывания мешками со льдом с достижением температуры в пищеводе до 28—30°. После этого следовал период окклюзии магистральных сосудов. Срок пережатия аорты и нижней полых вен был стандартным и составлял 20 минут, после чего восстанавливалось нормальное кровообращение; в хронических опытах животных после пробуждения переводили в виварий.

Животных не подвергали торакогони. Обтурация для исключения области кровоснабжения брюшной аорты была сделана при помощи раздувных резиновых манжет, роль фактора выключения части организма из кровообращения. Выключение (по Л. А. Сумбатову) в любом варианте длилось 20 минут.

В этом опыте животных распределяли по следующим вариантам:

- I вариант — обтурация аорты и последующая обтурация полых вен — 4 животных (ишемия органов).
- II вариант — обтурация полых вен и последующая обтурация аорты — 3 животных (плетора бассейна нижней полых вен).
- III вариант — одновременная обтурация нисходящей грудной аорты и нижней полых вен в грудном отделе — 5 животных (кровенаполнение органов).

Контроль — премедикация, вводный наркоз и основной наркоз — 2 собаки.

Все другие условия экспериментов были одинаковыми. В каждом варианте опытов материал брали в день опыта, на 4—5-е сутки, а также на 8—9-е сутки.

Было установлено, что изменения кислотно-щелочного равновесия в опытах свидетельствовали о развивающемся метаболическом ацидозе независимо от вариантов опыта. Нормализация кислотно-щелочного равновесия достигалась применением раствора двууглекислой соды. У всех животных вследствие нарушения кровообращения низкий процент насыщения кислородом. Было установлено, что в той части крови, которая сохраняется в области, выключаемой из кровообращения, происходит гипертензия углилизации кислорода. В наименьшей степени уменьшение содержания кислорода в венозной крови за период пережатия магистральных сосудов происходило в опытах с плеторой. По данным Л. А. Сумбатова, уменьшение содержания кислорода в венозной крови за период пережатия магистральных сосудов было минимальным в опытах с плеторой (разность величин насыщения крови кислородом в среднем составляла 13,8%), несколько выше — в опытах с одновременным пережатием магистральных сосудов (средняя разность 17,7%) и максимальным — в опытах с ишемической формой пережатия сосудов (средняя разность 21,5%). Во всех сериях опытов минутный объем кровообращения был снижен еще при гипотермии. В момент обтурации сокращение минутного объема крови вновь восстанавливалось.

Во всех вариантах эксперимента до начала опыта, на 19-й минуте и сразу после прекращения исследований из сердца, поджелудочной железы и брыжеечных лимфатических узлов. После восстановления кровообращения материал был взят у тех же животных на 4—5-е сутки, а также на 8—9-е сутки после восстановления кровообращения. Из каждого органа было взято по 5 кусочков размером 0,3×0,1×0,1 мм. После фиксации

2,5% глицеральдегидом на веронал-ацетатном буфере в течение 60 минут и последующей дофиксацией 1% четырехокисью осмия по Паладе в течение 60 минут при pH 7,4 каждый кусочек был разделен еще на 5 кусочков, которые были залиты в вестонал по описанной ранее методике, разработанной нами. Окраску срезов производили по методу Рейнольдса, а также 2% водным раствором уранилацетата.

*Ультраструктура стенки кровеносных капилляров
в атмосфере чистого кислорода и при пониженном
барометрическом давлении*

Опыты проводили на 24 крысах-самцах линии Уистар весом 180—200 г. Крыс содержали в барокамере при атмосферном давлении 170 мм рт. ст., соответствующем высоте 10 500—11 000 м, скорость подъема составляла 30 м/сек. Температура в камере колебалась в пределах 20—22°. Камера снабжалась авиационным кислородом для поддержания средней концентрации его 94—96% в течение 6 часов эксперимента. Через каждые 2 часа брали пробы воздуха камеры. Было установлено, что, кроме кислорода, в камере содержалось 0,3—1% углекислого газа и 1—2% азота. Шесть контрольных крыс на протяжении всего опыта содержали при обычных условиях в лаборатории.

Опыты были проведены совместно с научными сотрудниками отдела патофизиологии Института медико-биологических проблем Министерства здравоохранения СССР (зав. — проф. А. Г. Кузнецов).

Скорость спуска была такой же, как и скорость подъема. Сразу после изъятия из камеры животные были разделены на пять групп для забоя в различные сроки: сразу после спуска, через 1, 3, 6 часов и через 2 и 7 суток по 4 животных в каждой группе. Забой производили под 10% гексеналовым наркозом (0,05 мл на 100 г веса животного). Всех животных взвешивали перед помещением в камеру и перед забоем. Кусочки тканей из легкого брали при условии отсутствия пневмонии. Материал брали для гистологических и электронномикроскопических целей. Забор материала производили в течение 1—2 минут. Материал для гистологических целей фиксировали в растворе Карнуа и 10% нейтральным формалином, заливали в парафин и окрашивали гематоксилин-эозином, а также по методу Селье (мнокард).

Для электронномикроскопических целей кусочки миокарда и легких размером около 1 мм³ фиксировали по Паладе 1% раствором четырехоксида осмия, забуференным веронал-ацетатным буфером при pH 7,4 в течение 2 часов при температуре 4°, дегидратировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в аралдит. Каждый кусочек от каждого легкого измельчали на множество мелких кусочков. Для электронномикроскопических исследований из каждого легкого были взяты 20 случайно выбранных мелких кусочков, отбракованных на холоду в 70° спирте. Кусочки, взятые из сердца, также были измельчены на 10 кусочков, из них были взяты для исследования по 5 случайно выбранных кусочков. Материал заливали в аралдит.

*Ультраструктура стенки кровеносных капилляров
в условиях однократного действия поперечно направленных
перегрузок*

В качестве контроля были изучены кровеносные капилляры из брыжеечных и паховых лимфатических узлов, поджелудочной и щитовидной желез, яичников, печени и почек у двух половозрелых обезьян. Опыты были поставлены на 14 половозрелых обезьянах-самцах в возрасте 5—6 лет (павианы-гамадрилы — 5, макаки-резусы — 9). Всех животных за 20—25 дней до вращения подвергали клинико-физиологическому обследованию, и они были признаны полностью здоровыми. Обезьян подвергали воздействию переизучения соответствующих изменений цикла: пролиферации — 3 животных в следующие фазы оварально-менструального цикла; десквамации — 1 животное, овуляции — 6 животных, секрета — 4 животных, спина создавали на центрифуге радиусом 7 м 25 см. Скорость набора была в пределах 0,1 ед/сек. Положение тела в кресле — полулежа. Фиксацию к креслу осуществляли с помощью специального костюма.

