



ГІСТОЛОГІЯ ЦИТОЛОГІЯ ЕМБРІОЛОГІЯ

NK
PUBLISHERS



Міністерство охорони здоров'я України

ГІСТОЛОГІЯ ЦИТОЛОГІЯ ЕМБРІОЛОГІЯ

За редакцією:
професора О. Д. Луцика,
члена-кореспондента НАМН України,
професора Ю. Б. Чайковського

Підручник для студентів
вищих навчальних закладів МОЗ України

Вінниця
Нова Книга
2018

КОРОТКИЙ ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	9
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	10
ВСТУП.....	11
Розділ 1. Історія розвитку гістології, цитології та ембріології. Сучасні методи морфологічного дослідження.....	11
ЧАСТИНА 1. ЦИТОЛОГІЯ.....	30
Розділ 2. Загальна організація клітини. Біомембрани. Плазматична мембрана. Цитоплазма.....	32
Розділ 3. Ядро клітини. Поділ і диференціація клітин. Реакція на пошкодження. Старіння та смерть клітин. Клітинне сигналювання.....	60
ЧАСТИНА 2. ОСНОВИ ЕМБРІОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ.....	90
Розділ 4. Періодизація онтогенезу. Гаметогенез. Запліднення. Дроблення. Імплантація. Делямінація.....	92
Розділ 5. Гастрюляція. Гісто- та органогенез. Позазародкові органи.....	106
ЧАСТИНА 3. ЗАГАЛЬНА ГІСТОЛОГІЯ.....	126
Розділ 6. Джерела розвитку та загальні принципи організації тканин. Епітеліальні тканини.....	128
Розділ 7. Тканини внутрішнього середовища. Кров та лімфа. Гематопоез.....	151
Розділ 8. Сполучні тканини. Власне сполучні тканини. Сполучні тканини зі спеціальними властивостями.....	175
Розділ 9. Скелетні тканини: хрящова та кісткова.....	199
Розділ 10. М'язові тканини.....	222
Розділ 11. Нервова тканина.....	237
ЧАСТИНА 4. ГІСТОЛОГІЯ ТА ЕМБРІОГЕНЕЗ СИСТЕМ ОРГАНІВ.....	256
Розділ 12. Серцево-судинна система.....	258
Розділ 13. Система органів кровотворення та імунного захисту.....	277
Розділ 14. Ендокринна система.....	300
Розділ 15. Нервова система.....	333
Розділ 16. Органи чуття.....	353
Розділ 17. Орган слуху та рівноваги.....	371
Розділ 18. нюховий та смаковий аналізатори. Морфологічні основи шкірної, глибокої та вісцеральної чутливості.....	389
Розділ 19. Загальний покрив організму.....	400
Розділ 20. Травна система.....	421
Розділ 21. Дихальна система.....	502
Розділ 22. Сечова система.....	518
Розділ 23. Чоловіча статева система.....	540
Розділ 24. Жіноча статева система.....	561
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	580
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК.....	581
ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК.....	590
РЕЄСТР ПОРТРЕТІВ УЧЕНИХ.....	591

Гісто- та органогенез	111
Багатоплідна вагітність	113
Позазародкові органи	114
Плацента	115
Амніон	119
Алантаїс	120
Жовтковий мішок	120
Пуповина	121
Критичні періоди розвитку	122
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю ..	125

ЧАСТИНА 3. ЗАГАЛЬНА ГІСТОЛОГІЯ

Розділ 6. Джерела розвитку та загальні принципи організації тканин. Епітеліальні тканини

<i>(Чайковський Ю. Б., Луцик О. Д., Яценко А. М., Білий Р. О.)</i> ..	128
Визначення поняття "тканина"	128
Історична довідка та класифікація тканин	128
Розвиток тканин	130
Поняття про гістогенетичний ряд клітин	130
Епітеліальна тканина	131
Розвиток	131
Функції епітеліїв	131
Визначальні риси епітеліальної тканини	131
Морфологічні спеціалізації епітеліоцитів	132
Класифікація епітеліальних тканин	137
Будова різних видів епітелію	137
Залозистий епітелій	143
Класифікація залоз	143
Особливості будови залозистих клітин	149
Поняття про секреторний цикл	149
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю ..	150

Розділ 7. Тканини внутрішнього середовища.

Кров та лімфа. Гематопоез

<i>(Ульянов В. І., Чайковський Ю. Б.)</i>	151
Розвиток	152
Плазма крові	152
Еритроцити	152
Тромбоцити	155
Лейкоцити	156
Класифікація лейкоцитів	156
Нейтрофільні гранулоцити	156
Еозинофільні гранулоцити	158
Базофільні гранулоцити	159
Лімфоцити	160
Моноцити	161
Лейкоцитарна формула	162
Гемограма	162
Лімфа	163
Механізми реалізації захисних функцій крові	163
Кровотворення (гематопоез)	164

Історична довідка	165
Поняття про стовбурову кровотворну клітину ..	165
Пренатальний гематопоез	166
Мезобластична (мегалобластична) стадія	166
Гепато-тиміко-лієнальна стадія	166
Медуло-тиміко-лімфоїдна стадія	166
Постнатальний гематопоез	167
Еритропоез	169
Гранулоцитопоез	170
Моноцитопоез	171
Тромбоцитопоез	171
Лімфоцитопоез	171
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю ..	174

Розділ 8. Сполучні тканини. Власне сполучні тканини. Сполучні тканини зі спеціальними

<i>властивостями (Шепітько В. І., Лисаченко О. Д.)</i> ..	175
Розвиток	175
Загальна характеристика сполучних тканин	177
Характеристика окремих різновидів сполучних	
тканин	177
Власне сполучні тканини	177
Пухка сполучна тканина	177
Щільна сполучна тканина	192
Сполучні тканини зі спеціальними властивостями ..	193
Жирова тканина	193
Ретикулярна тканина	195
Слизова (мукоїдна) тканина	195
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю ..	197

Розділ 9. Скелетні тканини: хрящова та кісткова

<i>(Герценко С. Б., Дельцова О. І., Луцик О. Д.)</i>	199
Хрящова тканина	199
Розвиток	199
Клітинні елементи	199
Міжклітинний матрикс	201
Характеристика різновидів хрящової тканини	202
Галіновий хрящ	202
Еластичний хрящ	203
Волокнистий хрящ	203
Регенерація та вікові зміни хрящової тканини ..	203
Кісткова тканина	204
Розвиток	205
Клітинні елементи	205
Міжклітинний матрикс	
Класифікація кісткової тканини	208
Будова кістки як органа	209
Перетинчастий (мембранозний) остеогенез	212
Ендохондральний (хрящовий) остеогенез	213
Ремоделювання та вікові зміни кісткової тканини ..	217
Регенерація кістки після пошкодження	217
Будова суглоба	218
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю ..	221

Розділ 10. М'язові тканини (Валков К. С.)	222
Класифікація та розвиток.....	222
Гладка м'язова тканина.....	222
Посмугована м'язова тканина.....	225
Скелетна (несерцева) пом'язована м'язова тканина.....	225
Будова міофібрил.....	226
Саркоплазматична сітка і Т-система.....	230
Молекулярні механізми скорочення м'язового волокна.....	231
Червоні та білі м'язові волокна.....	233
Функціональні особливості скелетної м'язової тканини.....	233
Будова м'яза як органа.....	233
Серцева м'язова тканина.....	233
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю.....	236
Розділ 11. Нервова тканина (Масловський С. Ю.)	237
Розвиток.....	237
Нейрони.....	238
Будова.....	238
Внутрішньоклітинний транспорт.....	240
Класифікація.....	241
Нейроглія (глія).....	243
Нервові волокна.....	246
Репаративна регенерація нервових волокон.....	249
Синапси.....	251
Нервові закінчення.....	254
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю.....	255

ЧАСТИНА 4. ГІСТОЛОГІЯ ТА ЕМБРІОГЕНЕЗ СИСТЕМ ОРГАНІВ

Розділ 12. Серцево-судинна система (Луцук О. Д., Яцишко А. М., Наконечна О. В., Білий Р. О.)	258
Джерела розвитку кровоносних судин.....	258
Класифікація.....	258
Артерії.....	260
Артерії середнього калібру.....	260
Артерії м'язового типу.....	263
Артерії еластичного типу.....	263
Спеціалізовані чутливі структури артерій.....	263
Вікові зміни артерій.....	264
Мікроциркуляторне русло.....	264
Вени.....	269
Лімфатичні судини.....	270
Серце.....	271
Розвиток.....	271
Будова стінки серця.....	272
Ендокард.....	272
Міокард.....	273
Епікард і перикард.....	275
Серцевий скелет.....	275
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю.....	276

Розділ 13. Система органів кровотворення та імунного захисту (Мельник Н. О., Чайковський Ю. Б.)	277
Червоний кістковий мозок.....	277
Розвиток та вікові зміни.....	278
Мікроскопічна будова.....	278
Тимус.....	281
Розвиток та вікові зміни.....	281
Мікроскопічна будова.....	281
Гістофізіологія.....	284
Лімфатичні вузли.....	285
Розвиток та вікові зміни.....	286
Мікроскопічна будова.....	286
Гістофізіологія лімфовузлів.....	289
Селезінка.....	291
Розвиток та вікові зміни.....	291
Мікроскопічна будова.....	291
Гістофізіологія.....	296
Лімфоїдна тканина слизових оболонок.....	296
Мигдалики.....	296
Мікроскопічна будова мигдаликів.....	296
Клітинні основи імунних реакцій.....	298
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю.....	299
Розділ 14. Ендокринна система (Барінов Е. Ф., Суласа О. М.)	300
Загальна характеристика ендокринної системи.....	300
Гіпоталамо-гіпофізарна система.....	304
Гіпоталамус.....	304
Гіпофіз.....	307
Аденогіпофіз.....	308
Нейрогіпофіз.....	312
Епіфіз.....	313
Кровообігання та іннервація.....	313
Функції.....	313
Розвиток.....	314
Мікроскопічна будова.....	314
Щитоподібна залоза.....	315
Функції.....	316
Розвиток.....	316
Мікроскопічна будова.....	316
Біологічні ефекти тироїдних гормонів.....	319
Прищитоподібні залози.....	321
Розвиток.....	321
Мікроскопічна будова.....	321
Біологічні ефекти паратгормону.....	322
Надниркові залози.....	322
Функції.....	323
Розвиток.....	323
Мікроскопічна будова.....	324
Дифузна нейроендокринна система.....	331
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю.....	331

Розділ 15. Нервова система (Масловський С. Ю., Геращенко С. Б., Дельцова О. І., Луцки О. Д.)	333
Розвиток	334
Центральна нервова система	335
Спинний мозок	335
Великий (кінцевий) мозок	335
Мозочок	339
Мозкові оболони	342
Гематоенцефалічний бар'єр	344
Периферична нервова система	345
Нерв	345
Нервові ганглії	347
Спинномозковий ганглії	347
Автономний (вегетативний) ганглії	347
Нервові закінчення	349
Автономна (вегетативна) нервова система	349
Поняття про рефлекторну дугу	351
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю	352
Розділ 16. Органи чуття. Орган зору (Кащенко С. А., Захаров А. А.)	353
Класифікація органів чуття	353
Орган зору	353
Загальний план будови	353
Розвиток	355
Мікроскопічна будова	355
Діоптричний апарат	355
Акомодаційний апарат	360
Фотосенсорний апарат	362
Жовта пляма та центральна ямка сітківки	367
Сліпа пляма сітківки	367
Допоміжні структури зорового апарату	367
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю	370
Розділ 17. Орган слуху та рівноваги (Сокурєнко Л. М., Чайковський Ю. Б.)	371
Розвиток	371
Будова органа слуху та рівноваги	372
Зовнішнє вухо	372
Середнє вухо	373
Внутрішнє вухо	374
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю	388
Розділ 18. Нюховий та смаковий аналізатори. Морфологічні основи шкірної, глибокої та вісцеральної чутливості (Кащенко С. А., Бобрисієва І. В.)	389
Нюховий аналізатор	389
Мікроскопічна будова	389
Розвиток	389
Смаковий аналізатор	390
Мікроскопічна будова	390
Розвиток	392
Чутливі нервові закінчення	376
Поверхнева (екстероцептивна, шкірна) чутливість	393
Глибока (пропріоцептивна) чутливість	396
Вісцеральна (інтероцептивна) чутливість	397
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю	399
Розділ 19. Загальний покрив організму (Барінов Е. Ф., Сулаєва О. М.)	400
Розвиток шкіри та її похідних	401
Зональна гетерогенність шкіри	
Класифікація ділянок шкіри	402
Епідерміс	404
Пошарова будова епідермісу	407
Епідермо-дермальне розмежування	409
Дерма	410
Гіподерма	412
Шкірні придатки	413
Волосся	413
Сальні залози	416
Потові залози	146
Нігті	418
Регенерація шкіри	419
Вікові зміни шкіри	419
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю	420
Розділ 20. Травна система (Шенітько В. І., Єрошенко Г. А., Білаш С. М., Шенітько К. В., Пелітенко Л. Б., Геращенко С. Б., Дельцова О. І., Луцки О. Д.)	421
Розвиток	422
Загальний план будови стінки травної трубки	422
Ротова порожнина	424
Будова слизової оболонки ротової порожнини	425
Регіональні особливості слизової оболонки ротової порожнини	426
Губа	426
Щока	429
Піднебіння	430
Язик	431
Ясна	433
Зуби	435
Молочні та постійні зуби	436
Джерела та процеси розвитку зубів	436
Будова тканин зуба	441
Дентин	441
Емаль	442
Цемент	444
Пульпа	444
Періодонт	446
Великі слинні залози	447
Джерела та хід розвитку	449
Морфофункціональна характеристика	449

Гістофізіологічні особливості великих слинних залоз.....	452	Збірні ниркові протоки.....	529
Глотка.....	455	Ендокринна система нирки.....	531
Стравохід.....	455	Кровоносна система нирки.....	534
Розвиток.....	455	Сечовивідні шляхи.....	536
Мікроскопічна будова.....	455	Сечівник.....	537
Шлунок.....	456	Вікові зміни нирок.....	538
Мікроскопічна будова стінки.....	457	<i>Терміни для запам'ятовування та самоконтролю</i>	539
Тонка кишка.....	464	Розділ 23. Чоловіча статева система <i>(Бойчук Т. М., Луцки О. Д.)</i>	540
Розвиток.....	465	Розвиток.....	541
Будова стінки.....	466	Будова яєчка.....	543
Морфологічні особливості окремих сегментів тонкої кишки.....	475	Сперматогенез.....	548
Товста кишка.....	475	Сперміогенез.....	549
Розвиток.....	476	Будова зрілого сперматозоїда.....	550
Будова стінки.....	476	Сім'явивідні шляхи.....	553
Особливості будови червоподібного відростка.....	479	Над'яєчко.....	553
Особливості будови прямої кишки.....	480	Сім'явивідна протока.....	554
Вікові зміни.....	483	Сім'явипорскувальна протока.....	554
Підшлункова залоза.....	483	Пухирчаста залоза.....	555
Розвиток.....	483	Передміхурова залоза.....	555
Мікроскопічна будова.....	483	Бульбоуретральні залози.....	557
Екзокринна частина.....	484	Пруть.....	558
Ендокринна частина.....	487	Сечівник.....	559
Вікові зміни.....	488	<i>Терміни для запам'ятовування та самоконтролю</i>	560
Печінка.....	488	Розділ 24. Жіноча статева система <i>(Луцки О. Д.,</i> <i>Яценко А. М., Наконечна О. В., Сіпий Р. О.)</i>	561
Розвиток.....	489	Розвиток.....	561
Мікроскопічна будова.....	489	Яєчник.....	564
Будова класичної часточки печінки.....	489	Оваріальний цикл.....	565
Кровоносна система печінки.....	493	Фолікулярна фаза: морфологія фолікулогенезу.....	565
Жовчовивідні шляхи.....	495	Овуляторна фаза.....	568
Жовчний міхур.....	496	Лютеальна фаза.....	568
Вікові особливості печінки.....	496	Характеристика оогенезу.....	569
<i>Терміни для запам'ятовування та самоконтролю</i>	498	Маткова труба.....	570
Розділ 21. Дихальна система <i>(Волков К. С.)</i>	502	Матка.....	571
Розвиток.....	503	Ендо метрій.....	572
Загальний план будови стінки повітряноносних шляхів.....	503	Менструальний цикл.....	573
Носова порожнина.....	505	Зміни ендометрія при вагітності.....	573
Гортань.....	506	Міометрій.....	574
Трахея.....	508	Периметрій.....	576
Легеня.....	508	Особливості будови шийки матки.....	576
Респіраторний відділ легень.....	510	Піхва.....	577
Сурфактантний альвеолярний комплекс (сурфактант).....	514	Зовнішні статеві органи.....	577
Аерогематичний бар'єр.....	515	<i>Терміни для запам'ятовування та самоконтролю</i>	579
<i>Терміни для запам'ятовування та самоконтролю</i>	517	СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	580
Розділ 22. Сечова система <i>(Васько Л. В., Луцки О. Д.)</i>	518	ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК	581
Розвиток.....	518	ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК	590
Будова нирки.....	520	РЕЄСТР ПОРТРЕТІВ УЧЕНИХ	591
Нефрон. Гістофізіологія сечоутворення.....	520		

ВСТУП

РОЗДІЛ 1

Історія розвитку гістології, цитології та ембріології. Сучасні методи морфологічного дослідження

Термін "гістологія" (від грец. *гістос* – тканина + *логос* – слово, наука) запропонував німецький вчений Карл Майєр у 1819 р., назвавши так науку про тканини багатоклітинних тварин та людини. Однак обсяг і значення предмету гістології зараз вийшли за межі дослівного перекладу його назви. Гістологія вивчає не тільки тканини, але й клітини, з яких вони складаються, будову органів і систем організму. Згідно з цим розрізняють наступні розділи предмету: **цитологія** (наука про клітину); загальна гістологія, або власне гістологія (вивчає тканини); спеціальна гістологія (вивчає будову органів і їх систем). Тісно пов'язана з гістологією також наука про розвиток зародка – **ембріологія**, оскільки структури організму вивчаються у процесі їхнього виникнення і розвитку. Ембріологія, як і цитологія, нині відокремилася від гістології і є самостійними науками, але в навчальному курсі медичного вищого навчального закладу вони об'єднані в один предмет разом з гістологією. Таким чином, повна назва курсу – гістологія, цитологія та ембріологія.

Предмет гістології людини охоплює вивчення тонкої (мікроскопічної) та ультратонкої (субмікроскопічної) будови структур людського організму, їхнього розвитку та змін у різноманітних умовах життєдіяльності. Використання світлового чи електронного мікроскопа, розширення можливостей людського ока – відрізняє гістологію від анатомії. На відміну від біохімії, яка вивчає хімічні сполуки та їхні перетворення, гістологія характеризує структурну організацію макромолекул у ті ж інші мікроскопічні об'єкти. Фізіологія досліджує механізми функціонування органів та їх систем. Отже, анатомія, гістологія, біохімія та фізіологія, вивчаючи послі-

довно усе менші й менші об'єкти та їхні функціональні взаємозв'язки, у своїй сукупності дозволяють отримати цілісний образ людського організму; вищезначені предмети складають теоретичні підвалини медицини. Слід пам'ятати, що використання методів гістологічних досліджень дозволило виявити у складі всіх органів людського тіла мікроскопічні структурно-функціональні елементи, клітини та їхні конгломерати, котрі, багаторазово повторюючись, забезпечують виконання органами тієї або іншої спеціалізованої функції.

Короткий нарис історії гістології

Гістологічна наука багата фактами. Перші уявлення про тонку будову та розвиток тваринних організмів сягають своєї давнини. Із текстів Бхагават-Гіти та Аюрведи дізнаємося, що стародавні індуси знали, що таке амніон; вважали, що харчування зародка відбувається за допомогою судин, по яких кров передається йому від матері. Стародавнім єгиптянам ми зобов'язані відкриттям інкубації пташиних яєць. Цей метод згодом відіграв важливу роль у розвитку ембріології.

Гіппократ звернув увагу на те, що ріст зародка супроводжується зменшенням у ньому відсотка вмісту води. Грецький учений встановив, що пуловина слугує диханню плода, виявив подібність між розвитком курчати і зародка людини, тобто започаткував порівняльну ембріологію. Арістотель вивчав розвиток курячих зародків, дослідив зародження у них серця та інших

органів. Він дійшов висновку, що в ембріоні органи виникають не одразу, а поступово, один за одним, із неструктурованої маси. Пізніше цю теорію назвали теорією епігенезу. Правильно визначив Арістотель і функції плаценти та пуповини, встановив різницю між первинними і вторинними статевими ознаками.

Клавдій Гален описав судини пуповини, алантоїс, амніон. Йому було відомо про наявність у серці зародка і плода овального отвору, який з'єднує передсердя між собою, а також про сполучення легеневого стовбура з аортою.

Гіппократ, Арістотель, Гален, Авіценна (Абу Алі Ібн Сіна) у своїх працях намагалися виділити в організмі однорідні частини (тканини). Але знання стародавніх учених про тканини базувалися на вивченні фізичних характеристик і макроскопічної будови органів. Тому до однієї групи вони зачисляли різні, з огляду сучасної гістології, тканини, які мали подібність лише за зовнішніми ознаками.

Гістологія як окрема наука, підґрунтя якої є мікроскопічна техніка, починається з винайдення та застосування світлового мікроскопа. Перші мікроскопи були сконструйовані на початку XVII ст. майже одночасно Галілео Галілеєм (Італія), Гансом Ліпперсгеєм, Гансом і Захаріасом Янсенами (Голландія), Корнеліусом Дреббелем (Англія). Термін "мікроскоп" запропонував у 1625 р. Йоган Фабер. Мікроскопічні дослідження, виконані в середині XVII ст. Франческо Стеллуті, Федеріко Чезі, Робертом Гуком, Неемією Грю, Іоганом Сваммердамом, Антоні ван Левенгуком, одразу спричинили певні зміни в уявленнях про будову живої матерії. Зокрема, 1665 р. англійський учений Роберт Гук, удосконаливши конструкцію мікроскопа, вперше описав у складі рослин комірки, які назвав клітинами (лат. *cellulae*, англ. *cells*) (рис. 1.1). Цей термін використовується донині.

Голландський учений Антоні ван Левенгук як мікроскопіст зажив чи не найбільшої слави. Його однолінзові мікроскопи (фактично – лупи) збільшували зображення об'єктів більше ніж у 200 разів. Винахідник користувався тільки йому відомим секретом виготовлення лінз. Свої наукові дослідження Антоні ван Левенгук розпочав, коли йому було близько сорока років. Від 1673 р. Лондонське королівське товариство регулярно отримувало від нього листи з описами мікроскопічної будови рослин та деяких тварин. Йому ж належить слава першовідкривача м'язових волокон, сперматозоїдів, кровоплину у капілярах, інфузорій, джугиткових мікроорганізмів і навіть бактерій: паличок, коків, спірохет. Наукові авторитети того часу довго не визнавали Левенгука як ученого, але 1680 р. все ж обрали його членом Лондонського королівського товариства (того часний відповідник Академії наук).