Все опыты проводили на ненаркотизированных животных, забой осуществляли под эфирным наркозом. Обезьян подвергали воздействию перегрузок величиной 12 г. Продолжительность перегрузок определяли в каждом случае отдельно. Критериями предела выносливости животных служили признаки значительного нарушения физиологических функций жизненно важных органов, таких, как длительная задержка или остановка дыхания, заметная брадикардия или расстройство функций сердца или автоматизма сердечной мышцы. Во время вращения при возбуждении, проводимости и автоматизма сердечной мышцы. Для патоморфологических исследований животных забивали в следующие сроки после воздействия: сразу после вращения (в пределах 10—15 минут), через 1, 24, 72 часа. Яичники, яйцеводы, матку, влагалище брали для гистологического исследования. Фиксацию материала проводили по методу Карнуа. Для электронномикроскопического исследования брали яичник. Парафиновые срезы окрашивали азур II-эозином, гематоксилин-эозином.

ном, периодат — Шифф методом по Мак Манусу — Хюккису с контролем (гиалуронидазой), а также по методу Хесса — Холлендера. Для электронномикроскопических исследований материал заливали в смесь метил- и II-бутилметакрилата в соотношении 1 : 4. Эксперимент был поставлен совместно с А. Р. Котовской, П. В. Васильевым и др. из Института космической медицины АН СССР.

Изменение стенки кровеносных капилляров в условиях введения гиалуронидазы

Двум белым крысам-самцам весом 180—200 г под эфирным наркозом отпрепаровывали щитовидную железу так, как указано в методике к разделу о действии трипсина. В верхнюю или нижнюю артерию щитовидной железы в одних случаях и в сонную артерию в других случаях вводили 10 мл 1% лиофилизированной гиалуронидазы из бычьих семенников. Активность фермента составляла не менее 300 ед/мл в единицах УШП фирмы Реалал. Раствор вводили медленно в течение 10 минут. Крысы были забиты спустя 30 минут и 1 час после введения фермента. Кусочки тканей щитовидной железы фиксировали обычным методом для электронномикроскопического исследования. Материал заливали в вестонал А.

Изменение стенки кровеносных капилляров при действии трипсина

20 беспородных белых крыс-самцов весом 180—200 г оперировали под эфирным наркозом. Кожу, обработанную спиртом, разрезали по передней и срединной линиям на уровне щитовидной железы. Слюнные железы раздвигали и затем перерезали шейные мышцы. 0,25% раствор трипсина (производства Института вирусных препаратов) и 1% раствор кристаллического трипсина в жидкости Хенкса вводили инфльтрационным методом в ткань отпрепарированной щитовидной железы в количестве 5 мл. pH раствора доводили до 7,8, добавляли небольшое количество раствора двууглекислого натрия. Активность трипсина проверяли по степени протеолиза казеина. После введения трипсина рану в асептических условиях зашивали. Заживление, как правило, проходило без нагноений или каких-либо осложнений. В этом разделе использованы частично материалы из опытов кандидата биологических наук В. Ф. Кондаленко.

Ультраструктура и проницаемость стенки кровеносных капилляров в условиях длительного введения АКТГ

Опыты были поставлены на 8 кроликах, которым ежедневно вводили АКТГ в дозе 2,5 ед/кг веса в одни и те же часы в течение 40 дней. После последнего введения АКТГ в тот же день в подкожную клетчатку задней конечности кролика вводили 0,5 см³ 2% раствора колларгола. Вслед за этим в течение 10 минут производили интенсивные движения конечности. Затем на внутренней поверхности бедра этой же конечности производили разрез кожи и под лупой выбирали венозный сосуд, по ходу которого проникали в область капиллярного разветвления. Из этой области забирали материал для исследования. Фиксацию материала производили прижизненно 1% четырехокисью осмия на веронал-ацетатном буфере (pH 7,3) по Паладе при температуре 4° без окраски. Всего от каждого кролика было изучено по 10 кусочков, взятых из разных участков области введения колларгола. Из каждого кусочка было отобрано и просмолено около 100 срезов, сделанных на различной глубине от поверхности данного кусочка.

Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях феномена Артюса

Для опыта были использованы паховые и брыжжечные лимфатические узлы от 6 мышей Артюса в модификации Д. Е. Альперна вызывали путем внутривенного введения нормальной лошадиной сыворотки без консервантов в течение 5 дней по 0,25 мл боковой поверхности живота дважды с интервалами по 12 дней. В работе использован материал из опытов, проведенных совместно с доц. Е. В. Строгановой (И Московский медицинский институт им. Пирогова). Забой животных производили после последней разрешающей инъекции, в день кульминации феномена.

Как для гистологических, так и для электронномикроскопических целей материал брали у животных прижизненно под эфирным наркозом. Фиксацию материала производили по Паладе четырехокисью осмия. Заливку производили смесью метакрилатов

в корковом отделе и мозговой отделе. Заливку производили смесью метакрилатов в корковом отделе и мозговой отделе. Из каждой зоны исследовали часть, три зоны. Из каждого кусочка было изучено около 50 случайно выбранных срезов. Кроме стенки кровеносного капилляра, исследовали иммунокомпетентные клетки.

сериях измеряли частоту дыхания и артериальное давление. Одновременно за 30 — 50 минут до введения строфантина К и на всем протяжении опыта производилась запись электрокардиограммы.

Во второй серии опытов дополнительно исследовали ЭКГ до и после операции сужения аорты. Для сужения аорты использовали методику, предложенную Д. С. Саркисовым, Г. М. Мазаевым, Л. Д. Крымским и Д. М. Цукерманом (1960). Одновременно рентгенографически прослеживали динамику изменений размеров сердца в различные периоды гиперфункции сердца.

Для гистологических и гистохимических целей материал фиксировали 10% нейтральным формалином, фиксатором Карнуа и Ценкер-формолом.

Для светооптической микроскопии в этом опыте были применены следующие окраски: гематоксилин-эозин, микрофуксин по ван Гизону. Одновременно выявляли активность сукцинатдегидрогеназы по методу Зелигмана—Рутенберга (1951), а также дезоксирибонуклеиновую кислоту по Фельгену.

Материал всегда брали под эфирным наркозом. Из извлеченного сокращающегося сердца в пределах 30 секунд вырезали кусочек левого желудочка размером $0,5 \times 0,1 \times 0,1$ мм и немедленно помещали в охлажденную четырехокись осмия на веронал-ацетатном буфере. Материал заливали в смесь метакрилатов.

Изменение стенки кровеносных капилляров в момент клинической смерти вследствие кровопускания

У 2 половозрелых собак весом до 4 кг производили дробное кровопускание. В момент клинической смерти, установленной по показаниям приборов и визуальным наблюдениям, в пределах 42 секунд были взяты кусочки тканей таким же методом, как это делалось для всех электрономикроскопических исследований. В момент клинической смерти были взяты кусочки тканей размером $0,3 \times 0,1 \times 0,1$ мм из поперечнополосатой мышцы шеи, из сердца, щитовидной железы, подкожной соединительной ткани. Из каждого органа брали по 5 кусочков. Каждый кусочек размельчали на три кусочка. Из полученных блоков делали на различных уровнях по 50—60 срезов, которые затем исследовали под электронным микроскопом. Материал заливали в смесь метакрилатов, препараты окрашивали ураниацетатом.

Биопсийный материал

Были изучены кровеносные капилляры человека:

1. Из наружного мышечного слоя левого желудочка сердца (биопсия при чрезжелудочковой комиссуротомии по клиническим показаниям у 8 больных с приобретенным пороком сердца в возрасте от 30 до 35 лет). При операциях на сердце большим медикация — морфин; вводный — гексеналовый наркоз. Состав наркоза: прекоз с кислородом; миорелаксант — листенол.

2. Из пункта печени 8 больных, страдающих тиреотоксикозом (биопсия по клиническим показаниям; возраст больных от 45 до 50 лет). Пунктаты печени брали по обычно принятому в клинике методу.

3. Из щитовидной железы 5 других больных при тиреотоксикозе (биопсия при резекции щитовидной железы; возраст больных от 45 до 50 лет).

4. Из паховых и брыжеечных лимфатических узлов 4 больных в возрасте от 38 до 42 лет (биопсия). У 2 больных паховые и брыжеечные лимфатические узлы условно приняты за норму, когда после диагностической биопсии был снят диагноз опухоли.

5. Из кожи передней брюшной стенки в области скарлатинского треугольника у 2 больных при облитерирующем эндартериите и у 2 практически здоровых людей применялась новокаиновая инфильтрация и брыжеечных лимфатических узлов и кожи материал брался в патоморфологических отделах при различных клиниках Москвы и Московской области.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Абрамян К. С., Рейнгольд В. И. Докл. АН СССР, 1965, 161, 6, 1431.
- Авцын А. П. Материалы конференции по патологии клетки. М., 1967, с. 5.
- Алексеев О. В., Чернух А. М. Арх. анат., 1969, 3, 110.
- Алов П. А., Брауде А. И., Аспиз М. Е. Основы функциональной морфологии клетки. М., 1969.
- Аминова Г. Г. Арх. анат., 1963, 3, 81.
- Амиров Ф. Ф., Шамирзаев Н. Х. Реаэрация ателектазированного легкого (Экспериментальное исследование). Ташкент, 1966.
- Аничков Н. И. О воспалительных изменениях миокарда. Дисс. СПб, 1912.
- Богомолец А. А. Руководство по патофизиологии, Т. I. М.—Л., 1935.
- Бродский В. Я. Докл. АН СССР, 1955, 102, 2, 357.
- Бродский В. Я. Трофика клетки. М., 1966.
- Ван Дир Э., Стиксий К. Гипоксия. Пер. с англ. М., 1967.
- Власьянц О. В. В кн.: Вопросы патологии и иммунитета чумы. Ставрополь и К., 1959, с. 225.
- Войткевич А. А., Дедов Н. И. В кн.: Материалы конференции, посвящ. 100-летию Кафедры гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Л., 1968, с. 38.
- Воронин В. В. Исследования о воспалении. М., 1897.
- Высоцкая Л. А. Сборник научных трудов Ташкентск. мед. ин-та, Ташкент, 1959, т. 15, ч. 2, с. 129.
- Голубев А. Материалы для анатомии, физиологии и истории развития волосных сосудов. Дисс. СПб, 1868.
- Горизонтов П. Д., Протасова Т. И. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии (К проблеме стресса). М., 1968.
- Григорьева Т. А. Иннервация кровеносных сосудов. М., 1954.
- Данилова Л. В. Успехи совр. биол., 1968, 66, 3, 352.
- Долго-Сабуров В. А. Докл. АН СССР, 1955, 103, 3, 521.
- Долищкий Н. В. Тезисы докл. тематической конференции. Вопросы коллатерального кровообращения в функционально-анатомическом и клиническом освещении. Станислав, 1962, с. 35.
- Донсков В. В. Роль ретикуло-эндотелиальной системы в патологии бубонной чумы. Иркутск, 1944.
- Достоевский А. А. Материалы для микроскопической анатомии надпочечных желез. Дисс. СПб, 1884.
- Дурицин Ф. А. Бюлл. экпер. биол., 1945, 20, 4—5, 10—11, 60.
- Елисева В. Г. Соединительная ткань. М., 1961.
- Елисева В. Г., Копеев Ю. П., Котовский Е. Ф. В кн.: Проблемы космической биологии, М., 1964, т. 3, с. 297.
- Жданов Д. А. Труды I-й гистологической конференции. М., 1935, с. 297.
- Жданов Д. А. Функциональная анатомия лимфатической системы. Горький, 1940.
- Жданов Д. А. Врач. дело, 1946, 7—8, 393.
- Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л., 1952.
- Жданов Д. А. Вестн. АМН СССР, 1952, 3, 27.
- Жданов Д. А. Тезисы докл. 6-го Всесоюзн. съезда анатомов, гистологов, эмбриологов. Харьков, 1958, с. 46.
- Жданов Д. А., Фомичева Т. Д. Арх. анат., 1964, 2, 94.
- Жданов Д. А., Шахламов В. А. Арх. анат., 1964, 10, 13.
- Жданов Д. А., Шахламов В. А. Арх. анат., 1968, 7, 25.
- Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Вып. 1—2. М., 1945—1947.
- Закусов В. В. Фармакол. и токсикол., 1941, 4, 2, 28.
- Залесский Г. Д. Ревматизм и проницаемость капилляров. Новосибирск, 1949.
- Залесский Г. Д. Труды Новосибирск. мед. ин-та, т. 27, Новосибирск, 1957.
- Златкина А. Р. Изменения печени при токеническом зобе. Дисс. докт. М., 1967.
- Иванов А. Цит.: В. П. Казначеев. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма. Новосибирск, 1960.
- Иванов Г. Ф. Нервы и органы чувств сердечно-сосудистой системы. М.—Л., 1945.
- Иванов И. Ф., Радостина Т. Н. Арх. анат., 1966, 5, 66.
- Ито С. В кн.: Ультроструктура и функция клетки. М., 1965, с. 78.
- Казначеев В. П. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма. Новосибирск, 1960.
- Кениг Э. Э. В кн.: Вопросы природной очаговости и эпизоотологии чумы в Туркмении. Ашхабад, 1960, с. 159.
- Киселева Н. Е. Труды Ростовск. и Д. противочумного ин-та. Шахты, 1959, 15, 1, с. 97.
- Киселева Н. Е. Труды Ростовск. и Д. противочумного ин-та. Ростов и Д., 1959, с. 63.
- Клосовский В. П. Циркуляция крови в мозгу. М., 1951.