Вільям Гарвей у праці "Дослідження про народження тварин" (1651) підбив підсумки своїх ембріологічних досліджень. Учений довів, що власне зародком у курячому яйці є лише його невелика частина, так званий зародковий диск. Продовжуючи вчення Арістотеля, він виступив прихильником теорії епігенезу, продемонструвавши поступову появу та розвиток закладок органів у ембріона. Вільям Гарвей зробив важливе узагальнення, показавши, що під час ембріонального розвитку кожна тварина проходить через різні ступені організації, "...стаючи по чергово то яйцем, то черв'яком, то зародком, у кожній своїй фазі наближаючись до досконалості".

Слід зазначити, що спостереження мікроскопічної будови організму протягом більше ніж 100 років не могли суттєво похитнути натурфілософські погляди, які панували у тогочасній науці. Адже вони ґрунтувалися на випадкових спостереженнях, зроблених за допомогою недосконалих мікроскопів. У XVIII ст. було розроблено ахроматичні мікроскопи, які дозволили позбутися сферичної та хроматичної аберації і значно підвищили якість мікроскопічних спостережень, зробивши їх набагато достовірнішими. Це привело до систематизації даних про мікроскопічну організацію та розвиток клітин, тканин, органів.

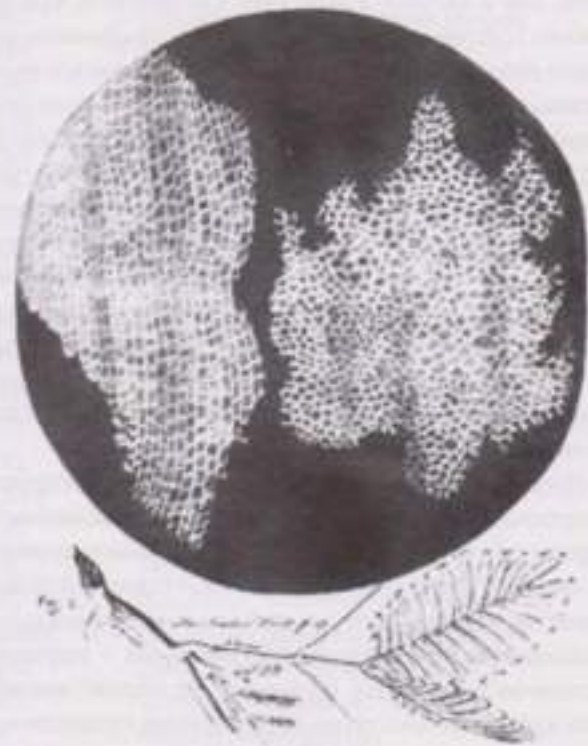


Рис. 1.1. Клітини корка та листки мімоси. Роберт Гук, Мікрографія, 1665 (Robert Hooke, Micrographia, 1665)

Каспар-Фрідріх Вольф у дисертації "Теорія зародження" (1759) одним із перших сміливо виступив проти натурфілософських уявлень про ембріональний розвиток. Дисертація та подальші праці цього вченого знаменують собою проникнення у біологію ідеї розвитку організму від простого до складного. Йому вдалося знайти докази хибності панівної на той час теорії преформації, що тлумачила розвиток як просте збільшення у розмірах уже наявних (преформованих) у зародка органів. Учений науково обґрунтував теорію епігенезу, що склала основу сучасної ембріології та всього вчення про розвиток у біології.

Вивчаючи розвиток рослин і тварин, Каспар-Фрідріх Вольф зробив спробу виявити спільність у їхній будові. Він першим почав говорити про вирішальне значення клітин для процесу розвитку організму. Погляди на те, що в основі будови тваринного й рослинного світу має бути якийсь спільний структурний елемент, висловлювали Лоренц Окен, Александер Монро, Феліче Фонтана, Павел Горянінов, Ян Пуркінє, Матіас Шлейден. Ґрунтуючись на працях попередників і власних дослідженнях, видатний німецький учений Теодор Шванн у 1839 р. сформулював основні положення клітинної теорії.

Наприкінці XIX ст. Генріх-Христіан Пандер і Карл Бер, продовживши дослідження Каспара Вольфа, досягли значних успіхів у розумінні ембріонального розвитку тварин: Пандер описав утворення зародкових листків, а Бер простежив їх подальший розвиток та утворення з них окремих органів. Карл Бер довів, що у процесі розвитку зародка в нього найпершими з'являються загальні ознаки типу, відтак – класу, виду і лише наприкінці – індивідуальні ознаки особини. Беру також належить відкриття яйцеклітини ссавців і людини.

В останній чверті XIX ст. Едвард Страсбургер, Петро Перемежко, Вальтер Флемінг відкрили процес непрямого поділу клітин – *mitos* – і детально описали його фази. Успіхи в галузі вивчення мікроскопічної будови клітин призвели до виділення цитології в окремий розділ гістології. Цьому сприяло вдосконалення мікроскопічної техніки: застосування імерсійних об'єктивів, мікромомів, нових фіксаторів, методів культивування клітин і тканин, мікроскопії у темному полі.

Надзвичайно плідним виявився метод імпрегнації гістологічних об'єктів солями срібла, розроблений Камілло Гольджі та Сантьяго Рамон-і-Кахалем. Це дозволило здійснити фундаментальні дослідження мікроскопічної будови нервової системи, закласти підвалини **нейрогістології** та сформулювати **нейронну теорію**. Визнанням заслуг означених вчених стало присудження їм у 1906 р. Нобелівської премії. У 1908 р. цієї найвищої наукової відзнаки був удостоєний наш співвітчизник Ілля Мечников – за розробку **теорії фагоцитозу**,

котра ґрунтувалася на прижиттєвому мікроскопічному дослідженні однойменного біологічного явища.

Починаючи від 50-х рр. XX ст. гістологічна наука перейшла на новий, методично вищий рівень досліджень і збагатилася новими даними про будову організму. Насамперед це було пов'язано із застосуванням у біології та медицині електронного мікроскопа. Останній дозволив протягом відносно короткого часу нагромадити значну інформацію щодо ультратонкої будови клітин та їх структурних компонентів. Застосування гістохімічних методів, морфометрії, цитохімії, цитоспектрофотометрії сприяло і продовжує сприяти глибшому розумінню фізіології клітин, їхнього макромолекулярного рівня організації, уточнює уявлення про процеси диференціації, регенерації, ембріонального та постнатального розвитку.

Найвагоміші здобутки гістологічної науки з іменами авторів відкриттів від перших мікроскопістів до сьогодення представлені у таблиці 1.1 наприкінці цього розділу.

Розвиток гістологічної науки в Україні

Перші українські імена в гістологічній науці почали з'являтися у XVIII ст. Так, полтавчанин і випускник Києво-Могилянської академії **Олександр Шумлянський** у дисертації "Про структуру нирок" (1783) раніше від англійського анатома Вільяма Боумена описав "мембрану", яка згодом отримала назву "капсули Шумлянського – Боумена". Він першим ужив термін "судинний клубочок нирки", раніше, ніж німецький анатом Якоб Генле, описав петлю нефрона. Олександр Шумлянський першим довів наявність прямого зв'язку між артеріальними та венозними судинами в нирках, показавши, що кровоносна система нирок замкнена.

Розвиток систематичних гістологічних досліджень в Україні почався у XIX ст., що було пов'язано зі створенням окремих кафедр гістології на медичних факультетах Харківського, Київського, Львівського університетів. Подальший розвиток гістологічної науки був пов'язаний з перетворенням медичних факультетів університетів на самостійні вищі навчальні заклади та відкриттям нових медичних інститутів, де створювалися кафедри гістології. Нині кафедри гістології, цитології та ембріології функціонують в усіх медичних вищих навчальних закладах України.

Першу в Україні кафедру гістології на медичному факультеті **Харківського університету** організував та очолив **Никанор Хржонцевський** у 1867 р. Він збагатив світову науку класичними роботами про будову

надниркових залоз, легень, печінки, кровопостачання нирки. Запропонував оригінальний метод прижиттєвої ін'єкції барвників у тканини.

Учень професора Хржанцевського **Микола Кульчицький** завідував кафедрою гістології та ембріології Харківського університету з 1891 по 1911 р. Великою популярністю серед морфологів користувався написаний ним посібник з мікроскопічної техніки (1885). Окрім того, перу професора Кульчицького належить фундаментальний підручник "Основы гистологии животных и человека" (Харків, 1900), який перевидавався п'ять разів. Наукова діяльність ученого пов'язана з вивченням тонкої будови центральної нервової системи, нервових волокон і закінчень. Широко відома запропонована ним модифікація фарбування мієлінових нервових волокон. Під час вивчення слизової оболонки травної трубки вчений відкрив ентерохромафінні клітини, які у світовій літературі отримали назву клітин Кульчицького. Це започаткувало вивчення дисоційованої нейроендокринної системи у внутрішніх органах тварин і людини.

Володимир Рубашкін завідував кафедрою гістології Харківського медичного інституту з 1923 по 1932 р. Його перу належить підручник, який вийшов у 1933 р. українською ("Елементи гістології", ч. I і II) та російською ("Основы гистологии и гистогенеза человека", ч. I і II) мовами. Професор Рубашкін виконав піонерські дослідження морфології мітохондрій у клітинах різних органів, вивчав тонку будову нейроглії, провів детальний аналіз секреторного процесу в екзокриноцитах підшлункової залози.

Із 1937 по 1974 р. кафедрою гістології Харківського медичного інституту завідував **Борис Альошин**. Він став широко відомим після серії наукових досліджень, присвячених з'ясуванню морфологічних основ нейрогуморальної регуляції функцій організму, гістофізіології гіпоталамо-гіпофізарної системи. Учений вивчав взаємодію нервових та ендокринних чинників інтеграції організму. Завдяки роботам Альошина та його учнів було розширено уявлення про регуляторні впливи гіпоталамуса на ендокринні залози, з'ясовано значення аферентних впливів периферичних ендокринних залоз на діяльність гіпоталамуса, а також симпатичних імпульсів у регуляції продукції гормонів у гіпофізі та гіпоталамусі.

Із 1974 по 1995 р. кафедрою гістології Харківського медичного інституту керував професор **Євген Панков**, наукові інтереси якого були зосереджені на вивченні морфогенезу кісткової тканини та розробці проблеми структурно-функціональних одиниць органів.

Від 1996 р. майже впродовж 20 років кафедру очолював професор **Сергій Масловський**. Науковий напрям – індивідуальна морфологічна мінливість нерво-

вої системи людини. Професор Масловський – автор книги "Стереотаксический атлас промежуточного мозга детей и подростков" (1985), унікального навчального відеофільму "Атлас микропрепаратов по цитологии, эмбриологии, общей гистологии и микроскопической анатомии" (1996), винаходів "Спосіб визначення зони нейрохірургічного втручання при захворюваннях екстрапірамідної системи" та "Апарат для стереотаксичних операцій на глибоких структурах головного мозку".

Створення кафедри гістології та ембріології **Київського університету** тісно пов'язане з діяльністю завідувача кафедри анатомії **Володимира Беца** – вченого світової слави, першовідкривача гігантських пірамідних нейронів кори великого мозку, відомих у світовій літературі як клітини Беца. Вивчаючи будову надниркових залоз, розвиток кісток, цитоархітектоніку головного мозку, він користувався мікроскопічними методами дослідження і, як ніхто інший, розумів значення гістологічних знань для майбутніх лікарів. Професор Беца блискуче читав курс лекцій і вів практичні заняття з гістології. Він справедливо вважав, що гістологія об'єднує анатомію з фізіологією, і називав гістологію вищою анатомією. Беца був одним з ініціаторів створення на медичному факультеті кафедри гістології і по праву вважається її "хрещеним батьком". Видатний анатом передав новоствореній кафедрі гістології значну частину мікроскопів, які були в його розпорядженні.

Викладання гістології та ембріології як самостійного предмету на окремій кафедрі Київського університету почалося у 1868 р. Першим завідувачем кафедри став **Петро Перемежко** – випускник медичного факультету цього університету. З перших років наукової діяльності зарекомендував себе талановитим і яскравим ученим. У своїй докторській дисертації Петро Перемежко описав "м'язові ядра" і з'ясував їхнє значення у процесах розвитку та відновлення посмугованих м'язових волокон. Таким чином, він фактично відкрив клітини-міосателітоцити, і лише недостатня роздільна здатність світлового мікроскопа не дозволила вченому зробити правильний висновок. Повторно міосателітоцити були відкриті аж у 1961 р. за допомогою електронного мікроскопа. Перу професора Перемежко належать класичні роботи про мікроскопічну будову та ембріогенез селезінки, щитоподібної залози, гіпофіза. Він був одним із перших учених, які описали мітози, а саме – послідовність, тривалість та особливості перебігу окремих фаз мітозу в клітинах епідермісу, сполучної тканини, ендотелію, лейкоцитів.

Учень професора Перемежка **Яків Якимович** завідував кафедрою гістології Київського університету з 1891 по 1904 р. Після нього кафедру очолював **Федір Ломинський**. Він став одним із засновників гістофізіологічного напрямку в морфології; уперше описав мітотичний

поділ нейробластів, зазначивши, що це явище має місце лише під час ембріонального розвитку. Дотепер не втратили значення його роботи, присвячені морфологічній перебудові нейронів під впливом хімічних речовин та механічної травми, вивченню морфологічних ознак диференціації нервових клітин вищих і нижчих хребетних. Професором Ломинським проведено оригінальні дослідження мікроструктури кристаліка, фізіологічної дегенерації посмугованих м'язових волокон, зв'язку м'язів із сухожилками, реактивних змін екзокриноцитів та ендокриноцитів підшлункової залози. Цікаві його описи цитоплазматичних каналців, які пізніше стали відомі як каналці Гольмгрена і являють собою розширені ділянки ендоплазматичної сітки.

Із 1924 по 1929 р. кафедрою гістології Київського медичного інституту завідував **Олександр Черняхівський**. Його перу належить низка фундаментальних досліджень мікроскопічної будови, реактивних змін та ембріогенезу автономної нервової системи, нейроглії. Він співпрацював з нейрогістологами Італії, Німеччини, Іспанії, в тому числі з Нобелівським лауреатом Рамоні-Кахалем, який високо оцінював наукові роботи українського вченого. Професор Черняхівський переклав українською мовою найвідоміші європейські підручники з гістології та ембріології, розпочав опрацювання української гістологічної та ембріологічної термінології, брав активну участь у роботі медичної секції Всеукраїнської Академії наук.

Естафету вивчення нервової системи у Київському медичному інституті продовжив **Микола Зазибін**, який завідував кафедрою гістології з 1954 по 1975 р. Разом із численними учнями (К. Кабак, А. Коломійцев, В. Карупу, Г. Константиновський, В. Яценко та ін.) професор Зазибін вивчав вікові та реактивні зміни периферичної нервової системи. Йому належить фундаментальна монографія "Ембриогенез периферической нервной системы", у якій він на противагу багатьом науковим авторитетам переконливо довів, що розвиток периферичної нервової системи відбувається не у вигляді ускладнення вихідного матеріалу, а внаслідок росту, дегенерації та перебудови різних частин нервової системи.

Із 1976 по 1992 р. кафедрою гістології та ембріології завідував **Костянтин Кабак**. Під його керівництвом колектив кафедри продовжив вивчення нервової системи. Було досліджено особливості нейротканинної взаємодії у плодів, новонароджених, дорослих та осіб похилого віку, продемонстровано своєрідність нейротрофічного забезпечення тканин в означені вікові періоди. Суттєве місце у наукових пошуках кафедри посідали питання морфометрії та прикладні дослідження. У 1982 р. за вивчення та експериментально-морфологічну апробацію полімерів медичного призначення

працівникам кафедри Андрію Коломійцеву і Валентину Яценку присуджено Державну премію України. Професор Кабак був співавтором першого видання українського підручника гістології для вищих медичних навчальних закладів (1992).

Від 1992 р. кафедру очолює професор **Юрій Чайковський**. Основні напрями наукових досліджень – вивчення будови та реактивних властивостей нервової системи; експериментальне моделювання патологічних процесів, вивчення структурних основ їх патогенезу; дидактика викладання гістології, цитології та ембріології; історія морфології. Професор Чайковський – автор підручників "Гістологія людини" та "Анатомія людини". Спільно з івано-франківськими, донецькими та львівськими гістологами ним опубліковано монографії "Периферійний нерв" (2005), "Міжтканинні взаємодії периферійного нерва в нормі та патології" (2010), "Стовбурові клітини" (2014); низка навчальних посібників з гістології, цитології та ембріології, а також довідники "Ембріологічний словник" (2001), "Видатні гістологи" (2001), "Енциклопедія клітини" (2007); переклади українською мовою Міжнародної гістологічної та ембріологічної термінології (1993, 2001, 2010), "Медичного словника Дорланда" (2003, 2007), "Анатомії людини Неттера" (2004, 2009) та ін. У 1996 р. Юрій Чайковський та Валентин Яценко за розробку та впровадження нових методів діагностики і лікування травм периферичної нервової системи удостоєні Державної премії України.

Учні Миколи Зазибіна з успіхом продовжували дослідження нервової системи в різних медичних вищих навчальних закладах України. Зокрема, професор М. Зайцев, очолюючи з 1950 по 1957 р. кафедру гістології Івано-Франківського медичного інституту, а з 1958 по 1976 р. – кафедру гістології Одеського медичного інституту, розробляв питання реактивності периферичної нервової системи. Професор О. Кімбаровська, очолюючи з 1967 по 1990 р. кафедру гістології Донецького медичного інституту, вивчала центральну та периферичну нервову систему в умовах норми і при патології. Професор І. Жутаса, очолюючи з 1975 по 1986 р. кафедру гістології Полтавського медичного інституту, досліджував регенераторні властивості периферичних нервів, шкіри і деяких внутрішніх органів в умовах експериментального синдрому пероксидації та його фармакологічної корекції.

Львівська гістологічна школа бере свій початок від мікроскопічних досліджень **Йозефа Берреса**, який упродовж 1817–1832 рр. очолював кафедру анатомії Львівського університету. Саме він започаткував використання у Львові мікроскопічної техніки для дослідження органів і тканин людини. Автор низки наукових праць, серед них власноруч ілюстрованого підручника

мікроанатомії тіла людини, який числом 12 книг упродовж 1836–1843 рр. був опублікований у Відні і здобув світове визнання.

У 1855–1863 рр. кафедру анатомії Львівського університету очолював **Юліус Планнер**, який у 1854–1855 рр. описав пігментні гранули в еритроцитах людей, переважно мандрівників, що загинули від переміжної гарячки у Львові. Подальші дослідження показали, що Планнер, як і Рудольф Вірхов у 1847 р. та Йоган Меккель у 1848 р., спостерігали розмноження в еритроцитах малярійного плазмодія, за відкриття якого Шарлю Лаверану у 1907 р. було присуджено Нобелівську премію. Працюючи у Львові, Юліус Планнер першим описав рідкокристалічну структуру холестеролу (1861 р.), за що його вважають першовідкривачем рідких кристалів, феномен яких нині знаходить широке використання в науці і техніці.

Від 1897 р. кафедру гістології та ембріології Львівського університету упродовж 40 років очолював **Владислав Шимонович**. Професор Шимонович досконало володів гістологічною технікою; був автором одного з кращих європейських підручників гістології, який витримав 11 перевидань п'ятьма мовами: перший наклад підручника вийшов друком 1901 р. німецькою мовою; у 1902 р. було здійснено його перевидання у США в англійському перекладі, дещо пізніше побачили світ його італійське, іспанське та польське перевидання. Наукові праці В. Шимоновича були присвячені вивченню гістофізіології надниркових залоз, а також тонкої структури нервових закінчень. Отримані результати були узагальнені в оглядових статтях з порівняльної мікроморфології нервових закінчень кількох десятків видів ссавців.

Із 1947 по 1963 р. кафедру гістології та ембріології у Львові очолював випускник Київського медичного інституту **Андрій Дибан**. Напрямок наукової діяльності цього періоду – вивчення патології ембріогенезу, гістофізіології ендокринної системи. Професор Дибан – автор оригінальної методики диференційного виявлення базофілоцитів гіпофіза; у 1951 р. ним була опублікована книга "Некоторые вопросы патологии ранних стадий эмбриогенеза человека", а в 1959 р. – монографія "Очерки патологической эмбриологии человека".

Із 1964 до 1988 р. кафедру гістології і ембріології у Львівському медичному інституті очолювала професор **Євдокія Детюк**. Науковий напрям кафедри у цей період – експериментальне вивчення впливу тиреоїдної патології материнського організму на репродуктивну функцію, ембріональний і постнатальний розвиток потомства. Під керівництвом професора Детюк з означеної тематики виконано і захищено 3 докторські та 20 кандидатських дисертацій.

У 1988 р. кафедру гістології та ембріології у Львові очолювала **Антоніна Іванова-Согомонян**. Вона була

автором першого списку українських гістологічних термінів (посібник "Международная гистологическая номенклатура", Київ, 1980 р.), який після доопрацювання та доповнення українською ембріологічною термінологією був перевиданий у 1993, 2001 та 2010 рр. Антоніна Іванова-Согомонян спільно з професорами Кабаком та Луциком опублікувала перший у незалежній Україні підручник з гістології людини, який у 1994 р. був відзначений Державною премією.

Від 1989 р. кафедру очолює професор **Олександр Луцик**. У його науковому доробку – використання лектинів як гістохімічних реагентів для дослідження вуглеводних детермінант тканин людини і тварин в умовах норми, їх перебудови у процесі розвитку та при різних формах патології. У 1989 р. на базі кафедри гістології було організовано лабораторію лектинової гістохімії, де упродовж наступних 25 років пройшли стажування низка морфологів з України та близького зарубіжжя, виконано фрагменти понад 30 кандидатських і докторських дисертацій. Результати власних досліджень О. Луцика в галузі лектинології були узагальнені у монографіях "Лектины" (1980) та "Лектины в гистохимии" (1989), низці міжнародних реферованих фахових видань. Важливим творчим доробком кафедри стала підготовка і видання спільно з київськими гістологами першого у незалежній Україні підручника з гістології, цитології та ембріології для студентів вищих медичних навчальних закладів. Перше видання книги вийшло друком 1992 р.; у 1994 р. підручник був відзначений Державною премією України в галузі науки і техніки; книга витримала чотири перевидання (1993, 2003, 2010, 2013 рр.), була перекладена й опублікована російською мовою (2013). Працівниками кафедри були також опрацьовані українські переклади Міжнародної гістологічної та ембріологічної термінології (видання 1993, 2001, 2010 рр.), опубліковано "Атлас мікроанатомії органів ротової порожнини" (1999), здійснено низку перекладів світових бестселерів медичної літератури – "Медичного словника Дорланда" (2003, 2007), "Медичної ембріології Лангмана" (2001), "Анатомії людини Неттера" (2004, 2009), "Фізіології людини Ганонга" (2002) та ін.