- Колосов А. А.* О строении плевронеритопеального сосудистого эпителия (эндотелия). Дисс. М., 1892.
- Колосов Н. Г.* Иннервация внутренних органов и сердечно-сосудистой системы. М.—Л., 1954.
- Ковдаленко В. Ф.* Морфология щитовидной железы при экспериментальном тиреозиде (гистологическое, гистохимическое и электронномикроскопическое исследование). Автореф. дисс. М., 1968.
- Копеев Ю. И.* В кн.: Влияние некоторых физиологических и биологических факторов на организм. М., 1965, с. 42.
- Копеев Ю. И.* В кн.: Экспериментальные исследования гипоксизми, измененной газовой среды, ускорений, перегрузок и других факторов. М., 1968, с. 47.
- Котовская А. Р. и др.* В кн.: Проблемы космической биологии. М., 1965, т. 4, с. 322.
- Кравков П. П.* Цит. П. П. Оицев. Сердечные гликозиды. М., 1960.
- Красуцкая А. А.* Труды 1-го Всероссийск. съезда зоологов, анатомов и гистологов. Пг., 1923, с. 171.
- Кроз А.* Анатомия и физиология капилляров. Пер. с нем. М., 1927.
- Курпизов В. В.* Труды 6-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1965, с. 35.
- Лавдовский М. Д., Овсянников Ф. В.* Основания к изучению микроскопической анатомии человека и животных. СПб, 1887.
- Лавришнев Б. И.* Цит. А. А. Милохин. Чувствительная иннервация вегетативных нейронов. Л., 1967.
- Ландау Э. И.* Материалы для микроскопической анатомии, физиологии и патологии надпочечников. Дисс. Юрьев, 1907.
- Лейтес С. М.* Материалы докл. Научной сессии Центр. ин-та усовершенствования врачей. М., 1967, с. 13.
- Лейтес С. М., Лантеева Н. Н.* Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М., 1967.
- Ленинджер А.* Митохондрия. Молекулярные основы структуры и функции. Пер. с англ. М., 1966.
- Лобанов В. И.* Патологическая анатомия и патогенез чумы у человека. М., 1956.
- Маврин В. К.* Арх. пат., 1963, 25, 4, 62.
- Максимов А.* Цит. В. П. Казначеев. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма. Новосибирск, 1960.
- Малюк В. И.* Физиологическая регенерация сосудистой стенки. Киев, 1970.
- Маргулис М. С.* В кн.: Клинические и экспериментальные исследования по туберкулезу. М., 1957, с. 224.
- Меерсон Ф. З.* Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. М., 1965.
- Меерсон Ф. З.* Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца. М., 1968.
- Мерзликин Г. С.* Труды Ленинградск. педиатрического мед. ин-та. Л., 1965, т. 36, с. 141.
- Мещников И. И.* Лекции о сравнительной патологии воспаления. Л., 1947.
- Милохин А. А.* Труды Ленинградск. об-ва естествоиспытателей. Л., 1963, т. 73, в. 1, с. 71.
- Милохин А. А.* Чувствительная иннервация вегетативных нейронов. Л., 1967.
- Милохин А. А., Решетников С. С.* В кн.: Морфологические основания кортико-висцеральных связей. Л., 1970, с. 59.
- Могильницкий В. И.* В кн.: Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии. М., 1949, т. 1, с. 197.
- Мчедlishvili Г. И.* Материалы 1-й Кавказской межресп. конференции по проблеме патологической физиологии. Баку, 1958, с. 205.
- Найшитт Г. М.* В кн.: Вопросы ревматизма. М., 1967, с. 48.
- Насонов Д. Н., Александров В. Я.* Реакция живого вещества на внешние воздействия. Денатурационная теория повреждения и раздражения. М.—Л., 1940.
- Нестеров А. И.* К учению о кровеносных капиллярах и капилляроскории как методе их изучения в нормальных и патологических условиях. Томск, 1929.
- Нестеров Е. И.* Арх. пат., 1966, 28, 10, 55.
- Новиков А. Б., Эссер Э., Гольфшиер С., Хейс М.* В кн.: Ультраструктура и функция клетки. М., 1965, с. 84.
- Огнев В. В.* Кровоснабжение центральной и периферической нервной системы человека. М., 1950.
- Одинокова В. А.* В кн.: Опухолевые заболевания. М., 1966.
- Ойвин И. А.* Арх. пат., 1965, 27, 3.
- Оицев П. И.* Сердечные гликозиды. М., 1960.
- Осипенко И. И.* Доклады Иркутск. противочумного ин-та, вып. 5, 1963, с. 102.
- Папп М., Ралих П., Русняк И., Тэрз И.* Арх. анат., 1962, 6, 24.
- Плечкова Е. К.* В кн.: Морфология автономной нервной системы. М., 1964, с. 163.
- Поликар А., Бо Ш. А.* Субмикроскопические структуры клеток и тканей в норме и патологии. Л., 1962.
- Рапопорт Я. Л.* Цит. по В. П. Казначеев. Основные ферментативные процессы в патологии и клинике ревматизма. Новосибирск, 1960.

- Де Робертис Э., Новинский В., Сазе Ф. Биология клетки. Пер. с англ. М., 1967.
- Санин М. Р. Анатомо-функциональное исследование кровеносных сосудов надпочечников и роль надпочечных вен в оттоке адреналина. Дисс. докт. М., 1967.
- Саркисов Д. С. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. М., 1967.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
- Смирнова Е. П., Самойлова Л. В., Неупов И. В. и др. Арх. пат., 1966, 9, 61.
- Снейре Р. В кн.: Молекулы и клетки. М., 1966, в. 1, с. 107.
- Стражеско И. Д., Ештухова М. Т. Задачи и возможности функционального исследования печени. М., 1941.
- Струков А. И., Лушиников Е. Ф., Горняк К. А. Гистохимия инфаркта миокарда. М., 1967.
- Субботин М. Я. Докл. АН СССР. Нов. сер., 1952, 85, 5, 1159.
- Сумбатов Л. А. В кн.: Компенсаторные приспособления при патологии сердечно-сосудистой системы. Минск, 1966, с. 205.
- Сумбатов Л. А., Атаидилов Г. Р., Шахламов В. А. и др. Материалы 12-й научной сессии Ин-та сердечно-сосудистой хирургии им. А. П. Бакулева АМН СССР. М., 1969, с. 28.
- Сушко А. А. Нов. хир. арх., 1956, 4, 47.
- Тер-Григорова Е. П., Журавлева М. В., Шалевич М. А. и др. В кн.: Некоторые вопросы педиатрии. М., 1967, с. 155.
- Токин И. Б. Докл. АН СССР, 1960, 134, 3, 697.
- Федяй В. В. Арх. анат., 1961, 40, 2, 75.
- Хесин Я. Е. Размеры ядер и функциональное строение клеток. М., 1967.
- Хлопин И. Р. Арх. анат., 1958, 1, 13.
- Хржановский И. А. Воен.-мед. ж., 1886, т. 95, 3, разд. 2, 61.
- Ченцов Ю. С. Успехи совр. биол., 1966, 62, 3, 324.
- Черный А. М. Патолофизиология гипоксических состояний. М., 1961.
- Черкас А. И. В кн.: Патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте. Киев, 1956, с. 60.
- Чесулин Ю. С. Ультраструктурная организация, метаболизм и сократительная функция поврежденного сердца. Дисс. докт. М., 1969.
- Чичинадзе П. А. Труды Ин-та экспериментальной морфологии АН Груз. ССР, 1962, т. 10, с. 229.
- Шабаташ А. Л. В кн.: Митохондрии. Структура и функции. М., 1966, с. 5.
- Шахламов В. А. 8-я научная конференция, посвящ. памяти акад. А. А. Заварзина. М., 1965.
- Шахламов В. А. Тезисы докл. 7-го Всесоюз. съезда анатомов, гистологов, эмбриологов. Тбилиси, 1966, с. 320.
- Шахламов В. А. Вестн. АМН СССР, 1966, 11, 38.
- Шахламов В. А. Арх. анат., 1967, 1, 24.
- Шахламов В. А. Вестн. АМН СССР, 1968, 1, 25.
- Шахламов В. А. Арх. анат., 1968, 6, 89.
- Шахламов В. А. Материалы Всесоюз. конференции «Электронно-микроскопические исследования клеток и тканей». Л., 1968, с. 86.
- Шахламов В. А. Вестн. АМН СССР, 1969, 9, 80.
- Шахламов В. А. Тезисы докл. 9-го Международного конгресса анатомов. Л., 1970, с. 161.
- Шахламов В. А., Барзина Т. Г., Белоусова Т. А. Экспериментальные исследования гипоксии, измененной газовой среды, ускорений, перегрузок и других факторов. М., 1968, с. 88.
- Шахламов В. А., Сперанская М. П. Арх. анат., 1961, 8, 94.
- Шевченко Н. А. Докл. АН СССР, 1950, 70, 4.
- Штери Л. С. Гемато-энцефалический барьер. М.—Л., 1935.
- Щелкунов С. И. Труды патогистологической конференции. М., 1935.
- Щелкунов С. И. Арх. анат., 1937, 17, 6.
- Abel R. G., Schenck H. P. J. Immunol., 1938, 34, 195.
- Alksne J. F. Quart. J. exp. Physiol., 1959, 44, 51.
- Allen L. Anat. Rec., 1956, 124, 639.
- Altschul R. Endothelium. New York, 1954.
- Anderson E. J. Cell Biol., 1964, 20, 131.
- Andres K. H. Z. Zellforsch., 1964, 64, 63.
- Ashton N., Ward B., Serpell G. Brit. J. Ophthalm., 1954, 38, 397.
- Aviado D. M. Pharm. Rev., 1960, 2, 159.
- Bargmann W., Knoop A. Z. Zellforsch., 1956, 44, 263.
- Baudhuin P., Beaulieu H. Arch. int. Physiol., Bioch., 1963, 71, 119.
- Becker C. G., Murphy G. E. Amer. J. Physiol., 1939, 70, Suppl. 2, 6-7.
- Bennett H. S. Anat. Rec., 1939, 70, Suppl. 2, 6-7.
- Bennett H. S. Amer. J. Anat., 1940, 67, 151.
- Bennett H. S. J. biophys. biochem. Cytol., 1956, 2, 4, Suppl. 99.
- Bennett H. S. J. Histochem. Cytochem., 1963, 11, 13.

- Bennett H. S., Nilham L. *Anat. Rec.*, 1940, 77, 447.
- Bennett H. S., Luft J. H., Hampton J. C. *Amer. J. Physiol.*, 1959, 196, 381.
- Bensch K. G., Gordon G. B., Miller L. *Z. Zellforsch.*, 1964, 63, 759.
- Bergstrand A. F., Bucht H. B. *in*: Proceedings of the Conference on Small Blood Vessel Involvement in Diabetes Mellitus. M. D. Siperstein, A. R. Colwell, K. Meyer. Washington, 1964, p. 65.
- Bessis M. C., Breton-Gorius J. *Blood*, 1959, 14, 423.
- Beznak A. B. L., Liljestrand G. *Acta physiol. scand.*, 1949, 19, 170.
- Brandt P. W. *Anat. Rec.*, 1962, 142, 219.
- Brooks S. C., Brooks M. M. *The permeability of living cells*. Berlin, 1941.
- Bruns R. R., Palade G. E. *J. Cell Biol.*, 1968, 37, 244.
- Bruns R. R., Palade G. E. *J. Cell Biol.*, 1968, 37, 277.
- Buddecke E., Kroez W., Lanka E. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*, 1963, 331, 196.
- Burri P. H., Weibel E. R. *Z. Zellforsch.*, 1968, 88, 426.
- Casley-Smith J. R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, 116, 803.
- Casley-Smith J. R. *Brit. J. exp. Path.*, 1965, 46, 473.
- Cedergren B., Gyllenstein L., Wersäll J. *Acta paediat.*, 1959, 48, 477.
- Chalkey H. W., Cornfield J., Park H. *Science*, 1949, 110, 295.
- Chambers R., Zweifach B. W. *Physiol. Rev.*, 1947, 27, 436.
- Chen T. H., Meyer R. F. *Immunology*, 1954, 72, 282.
- Clark E. R., Clark E. L. *Am. J. Anat.*, 1935, 57, 385.
- Clarke N. E., Mosher R., *Circulation*, 1952, 5, 907.
- Clementi F., Palade G. E. *J. Cell Biol.*, 1969, 41, 1, 33.
- Cornfield J., Chalkey H. W. *Washington Acad. Sci.*, 1951, 41, 226.
- Cotran R. S. *Exp. mol. Path.*, 1965, 4, 217.
- Cress C. H., Clare F., Gellhorn E. *Цит. Э. Ван Лип. К. Стинкей. Глюкозия. М.*, 1967.
- David H. *Elektronenmikroskopische Organpathologie*. Berlin, 1967.
- Dempsey E. W. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1956, 2, 305.
- Dewey M. M., Barr L. J. *J. Cell Biol.*, 1964, 23, 553.
- Ebbecke U. *Pflugers Arch.*, 1917, 169, 1.
- Ekhholm R. J. *Ultrastruct. Res.*, 1957, 1, 26.
- Elfvin L. G. J. *Ultrastruct. Res.*, 1965, 12, 687.
- Emmelot P., Bos C. J. *Biochem. Biophys. Acta*, 1962, 58, 374.
- Essner E., Novikoff A. B., Masek B. J. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1958, 8, 711.
- Farquhar M. G. *Angiology*, 1961, 12, 270.
- Farquhar M. G., Palade G. E. *J. Cell Biol.*, 1962, 13, 55.
- Farquhar M. G., Wissig S. L., Palade G. E. *J. exp. Med.*, 1961, 113, 47.
- Fawcett D. W. *in*: *The Microcirculation*. Ed. by S. R. M. Reynolds and B. W. Zweifach. Urbana, 1959, p. 1.
- Fawcett D. W. *in*: *The Peripheral Blood Vessels*. Baltimore, 1963, 17.
- Fawcett D. W. *J. Histochem. Cytochem.*, 1965, 13, 75.
- Flexner S. *Amer. J. med. Sci.*, 1901, 122, 396.
- Florey H. W. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1964, 49, 117.
- Florey H. W. *Brit. med. J.*, 1966, 2, 487.
- Florey H. W. *Proc. roy. Soc. B*, 1967, 166, 375.
- Florey H. W. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1968, 53, 1.
- Florey H. W., Poole J. C. F., Meck G. A. *J. Path. Bact.*, 1959, 77, 625.
- Fraleigh E. E., Weiss L. *Amer. J. Anat.*, 1961, 109, 85.
- Freiman D. G., Kaplan N. G. *J. Histochem. Cytochem.*, 1960, 8, 159.
- French J. E., Florey H. W., Morris B. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1960, 45, 88.
- Frey-Wyssling A. *Nova Acta Leopoldina*, 1960, 22, 147, 33.
- Frimmer M. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1961, 242, 390.
- Fryers G. R. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 459.
- Fuchs A., Weibel E. R. *Z. Zellforsch.*, 1966, 71, 1.
- Germuth F. G., Maumenee A. E., Senterfit L. B., Pollack A. D. *J. exp. Med.*, 1962, 115, 919.
- Gersch I., Catchpole H. R. *Amer. J. Anat.*, 1949, 85, 457.
- Gloor F. *Acta Anat.*, 1958, 35, 63.
- Grand C. G., Maddi F. *Anat. Rec.*, 1952, 112, 334.
- Grotte G. *Acta chir. scand.*, 1956, Suppl., 211, 1.
- Haggard H. W., Henderson Y. *J. biol. Chem.*, 1921, 47, 421.
- Han S. S., Avery J. R. *Anat. Rec.*, 1963, 145, 459.
- Harrison R. G. C. R. *Ass. Anat.*, 1965, 126, 821.
- Henderson Y. *J. biol. Chem.*, 1919, 39, 163.
- His W. *Die Häute und Höhlen des Körpers*. Basel, 1865.
- Hodge A. J., Schmitt F. O. *in*: *Macromolecular complexes*. New York, 1961, p. 19.
- Holmes A. H. *Petrographic methods and calculations*. London, 1927.
- Holt S. J., Hicks R. M. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1961, 11, 47.
- Ito S. *J. Cell Biol.*, 1965, 27, 475.
- Jennings M. A., Florey H. W. *Proc. roy. Soc. B*, 1967, 167, 39.
- Karnovsky M. J. *J. Cell Biol.*, 1967, 35, 213.
- Karnovsky M. J. *Amer. J. Path.*, 1968, 52, 6, 61a.
- Karnovsky M. J., Graham R. C. J. *Histochem. Cytochem.*, 1966, 14, 749.