У розвиток **Одеської гістологічної школи** вагомий внесок зробили видатні вчені – Ілля Мечников, Володимир Підвисоцький, Олександр Богомолець. Так, **Ілля Мечников** упродовж 1870–1882 рр. працював професором кафедри зоології та порівняльної анатомії Одеського (тоді Новоросійського) університету. Він прославився роботами з порівняльної (еволюційної) ембріології, імунології та мікробіології. Розробляв теорії зародкових листків, походження багатоклітинних організмів. Мечников першим виявив, що запалення – це не лише свідчення атаки мікробів, але й захисна

реакція організму. Він помітив це під час дослідів із личинкою морської зірки: коли вчений ввів у неї шпиг троянди, то рухливі клітини обліпили його, намагаючись знешкодити шкідливого "нападника". Мечников назвав такий процес фагоцитарною реакцією організму, а клітини, які борються з мікробами, – фагоцитами. За розробку клітинної (фагоцитарної) теорії імунітету Ілля Мечников у 1908 р. був відзначений Нобелівською премією. Фагоцитарна теорія Мечникова стала наріжним каменем у сучасній концепції імунітету людини.

У 1886 році в Одесі була створена друга у світі – після Пастерівської в Парижі – бактеріологічна станція, яку очолював Ілля Мечников. У 1887 році Мечников виїхав до Парижа, де очолював лабораторію в Інституті Пастера, а з 1903 року він був заступником директора цього інституту. Загалом Ілля Мечников пропрацював в Інституті Пастера 28 років. Крім значних заслуг у галузі імунології, до класичних робіт Мечникова належать праці з мікробіології. Серед них – дослідження холери, тифу, туберкульозу, а також спільні з французьким ученим Емілем Ру дослідження сифілісу. На той час збудник сифілісу був невідомий, а експериментально викликати цю хворобу у тварин ученим не вдавалося. Мечников вирішив боротися з небезпечною хворобою і на свою власну премію, присуджену йому 1902 р. на медичному конгресі в Мадриді, купив кілька... шимпанзе. Саме Мечников спільно з Емілем Ру зумів вперше у світі викликати експериментально сифіліс у мавп. Завдяки цьому згодом було відкрито збудник вищезгаданої хвороби – біду спірохети. А ще пізніше Мечников винайшов перші ліки від сифілісу – капомелеву мазь (суміш ртуті, хлору і ланоліну).

Володимир Підвисоцький ще у студентські роки під керівництвом професора Перемежка виконав блискуче дослідження тонкої будови підшлункової залози. Його докторська дисертація, присвячена проблемі регенерації паренхіми печінки, була високо оцінена Н. Хржонцевським і В. Бецом. У 1900–1905 рр. професор Підвисоцький працював в Одесі, де, очолюючи кафедру загальної патології, читав також курс гістології. Під керівництвом професора Підвисоцького в Одесі виконав свої перші наукові праці **Олександр Богомолець**: вони були присвячені дослідженню тонкої будови залоз дванадцятипалої кишки та надниркових залоз. У подальшому професор Богомолець вивчав питання норми і патології сполучної тканини, ендокринної та вегетативної нервової систем. Він створив учення про фізіологічну систему сполучної тканини.

Українська наука дала світу визначних ембріологів. Так, випускник Харківського університету **Микола Кащенко**, вивчаючи будову людських атрофічних зарод-

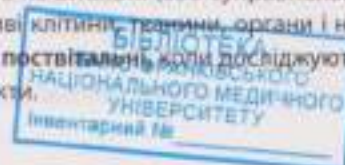
ків, започаткував патологічну ембріологію. У дисертації, присвяченій будові людського хоріона, він першим описав у сполучнотканинній основі ворсинки цього органа великі округлі клітини, які пізніше отримали назву клітин Кащенко – Гофбауера. Учений також встановив, що клітини мезенхіми виникають не лише з мезодерми, але й з інших зародкових листків.

Олександр Ковалевський з 1869 по 1873 р. працював у Київському, а з 1873 по 1890 р. – в Одеському університеті. Своїми працями цей учений започаткував експериментальну та еволюційну ембріологію. Учень професора Рубашкіна і Харківської гістологічної школи **Семен Шахов** з 1930 по 1953 р. очолював кафедру гістології Київського, а з 1954 по 1958 р. – Одеського медичного інституту. Його основні наукові роботи присвячені вивченню ембріогенезу людини в нормі та при патології. Професор Шахов описав асиметрію низки ембріональних закладок органів людини, уточнив питання розвитку щитоподібної залози та тимуса, описав аномалії розвитку зародка людини. Результати цих досліджень були систематизовані у фундаментальній монографії "Аномалії розвитку зародка людини".

У короткому нарисі неможливо охарактеризувати діяльність усіх видатних учених-гістологів та ембріологів, їхні наукові досягнення та відкриття. Додаткову інформацію наведено наприкінці цього та у подальших розділах підручника, а також у довідниках О. Дельцової, Ю. Чайковського, С. Герашенка і співавторів "Видатні гістологи. Біографічний довідник" та "Ембріологічний словник" (2001). Більш детально історичні аспекти розвитку та сьогодення кафедр гістології, цитології та ембріології медичних університетів, академій та медичних факультетів університетів, у тому числі наукові та дидактичні здобутки авторів окремих розділів цієї книги, висвітлені в інтернеті на веб-сторінках відповідних кафедр.

Методи гістологічного дослідження

Сучасна гістологія володіє широким арсеналом різноманітних методів дослідження. Усі ці методи поєднують вимога застосування спеціального приладу – мікроскопа, відтак усі вони є **мікроскопічними методами**. Залежно від стану досліджуваного об'єкта ці методи поділяють на **вітальні** (або суправітальні), коли вивчаються живі клітини, тканини, органи і навіть цілі організми, та **поствітальні**, коли досліджують мертві фіксовані об'єкти.



Становлення поствітальних методів, або методів виготовлення постійних гістологічних препаратів, відбувалося паралельно зі становленням гістології як науки у другій половині XIX ст. Ці методи, які називають ще методами класичної гістології, гістологічної чи мікроскопічної техніки, вимагають доволі складної підготовки об'єктів дослідження і є предметом розгляду спеціальних, достатньо великих за обсягом посібників. Студентові, який починає вивчати гістологію, необхідно ознайомитися з основами техніки виготовлення гістологічних препаратів, для того щоб краще зрозуміти ці препарати і навчитися їх аналізувати, "читати", бо саме постійні гістологічні препарати знаходять найширше використання як у навчальному процесі, так і в наукових дослідженнях.

Перший етап під час виготовлення препарату – забір матеріалу. Вже на цьому етапі, як і на всіх наступних, слід уникати зайвого травмування об'єкта. Тому, вирізаючи шматочок органа чи тканини, треба брати гострі ножиці або лезо, не стискати тканину пінцетом. Шматочки беруться невеликих розмірів – близько 1 см³ (краще 7x7x3 мм). Матеріал повинен бути свіжим, забирати його треба якомога швидше після забивання експериментальної тварини або смерті людини.

Наступний етап – фіксація матеріалу. Метою цього етапу є закріплення гістологічних структур і макромолекул у тому місці і стані, в якому вони перебували в живому об'єкті. Методи фіксації поділяють на хімічні (з використанням хімічних сполук, що зупиняють біохімічні реакції в клітинах і запобігають подальшій деградації біомолекул) та фізичні (які зазвичай включають процеси швидкого заморожування біологічних зразків до температур $-50...-196^{\circ}\text{C}$; при цих температурах біохімічні реакції зупиняються, а рідина у складі живих об'єктів замерзає і надає твердості досліджуваному зразку). Як правило, фіксація супроводжується певними змінами прижиттєвого стану структур, але добором спеціальних фіксуючих агентів ці зміни можна звести до мінімуму. Хімічними фіксаторами з підгрупи денатуруючих речовин служать спирти (етиловий, метиловий), солі важких металів, кислоти (оцтова, пікринова, осмієва); їхня дія пов'язана з преципітацією біологічних молекул. До підгрупи крос-лінкерних фіксаторів належать розчини формаліну, глутарового альдегіду – ці сполуки зшивають біомолекули між собою, фіксуючи їх стан та взаєморозміщення. Частіше застосовуються різні складні фіксувальні суміші, які включають вищезазначені компоненти у різних співвідношеннях.

Третій етап – зневоднення фіксованого матеріалу. Для цього використовують спирти різних концентрацій, що поступово зростають від 50–70 до 100%. Зневоднення необхідне для проведення наступного ета-

пу – ущільнення об'єкта, яке здійснюється у парафіні, целоїдині, синтетичних смолах. Переважна більшість цих речовин з водою не змішується, і тому для просочення ними матеріалу необхідно ретельно видалити воду з тканини, а потім просочити її ксилолом (толуол, бензол), тобто речовиною, яка добре розчиняє парафін, а також змішується зі 100% етиловим спиртом. Після просочення об'єкта рідким парафіном при температурі $55-56^{\circ}\text{C}$, йому дають затверднути при кімнатній температурі разом із парафіном у спеціальних формочках. Так отримують парафіновий блок. Ця процедура має назву заливки гістологічного матеріалу. Прискорене ущільнення досягається шляхом заморожування шматочків тканини сухим льодом (двоокисом вуглецю) або рідким азотом, однак структура об'єктів дослідження зберігається при цьому значно гірше.

Ущільнення матеріалу дає змогу виготовити з нього тонкі (завтовшки 5–7 мкм), півтонкі (0,5–1 мкм) зрізи, які використовують для світлової мікроскопії; для електронної мікроскопії використовують ультратонкі (0,05–0,2 мкм) зрізи. Виготовлення зрізів здійснюють на спеціальних приладах – мікротомах (для світлової мікроскопії) та ультрамікротомах (для електронної мікроскопії). Тонкі та півтонкі зрізи є прозорими для світлових променів; ультратонкі зрізи – проникні для пучка електронів, що дозволяє їх вивчати під відповідними мікроскопами. Для того, аби розрізняти структурні деталі об'єкта, більшість яких не мають природного контрасту, отриманий зріз треба зафарбувати (для вивчення під світловим мікроскопом) або контрастувати (для електронної мікроскопії).

При використанні фіксації шляхом заморожування процедури зневоднення, ущільнення і заливки не потрібні – заморожений зразок має достатню твердість для виготовлення зрізів. Використання такого підходу дає змогу отримати інформацію про тканину дуже швидко, що важливо в експрес-діагностиці гістопрпаратів, наприклад, при біопсії пухлин під час операцій. На жаль, після аналізу й розморожування препаратів вони не придатні до тривалого зберігання.

У гістології існує чимало методів зафарбовування препаратів і застосовується багато різних барвників залежно від мети дослідження. За походженням гістологічні барвники поділяють на рослинні, тваринні та синтетичні. Прикладом рослинного барвника може служити гематоксилін, який одержують з кори кампешового дерева, що росте у Центральній Америці; тваринним барвником є кармін, який отримують із комах (кошенілі). Абсолютна більшість гістологічних барвників є синтетичними сполуками, як-от еозин, фуксин, азур тощо.

З урахуванням хімічних властивостей гістологічні барвники поділяють на кислі, основні та нейтральні. Властивості кислих барвників обумовлюються групами $-COOH$, $-HSO_4^-$, $-H_2PO_4^-$; це так звані **аніонні барвники**. Кислі барвники зафарбовують цитоплазму клітин, тому їх ще називають цитоплазматичними. Прикладом кислих (аніонних) барвників можуть служити еозин (надає цитоплазмі яскраво-рожевого кольору), світлий зелений (надає зеленого забарвлення). Гістологічні структури, що здатні зафарбовуватися кислими барвниками, називають **оксифільними (ацидофільними, або еозинофільними)**. Прикладом можуть бути цитоплазматичні гранули еозинофільних лейкоцитів, колагенові волокна тощо.

Другу групу складають **основні (або катіонні) барвники**: їх переважна більшість містить у складі молекул позитивно заряджені атоми азоту. Ці барвники вибірково зафарбовують ядра клітин і тому їх називають ядерними. Прикладом можуть бути гематоксилін (зафарбовує у синьо-фіолетовий колір), кармін (у світло-червоний), сафранін (у темно-червоний), азур II (у синій). Гістологічні структури, що мають властивість зафарбовуватися основними барвниками, отримали назву **базофільних** (це ядра клітин, гранули у цитоплазмі базофільних лейкоцитів тощо).

Нейтральні барвники утворюються при сполученні водних розчинів кислого та основного барвників, наприклад, еозиново-кислий метиленовий синій. Окрім того, слід розрізняти нейтральні барвникові суміші, коли у розчині одночасно наявні основний та кислий барвники. Структури, які одночасно сприймають як основні, так і кислі барвники, отримали назву **нейтрофільних, або поліхроматофільних**. Прикладом можуть служити гранули нейтрофільних лейкоцитів, цитоплазма поліхроматофільних еритроblastів тощо.

Здатність барвника змінювати колір при зв'язуванні з певними гістологічними структурами визначається терміном **метахромазія**. Наприклад, толудіновий синій при зв'язуванні з міжклітинною речовиною хрящової тканини набуває рожевого кольору; властивостями метахромазії володіють гранули мастоцитів сполучної тканини. Препарати, як правило, зафарбовують, поєднуючи один кислий та один основний барвник, що дає змогу виявити ядро, цитоплазму, диференціювати базофільні та оксифільні структури. Найчастіше у гістології та патологічній анатомії використовується поєднання барвників гематоксиліну та еозину.

Крім кислих, основних і нейтральних барвників, існує значна кількість спеціальних барвників, які використовують для виявлення певних речовин або структур. Наприклад, судан III зафарбовує ліпіди в оранжевий колір, а орсеїн – еластичні волокна в бурий. Зафарбовані препарати звичайно зневоднюють у спиртах, просвіт-

люють у ксилолі і, залишивши тонким шаром канадського бальзаму чи полімерної смоли, накривають покритим скельцем. Після підсихання бальзаму отримують постійні гістологічні препарати, якими можна користуватися протягом тривалого часу.

Для електронної мікроскопії зрізи, отримані на ультрамікротомах, розміщують на спеціальних сіточках, контрастують солями осмію, свинцю, інших важких металів, переглядають через електронний мікроскоп і фотографують. Одержані мікрофотографії служать об'єктом вивчення поряд з гістологічними препаратами.

Крім описаних вище тонких зрізів, існують також інші види гістологічних препаратів, які використовуються значно рідше. До них належать мазки (крові, кісткового мозку, сперми, слизи тощо), відбитки (печінки, тимуса, слизової оболонки сечового міхура), плівки (сполучної тканини, плеври, очеревини, м'якої мозкової оболони), тотальні препарати (зародки різних стадій розвитку, статеві клітини).

Вітальні (прижиттєві) методи дослідження клітин або тканин дають можливість отримати інформацію про те, як у них відбуваються процеси життєдіяльності, простежити рух, поділ, ріст, взаємодію клітин, їхні реакції на дію різних чинників. Вітальні методи дослідження доповнюють інформацію, одержану за допомогою класичних гістологічних методів щодо будови та гістофізіології клітин, тканин, органів. Прижиттєві дослідження проводять у живому організмі, тобто *in vivo*. Для дослідження живих клітин використовують методи вітального та суправітального зафарбовування. Для цього застосовують спеціальні барвники, не токсичні для живих тканин.

Для **вітального зафарбовування** барвник вводять в організм живої тварини, і він вибірково забарвлює певні клітини. Зокрема, так досліджують клітини макрофагічної системи шляхом введення трипанового синього або літєвого карміну. **Суправітальне зафарбовування** – це забарвлення виділених з організму живих клітин. Таким способом виявляють лізосоми (барвник нейтральний червоний), мітохондрії (янус зелений), ретикулоцити крові (діамант-крезиловий синій). Для вітального, суправітального, а також поствітального дослідження незафарбованих гістологічних об'єктів використовують низку спеціальних методів, а саме: поляризаційну, фазово-контрастну, темнопольну, а також флуоресцентну мікроскопію.

Поляризаційна мікроскопія призначена для вивчення гістологічних структур, що мають здатність подвійного променезаломлення (явище анізотропії), яка проявляється у роздвоєнні світлового променя при проходженні його через анізотропне середовище. Світлова хвиля в анізотропному середовищі (наприклад, у посму-

гованих м'язових волокон) розпадається на дві хвилі із взаємно перпендикулярними площинами коливань електромагнітних хвиль. Ці площини отримали назву площин поляризації. Поляризоване світло відрізняється від звичайного (неполяризованого) тим, що в останньому коливання світлових хвиль відбуваються в різних площинах, а в поляризованому світлі – лише у певній площині. Для створення ефекту поляризації у поляризаційному мікроскопі використовується два поляризаційних фільтри, один із яких, що поміщається між джерелом освітлення і гістологічним об'єктом, називається поляризатором, а інший – котрий знаходиться між гістологічним об'єктом і оком дослідника – аналізатором.

Метод фазового контрасту дозволяє перетворювати фазові зміни світла (спричинені різною оптичною густиною об'єкта або різними показниками заломлення), що проходить через об'єкт, в амплітудні (тобто зміни інтенсивності яскравості), які фіксуються оком. Цей метод дозволяє розрізняти структури, що мають різні показники заломлення; в клітині це зазвичай ядро, дрібні органели. Метод забезпечує необхідну контрастність досліджуваних незафарбованих структур за рахунок спеціальної кільцевої діафрагми, котра вміщується у конденсор, і так званої фазової пластинки, що поміщена в об'єктив.

Метод диференційного інтерференційного контрасту, або метод із застосуванням оптики Номарського, схожий до фазового контрасту тим, що для візуалізації мікроскопічних об'єктів використовує різницю їх оптичної щільності. Означений метод перетворює оптичну щільність у візуальну глибину, створюючи майже тривимірні зображення об'єктів, і на відміну від методу фазового контрасту не створює світле гало дифракції навколо об'єкта.

Метод темнопільної мікроскопії дає змогу бачити незафарбовані структури за рахунок використання спеціального темнопільного конденсора. Принцип методу полягає в освітленні дрібних структур бічним світлом, що робить їх видимими внаслідок процесів розсіяння світла та дифракції (по аналогії з порошинками, котрі стають видимі у падаючих променях світла). При цьому виді мікроскопії на темному тлі видно сріблясті контури дрібних об'єктів. Ефект використання оптики Номарського та темнопільної мікроскопії ілюструє рис. 1.2.

Флуоресцентна мікроскопія ґрунтується на явищі люмінесценції, тобто властивості окремих молекул випромінювати світло при їхньому освітленні променями вищої частоти (коротшої довжини хвилі). При цьому довжина хвилі флуоресценції завжди більша від довжини хвилі збуджуючого світла. Усім живим клітинам притаманна власна флуоресценція, яка має назву первинної,



Рис. 1.2. Використання світлової мікроскопії (А), диференційно-інтерференційного контрасту (Б) та темнопільної мікроскопії (В) для дослідження мікроструктури кристалів моноурату натрію.

Масштабний відрізок відповідає 10 мкм

або автофлуоресценції. Вона пов'язана з наявністю у біологічних об'єктах циклічних органічних сполук: прикладом може служити ланцюг переносу електрона у мітохондріях. Первинна флуоресценція є слабкою, тому частіше використовують так звану вторинну флуоресценцію, коли об'єкти попередньо обробляють спеціальними барвниками – **флуорохромами**. Принциповою відмінністю даного методу мікроскопії від раніше описаних є не детекція світла, яке надходить від освітлювача та пасивно змінюється об'єктом, а детекція активно випромінюваного флуорофором (структурою, яка зв'язала флуоресцентний барвник) світла, що забезпечує дуже високий контраст і дає змогу виявляти мізерні кількості флуорофорів. Прикладами флуоресцентних барвників є пропідію йодид, який при вітальній мікроскопії дозволяє виявити некротичні клітини, барвники Hoechst та DAPI, які при зв'язуванні з ДНК клітини дозволяють виявляти її конденсовані та неконденсовані ділянки.

Модифікацією методу флуоресцентної мікроскопії є **конфокальна мікроскопія**, котра дозволяє аналізувати флуоресценцію молекул в окремих оптичних зрізах об'єкта, забезпечуючи високу роздільну здатність у трьох вимірах (висота, ширина та глибина), а також виявляти взаємодії окремих молекул між собою, їх міграцію в досліджуваній оптичній площині. Порівняння зображень одноіменного мікроскопічного об'єкта – пухлячих клітин лінії HeLa, отриманих з використанням різних методів мікроскопії, – представлено на рис. 1.3.

За останні десятиліття значного поширення набули методи гістохімії, авторадіографії, імуноморфології, цитометрії.

Гістохімічний метод дає можливість визначити локалізацію тих чи інших хімічних речовин у різних структурних компонентах клітин і тканин. Під час гістохімічних досліджень речовини, що входять до складу клітин, реагують з хімічними реагентами та утворюють забарвлені продукти реакції, за якими можна визначити як локалізацію, так і (до певної міри) кількісний вміст речовин у тих чи інших структурах.

Підґрунтям **авторадіографічного методу** є використання радіоактивних ізотопів і мічених ними сполук. Такі сполуки вводять в організм піддослідної тварини, а потім радіоактивні речовини виявляють у гістологічних зрізах за допомогою фотоемulsії, якою покривають препарат і проявляють. У тих місцях, де фотоемulsія контактує з радіоактивною речовиною, лишаються засвічені ділянки – треки. Цим методом можна досліджувати обмін йоду в щитоподібній залозі, утворення нуклеїнових кислот, білків тощо.

Імуногістохімічні методи ґрунтуються на реакціїх "антиген – антитіло". Кожна клітина організму має спе-

цифічний антигенний склад, який визначається здебільшого білками. Шляхом імунізації можна отримати антитіла, що "розпізнають" специфічні антигени. Антитіла відтак зв'язують з флуорохромами або ферментами (мітять). Після обробки досліджуваних гістологічних препаратів у місцях локалізації відповідних антигенів концентруються молекули мічених антитіл, які виявляють або завдяки світінню (флуоресцентна мікроскопія), або на основі відкладання забарвлених продуктів гістохімічної реакції (світлова мікроскопія). Цим методом теоретично можна ідентифікувати будь-які клітини або продуковані ними речовини, наприклад, гормони.

Цитометрія – метод кількісного вимірювання вмісту різних речовин у клітині на основі вивчення спектрів поглинання та флуоресценції світла. **Метод проточної цитометрії** дає змогу аналізувати характеристики клітин у суспензії, які перетинають сфокусований лазерний промінь. Відповідний прилад має назву цитофлуориметра. За допомогою цього методу можна визначати розміри і форму клітин, їх життєздатність, розділяти клітини вихідної суспензії на субпопуляції та виявляти рідкісні клітини у досліджуваних зразках, зокрема, стовбурові клітини в крові. Скануюча лазерна цитометрія дозволяє кількісно оцінювати вміст окремих клітин на гістологічних препаратах.

Великим кроком уперед у розвитку техніки мікроскопічних досліджень було створення і застосування електронного мікроскопа. В **електронному мікроскопі** для "освітлення" об'єкта використовується потік електронів, який має набагато коротшу довжину хвилі порівняно з видимим світлом, що використовується у світловому мікроскопі, а отже, й набагато вищу роздільну здатність: у кращих електронних мікроскопах роздільна відстань становить 0,1–0,7 нм, тоді як у світлових мікроскопах – біля 0,2 мкм. Варто зауважити, що у 2009 р. українському вченому І. Михайловському та його колегам з Харківського фізико-технічного інституту за допомогою однієї з модифікацій методу електронної мікроскопії вдалося вперше сфотографувати електронні хмари окремого атома.

Новітнім досягненням клітинної біології є розроблена Йоханімом Франком техніка криоелектронної мікроскопії, яка дозволяє досягнути роздільної здатності 0,1–0,3 нм. При цьому на сіточку для електронної мікроскопії наносять тонку плівку, що містить в очищеному стані ті чи інші функціональні макромолекулярні комплекси – так звані комплексмікси, або, оперуючи морфологічними термінами, ті чи інші клітинні органели. Плівку швидко заморожують при температурі рідкого азоту. Тривале проходження електронного пучка руйнує структуру досліджуваних комплексміксів, але навіть одноразове проходження променя у поєднанні

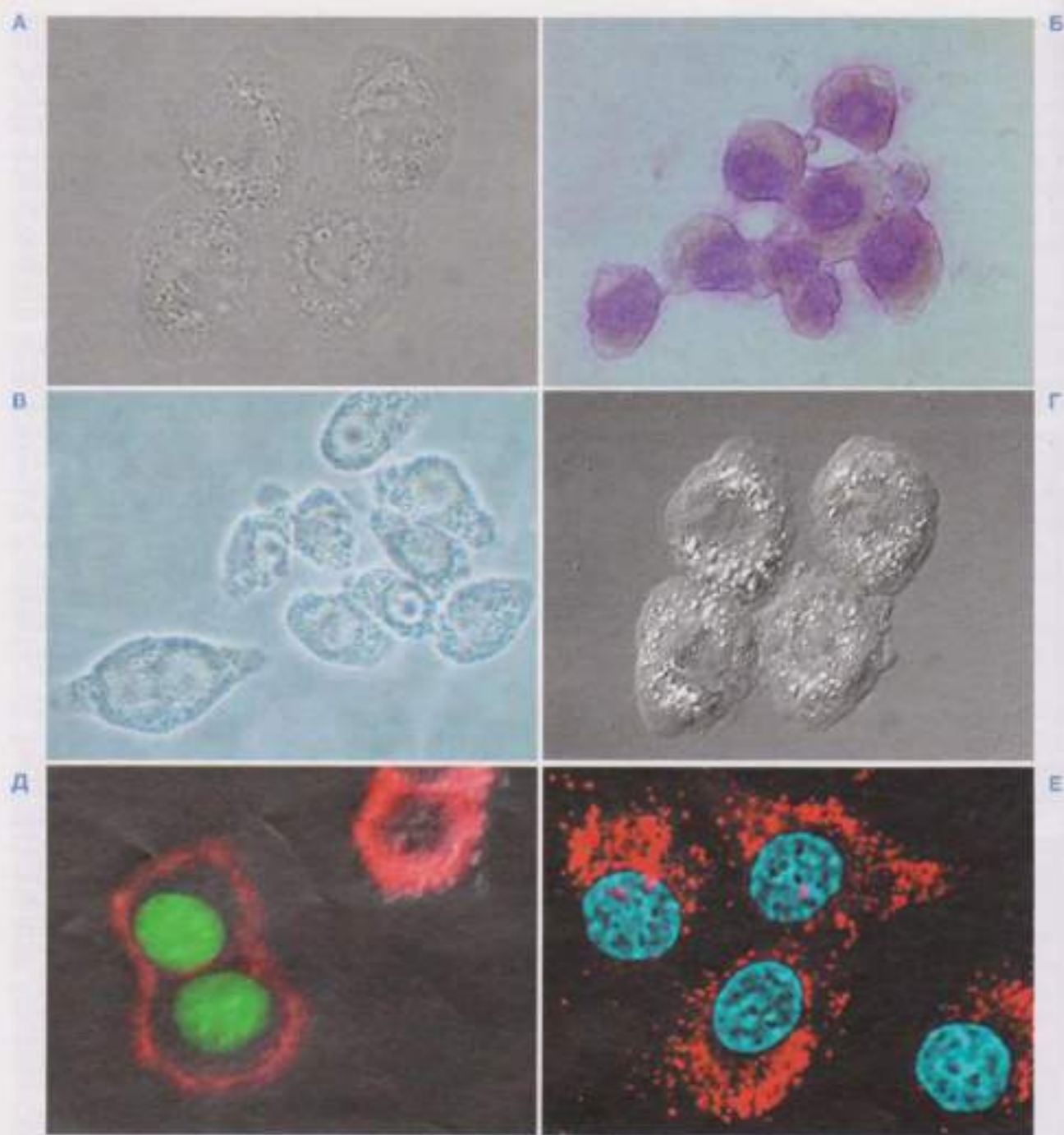


Рис. 1.3. Порівняння різних мікроскопічних методів для візуалізації фіксованих препаратів епітеліальних клітин людини (лінії HeLa раку шийки матки). А – світлова мікроскопія, нефарбований препарат; Б – світлова мікроскопія, препарат зафарбований барвником Гімзи; В – фазово-контрастна мікроскопія, нефарбований препарат; Г – диференційний інтерференційний контраст, нефарбований препарат; Д – флуоресцентна мікроскопія у поєднанні з диференційним інтерференційним контрастом: клітини експонують білок гістон H2B, злитий із зеленим флуоресцентним білком, що зумовлює забарвлення ядра в зелений колір; плазматична мембрана зафарбована кон'югатом лектину WGA з тексаським червоним; Е – конфокальна мікроскопія: ДНК в ядрі зафарбовано барвником DAPI у блакитний колір, а внутрішньоклітинні везикули – специфічними антитілами у червоний колір

з комп'ютерними технологіями (аналізом 50–100 тисяч зображень того чи іншого комплексікса) та комп'ютерною графікою виявляється достатнім для побудови тривимірного зображення об'єкта дослідження. Подальше використання означеного методу, правдоподібно, приведе до збільшення числа субмікроскопічних структур певної морфофункціональної спеціалізації, або макромолекулярних клітинних органел, до кількох десятків.

Роздільна відстань, або роздільна здатність мікроскопа, – це мінімальна відстань між двома точками на препараті, які за допомогою мікроскопа можна розрізнити як дві окремі точки, що не зливаються. Роздільна відстань відображає розмір найменших структур, які можна побачити за допомогою того чи іншого мікроскопа. Роздільна здатність завжди обмежена довжиною хвилі, яка проходить через об'єкт: вона завжди перевищує половину довжини хвилі. Оскільки у світлових мікроскопах використовується видиме світло з довжинами хвиль 400–700 нм, теоретична роздільна здатність світлового мікроскопа становить 200 нм, або 0,2 мкм (за умови використання синього світла з довжиною хвилі 400 нм). На практиці рідко вдається досягнути цієї роздільної здатності. Для електронного мікроскопа теоретично розрахована роздільна відстань становить 0,002 нм, оскільки довжина хвилі електромагнітного випромінювання може досягати 0,004 нм.

З урахуванням роздільної відстані світлового та електронного мікроскопів гістологічні структури (зокрема, клітинні органели) умовно поділяють на мікроскопічні, тобто більші ніж 0,2 мкм, які можна побачити за допомогою світлового мікроскопа, і субмікроскопічні – менші ніж 0,2 мкм; останні можна побачити лише під електронним мікроскопом. Зараз у дослідницькій роботі все ширше використовуються скануючі електронні мікроскопи, які дають змогу отримати об'ємні (тривимірні) зображення мікроскопічних об'єктів. Важливими позитивними якостями цього виду мікроскопії є велика глибина різкості (у 100–1000 разів вища, ніж у світлового мікроскопа), широкий діапазон зміни збільшення (від 10 до десятків тисяч разів) і висока роздільна здатність. Незважаючи на переваги, які дає електронна мікроскопія з огляду на збільшення роздільної здатності, вона має один суттєвий недолік: оскільки лучки електронів поглинаються молекулами повітря, мікроскопію необхідно проводити у вакуумі з використанням тонко нарізаних об'єктів (50–100 нм), що виключає можливість їх прижиттєвого дослідження.

STED-мікроскопія (англ. *Stimulated Emission Depletion*) була вперше експериментально продемонстрована у 1999 році. Цей метод дозволив отримати високу роздільну здатність при дослідженні живих структур

(рис. 1.4). Даний тип мікроскопії використовує два промені лазера – перший у формі бублика випалює зображення навколо центральної точки так, щоб сигнал навколо точки не заважав спостерігати її деталі; інший промінь лазера через кілька пікосекунд після першого збуджує флуоресцентні барвники в центрі "бублика", а сигнал реєструється так само, як і в конфокальній мікроскопії. Цей метод дозволяє досягати роздільної здатності до 20 нм при дослідженні живих структур. Саме завдяки STED-мікроскопії вдалося вивчити деталі взаємодії вірусів з поверхнею клітини, їх проникнення та поширення по клітині, дослідити процеси аксонного транспорту тощо.

Поняття про артефакт. У процесі підготовки об'єкта для дослідження під мікроскопом, незважаючи на всі намагання зберегти прижиттєвий стан досліджуваного матеріалу, зміни у ньому, хоча й мінімальні, можуть виникати. Штучний утвір, який з'являється в об'єкті під час підготовки його для мікроскопічного дослідження і може спричинитися до отримання хибних результатів, одержав назву **артефакту** (лат. *arte factum* – штучно зроблене). Під час гістологічного дослідження артефакти можуть бути грубими і досить легкими для розпізнавання, однак можуть бути й такими, розпізнати які може лише досвідчений морфолог. Прикладом простих артефактів є пухирці повітря, що потрапляють під покривне скельце при заливці препарату у бальзам.

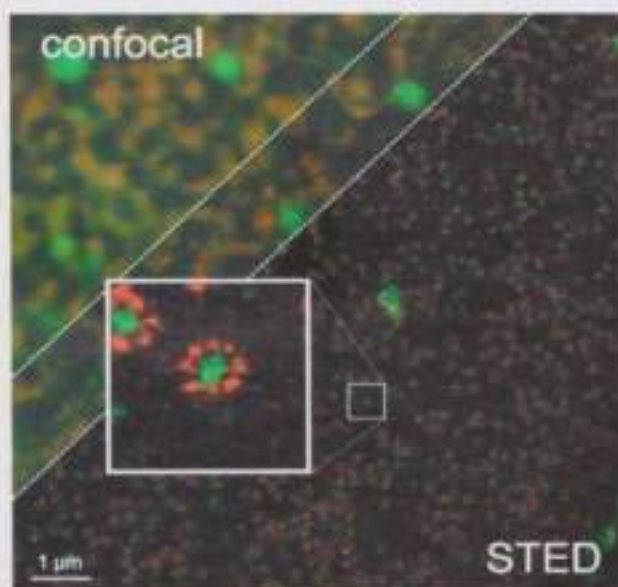


Рис. 1.4. Порівняння зображення, отриманого конфокальною та STED-мікроскопією: вставка демонструє високу роздільну здатність методу. Показано білки ядра клітини, мічені флуорохромами: червоний – gr210, зелений – кілька білків rap-FG в центральному каналі ядерної пори

або волокна тканини, якою протирають це скельце перед накриванням. Це може бути також осад барвника у препараті, який може нагадувати ядро клітини, слід від зубрини мікротомного ножа тощо. Складнішими

артефактами є зміна форми клітин, а також виникнені порожнин, щілин між окремими шарами органів уніслідок стискання тканини під час фіксації, зневодненнатощо.

Таблиця 1.1. Віхи постулу цитології, гістології, ембріології

Роки	Події
1500–1600	Використання збільшувальних скельць із силою збільшення у 5–10 разів.
1609–1610	Галілео ГАЛІЛЕЙ, Ганс ЛІППЕРСГЕЙ, Ганс і Захаріас ЯНСЕНІ, Корнеліус ДРЕББЕЛЬ сконструювали перші мікроскопи.
1625	Йоган ФАБЕР запропонував термін "мікроскоп".
1647–1665	Антоні ван ЛЕВЕНГУК за допомогою "мікроскопа" (як по суті, луп із силою збільшення 150–200 разів) уперше побачив і описав бактерії, сперматозоїди, яйцеклітини, еритроцити та інші мікроструктури людини, тварин і рослин. свої спостереження опублікував у книзі "Темніша природа..." (1665).
1655–1665	Роберт ГУК удосконалив мікроскоп, описав мікроструктуру крока і запропонував термін "клітина"; опублікував класичну книгу з анатомії рослин "Мікрографія..." (1665).
1660–1675	Марчелло МАЛЬПІГІ відкрив гемокapілари, описав альвеоли легень, ниркові трубочки і клубочки, камбіальний шар шкіри.
1671	Неемія ГРЮ запропонував термін "тканина".
1747	Леонард ЕЙПЕР сформулював концепцію конструювання системи лінз, котра запобігас виникненню хроматичної аберації.
1759	Кастар-Фрідріх ВОЛЬФ сформулював концепцію епігенезу в ході ембріонального розвитку.
1783	Олександр ШУМЛЯНСЬКИЙ описав складові частини нефрона.
1801	Марі-Франсуа БІША запропонував першу класифікацію тканин, яка включала 21 різновид.
1817	Генріх-Христіан ПАНДЕР уперше описав ембріональні листки.
1819	Карл МАЙЕР запропонував термін "гістологія".
1828–1837	Карл БЕР уперше описав яйцеклітини ссавців і людини, сформулював учення про зародкові листки, основні закономірності еволюційного розвитку організмів.
1830	Франсуа-Вінсент РАСПАЙ заклає основи гістохімії, сформулював постулат "кожна клітина походить від клітини", заклавши цим передумови створення клітинної теорії.
1830–1845	Ян-Евangelіста ГУРКІНЬС запропонував термін "протоплазма", описав клітини різних типів тканин, уперше застосував фарбування клітин і залівку мікропрепаратів у бальзам.
1833	Роберт БРОУН відкрив ядро клітини.
1836–1843	Йозеф БЕРРЕС, професор анатомії Львівського, а відтак Відняського університету, опублікував один із перших підручників мікроанатомії людського організму.
1838	Йоганнес МЮЛЛЕР сформулював тезису щодо спільності клітинної будови рослин і тварин.
1839	Тевдор ШВАНН сформулював основні положення клітинної теорії.
1841–1852	Роберт РЕМАК описав мітоз, довів, що поділ є єдиною можливою формою проліферації клітин, описав будову осьового циліндра нервового волокна, безмісної нервової волокна.
1842	Матіас ШЛЕЙДЕН вивчив ювання ядерця в ядрі клітин.
1846	Артур ГАССАЛЬ опублікував один із перших підручників гістології.
1858	Рудольф ВІРХОВ розвинув і доповнив клітинну теорію концепцією "спільності клітин", розглядаючи макроорганізм як "державу клітин".

Роки	Події
1850	Фріц МЮЛЛЕР і Ернст ГЕККЕЛЬ сформулювали біогенетичний закон.
1858	Рудольф ВЕЛПЕР опублікував підручник мікронатомії, в якому запропонував класифікацію тканин, що склали основу сучасної класифікації тканин.
1875	Володимир БЕЦ, професор анатомії Київського університету, відкрив грантосні провідні нейрони кори великих півкуль мозку ("клітини Беца").
1876	Жан КАРНУА ввів поняття "біологія клітини", закладаючи основи цитології як науки.
1877	Карл КУПФЕР уперше застосував метод прижиттєвого зафарбовування клітин.
1878	Петро ПЕРЕМЕЖКО, професор гістології Київського університету, описав послідовні фази мітозу, мікроскопічну будову плових, селезінки, щитоподібної залози.
1879-1882	Вальтер ФЛЕМІНГ запропонував термини "хроматин", "мітоз", "амітоз", "каріокінез".
1882	Ілля МЕНДІКОВ, професор Одеського університету, а відтак Інституту Пастера в Парижі, відкрив явище фотодитозу (Нобелівська премія 1908 р.).
1883	Вільгельм ВАЛЬДЕЕР запропонував термін "хромосома".
1883	Едуард ван БЕНЕДЕН відкрив клітинний центр.
1884	Оскар ГЕРТВІГ і Едуард СТРАСБУРГЕР сформулювали гіпотезу про значення ядра як носія спадкових ознак.
1884	Едуард СТРАСБУРГЕР запропонував термини "профаза", "метафаза", "анафаза", "гаплоїдне та диплоїдне число хромосом".
1885	Ернст АББЕ сконструював ахроматичні лінзи, які дозволили досягти межі роздільної здатності світлових мікроскопів.
1887	Фейт ШТЕР опублікував підручник гістології з основами мікроскопічної техніки, який витримав понад 30 перевидань.
1887	Вільгельм РУ заклали підвалини експериментальної ембріології.
1889	Річард АЛЬТМАН запропонував термін "нуклеїнової кислоти".
1892-1898	Ганс ДРІШ сформулював концепцію ембріональної регуляції, "закон сталості розмірів клітин".
1894	Мартін ГЕЙДЕНГАЙН запропонував термін "телофаза".
1897	Микола КУЛЬНИЦЬКИЙ, професор гістології Харківського університету, відкрив ентерохромафінні (ентероендокринні) клітини слизової оболонки травного тракту ("клітини Кульницького").
1898	Камілло ГОЛЬДЖІ відкрив пластинчастий комплекс клітини ("комплекс Гольджі").
1900-1930	Ганс ШПЕМАН сформулював теорію ембріональних організаційних центрів, запропонував методи мікрохірургії ембріонів.
1901	Владислав ШИМОНОВИЧ, професор гістології Львівського університету, опублікував підручник гістології та мікроскопічної анатомії людини, який витримав 11 перевидань на п'яти мовах.
1903	Річард ГЕРТВІГ сформулював закон сталості ядерно-цитоплазматичного співвідношення ("індекс Гертвіга").
1903-1914	Сантьяго РАМОН-КАХАЛЬ розробив нові способи фарбування і провів фундаментальні дослідження нервової системи (Нобелівська премія 1906 р., спільно з Камілло ГОЛЬДЖІ).
1904	Август КЬОПЕР сконструював прототип флуоресцентного мікроскопа.
1905	Джон ФАРМЕР і Джон МУР запропонували термін "мейоз".
1908	Ілля МЕНДІКОВ і Пауль ЕРЛІХ відзначені Нобелівською премією за розробку теорії клітинного та гуморального імунітету відповідно.
1908-1909	Александр МАКСІМОВ запропонував термін "створбові клітини", сформулював унітарну теорію кровотворення.

Роки	Події
1909	Герман ДЕТЬСН описав тромбоцити.
1931	Ернст РУСКА сконструював прототип електронного мікроскопа (Нобелівська премія 1986 р.).
1933	Володимир РУБАШКІН, професор гістології Харківського медінституту, опублікував перший підручник гістології українською мовою.
1938	Альбер КЛОД, використавши метод ультрацентрифугування, виділив мікосому.
1941	Фріц ЦЕРНІКЕ сконструював перший фазово-контрастний мікроскоп (Нобелівська премія 1953 р.).
1941	Альберт КУНС заклав основи імуногістохімії.
1944	Оскальд ЕВЕРІ, Колен МАКЛЕОД і Маклін МАХКАРТІ довели, що носієм генетичної інформації є ДНК.
1947	Кейт ПОРТЕР відкрив ендоплазматичну сітку.
1953	Артур ГЕРТІГ і Джон РОК збрали унікальну колекцію ранніх (1–17 доба розвитку) ембріонів людини, вперше ідентифікувавши ембріон на стадії двох бластомерів (1950 р.).
1953	Джеймс ВАТСОН, Френсіс КРІК і Моріс ВІЛКІНС відкрили принцип структури ДНК і основи генетичного коду (Нобелівська премія 1962 р.).
1955	Крістіан де ДЮВ відкрив плазмоси (Нобелівська премія 1974 р.).
1955	Джордж ПАПАДЕ відкрив рибосоми (Нобелівська премія 1974 р.).
1965	Джозеф АЛЬТМАН і Гопал ДАС виявили можливість неонейрогенезу (фізіологічної регенерації нервової тканини) у сформованому організмі ссавця і людини.
1972	Джон КЕРР, Аластер ХОРРІ та Андрю ВІЛЛІ описали ультраструктурні зміни, якими супроводжується апоптоз (запрограмована загибель) клітини.
1975	Роберт ЕДВАРДС розробив методику запліднення in vitro людини (Нобелівська премія 2010 р.); у 1978 р. народилася Луїза Браун – перша дитина, зачата поза організмом матері, "у пробірці".
1990-і роки	Впровадження в клінічну практику, з метою репаративної регенерації пошкоджених органів і тканин, трансплантації стволових клітин крові, м'язової і нервової тканини.
1994	Северіно АНТІНОРІ шляхом гормональної терапії відновив репродуктивну функцію у 64-річній пацієнтки, що дозволило їй завагітніти.
1994	Марк ВІЛКІНС запропонував термін "протеом" для означення усієї сукупності білків організму і новий науковий напрям – "протеоміку" – при вивченні функціонування геному.
1997	Ян ВІЛЬМУТ шляхом трансферу ядра уперше клонував ссавця (вівця Доллі) з диференційованої соматичної клітини.
1999	Журнал Science визнав відкриття ембріональних стволових клітин третьою за значимістю подією в біології ХХ століття – після розшифровки подвійної спіралі ДНК та проекту "Геном людини".
1999	Гюнтер БЛОБЕЛЬ відзначений Нобелівською премією за відкриття сигнальної системи, що регулює транспорт білків та їх локалізацію в клітині.
2000	Арвід КАРЛСОН, Пол ГРІНГАРД і Ерік ХАНДЕЛ відзначені Нобелівською премією за дослідження тонких механізмів передачі сигналів у нервовій системі.
2001	Леланд ГАРТВЕЛ, Тім ГАНТ і Пол НУРС відзначені Нобелівською премією за відкриття ключових регуляторів клітинного циклу.
2001	Завершено проект "Геном людини".
2001	Групою вчених під керівництвом Теймура КУРЧАЛІЯ вперше створено життєздатний організм, усі клітини якого були позбавлені окремого типу клітинних органел – кавосол; показує гено кавосолу-1 у мишей на огричення загибелі тварин, однак вони втрачали фізичну витривалість, не могли плавати, а у ссавців спостерігалось перманентне старіння.