- Karrer H. E. J. biophys. biochem. Cytol.*, 1960, 8, 135.
Kaye G. I., Pappas G. D. J. Cell Biol., 1962, 12, 457.
Kefalides N. A., Winzler R. J. Biochemistry, 1966, 5, 702.
Kisch B. Exp. Med. Surg., 1957, 15, 89.
Kisch B. Exp. Med. Surg., 1963, 21, 1.
Kistler G. S., Caldwell P. R. B., Weibel E. R. J. Cell Biol., 1967, 32, 605.
Kölliker A. Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Leipzig, 1855.
Komnick H. Protoplasma, 1962, 55, 414.
Korner P. I. Цит. Э. Ван Лип. К. Струней. Гинокеия. М., 1967.
Krogh A., Harrop G. A., Rehberg P. G. J. Physiol., 1922, 56, 179.
Kurtz S. M. Lab. Invest., 1961, 10, 1189.
Kurtz S. M. J. Ultrastruct. Res., 1961, 5, 468.
La Bella F. S., Krass M. E. Nature, 1968, 220, 5172, 1441.
Landis E. M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1946, 46, 713.
Landis E. M. (1960). Цит. Florey H. W. Proc. roy. Soc. B, 1967, 166, 375.
Leak L. V., Burke J. F. J. Cell Biol., 1968, 36, 129.
Leathes J. B. J. Physiol., 1895, 19, 1.
Lecomte J., Hugues J. Int. Arch. Allergy, 1956, 8, 72.
Letterer E. B. кн.: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Büchner F. Letterer E., Roulet F. Springer, 1956, Bd. 7, t. 1, S. 497.
Lewis W. H. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1931, 49, 17.
Liebegott G. Beitr. path. Anat., 1944, 109, 93.
Lillie R. D. Lab. Invest., 1952, 1, 30.
Loud A. V. J. Cell Biol., 1962, 15, 481.
Loud A. V. J. Cell Biol., 1968, 37, 27.
Loud A. V., Barany W. C., Pack B. A. Lab. Invest., 1965, 14, 996.
Low F. N. Anat. Rec., 1961, 139, 250.
Luck D. J. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1963, 49, 233.
Luft J. H. B. кн.: Inflammatory Process. B. W. Zweifach, L. Grant, R. F. McCluskey. New York, 1965, p. 121.
Luft J. H. Fed. Proc., 1966, 25, 6, pt. 1, 1773.
Luse S. B. кн.: Electron Microscopic Observations on the Adrenal Gland. The adrenal cortex. New York, 1961, p. 46.
Majno G. B. кн.: The Handbook of Physiology. F. W. Hamilton and P. Dow. Washington, Sect. 2, Circulation v. 3, p. 2293.
Majno G., Palade G. E. J. biophys. biochem. Cytol., 1961, 11, 571.
Majno G., Palade G., Schoeff G. J. biophys. biochem. Cytol., 1961, 11, 607.
Malpighi M. (1661). Цит. Vollmerhaus B. Econ. Med. anim., 1964, 5, 47.
Marchesi V. T. Quart. J. exp. Physiol., 1961, 46, 115.
Marchesi V. T. Proc. roy. Soc. B, 1962, 156, 550.
Marchesi V. T., Barnett R. J. J. Cell Biol., 1963, 17, 547.
Marchesi V. T., Palade G. E. J. Cell Biol., 1967, 35, 385.
Maurer F. W. Amer. J. Physiol., 1941, 133, 170.
Maximov A. Klin. Wschr., 1926, 5, 2193.
Mayer S. Anat. Anz., 1902, 21, 442.
Maynard E. A., Schultz R. L., Pease D. C. Amer. J. Anat., 1957, 100, 3, 409.
Maynard E. A., Schultz R. L., Pease D. C. Amer. J. Anat., 1966, 53, 3, 86.
Meyer R., Hackensellner H. A. Naturwissenschaften, 1966, 53, 3, 86.
Miles A. A., Miles E. M. J. Path. Bact., 1958, 76, 21.
Millonig G. J. appl. Physics, 1961, 32, 1637.
Moore D. H., Ruska H. J. biophys. biochem. Cytol., 1957, 3, 457.
Moore D. H., Ruska H. J. biophys. biochem. Cytol., 1963, 42, 41.
Movat H. Z., Fernando N. V. Amer. J. Pathol., 1963, 42, 41.
Movat H. Z., Fernando N. V. Amer. J. Pathol., 1960, 7, 377.
Nebel B. R., Tyler S. A., Murphy C. J. J. biophys. biochem. Cytol., 1960, 7, 377.
Nebel B. R., Tyler S. A., Murphy C. J. J. biophys. biochem. Cytol., 1960, 7, 377.
Nessing K., Rollhäuser H. Z. Zellforsch., 1954, 39, 431.
Nessing K., Rollhäuser H. Z. Zellforsch., 1954, 39, 431.
Nessing K., Rollhäuser H. Z. Zellforsch., 1954, 39, 431.
Nishikawa M., Murone I., Sato T. Endocrinology, 1963, 72, 197.
Nolf P., Adant M. Arch. int. Pharmacodyn., 1946, 72, 93.
Novikoff A. B. J. Histochem. Cytochem., 1958, 6, 251.
Novikoff A. B. J. Histochem. Cytochem., 1958, 6, 251.
Novikoff A. B., Hausman D. H., Podber E. J. Histochem. Cytochem., 1958, 6, 61.
Novikoff A. B., Hausman D. H., Podber E. J. Histochem. Cytochem., 1958, 6, 61.
Odor D. L. J. biophys. biochem. Cytol., 1956, 2, 105.
Odor D. L. J. biophys. biochem. Cytol., 1956, 2, 105.
Olson R. E., Schwartz N. B. Цит. П. И. Ошцев. Сердечные гликозиды. М., 1960, с. 21.
Olson R. E., Schwartz N. B. Цит. П. И. Ошцев. Сердечные гликозиды. М., 1960, с. 21.
Opie E. L. J. Immunol., 1924, 9, 259.
Opie E. L. J. Immunol., 1924, 9, 259.
Padykula H. A., Herman E. J. Histochem. Cytochem., 1955, 3, 170.
Padykula H. A., Herman E. J. Histochem. Cytochem., 1955, 3, 170.
Palade G. E. J. exp. Med., 1952, 95, 285.
Palade G. E. J. exp. Med., 1952, 95, 285.
Palade G. E. J. appl. Physiol., 1953, 24, 1424.
Palade G. E. J. appl. Physiol., 1953, 24, 1424.
Palade G. E. Anat. Rec., 1960, 136, 254.
Palade G. E. Anat. Rec., 1960, 136, 254.
Palade G. E. Circulation, 1961, 24, 368.
Palade G. E., Bruns R. R. B. кн.: Proceedings of the Conference on Small Blood Vessel Involvement in Diabetes Mellitus. M. D. Siperstein, A. R. Colwell, K. Meyer. Washington, 1964, p. 39.
Palade G. E., Bruns R. R. J. Cell Biol., 1968, 37, 633.
Palay S. L. J. Cell Biol., 1963, 19, 89A.
Palay S. L., Karlin L. J. J. biophys. biochem. Cytol., 1959, 5, 363.
Palay S. L., Karlin L. J. J. biophys. biochem. Cytol., 1959, 5, 363.
Pappas G. D., Tennyson V. M. J. Cell Biol., 1962, 15, 227.
Pappas G. D., Tennyson V. M. J. Cell Biol., 1962, 15, 227.
Pappenheimer J. R. Physiol. Rev., 1953, 33, 387.