Роки	Події
2002	Сідней БРЕННЕР, Руберт ГОРВІЦ і Джон САЛЬСТОН – Нобелівська премія за відкриття генетичного регулювання органогенезу і механізмів апоптозу.
2004	Річард АКСЕЛЬ і Лінда БАК – Нобелівська премія за дослідження нюхових рецепторів і організації нюхової системи.
2004	Авраам ГЕРШКО, Ірен РОУЗ та Аарон ЦЕХАНОВЕР – Нобелівська премія з хімії за відкриття протееомного механізму деградації білків у клітині.
2007	Маріо КАПЕЧЧИ, Мартін ЕВАНС і Олівер СМІТІС – Нобелівська премія за вивчення генних модифікацій з використанням ембріональних стволових клітин.
2008	Судір ШРІВАСТАВА запропонував термін "гліком" для означення сукупності вуглеводних компонентів поверхні клітини або цілого організму, доповнивши цим терміном такі поняття, як "геном" і "протеом", а також новий науковий напрям – "глікоміку" – як інтегральну частину глікобіології.
2009	Елізабет БЛЕКБЕРН, Карол ГРЕЙДЕР і Джек ШОСТАК – Нобелівська премія за відкриття ролі таломерів і тепомерів у меланцмах захисту хромосом і визначення тривалості життя клітини.
2011	Брюс БЕТЛЕР, Жюль ГОФМАН – Нобелівська премія за дослідження механізмів активації вродженого імунітету.
2011	Ральф ШТЕЙНМАН – Нобелівська премія за відкриття дендритних клітин і їхньої ролі в набутому імунітеті.
2012	Джон ГЬОРДОН, Сінці ЯМАКА – Нобелівська премія за відкриття механізму перетворення зрілих диференційованих клітин у плюрипотентні стволові.
2013	Ренді ШЕКМАН, Томас ЗІДГОФ – Нобелівська премія за відкриття механізмів регуляції везикулярного транспорту клітин.
2014	Джон О'ЮФ, Мей-Брітт МОЗЕР, Едвард МОЗЕР – Нобелівська премія за відкриття клітин, що складають систему орієнтування у головному мозку.
2014	Ерік БЕТЗІГ, Вільям МЕРНЕР, Стефан ГЕЛ – Нобелівська премія за розробку методу флуоресцентної мікроскопії, який дозволяє досягти роздільної здатності мікроскопа порядку кількох нанометрів.
2016	Йосінорі ОСУМІ – Нобелівська премія за з'ясування механізмів автофагії.
2016	У США внаслідок штучного запліднення народилась дитина, що має трьох батьків (мітохондральні гени від однієї матері, жіночий та чоловічий пронуклеуси – від двох інших осіб), через декілька тижнів – у 2017 році – друга така дитина народилась в Україні.
2017	Вперше офіційно затверджено спосіб лікування за допомогою генної терапії.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 1.1

Розділи курсу гістології

- Цитологія
- Ембріологія
- Загальна гістологія
- Спеціальна гістологія (мікроскопічна анатомія)

Гістологічна техніка

Гістологічні барвники

- Гематоксидин
- Еозин

Властивість гістологічних структур зафарбовуватись гістологічними барвниками

- Базофілія
- Оксифілія (еозинофілія, ацидофілія)
- Нейтрофілія
- Паліхроматофілія
- Метахромазія

Мікроскопічні методи

- Вітальні (прижиттєві, суправітальні)
- Поствітальні (посмертні)
- Мікроскопічні (тонкі) структури
- Субмікроскопічні (ультратонкі) структури
- Світлова мікроскопія (СМ)
- Фазово-контрастна мікроскопія
- Мікроскопія у темному полі
- Флуоресцентна мікроскопія
- Гістохімія
- Авторадіографія
- Конфокальна мікроскопія
- Електронна мікроскопія (ЕМ)
- Сканиюча (растрова) електронна мікроскопія (SEM)
- Роздільна здатність мікроскопа
- Артефакт

Виготовлення гістопрепаратів

- Забір матеріалу
- Фіксація
- Зневоднення
- Ущільнення
- Заливка у парафін або інший пластичний матеріал
- Виготовлення зрізів
 - Мікротом
 - Ультрамкротом
- Для світлової мікроскопії
 - Тонкі (5–10 мкм) або пітонки (0,5–1 мкм) зрізи
 - Наклеювання на предметне скельце
 - Зафарбовування
 - Зневоднення
 - Заливка у бальзам (під покривне скельце)
- Для електронної мікроскопії
 - Ультратонкі зрізи (0,05–0,1 мкм) поміщають на спеціальні сіточки
 - Контрастування солями важких металів
 - Мікроскопія і фотографування

РОЗДІЛ 2

Загальна організація клітини. Біомембрани. Плазматична мембрана. Цитоплазма

Цитологія – наука про клітину. Термін походить від грецьких слів *цитос* – клітина та *логос* – слово, наука. Цитологія вивчає будову та функції клітин та їх похідних, досліджує участь структурних компонентів клітин у загальноклітинних фізіологічних процесах, пристосування клітин до умов середовища, реакції на дію різноманітних чинників, патологічні зміни клітин тощо.

Клітини, що мають ядро, отримали назву **еукаріотичних**, або **еукаріотів** (таку ж назву мають організми, які побудовані з цих клітин), а клітини, що не мають морфологічно відокремленого ядра, називаються **прокаріотичними**, або **прокаріотами** (як і організми, що з них побудовані). Більшість рослинних і тваринних організмів є еукаріотами; до прокаріотів належать бактерії та синьо-зелені водорості.

Клітини та їхні похідні відрізняються розмірами, формою, будовою та функціями, проте всі вони мають спільні ознаки (рис. 2.1). Відповідно до положень клітинної теорії, **клітина** – це елементарна жива система, що є структурною, функціональною та генетичною одиницею організму людини. Клітини забезпечують роз-

множення, передачу спадкової інформації, ріст організму, процеси адаптації, фізіологічної та репаративної регенерації.

Клітинна теорія була сформульована у 1839 році німецькими вченими – гістологом і фізіологом Теодором Шванном та ботаніком Матіасом Шлейденом, пізніше доповнена патологом Рудольфом Вірховим. Основні положення клітинної теорії: (1) клітина – елементарна одиниця будови, функціонування та розмноження всіх живих організмів; (2) клітина – цілісна система, що складається з сукупності взаємопов'язаних структур та елементів; (3) клітини різних організмів гомологічні, тобто схожі за будовою і властивостями, мають спільне походження; (4) багатоклітинний організм – складна система, що складається з великої кількості клітин та їхніх похідних, інтегрованих у тканини й органи, що пов'язані між собою за допомогою хімічних чинників (гуморальних, нейральних); (5) клітини багатоклітинного організму тотипотентні – тобто мають набір генетичного матеріалу цілого організму і можливість диференціюватись у багато різних типів клітин, проте різні

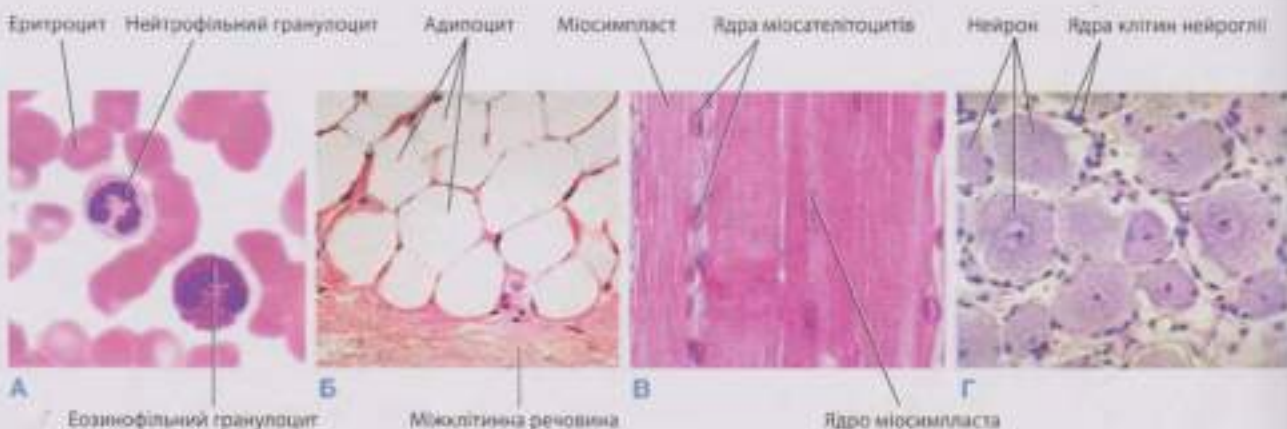


Рис. 2.1. Світлові мікрофотографії, які ілюструють різноманітність клітин та їхніх похідних в організмі людини. А – формені елементи крові, $\times 1400$; Б – адипоцити жирової тканини, $\times 320$; В – міосимпласти та м'ясоцити скелетних м'язів, $\times 400$; Г – нейрони та гліальні клітини нервової тканини, $\times 400$



Теодор Шванн

(Schwann T., 1810-1882) - німецький біолог і фізіолог, один із творців клітинної теорії; на його честь названо плазматичні клітини та плазматичні оболонки, а також наукову версію теорії - шваннові



Матіас Шлейден

(Schleiden M., 1804-1881) - німецький ботаник, науковий дослідник якого сприяв створенню Т. Шванном клітинної теорії; першим встановив існування ядерця у ядрах клітин



Рудольф Вірхов

(Virchow R., 1821-1902) - німецький патолог, один із епіталогів клітинної теорії, "батько" сучасної патологічної анатомії; відомий його вислів - "кожна клітина походить від клітини"; розглядав організм як "державу клітин"

клітини відрізняються за рівнем експресії (ступеня вираженості, включення) окремих генів, що визначає їхню диференціацію і призводить до морфологічного та функціонального різноманіття.

Неклітинні структури організму

Окрім клітин, багатоклітинний організм побудований з так званих неклітинних структур (гістологічних елементів), які завжди є вторинними, тобто похідними клітин. Серед неклітинних структур розрізняють ядерні, які містять ядра і виникають шляхом злиття клітин або внаслідок їх незавершеного поділу, та без'ядерні - продукти діяльності певних видів клітин. До ядерних неклітинних структур належать симпласти та синцитії.

Симпласт - неклітинна структура, яка є результатом злиття цитоплазми багатьох клітин і містить окремі ядра цих клітин. Симпластами є скелетні м'язові волокна (рис. 2.1В), а також зовнішній шар плодової частини плаценти. **Синцитій**, або **сукліття**, - це група клітин, що поєднані між собою цитоплазматичними містками. Синцитій як тимчасова структура виникає під час розвитку чоловічих статевих клітин, коли поділ клітинного тіла не завершується.

До без'ядерних неклітинних структур належать постклітинні елементи - еритроцити крові, рогові лусочки епідермісу, які втрачають ядра в результаті диференціації. Різновидами без'ядерних неклітинних структур є колагенові, еластичні та ретикулярні волокна, а також основна міжклітинна речовина. Міжклітинна речовина і волокна утворюються в результаті секреторної діяльності клітинних елементів.

Загальний план будови клітини

Клітина складається з трьох частин: плазматичної мембрани, цитоплазми та ядра. **Плазматична мембрана** (грец. *плазма* + *лема*) відмежовує цитоплазму від зовнішнього середовища або від сусідніх клітин. **Цитоплазма**, у свою чергу, складається з гіалоплазми та організованих структур, до яких належать **органели і включення**. **Ядро** клітини має оболонку (грец. *каріо* + *текх*), **каріоплазму**, **хроматин** та **ядерце**. Усі вищезазначені компоненти клітини, взаємодіючи між собою, виконують функції, необхідні для існування клітини як єдиного цілого (рис. 2.2). Цитоплазму і ядро (каріоплазму) деякі автори об'єднують під спільною назвою **протоплазма**.

Біологічні мембрани

Важливими структурними елементами всіх частин клітини є біологічні мембрани, які входять до складу плазматичної мембрани, органел цитоплазми, ядерної оболонки. Товщина біомембрани складає 7-8 нм, тому її не можна побачити під світловим мікроскопом. При електронній мікроскопії мембрана виглядає як тришарова лінійна структура - включає два темних периферичних шари, між якими залягає світлий проміжок. Це пов'язано з особливостями хімічного складу та структурною організацією біомембрани. До складу біомембрани (рис. 2.3) входять ліпіди, білки і вуглеводи у приблизному масовому співвідношенні 50:40:10%.

Ліпіди є ключовим компонентом мембран; серед них провідна роль належить **фосфоліпідам**. Кожна

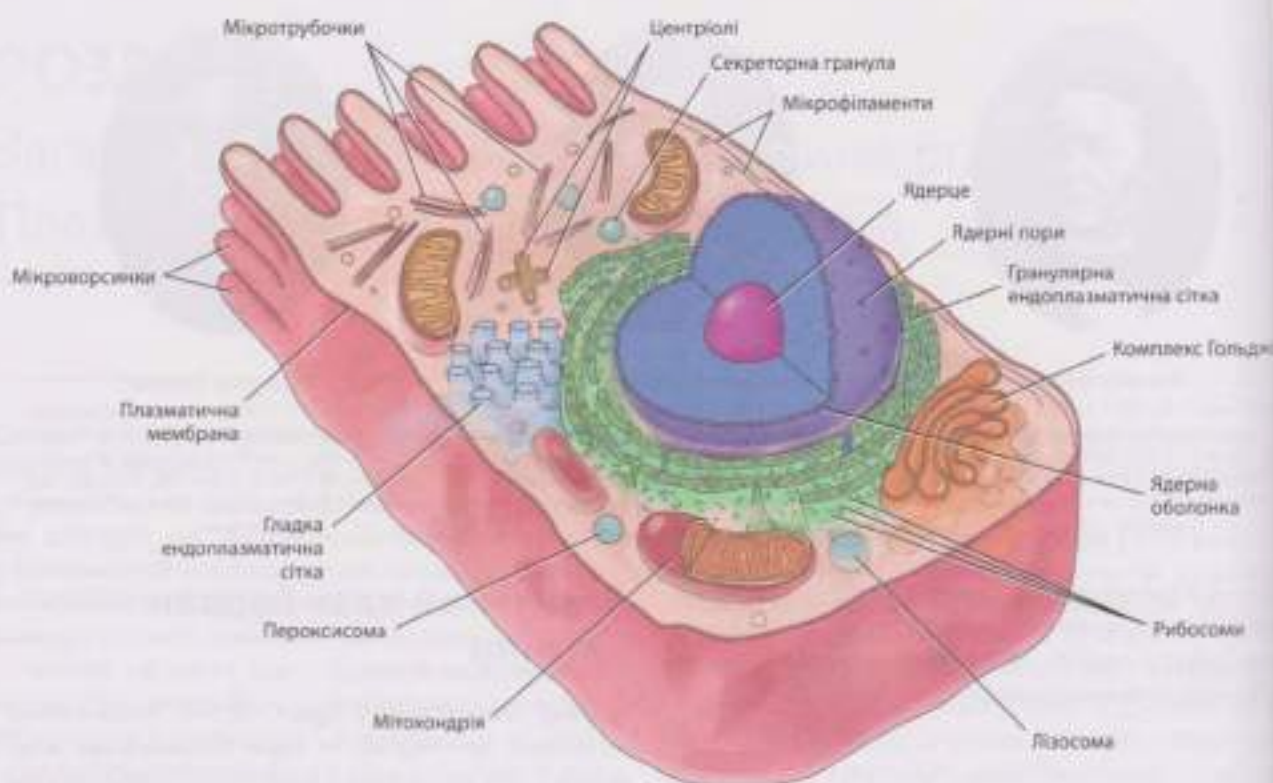


Рис. 2.2. Загальний план будови еукаріотичної клітини, структура її органел (масштаб не дотримано)

молекула фосфоліпиду має гідрофільну головку та гідрофобний хвіст. Така будова визначає самоорганізацію молекул фосфоліпідів у **подвійний (біліпідний) шар**: при цьому гідрофільні головки фосфоліпідів спрямовані у зовнішній простір (контактують з молекулами води) і відповідають електронно-щільним (темним) шарам біомембрани, а їхні гідрофобні хвости спрямовані назустріч один одному і відповідають електронно-прозорому (світлому) проміжку між шарами.

Така організація визначає бар'єрні властивості та селективну проникність мембран: полярні речовини (молекули яких мають заряд, а саме – вода, іони) не здатні проникати через гідрофобну зону біліпідного шару, тоді як неполярні молекули – холестерин, стероїди, гази – вільно проходять через мембрани. Другим за значенням ліпідним компонентом біомембрани є **холестерин** (складає до 25 % маси мембрани), присутність якого підвищує латеральну плинність білкових молекул у межах біліпідного шару. **Сфінголіпіди**, які входять до складу мембран певних видів клітин, зокрема, нейронів та нейроглії, визначають їхні специфічні властивості.

Білки складають близько 40 % маси біомембрани. За функціональним призначенням розрізняють білки-транспортні, структурні, рецепторні білки,

ферменти тощо. За локалізацією у мембрані виділяють **інтегральні**, або **трансмембранні** білки, які цілком пронизують біліпідний шар (формують рецепторні, транспортні і структурні елементи біомембран), а також **поверхневі** – фіксовані до поверхні мембрани або частково занурені у неї білки; за функцією найчастіше це ферменти.

Вуглеводний компонент біомембрани складає 5–10 % її маси. Він представлений головним чином **гліканами** – олігосахаридними ланцюгами, які включають 6–15 моносахаридних залишків у складі молекул глікопротеїнів і гліколіпідів. Сукупність олігосахаридних ланцюгів глікопротеїнів і гліколіпідів на зовнішній поверхні плазмалемі отримала назву **глікокаліксу**.

В окремих ділянках біомембран внаслідок скупчення білків, гліколіпідів та холестерину формуються так звані **ліпідні рафти** (від англ. *raft* – пліт) (рис. 2.4). Ці ділянки є активними і динамічними зонами мембран, які забезпечують виконання низки специфічних функцій, зокрема, розпізнавання речовин завдяки селективному накопиченню рецепторних молекул, фіксацію біомембрани до цитоскелета, латеральну плинність глікопротеїнів у межах біліпідного шару, зміну форми мембрани тощо.

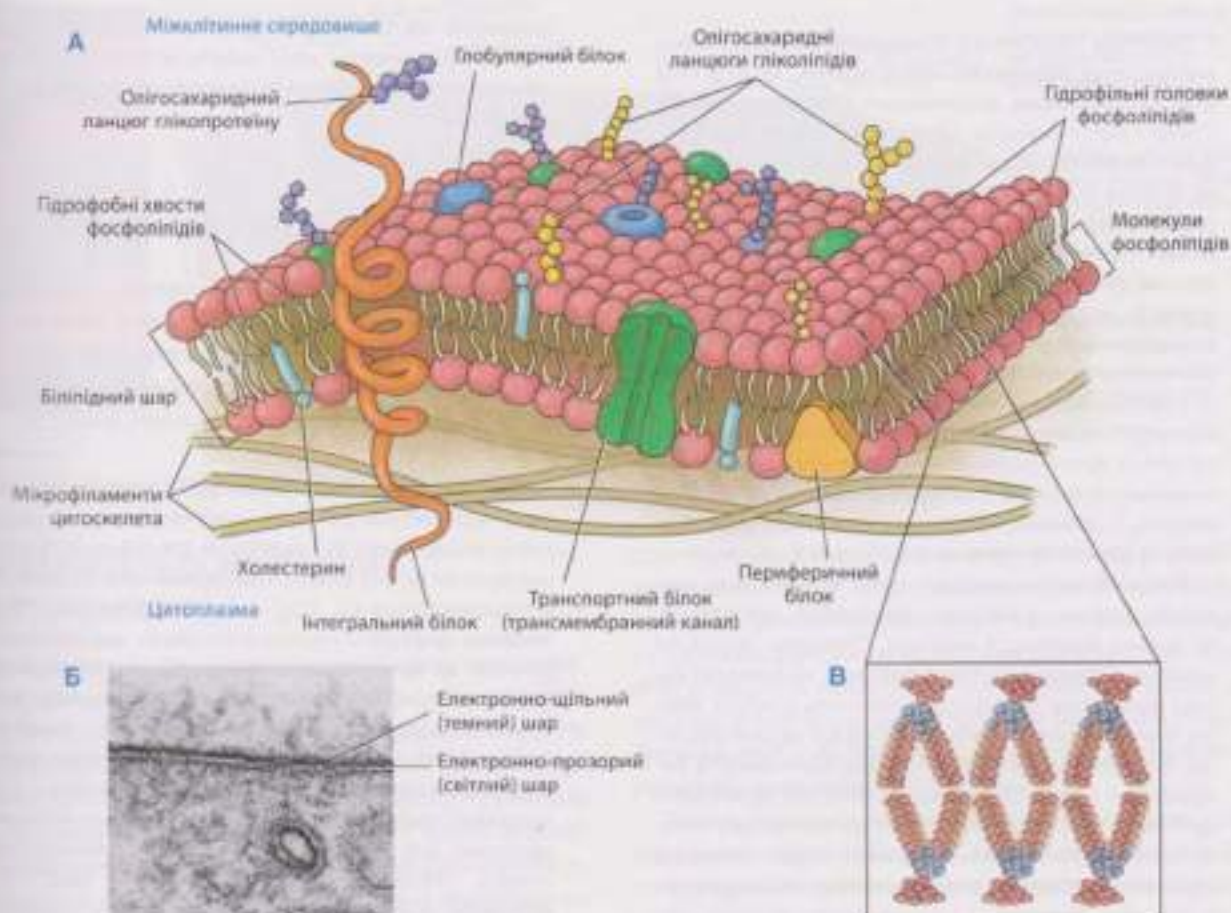


Рис. 2.3. Будова біологічної мембрани. А – схематичне відтворення структури біологічної мембрани у складі клітинної оболонки; Б – вигляд біологічної мембрани під електронним мікроскопом, $\times 24\,000$; В – стереохімічна укладка подвійного шару фосфоліпідів у складі біомембрани

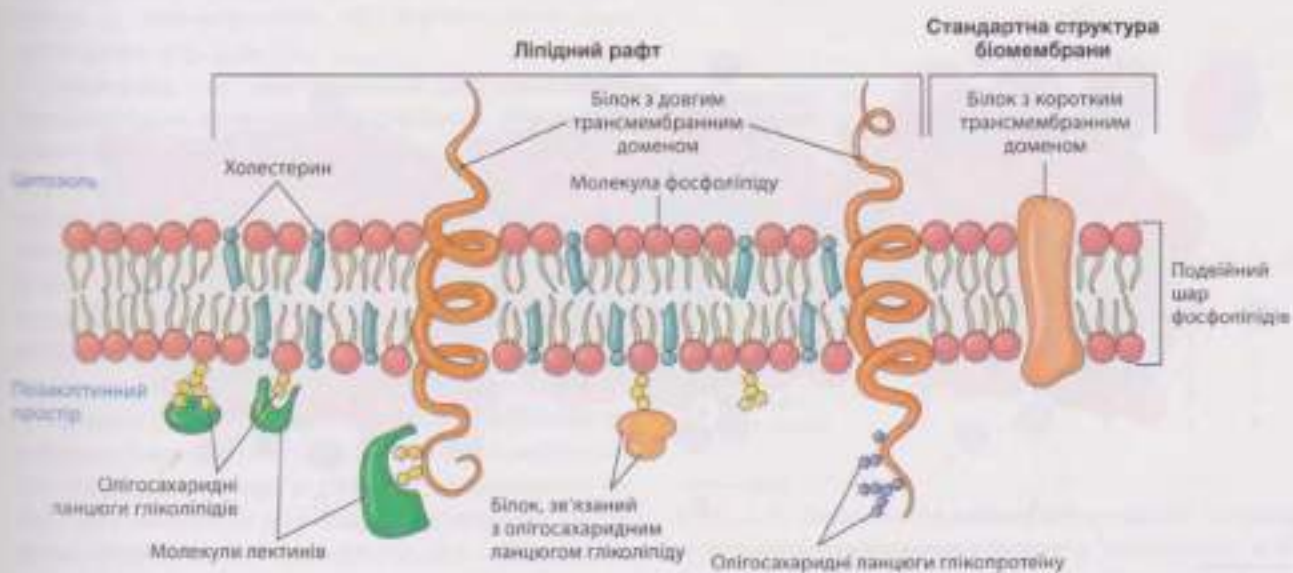


Рис. 2.4. Ліпідний рафт у складі плазматичної мембрани

Структуру і властивості біомембран найдосконаліше характеризує рідинно-мозаїчна модель, що її у 1972 році сформулювали американські дослідники Сеймур Сінгер і Гарт Нікольсон. Основними положеннями рідинно-мозаїчної моделі будови біомембрани є наступні: 1) білки й ліпиди асиметрично розташовані вздовж площини мембрани; 2) білки та частина ліпідів можуть вільно переміщатися у біліпідному шарі завдяки латеральній плинності; 3) мембрани мають вибірккову проникність, яка залежить від наявності в їхньому складі специфічних транслоказ (іонних каналів, транспортерів, молекулярних pomp тощо); 4) мембрани асоційовані з цитоплазматичними білками, мікрофіламентами та мікротрубочками; 5) синтез та збирання мембран забезпечуються функціонуванням ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі; 6) структурні білки мембрани забезпечують її стабільність, а специфічний набір транспортерів та ферментів обумовлює різноманіття функцій.

Ліпідний склад мембран може змінюватися; мінливим, зокрема, є відсоток сфінголіпідів, що впливає на фізичні властивості мембран. Плинність (текучість) мембран залежить від таких факторів, як температура (при підвищенні температури плинність зростає), кількості ненасичених (подвійних) зв'язків у жирних кислотах фосfolіпідів (ненасичені зв'язки спричиняють викривлення молекули жирної кислоти, що призводить до її менш щільного упакування і зростання текучості), та присутності окремих різновидів ліпідів (зокрема, сфінгомелін зменшує плинність мембрани, кардіоліпін її збільшує). Холестерин виконує двояку функцію: при високих температурах він стабілізує мембрану і підвищує температуру її переходу в рідкий стан; при нижчих температурах він вбудовується між молекулами фосfolіпідів і не дає їм щільно упакуватися, підвищуючи текучість. Глікани (олігосахаридні ланцюги) біомембран

впливають на механізми, що забезпечують фіксацію і транспорт речовин; вони несуть високий інформаційний потенціал і відіграють важливу роль у процесі розпізнавання.

Трансмембранний транспорт

Крізь мембрани, що входять до складу плазмалемми ядерної оболонки та цитоплазматичних органел, постійно здійснюється транспорт речовин. Цей транспорт може відбуватися як шляхом простої чи полегшеної дифузії, так і шляхом активного транспорту (рис. 2.5).

Проста дифузія – вид транспорту, в основі якого лежить перенесення речовин через мембрану за градієнтом концентрації без залучення специфічних транспортерів та витрат енергії. Прикладом простої дифузії є транспорт газів (O_2 , CO_2) через біліпідний шар. **Полегшена дифузія** – перенесення через біомембрану речовин за градієнтом концентрації – через канали, утворені білками-транспортерами. На регуляцію активності транспортерів (відкриття і закриття каналів) витрачається енергія. Зокрема, транспорт води здійснюється за посередництва специфічних каналів – аквапоринів; транспорт іонів Na^+ забезпечується іонними каналами; для перенесення глюкози та амінокислот існують специфічні білки-транспортери (GLUT1-4). **Активний транспорт** реалізується проти градієнта концентрації за посередництва спеціалізованих білків-транспортерів (іонних насосів чи транспортерів спеціалізованих сполук). При цьому енергія у формі молекул АТФ чи електрохімічного градієнта витрачається на транспорт кожної окремої молекули.

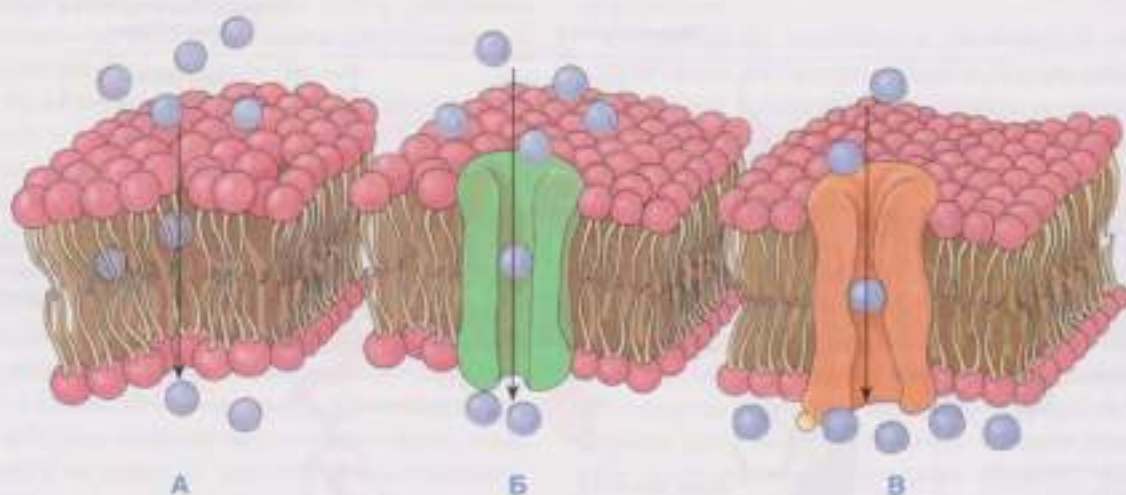
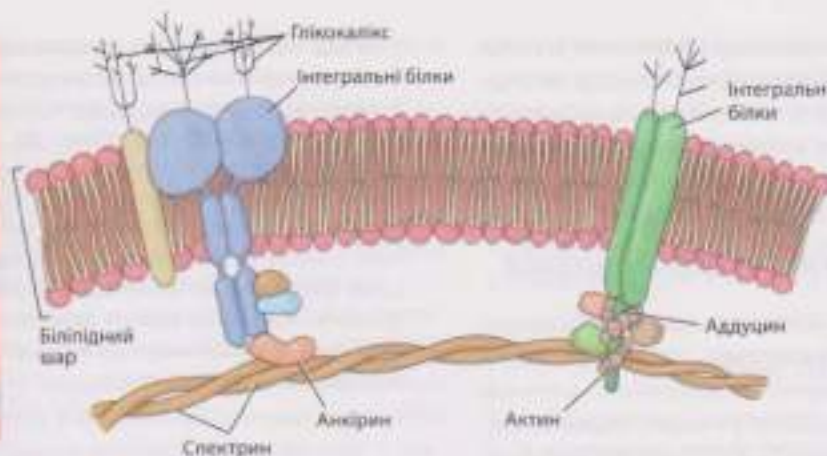


Рис. 2.5. Види трансмембранного транспорту. А – проста дифузія через біліпідний шар; Б – полегшена дифузія; В – активний транспорт за допомогою білків-транспортерів



Глікокалікс: рецептори, антигенні детермінанти, які визначають групу крові, резус-фактор

Мембрана: дифузія газів, транспорт глюкози, іонів, підтримання метаболізму і об'єму еритроцита

Підмембранний шар: білки і мікрофіламенти – підтримання дископодібної форми еритроцита

Рис. 2.6. Будова та функції плазматичної мембрани на прикладі еритроцита

Плазматична мембрана (плазмалема)

Усі клітини вкриті плазматичною мембраною (плазмалемою), цілісність якої є невід'ємною ознакою їхньої життєздатності. Плазматична мембрана відіграє важливу роль у підтриманні фенотипу та життєдіяльності клітин і виконує наступні функції: (1) захисну; (2) транспорту речовин та підтримання гомеостазу (постійності внутрішньоклітинного середовища); (3) підтримання форми клітини та міграції; (4) забезпечення зв'язку клітин із міжклітинним середовищем; (5) рецепторну, що забезпечує контроль морфогенетичних процесів і функціональної активності клітин з боку локальних та системних регуляторів. Дві останні функції виконують комунікативну роль.

Плазматична мембрана складається з трьох шарів: надмембранного шару (глікокаліксу); власне біомембрани; та підмембранного, або кортикального шару цитоплазми (рис. 2.3А, 2.6).

Глікокалікс – це надмембранний шар плазмалеми, представлений сукупністю вуглеводних (гліканових) компонентів глікопротеїнів та гліколіпідів. Глікани поверхні клітини слугують своєрідною "візитною картою" клітини; вони здатні поєднуватись у величезній кількості комбінацій (набагато більшої, аніж нуклеотиди у складі ДНК чи амінокислоти у складі білків) і тому "кодують" велику кількість інформації, яка визначає унікальність їх молекул і клітини в цілому. За їхньої участі здійснюється розпізнавання клітин та їх взаємодія з мікрооточенням.

Кожному різновиду клітин притаманна особлива послідовність вуглеводних залишків у складі поверхневих олігосахаридних ланцюгів гліканів, свій унікальний набір і цитотопографія вуглеводних детермінант. За рахунок глікокаліксу клітина експонує антигенні детермінанти – молекули головного комплексу гістосумісності (МНС I класу), окремі детермінанти груп крові тощо. Так,

групи крові А, В та 0 різняться лише одним вуглеводним залишком у складі олігосахаридних ланцюгів поверхні еритроцитів: наявність залишку N-ацетил-галактозаміну на коровій структурі олігосахариду визначає групу крові А, а залишок галактози – групу крові В. Поєднання обох типів олігосахаридних ланцюгів притаманне групі крові АВ (рис. 2.7). Глікокалікс забезпечує також захист, рецепцію, примембранне травлення.

Власне біомембрана включає подвійний шар ліпідів, трансмембранні білки. Вона забезпечує формування бар'єра між цитоплазмою і позаклітинним середовищем, селективний транспорт речовин.

Підмембранний шар плазмалеми (кортикальний шар цитоплазми) – містить мікротрубочки і мікрофіламенти, фіксовані до білків біомембрани. Скорочення цих фіксованих до мембрани елементів цитоскелета забезпечує переміщення інтегральних білків плазмалеми

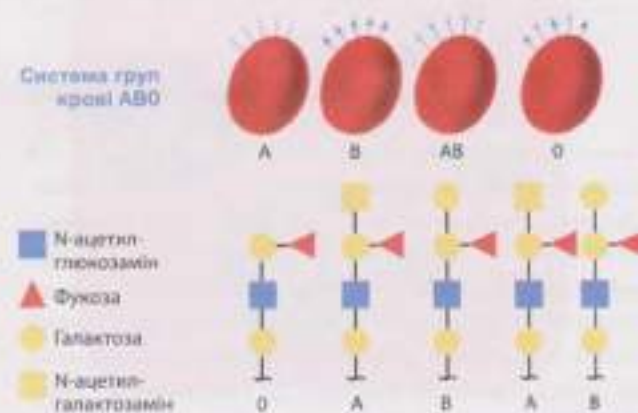


Рис. 2.7. Заміна лише одного вуглеводного залишку в структурі поверхнього антигену глікокаліксу еритроцитів визначає приналежність до групи крові в системі АВО

ми. Окрім того, кортикальний шар цитоплазми впливає на рельєф клітинної поверхні під час процесів екзоцитозу та секреції, регулює рухливість клітин, забезпечує цитокінез під час поділу клітин, утворення клітинних везикул тощо.

Транспортні функції плазмалеми

Окрім описаних вище механізмів трансмембранного транспорту речовин, плазмалема забезпечує **ендоцитоз** – процес поглинання (інтерналізації) клітиною із навколишнього середовища речовин і окремих частинок шляхом обволікання їх ділянками плазматичної мембрани. У реалізації ендоцитозу беруть участь усі три шари плазмалеми: рецептори надмембранного шару, котрі здатні розпізнавати природу транспортваних речовин; збудовані у мембрану структурні білки й ферменти; мікрофіламенти підмембранного шару, які змінюють конфігурацію плазмалеми.

У процесі ендоцитозу зазвичай формуються пухирці – **ендосоми**, облямовані білком **клатрином**. Молекули останнього мають форму трискелонів ("триножників"); вони мають здатність до самозбирання та

у вигляді плаща (манті) за посередництва адаптерних білків облямовують поверхню ендосоми (рис. 2.8, 2.22). У подальшому ендосоми транспортуються до певних компартментів (відсіків) клітини, що визначає долю речовин і рецепторів, які входять до їхнього складу. Зокрема, поглинуті субстрати можуть транспортуватися до лізосом, де відбувається їх фрагментація, а рецептори повертаються на поверхню плазмалеми (здійснюється рециркуляція рецепторів). Окрім клатрину, до процесів ендоцитозу можуть бути залучені плащовий білок **кавеолін** (облямовує кавеоли), а також адаптерні білки **адаптин**, **дикамін** та інші.

Різновидами ендоцитозу є **потоцитоз**, **піноцитоз**, **фагоцитоз** і **транцитоз**. **Потоцитоз** – опосередкований рецепторами форма ендоцитозу, при якій до цитоплазми через плазмалеми транспортуються малі молекули (зокрема, вітаміни); реалізується шляхом утворення кавеол – везикул, покритих кавеоліном. **Піноцитоз** – це поглинання клітиною речовин у розчиненому, дрібнодисперсному стані в крапельці рідини, оточеній відокремлюючою частиною плазматичної мембрани. **Фагоцитоз** – активне захоплення і поглинання мікроскопичних сторонніх об'єктів (бактерій, фрагмен-

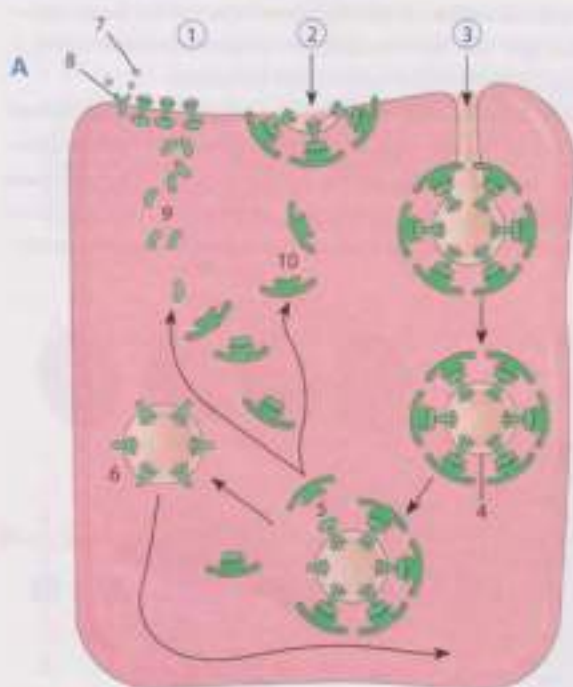


Рис. 2.8. Механізми і морфологічні прояви ендоцитозу. А – схематичне відтворення послідовних фаз ендоцитозу; Б – схема рециркуляції клатрину; В – електронна мікрофотографія процесу формування ендосоми, $\times 840\times$. 1 – зв'язування лігандів з рецепторами; 2 – зв'язування адаптерних білків і клатрину з рецепторами; 3 – формування ендосоми; 4 – облямована клатрином ендосома; 5 – від'єднання клатрину і адаптерних білків від ендосоми; 6 – оголена ендосома; 7 – ліганд; 8 – рецептор; 9 – адаптерний білок; 10 – клатрин; 11 – рециркуляція клатрину

клітин), а також твердих частинок одноклітинними організмами або деякими клітинами багатоклітинних тварин. **Трансцитоз** – проходження через клітину окремих речовин у незміненому стані: зокрема, IgA, трансферин, інсулін можуть поглинатися однією поверхнею клітини, у складі везикул транспортуватися через цитоплазму і виводитися через іншу поверхню клітини. Трансцитоз характерний для ендотелію капілярів.

Екзоцитоз – виведення клітиною продуктів життєдіяльності за межі цитоплазми. Різновидами екзоцитозу є секреція та екскреція. **Секреція** – це виділення клітиною продуктів її синтетичної діяльності, які необхідні для нормального функціонування органів та систем організму. Розрізняють секрецію конститутивну та регульовану: конститутивна секреція здійснюється клітинами постійно, без нагромадження синтезованих речовин; регульована секреція передбачає накопичення клітинами продуктів синтетичної діяльності та їх виділення у відповідь на дію належного сигнального чинника (гормону або нейротрансмітера). Регульована секреція відбувається з утворенням везикул (пухирців), укритих клатрином; у везикулах, задіяних у конститутивній секреції, функції клатрину виконує білок коамер. **Екскреція** – виділення клітинами токсичних або шкідливих продуктів метаболізму, які підлягають виведенню за межі організму.

Процеси ендо- і екзоцитозу до певної міри збалансовані і носять взаємопротилежний характер. Так, при ендоцитозі плазмалема спершу формує інвагінації (заглибини), відтак її фрагменти відокремлюються від клітинної оболонки з утворенням цитоплазматичних везикул, у складі яких поглинуті речовини транспортується до місця призначення у клітині. При екзоцитозі синтезовані клітиною речовини спочатку накопичуються у везикулах комплексу Гольджі (див. нижче), переносяться до плазмалеми, після чого везикулярні мембрани зливаються з останньою, а секреторні продукти виділяються у міжклітинне середовище (рис. 2.21). Усі вищезначені процеси реалізуються за посередництва специфічних білків.

Рецепторна функція плазмалеми

За допомогою рецепторів клітина здійснює моніторинг змін зовнішнього та внутрішнього середовища, адаптується до них. На поверхні клітини є рецептори до нейромедіаторів, гормонів, локальних чинників регуляції та міжклітинних сигнальних шляхів, субстратів, компонентів міжклітинного матриксу та інших клітин, антигенів та імуноглобулінів. Завдяки наявності рецепто-

рів клітини перебувають під контролем регуляторних систем організму. Активація різноманітних рецепторів веде до змін метаболізму й функціональної активності клітин, регулює поділ (проліферацію) та дозрівання (диференціацію) клітин, їхню життєздатність або ініціює загибель. Рецепторна функція плазматичної мембрани є складним і багатогранним процесом, який детальніше описано нижче у розділі 3 "Ядро клітини...".

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення рецепторної функції клітин лежить в основі низки тяжких захворювань людини. Зокрема, цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний цукровий діабет) – метаболічне захворювання, що характеризується резистентністю до інсуліну, тривалим підвищенням рівня глюкози в крові (гіперглікемією) та іншими метаболічними розладами. Розвиток захворювання пов'язаний з порушенням будови та/або чутливості рецепторів до інсуліну на клітинах-мішенях. Річ у тім, що клітина здатна поглинати глюкозу із крові лише у відповідь на стимулювання специфічних інсулінових рецепторів.

За фізіологічних умов зв'язування інсуліну з рецептором стимулює експресію та вбудовування у плазмалемі клітини-мішені переносника для глюкози – білка GLUT2. Дефіцит останнього у плазматичній мембрані зумовлює порушення зв'язування інсуліну з рецептором, внаслідок чого клітини не здатні використовувати глюкозу навіть при її високій концентрації в плазмі крові. При цьому рівень інсуліну в крові може бути нормальним або навіть підвищеним, однак вплив цього гормону на клітини-мішені заблокований через неспроможність його зв'язування з рецепторами: в крові виникає надлишок глюкози, у клітинах – її нестача, адже транспорт глюкози через плазматичну мембрану унеможливується.

Міжклітинні контакти

Клітини можуть взаємодіяти одна з одною та з елементами міжклітинного матриксу із залученням сполучних комплексів, які утворені кількома видами контактів (рис. 2.9). Міжклітинні контакти можуть бути постійними або тимчасовими і виконувати різні функції. Грунтуючись на характеристиках міжклітинних контактів, останні можна умовно поділити на три групи: (1) адгезивні (зв'язувальні); (2) ізолюючі; (3) комунікаційні. До першої групи належать простий адгезивний контакт, десмосома та напівдесмосома; до другої групи – щільні замикальні контакти; до третьої – щільний та синаптичний контакти.