- Pease D. C. B k n.: Vierter internationaler Kongress für Elektronenmikroskopie. Berlin, 1958, v. 2, p. 139.
- Pfeifer R. A. Die angio-architektonische areale Gliederung der Grosshirnrinde auf Grund vollkommener Gefässinjektions-präparate vom Gehirn des *Macacus rhesus* anatomisch dargestellt. Leipzig, 1940.
- Poche R. Arch. path. Anat., 1962, 335, 282.
- Policard A., Collet A., Pregermain S. Acta Anat. (Basel), 1957, 30, 624.
- Pullinger B. D., Florey H. W. Brit. J. exp. Path., 1935, 16, 49.
- Reisner J. H. Lab. Invest., 1965, 14, 875.
- Renkin E. M. Physiologist, 1964, 7, 13.
- Reynolds E. S. J. Cell Biol., 1963, 17, 208.
- Rhodin J. A. J. Ultrastruct. Res., 1962, 6, 171.
- Rhodin J. A. G. J. Ultrastruct. Res., 1967, 18, 181.
- Rich A. R. The Pathogenesis of Tuberculosis. Springfield, 1951.
- Rich A. R., Follis R. H. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1940, 66, 106.
- Richardson K. C. J. Anat., 1960, 94, 457.
- Robertson J. D. J. Physiol., 1960, 153, 58P.
- Robertson J. D. B k n.: Regional Neurochemistry. Oxford, 1961, p. 497.
- Rosenthal A. S., Moses H. L., Beaver D. L. et al. J. Histochem. Cytochem., 1966, 14, 698.
- Roth T. F., Porter K. R. J. Cell Biol., 1964, 20, 313.
- Rouiller C. Int. Rev. Cytology, 1960, 9, 227.
- Rowley D. A. Brit. J. exp. Path., 1963, 44, 284.
- Ruska H. Mikroskopie, 1964, 19, 12.
- Rusznayák I., Földi M., Szabó G. Lymphatics and Lymph Circulation. London, 1960.
- Sabatini D. D., Bensch K. G., Barnett R. J. J. Cell Biol., 1963, 17, 19.
- Sanders A. G., Ebert R. H., Florey H. W. Quart. J. exp. Phys., 1940, 30, 281.
- Sanders E., Ashworth C. T. Exp. Cell Res., 1961, 22, 137.
- Scheidegger S. Schweiz. Z. allg. Path., 1957, 10, 42.
- Schoepl G. I. Arch. path. Anat., 1963, 337, 97.
- Schoepl G. I., French J. E. Proc. roy. Soc. B, 1968, 169, 1015, 153.
- Seligman A. M., Rulenberg A. M. Science, 1951, 113, 317.
- Shakhlamov V. A. Soc. Franç. Microscop. Electr. Paris, 1970, v. III, p. 579.
- Solomon A. K. J. gen. Physiol., 1960, 43, 1.
- Spector W. G., Willoughby D. A. J. Path. Bact., 1963, 86, 487.
- Stadie W. C., Riggs B. D., Haugaard N. Amer. J. med. Sci., 1944, 207, 84.
- Stebbens W. E. Quart. J. exp. Physiol., 1965, 50, 375.
- Stebbens W. E., Meyer E. J. Anat., 1965, 99, 127.
- Sulkin N. M., Sulkin D. F. Lab. Invest., 1965, 14, 1523.
- Torack R. M., Barnett R. J. J. Neuropath. exp. Neurol., 1964, 23, 46.
- Trier J. S. J. biophys. biochem. Cytol., 1958, 4, 13.
- Trump B. F., Goldblatt P. J., Stowell R. E. Lab. Invest., 1965, 14, 1969.
- Van Liere E. J. Arch. intern. Med., 1964, 113, 418.
- Vernier R. L. B k n.: Proceedings of the Conference on Small Blood Vessel Involvement in Diabetes Mellitus. M. D. Siperstein, A. R. Colwell, K. Meyer. Washington, 1964, p. 57.
- Vimtrup B. Ztschr. ges. Anat., 1922, 65, 150.
- Vollmerhaus B. Econ. Med. anim., 1964, 5, 47.
- Wachstein M., Meisel E. Amer. J. clin. Path., 1957, 27, 13.
- Warren M. F., Drinker C. K. Amer. J. Physiol., 1942, 136, 207.
- Wasserman K., Loeb L., Mayerson H. S. Circulat. Res., 1955, 3, 594.
- Webb W. R., Burford T. H. Arch. Surg., 1953, 66, 801.
- Weibel E. R. Morphometry of the Human Lung. Heidelberg — New York, 1963.
- Weibel E. R. Lab. Invest., 1963, 12, 131.
- Weibel E. R., Gomez D. M. J. appl. Physiol., 1962, 17, 343.
- Weibel E. R., Kistler G. S., Scherle W. F. J. Cell Biol., 1966, 30, 23.
- Weibel E. R., Knight B. W. J. Cell Biol., 1964, 21, 367.
- Weibel E. R., Palade G. E. J. Cell Biol., 1964, 23, 401.
- Williams R. C., Kallman F. J. biophys. biochem. Cytol., 1955, 1, 301.
- Wissig S. L. Anat. Rec., 1958, 130, 467.
- Wissig S. L. J. biophys. biochem. Cytol., 1960, 7, 419.
- Wolfe D. E. Progr. Brain Res., 1965, 10, 332.
- Wolff J. H. Z. Zellforsch., 1966, 73, 143.
- Wolff J. H., Merker H. J. Z. Zellforsch., 1966, 73, 174.
- Wollenberger A., Schulzer W. Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Mitt. Math. Naturw. wiss. Med. u. Techn., 1965, Bd. 7, 10/11, S. 724.
- Yamada E. J. biophys. biochem. Cytol., 1955, 1, 445.
- Yamagishi T. Nagoya med. J., 1960, 6, 3—4, 215.
- Yoffey J. M., Courtice F. C. Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue. London, 1956.
- Zelander T. J. Ultrastruct. Res., 1959, Suppl. 2, 1.
- Zimmerman K. W. Z. Anat., 1923, 68, 29.
- Zweifach B. W. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 116, 831.
- Zwillenberg L. O. Z. Zellforsch., 1965, 66, 415.
- Zwillenberg L. O., Zwillenberg H. H. Z. Zellforsch., 1963, 59, 908