Адгезивні контакти (рис. 2.9А, Б) утворюються при взаємодії "клітина – клітина" або "клітина – елементи

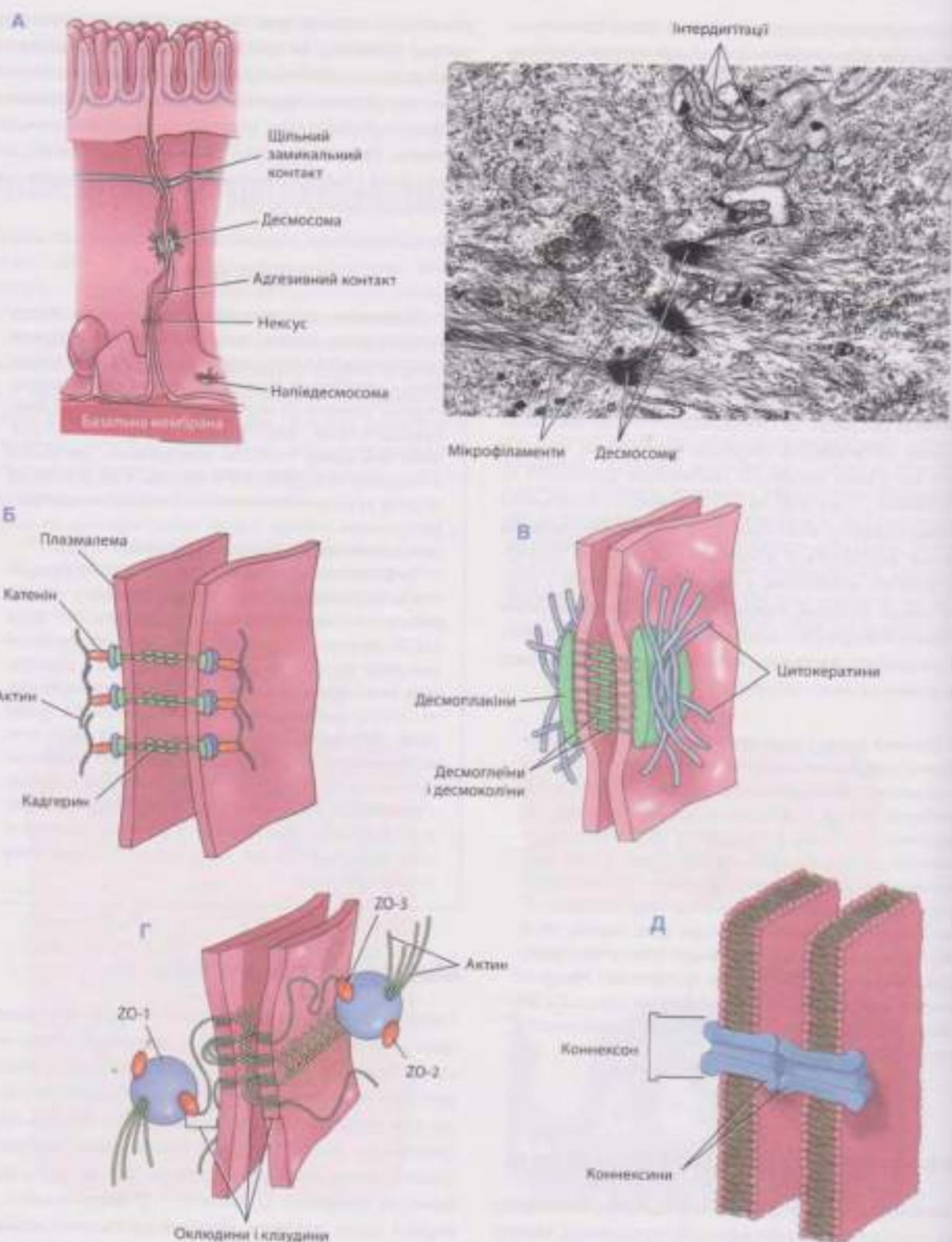


Рис. 2.9. Міжклітинні контакти: А – схематичне відтворення та електронна мікрофотографія різних типів міжклітинних контактів; Б – адгезивний контакт; В – десмосома; Г – щільний замикальний контакт; Д – щільний контакт (нексус)

міжклітинного матриксу. Ці контакти можуть бути тимчасовими (наприклад, під час міграції лейкоцитів крізь судинну стінку) або постійними (в епітеліях). У зоні адгезивного контакту клітини взаємодіють одна з іншою за допомогою елементів глікокаліксу – із залученням рецепторів адгезії. До рецепторів клітинної адгезії належать: **кадгерини** – в епітеліях, **інтегрини** – у сполучній тканині, **селектини** та **ICAM** (молекули міжклітинної адгезії) – у клітинах крові та судинному ендотелії. При цьому між плазмалемами клітин, що взаємодіють, зберігається щільний проміжок завширшки 10–20 нм. З боку цитоплазми зони адгезивних контактів фіксовані до мікрофіламентів цитоскелета.

Десмосоми (рис. 2.9А, В) забезпечують міцний механічний зв'язок між клітинами. Найчастіше такі контакти зустрічаються в епітеліях та м'язовій тканині (між кардіоміоцитами серця). Діаметр десмосом становить 0,15 мкм. З боку цитоплазми в зоні десмосоми визначається електронно-щільні ділянки – **пластинки прикріплення**, які пов'язані з проміжними філаментами цитоскелета. У зоні десмосоми між плазмалемами контактуючих клітин залишається щілина шириною 25–30 нм, заповнена електронно-щільним матеріалом, у якому містяться трансмембранні адгезивні білки – **десмоглеїни** та **десмоколіни**, котрі взаємодіють з білками пластинок прикріплення – **десмоплакіном**, **плакноглобіном**, **десмокальміном**.

У ділянках прикріплення епітеліальних клітин до базальної мембрани формуються структури, які отримали назву **напівдесмосом** (**гемідесмосом**): якщо десмосома складається з двох, то напівдесмосома – лише з однієї пластинки прикріплення. Щілина між основою епітеліоцита і базальною мембраною заповнена білками **інтегрини**.

Щільні замикальні контакти (рис. 2.9А, Г) характерні для апікальної поверхні епітеліальних клітин, ендотелію судин. У ділянці такого контакту спостерігається макромікроскопічне зближення плазматичних мембран сусідніх клітин. Кінцеві ділянки інтегральних білків (**оклюдинів**, **клаудинів**) плазмалем сусідніх клітин утворюють міжмолекулярні зв'язки, закриваючи щілину між клітинами. З боку цитоплазми ділянки таких контактів пов'язані з актиновими мікрофіламентами цитоскелета за допомогою білків **ZO-1**, **ZO-2** та **ZO-3** (лат. *Zonula Occludens*). Внаслідок утворення замикальних пластинок досягається повне відмежування міжклітинного простору від зовнішнього середовища, що блокує транспорт через міжклітинну щілину і забезпечує хімічну ізоляцію.

Щільні контакти, або **нексуси** (рис. 2.9А, Д), забезпечують обмін молекулами між сусідніми клітинами. У зонах цих контактів, які мають розміри від 0,5 до 5 мкм, гексагонально розміщені так звані **кон-**

нексони – структури з діаметром 7–8 нм і каналом шириною близько 1,5 нм у центрі. Кожний коннексон складається з шести субодиниць білків **коннексинів**. Коннексони вмонтовані у плазмалему таким чином, що пронизують її наскрізь. Канали двох коннексонів змикаються "кінець в кінець", унаслідок чого встановлюється безпосередній хімічний зв'язок між цитоплазмами сусідніх клітин: сполучені щільними контактами клітини можуть вільно обмінюватися малими молекулами (маса яких не перевищує 1000–1500 дальтон) та іонами, що забезпечують передачу збудження, в основі якого лежить процес зміни іонної проникності. При цьому досягається своєрідна метаболічна кооперація клітин (формується так званий функціональний синцитій). У ділянках щільних контактів плазмалема суміжних клітин зближені на відстань до 2–4 нм. Нексусами зв'язані, зокрема, м'язові клітини міокарда, гладкі міоцити м'язової оболонки матки, ооцити і фолікулярні клітини яєчника тощо.

Синапси – спеціалізовані контакти між нервовими клітинами або між нервовими клітинами і м'язом, у зоні яких відбувається передача нервових імпульсів. Детальніше синапси описано у розділі "Нервова тканина". Інші види міжклітинних контактів також розглянуто у розділі "Епітеліальні тканини".

Цитоплазма

У цитоплазмі відбувається більша частина метаболічних процесів: розщеплення та утилізація органічних речовин, утворення енергії, синтез специфічних для клітини білків, вуглеводів та ліпідів, їх депонування, секреція. Ці процеси забезпечують специфічні функції клітин, а разом з тим і життєдіяльність багатоклітинного організму. Структурними компонентами цитоплазми є цитозоль (цитоматрикс), органели і включення (рис. 2.2, 2.10).

Цитозоль – частина цитоплазми, яка при електронній мікроскопії має вигляд тонкозернистої субстанції з низькою електронною щільністю і заповнює проміжки між органелами і включеннями. Цитозоль має здатність переходити з рідкого (золеподібного) стану до гелеподібного і навпаки. Ця складна колоїдна система має дві фази: полімерну, яка багата на білки, та рідку. Полімерна фаза включає різноманітні високомолекулярні органічні сполуки: нуклеїнові кислоти, білки, полісахариди тощо. Глобулярні білки та ферменти цитозолю складають 20–25 % від загальної кількості білків еукаріотичної клітини. До найважливіших ферментів цитоплазми належать ферменти гліколізу, метаболізму азотистих основ, амінокислот, ліпідів та ін.

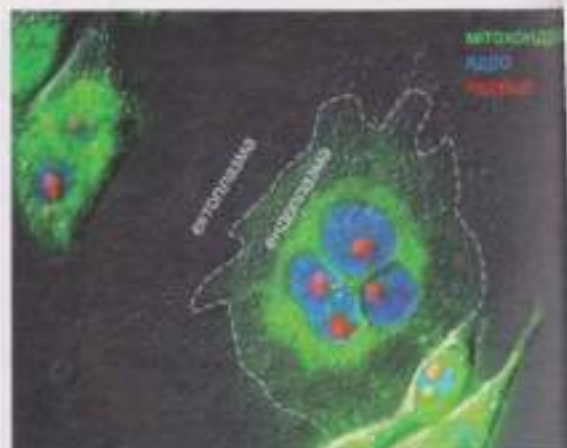
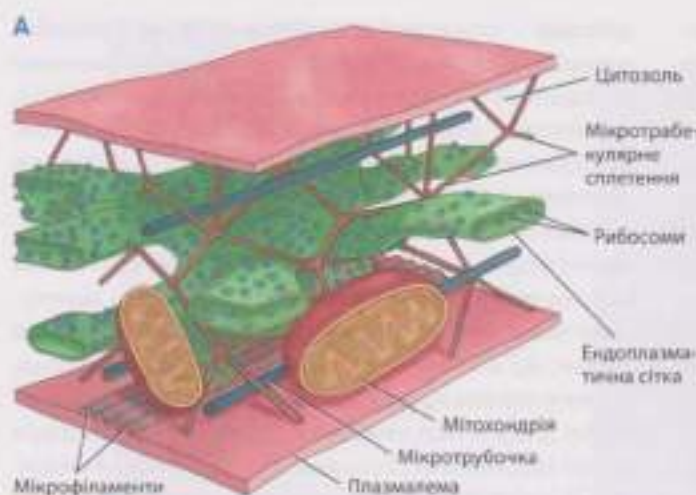


Рис. 2.10. Загальна організація цитоплазми. А – схема структуризації органел у цитозолі; Б – флуоресцентна мікроскопія пухлинних клітин: чітко розрізняється ендоплазма з мітохондріями, ядрами і ядерцями та ектоплазма, яка простягається далеко за межі ендоплазми, проте позбавлена великих органел

Середовище цитозолі поєднує всі цитоплазматичні структури та забезпечує їхню взаємодію. Від хімічного складу і структури цитозолі значною мірою залежать осмотичні та буферні властивості клітини. Крім того, до складу цитозолі входять білки теплового шоку, що забезпечують захист та адаптацію клітин до дії стресорних чинників.

У світловій мікроскопії для означення оптично однорідної частини цитоплазми, що не містить видимих частинок, використовується термін **гіалоплазма**. Таким чином, цитозоль і гіалоплазма по суті є синонімами. Морфологічно цитоплазма деяких клітин поділяється на **ендоплазму** – внутрішній шар, що містить більшість органел, та **ектоплазму** – зовнішній шар (рис. 2.10), який здатний утворювати доволі довгі вирости, важливі при русі клітини, фагоцитозі, контактному пригніченні росту.

Органели

Органели – постійні структури цитоплазми, які мають певну будову і виконують спеціалізовану функцію. За наявності у складі органел біологічної мембрани їх поділяють на мембранні та немембранні. До немембранних органел належать: рибосоми; протеасоми; мікрофіламенти; мікротрубочки; клітинний центр (центросома). Мембранними органелами є ендоплазматична сітка; комплекс Гольджі; лізосоми; пероксисоми; мітохондрії. Усі вищезначені органели називають органелами загального призначення, оскільки вони присутні у всіх типах клітин організму людини і тварин. Разом їх налічується 10 – 5 немембранних та 5 мембранних.

Органели загального призначення можуть утворювати характерні конгломерати у цитоплазмі окремих різновидів клітин чи неклітинних структур. Такі конгломерати з переважанням розвитку і особливою організацією органел того чи іншого виду отримали назву спеціальних органел. Ними, зокрема, є тонофібрили клітин епітелію, міофібрили м'язових волокон і клітин, нейрофібрили та базofilна речовина нервових клітин тощо.

Немембранні органели

Рибосома – немембранна органела загального призначення, яка складається з двох субодиниць – малої та великої (рис. 2.2, 2.11). На електронних мікрофотографіях рибосоми мають вигляд електронно-щільних гранул діаметром 15–35 нм. Незважаючи на малі розміри, рибосома – достатньо складно організована макромолекулярна структура. Клітини еукаріотів містять рибосоми, швидкість осідання яких при ультрацентрифугуванні становить 80S (де S – одиниця седиментації, або одиниця Сведберга); їхня мала (40S) субодиниця містить 18S РНК і 33 білки; велика (60S) субодиниця складається із 28S РНК, 5.8S РНК, 5S РНК та 46 білків. У неактивному стані субодиниці рибосом роз'єднані.

Прокаріоти містять 70S-рибосоми, кожна з яких складається з малої (30S) і великої (50S) субодиниці. Відмінності у будові бактеріальних (прокаріотичних) і еукаріотичних рибосом широко використовуються у фармацевтичній промисловості, зокрема для створення антибіотиків, які можуть знищити бактеріальну інфекцію без шкоди для власних клітин інфікованої людини.

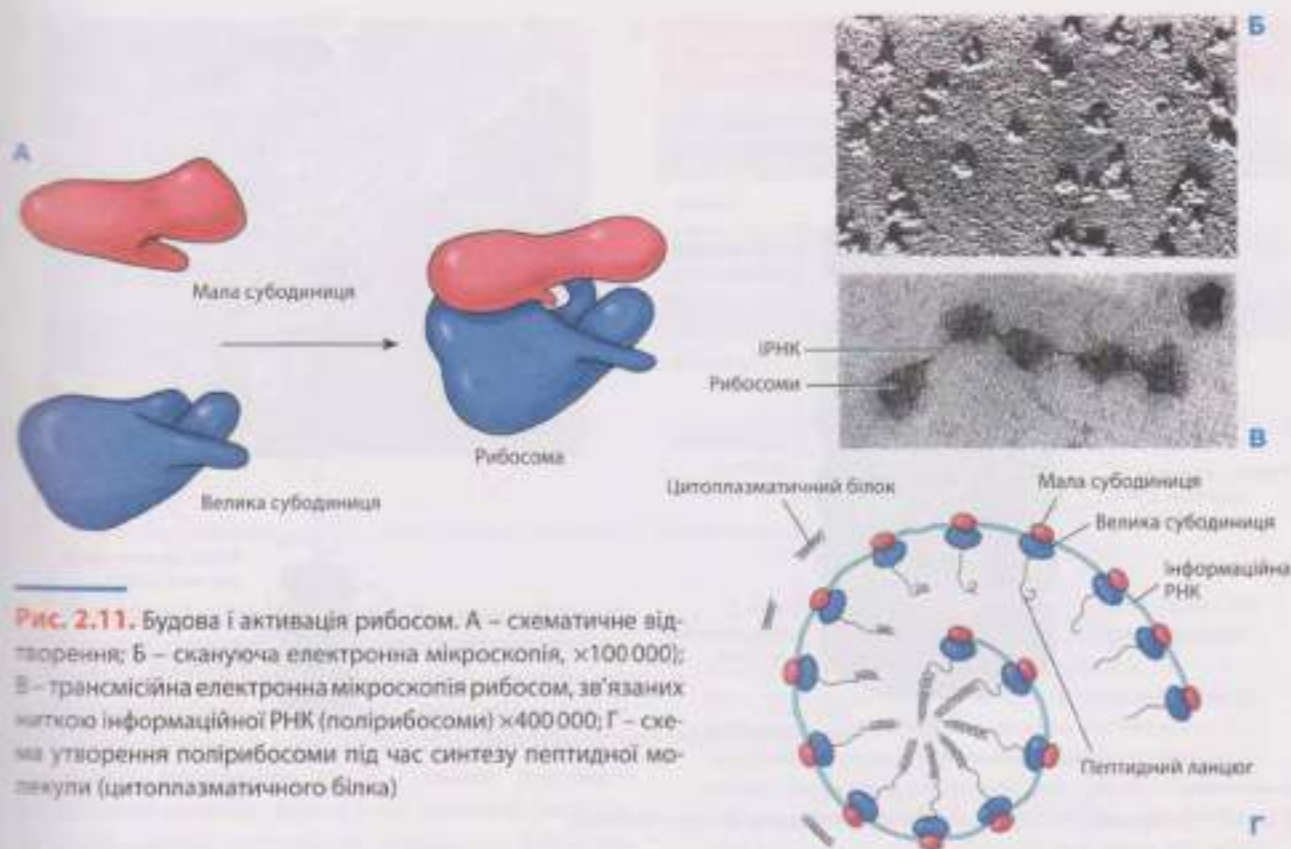


Рис. 2.11. Будова і активація рибосом. А – схематичне відтворення; Б – скануюча електронна мікроскопія, $\times 100\,000$; В – трансмісійна електронна мікроскопія рибосом, зв'язаних ниткою інформаційної РНК (полірибосоми) $\times 400\,000$; Г – схема утворення полірибосоми під час синтезу пептидної молекули (цитоплазматичного білка)

Через відмінності в структурі рибосом, пошук антибіотиків здійснюється таким чином, щоб вони зв'язувались із бактерійними 70S-рибосомами і зупиняли їх функціонування (припинення біосинтезу бактерійного білка пригнічує проліферацію бактерій і може викликати їх загибель); водночас 80S-рибосоми клітин еукаріотів не повинні зв'язувати молекули антибіотиків. І хоча у мітохондріях еукаріотів містяться рибосоми, схожі на бактерійні, вони оточені подвійною мембраною, що обмежує надходження антибіотиків всередину мітохондрій, і тому стійкіші до інактивації.

На рибосомах відбувається процес **трансляції** – зчитування коду матричної РНК (мРНК) та утворення поліпептидних ланцюгів. Процес трансляції починається з формування активної рибосоми (дві субодиниці поєднуються разом). Цей процес відомий як **ініціація** трансляції. На малій субодиниці рибосоми є ділянки зв'язування з мРНК і транспортною РНК (тРНК). Велика субодиниця за допомогою пептидилтрансферази каталізує формування пептидних зв'язків та приєднання амінокислот до зростаючого поліпептидного ланцюга.

Комплекс з кількох рибосом, зв'язаних з однією молекулою інформаційної (матричної) РНК, формує **полірибосому** (рис. 2.11). Останні вільно переміщуються в цитоплазмі, проте не можуть потрапляти до ядра чи інших органел; вони синтезують ферменти цитозолю,

структурні білки, які забезпечують ріст і регенерацію клітин, білки мікротрубочок та елементів цитоскелета, регуляторні молекули та білки ядра. Рибосоми, зв'язані з гранулярною ендоплазматичною сіткою, синтезують білки, які підлягатимуть виведенню за межі клітини, або ж є компонентами ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі, лізосом чи плазматичної мембрани.

Протеасома – немембранна органела загального призначення. Ця велика мультисубодинична протеаза була вперше описана у 70-ті роки ХХ ст. Кожна клітина людського тіла містить близько 30 тисяч протеасом. Протеасоми забезпечують убіквітинзалежну деградацію білків цитоплазми і нуклеоплазми. Зокрема, у протеасомах руйнуються метаболічні ферменти, регуляторні білки (що функціонують протягом короткого часу), ферменти і регулятори реплікації ДНК (які потрібні лише в S-періоді інтерфази клітинного циклу), гемоглобін, структурні білки тощо. Крім того, протеасома виконує функцію розщеплення білкових молекул з первинно дефектною або пошкодженою структурою. Протеасомна деградація білків забезпечує нормальний перебіг багатьох процесів: регуляцію внутрішньоклітинного метаболізму, імунний нагляд, звільнення від аномальних білкових молекул, поділ клітин і міжклітинну комунікацію, розвиток і ріст організму, циркадні ритми.

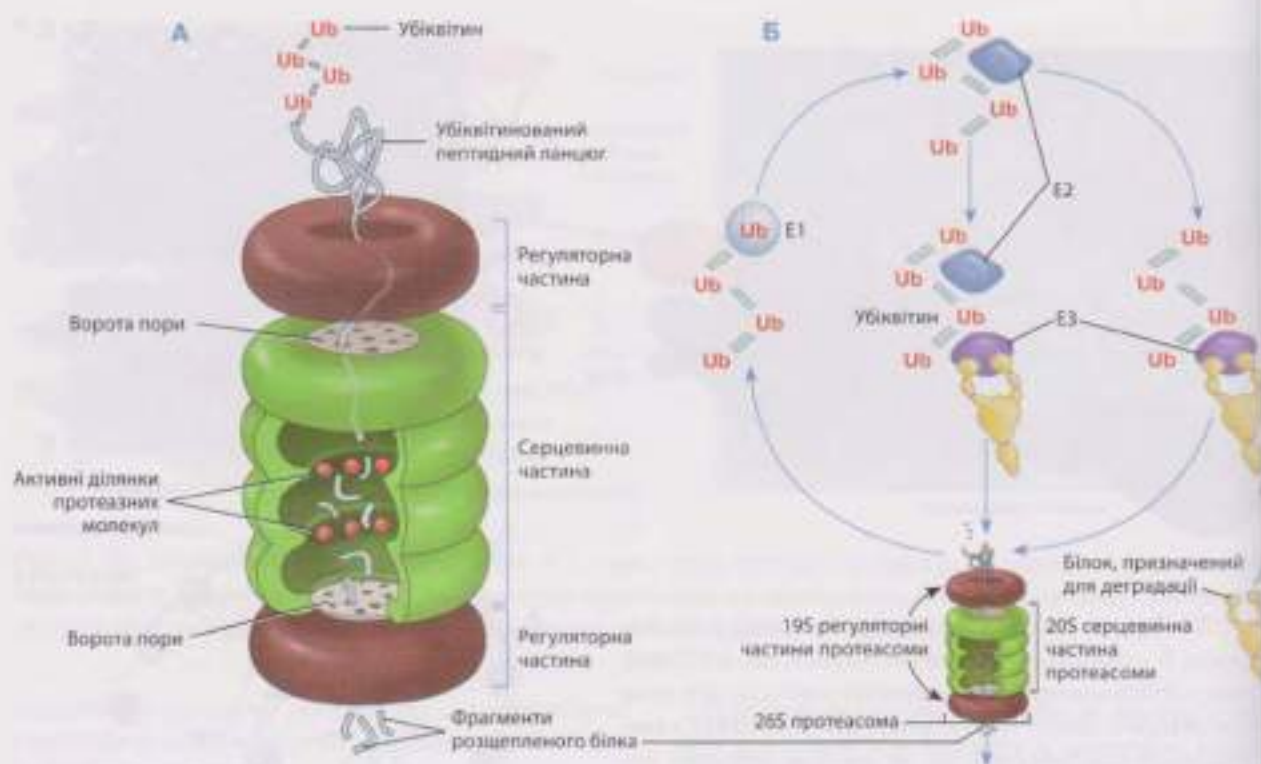


Рис. 2.12. Будова (А) і принцип функціонування (Б) протеасоми

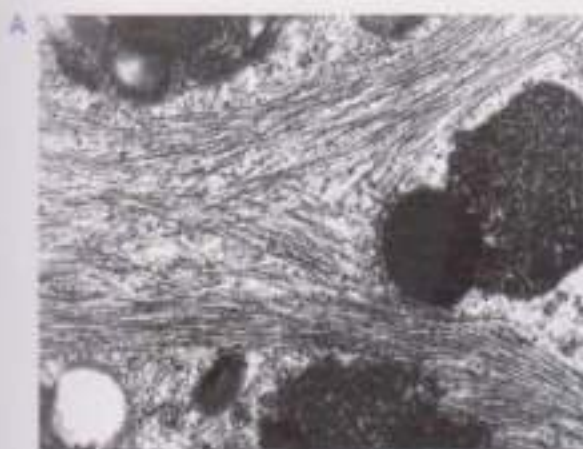
За структурою протеасома є бочкоподібним комплексом, що складається з чотирьох кілець, які пронизує центральна пора (рис. 2.12). Два внутрішніх кільця складаються з семи бета-субодиниць, що містять шість активних ділянок із протеазною (білокрозщеплювальною) активністю. Ці ділянки розташовані на внутрішній стороні кілець; таким чином, для деградації молекула білка повинна потрапити до центральної пори. Два зовнішніх кільця складаються з семи альфа-субодиниць кожне; їхньою функцією є стабілізація "воріт", через які білки потрапляють до центральної пори. Ці альфа-субодиниці контролюються за допомогою регуляторних частин протеасоми, які "розпізнають" прикріплені до субстратних білків поліубіквітинові мітки та доставляють ці білки у пору для початку процесу їх деградації.