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	5
Глава I. Ультраструктура кровеносных капилляров в нормально функционирующем организме человека и у экспериментальных животных	11
1. Ультраструктура эндотелиальных клеток	11
Размеры и форма эндотелиальных клеток	11
Ядро и органеллы эндотелиальных клеток	11
Изменения и специализация плазмалеммы эндотелиальных клеток при абсорбции	16
Везикулярная система эндотелиальных клеток и ее функциональное значение	23
Форма и размеры микроинцитозных везикул	23
Образование микроинцитозных везикул	24
Слияние микроинцитозных везикул	26
Активность аденозинтрифосфатазы в кровеносных капиллярах	28
Фибриллярные структуры в эндотелиальных клетках	32
Границы между эндотелиальными клетками	35
2. Субэндотелиальная зона	41
3. Ультраструктура базального слоя	42
4. Ультраструктура клеточного компонента базального слоя и его роль в иннервации стенки кровеносных капилляров	45
5. Ультраструктура артериального и венозного отделов кровеносных капилляров	53
6. Проблема проницаемости стенки кровеносных капилляров в свете данных электронной микроскопии	60
Проницаемость эндотелиального слоя	62
Проницаемость неклеточного компонента базального слоя	65
7. О возможном механизме проникновения гормонов в кровеносное русло	67
8. Сравнительное электронномикроскопическое исследование стенки кровеносных и лимфатических капилляров	73
9. Проницаемость стенки лимфатических капилляров	80
10. Органические особенности ультраструктуры стенки кровеносных капилляров	83
Электронномикроскопические данные об органической специфичности эндотелиальных клеток	84
Электронномикроскопические данные об органической специфичности базального слоя кровеносных капилляров	85
11. Классификация кровеносных капилляров по данным электронной микроскопии	88
Классификация кровеносных капилляров по ультраструктуре эндотелиальных клеток	89
Классификация кровеносных капилляров по ультраструктуре неклеточного компонента базального слоя	90
Глава II. Реактивные изменения компонентов стенки кровеносных капилляров в некоторых экспериментальных условиях	91
1. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях гипоксической (дыхательной) гипоксии	91
2. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров сердца кроликов в условиях локального нарушения кровообращения	98
3. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров при циркуляторной ишемии органов	101
Изменение стенки кровеносных капилляров в условиях обтурации аорты и последующей обтурации нижней полой вены (серия А)	101
Изменения стенки кровеносных капилляров в условиях обтурации нижней полой вены и последующей обтурации аорты (плетора бассейна нижней полой вены, серия Б)	104
Изменения стенки кровеносных капилляров в условиях одновременной обтурации нижней полой вены и аорты (серия В)	105

4. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров сердца и легких в атмосфере чистого кислорода при пониженном барометрическом давлении	105
5. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях однократного действия поперечно направленных перегрузок	111
6. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях ферментной атаки	113
7. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях длительного введения АКГГ	119
8. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях феномена Артюса	124
9. Структурные изменения азрогематического барьера при длительном ателектазе легких и их обратимость	127
10. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в условиях экспериментальной чумы	134
11. Действие строфангина К на ультраструктуру стенки кровеносных капилляров в интактном сердце	139
12. Действие строфангина К на стенку кровеносных капилляров в условиях острой перегрузки левого желудочка	142
13. Изменения стенки кровеносных капилляров поперечнополосатой мышцы животных в момент клинической смерти вследствие кровоизлияния	144
Г л а в а III. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров при некоторых заболеваниях у человека	147
1. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров миокарда при митральном стенозе	147
2. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров миокарда при митральном стенозе после комиссуротомии	149
3. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров миокарда при комиссуротомии и применении строфангина К	150
4. О возможном новообразовании митохондрий в эндотелиальных клетках	156
5. Материал к количественной оценке ультраструктурных компонентов эндотелиальных клеток кровеносных капилляров у здорового человека (условно норма) и у человека при облитерирующем эндартериите	163
6. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров щитовидной железы и печени при тиреотоксикозе у человека	167
Заключение	173
П р и л о ж е н и е (материал и методы исследования)	183
Л и т е р а т у р а	193

Шах.гамов Владимир Аркадьевич

КАПИЛЛЯРЫ (электронномикроскопическое исследование)

Техн. редактор З. А. Савельева

Редактор Ю. Н. Кошаев

Художественный редактор Н. И. Сивикова

Корректор И. С. Сологосова

Переплет художника Г. Л. Чижевского

Сдано в набор 30/IV 1971 г. Подписано к печати 17/IX 1971 г. Формат бумаги 70×108^{1/16}.
12,50 печ. л. (условных 17,50 л.) 17,75 уч.-изд. л. Бум. мелов. Тираж 3200 экз. МП—71

Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8
Ярославский полиграфкомбинат Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете
Министров СССР, Ярославль, ул. Свободы, 97.
Заказ 311
Цена 1 р. 92 к.

1р.92к.

МЕДИЦИНА·1971