У механізмі розпізнавання білків, які підлягатимуть розщепленню у протеасомі, ключову роль відіграє процес, який отримав назву **убіквітинація**, тобто приєднання до призначених на деградацію білкових молекул білка-убіквітину. Убіквітинація складається з трьох етапів і включає три ензими: *E1*, *E2* та *E3*. На першому етапі *E1* активує убіквітин, на другому – активований за допомогою *E1* убіквітин приєднується до ензиму *E2*. Третій етап полягає у перенесенні активованого убіквітину з *E2* на білок за посередництва ензиму *E3*. Існують сотні різних ензимів *E3*, кожен з яких має спорідненість до певної послідовності амінокислотних залишків білка та робить його мішенню убіквітинації.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення механізмів протеасомної деградації білків внаслідок дефекту убіквітинації (наприклад, унаслідок мутації білка *E3*), сповільнення або блокування руйнування білків у протеасомах лежить в основі розвитку деяких спадкових аномалій (зокрема, муковісцидозу), нейродегенеративних розладів (хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера), багатьох вірусних захворювань, канцерогенезу. За відкриття механізму деградації білків у клітині за участі протеасом Авраам Гершко (Ірвін Роуз) та Аарон Цехановер стали лауреатами Нобелівської премії 2004 р.

Мікрофіламенти поділяють на тонкі (актинові), діаметр яких становить близько 6 нм, товсті (міозинові) з діаметром 15 нм, та проміжні – з діаметром 8–10 нм. **Проміжні філаменти** мають ниткоподібну форму, складаються з різноманітних білків. Деякі білки є специфічними для певної клітини чи тканини, а **самцитокератини** – для багатошарових епітеліїв, де вони формують **тонофібрили**; **віментин** – для фібробластів сполучної тканини; **десмін** – для м'язових волокон; **нейрофіламенти** та **глофіламенти** – для нейронів, клітин нейроглії, відповідно (рис. 2.13).



Білки проміжних філаментів	Локалізація
Цитокератини	Епітеліальні тканини
Віментин	Клітини мезенхімного походження
Десмін	М'язові клітини
Гліальний фібрилярний кислий білок	Гліальні клітини (астроцити), лігуючі-ти нейроглобоза
Нейрофіламенти	Нейрони
Ламін А/С	В ядрах усіх диференційованих клітин
Ламін В	В ядрах усіх клітин

Рис. 2.13. Ультраструктура (А) і тканинна специфічність (Б) проміжних філаментів

Специфічність хімічного складу проміжних філаментів лежить в основі гістохімічної та імуногістохімічної ідентифікації клітин різних типів тканин, зокрема, для встановлення природи пухлин невідомого генезу. Крім вищезазначених, у відповідності до їхніх білкових складників, розрізняють також проміжні філаменти альфа-інтернексинові, філензинові, ламінові, нестинові, периферинові, синкоїлінові, синемінові. Характерними властивостями усіх різновидів проміжних філаментів є здатність до створення пучків – фібрил, висока міцність та стійкість до дії механічних чинників. Цитотопографія проміжних філаментів показана на рис. 2.16.

Функції проміжних філаментів полягають у підтриманні форми клітини і ядра; забезпеченні механічної резистентності клітин; підтриманні стабільності міжклітинних контактів (зокрема, десмосом); формуванні ядерної пластинки і фіксації хроматину ядра; фіксації ядра і органел у цитоплазмі.

Тонкі мікрофіламенти побудовані з білка актину, який належить до найпоширеніших білків в організмі людини, пересічно складаючи до 15% білків у нем'язових клітинах; у м'язових клітинах і волокнах вміст актину ще вищий. Розрізняють три різновиди актину – альфа-, бета- і гамма-, близько 50% яких перебувають у глобулярній формі (G-актин) і 50% – у фібрилярній (F-актин). Тонкі філаменти формують сітки і пучки (рис. 2.14, 2.16), які характеризуються значною динамічністю, здатністю до розпаду та самозбирання. Це пов'язане із тим, що волокна F-актину мають два кінці з різною просторовою орієнтацією мономерних субодиниць – швидкозростаючий (+) кінець та повільнозростаючий (-) кінець. Коли актиновий мікрофіламент досягає необхідної довжини, до його кінців приєднується обмежувальний білок гелзолін, який блокує подальшу полімеризацію і видовження мікрофіламента.

З актиновими філаментами можуть зв'язуватися різноманітні цитоплазматичні білки, котрі визначають специфіку їхньої тривимірної організації та особливості функціонування. Так, зокрема, асоціація з альфа-актиніном обумовлює формування скоротливих пучків; фібрин сприяє утворенню паралельно орієнтованих пучків; філамін забезпечує перехресне зв'язування з формуванням сітчастої структури. Взаємодія з міозином II лежить в основі ковзного феномену, що забезпечує м'язове скорочення; міозини I та V забезпечують транспортування органел і везикул уздовж актинового філамента; спектрин необхідний для асоціації актину з плазмалеомою і підтримання форми клітин; гелзолін, приєднуючись до кінця актинового філамента, припиняє його подальше видовження; тимозин запобігає полімеризації G-актинових мономерів.

Від ступеня полімеризації, конфігурації пучків і сіточок актинових мікрофіламентів залежить зміна консистенції цитозолю (перехід із рідкого стану до гелеподібного й навпаки), ендо- та екзоцитоз, рухливість (міграторні властивості) клітин, стабілізація плазматичної мембрани. Найхарактернішим є зв'язок мікрофіламентів з плазматичною мембраною в зоні адгезивних з'єднань та щільних замикальних контактів. У клітинах зі стабільною формою сітки мікрофіламентів локалізуються переважно на периферії; вони забезпечують рухливість плазмалеми, утворення мікроворсинок та зміну клітинної поверхні під час екзоцитозу чи ендоцитозу (рис. 2.16). У клітинах, здатних до міграції, мікрофіламенти формують сітку і сконцентровані головним чином у ділянках формування відростків та псевдоподій.

Функції актинових мікрофіламентів: забезпечення механічного зв'язку між цитоплазмою та плазмалеомою; регулювання консистенції цитоплазми (золь – гель); переміщення клітини або її частин, що супроводжується

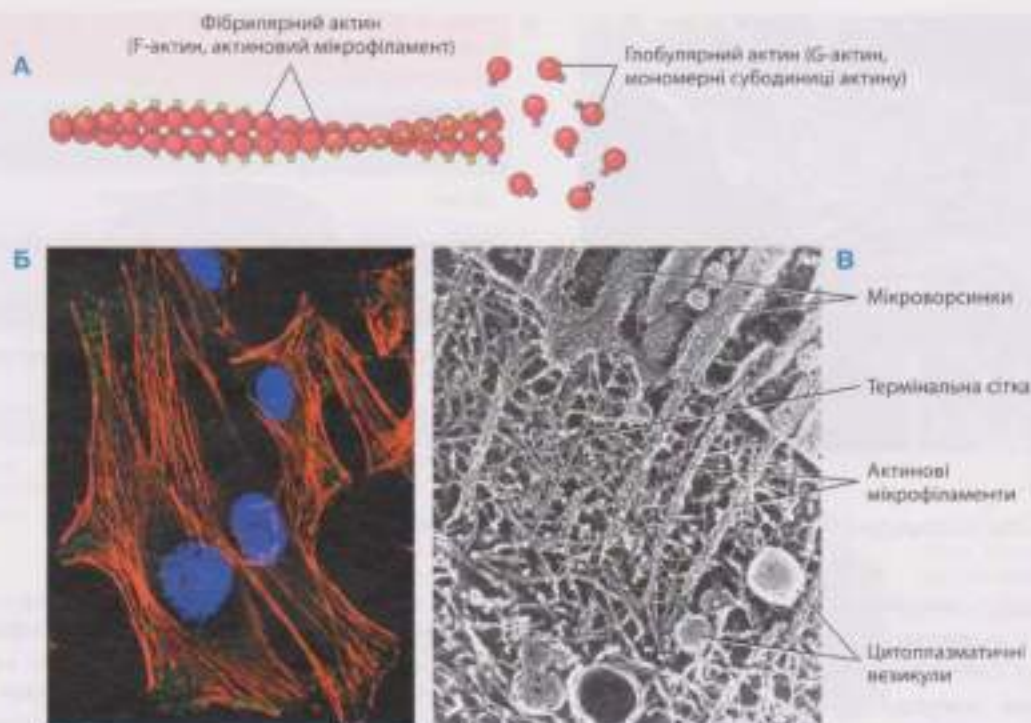


Рис. 2.14. Мікрофіламенти. А – схема молекулярної організації актинового мікрофіламенту; Б – мікрофіламенти в цитоплазмі фібробластів, виявлені методом флуоресцентної імуногістохімії, $\times 1600$; В – сканована електронна мікрофотографія актинових філаментів в апікальній частині епітеліальної клітини, $\times 83\,000$.

зміною форми клітини та її поверхні (утворення мікророссинок, мікрошипики, термінальних сіточок); участь у транспортних процесах (ендоцитоз – екзоцитоз).

Будову та гістофізіологію товстих (міозинових) мікрофіламентів розглянуто у розділі 10 "М'язові тканини".

Мікротрубочки мають форму порожнистих циліндрів діаметром близько 25 нм, з внутрішнім просвітом 15 нм. Стінка мікротрубочки у поперечному розрізі сформована 13 субодиницями білків тубулінів; кожна субодиниця є димером, що складається з молекул альфа та бета-тубуліну (рис. 2.2, 2.15). Останні розташовані у шаховому порядку. Особливим способом "нанизуючись" одна на одну, окремі молекули тубулінів утворюють своєрідні "намистинки", 13 розміщених паралельно ниток ("намистинок") формують порожнистий циліндр з вищезазначеними розмірами; товщина стінки циліндра відповідає діаметру однієї молекули тубуліну і становить 5 нм.

Частина тубулінів у складі мікротрубочок становить біля 80%. Решта 20% належить високомолекулярним MAP-білкам і тау-фактору. Мікротрубочки – лабільні структури, здатні розпадатися до тубулінових димерів (рис. 2.15б). MAP-білки і тау-фактор необхідні для по-

лімеризації тубулінів. Полімеризація молекул тубулінів є динамічним процесом, який прилимається під дією несприятливих чинників зовнішнього середовища (зниження температури, обробка колхіцином). Часткова деполімеризація мікротрубочок призводить до їх вкорочення, повна – до розпаду (дисоціації) на окремі молекули тубулінів. Мікротрубочки характеризуються полярністю, тобто у них присутній швидкоростучий (+) кінець та повільноростучий (-) кінець.

Мікротрубочки забезпечують механічну резистентність клітини і фіксацію органел, визначають зміни форми клітини та її рухові якості завдяки ремоделюванню. З мікротрубочками можуть бути асоційовані білки кінезин та динеїн, які у зв'язку з їх здатністю до внутрішньоклітинного транспортування органел і везикул отримали образну назву "молекулярних моторів" (рис. 2.15в). Вважають, що актин-міозинові комплекси забезпечують транспорт цитоплазматичних структур на короткі дистанції, а комплекси мікротрубочок з кінезином і динеїном – на довгі. При цьому кінезин забезпечує переміщення до (+)кінця мікротрубочки (також званий антероградний транспорт), а динеїн – до (-)кінця (ретроградний транспорт).

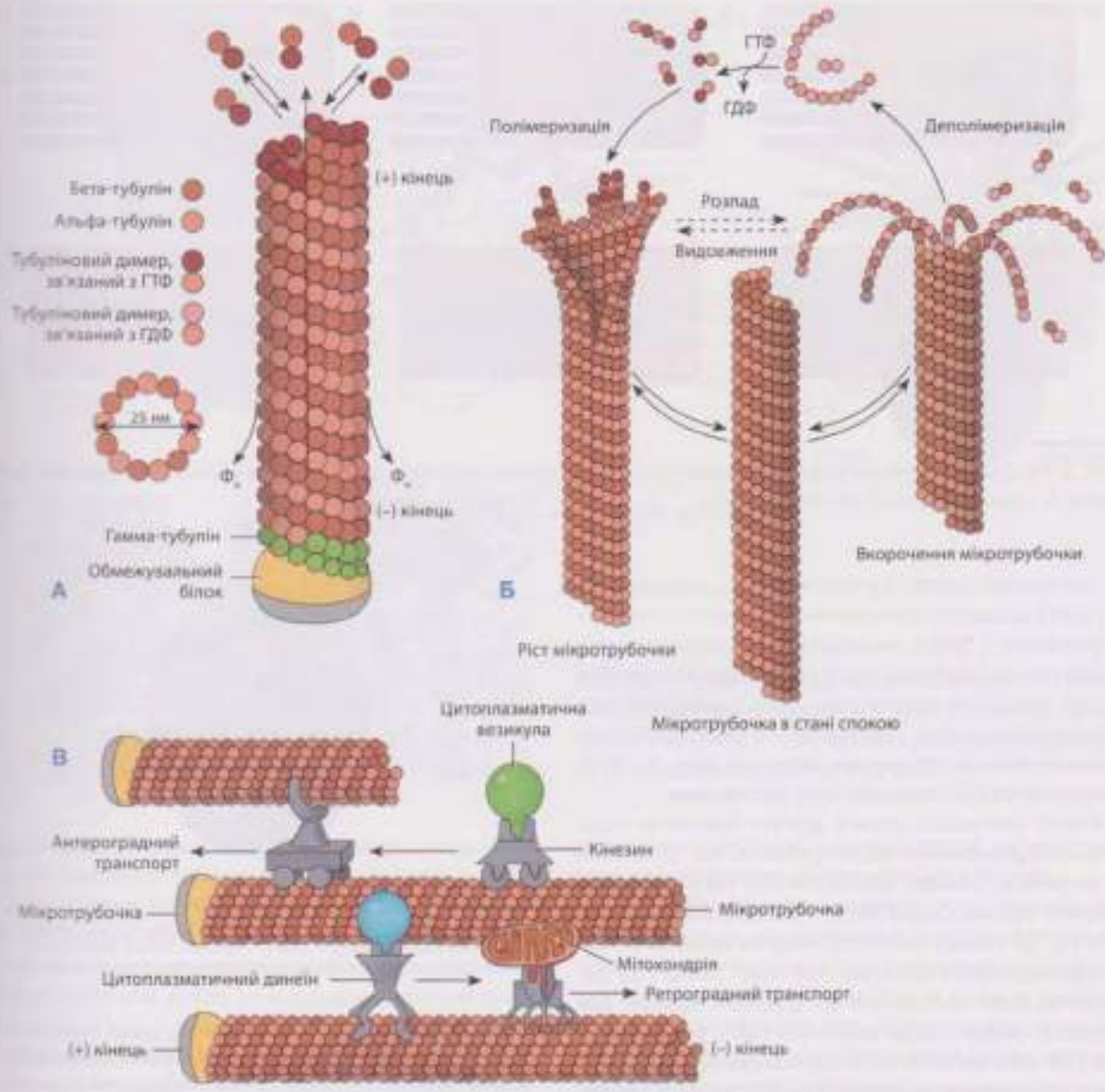


Рис. 2.15. Мікротрубочки. А – молекулярна організація; Б – ефект полімеризації та деполімеризації тубулінів; В – пересування органел і везикул уздовж мікротрубочок за участі білків кінезину та динеїну

Мікротрубочки також утворюють веретено поділу, що забезпечує переміщення хромосом до протилежних полюсів при поділі клітини; лежать в основі побудови центріолей, базальних тілець, війок та джгутиків. Завдяки поєднаній ролі, яку відіграють мікротрубочки та мікрофіламенти у забезпеченні опорно-механічних і локомоторних властивостей клітини, їх об'єднують під спільною назвою **цитоскелета** (рис. 2.16).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення процесів формування мікротрубочок при дії протипухлинних препаратів (вінкристину, вінбластину та ін.) забезпечує блокування поділу недиференційованих (пухлинних) клітин.

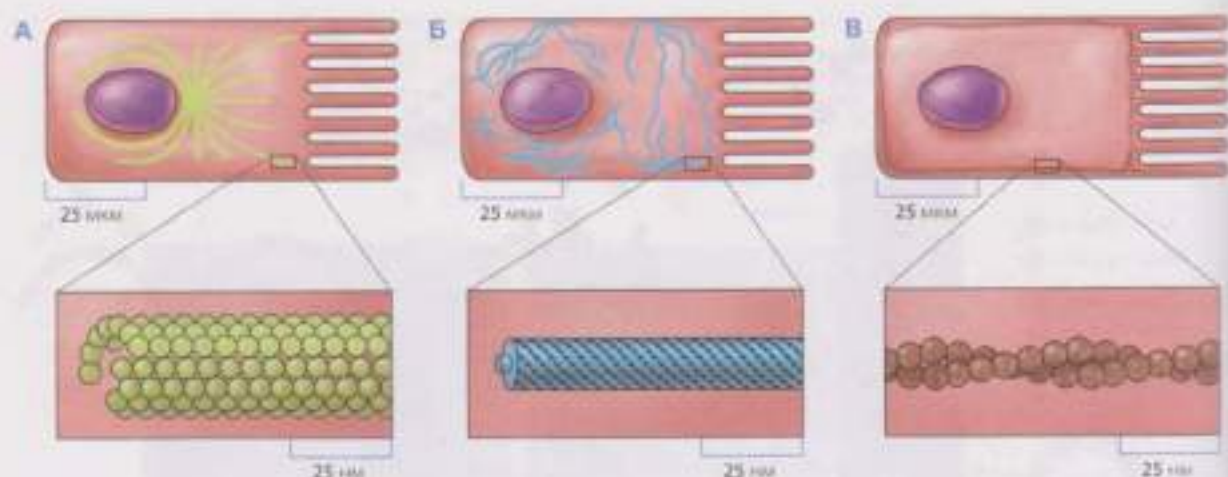


Рис. 2.16. Схема цитотопографії та ультраструктури елементів цитоскелета, А – мікротрубочки; Б – проміжні філаменти; В – тонкі (актинові) мікрофіламенти

Клітинний центр (центросома) – немембранна органела загального призначення, вперше описана Теодором Бовері у 1888 р., яка забезпечує розходження хромосом під час поділу клітини. У клітині, що не перебуває в стані поділу і не готується до нього, центросома розміщена поблизу ядра і складається із двох центріолей, оточених перичентріолярним матриксом (рис. 2.2, 2.17). Спарені центріолі отримали назву **диплосоми**.

Кожна **центріоль** містить дев'ять триплетів паралельно орієнтованих мікротрубочок, які у просторі формують циліндр діаметром 200 нм і довжиною близько 500 нм. Окрім мікротрубочок, означених як А, В і С, до складу центріолі входять специфічні макромoleкулярні структури, так звані "сплиці", за допомогою яких триплети мікротрубочок зв'язані між собою. У складі "сплиць" міститься білок динеїн, який має АТФ-азну активність і якому належить вирішальна роль у механізмах реалізації рухових функцій центріолей. Довгі осі обох центріолей орієнтовані у взаємно перпендикулярних площинах.

Перичентріолярний матрикс – електронно-щільна субстанція, багата на білки **перичентрин** та **гамма-тубулін**, яку в радіальному напрямку пронизують мікрофіламенти і мікротрубочки. Під час підготовки клітини до поділу (в S-періоді інтерфазі) відбувається подвоєння (редуплікація) центріолей з наступним розходженням кожної новоутвореної диплосоми до полюсів клітини. Спільно з мікротрубочками та мікрофіламентами диплосоми формують апарат мітотичного та мейотичного поділів.

Редуплікація центріолей починається з утворення процентріолей, ріст яких відбувається під кутом 90° до кожної з материнських центріолей. Остаточна ме-



Теодор Бовері

(Boveri Th., 1892-1915) – німецький біолог, один із авторів хромосомної теорії; у 1888 р. першим описав центросому як спеціалізовану органелу, що забезпечує поділ клітини

ханізм цього процесу не з'ясований, однак вважають, що ключову роль у його ініціації відіграють гамма-тубулін і перичентрин. Кожне кільце, побудоване з гамма-тубуліну, служить моделлю для збирання і росту однієї мікротрубочки, що дало підставу вважати центросому центром організації мікротрубочок. При цьому (-) кінці мікротрубочок спрямовані до центріолі, а (+) кінці – до плазматичної мембрани. Центр організації мікротрубочок пов'язаний також з ядром: у клітині, яка перебуває в стані поділу, він прикріплюється безпосередньо до ядерної оболонки за допомогою спеціальних скоротливих білків. Окрім цього, структурно та функціонально він пов'язаний з комплексом Гольджі і регулює транспортні процеси у клітині. (рис. 2.17В)

Мембранні органели

Визначальною рисою мембранних органел є наявність біомембрани, яка відмежовує матрикс органели від цитоплазми.

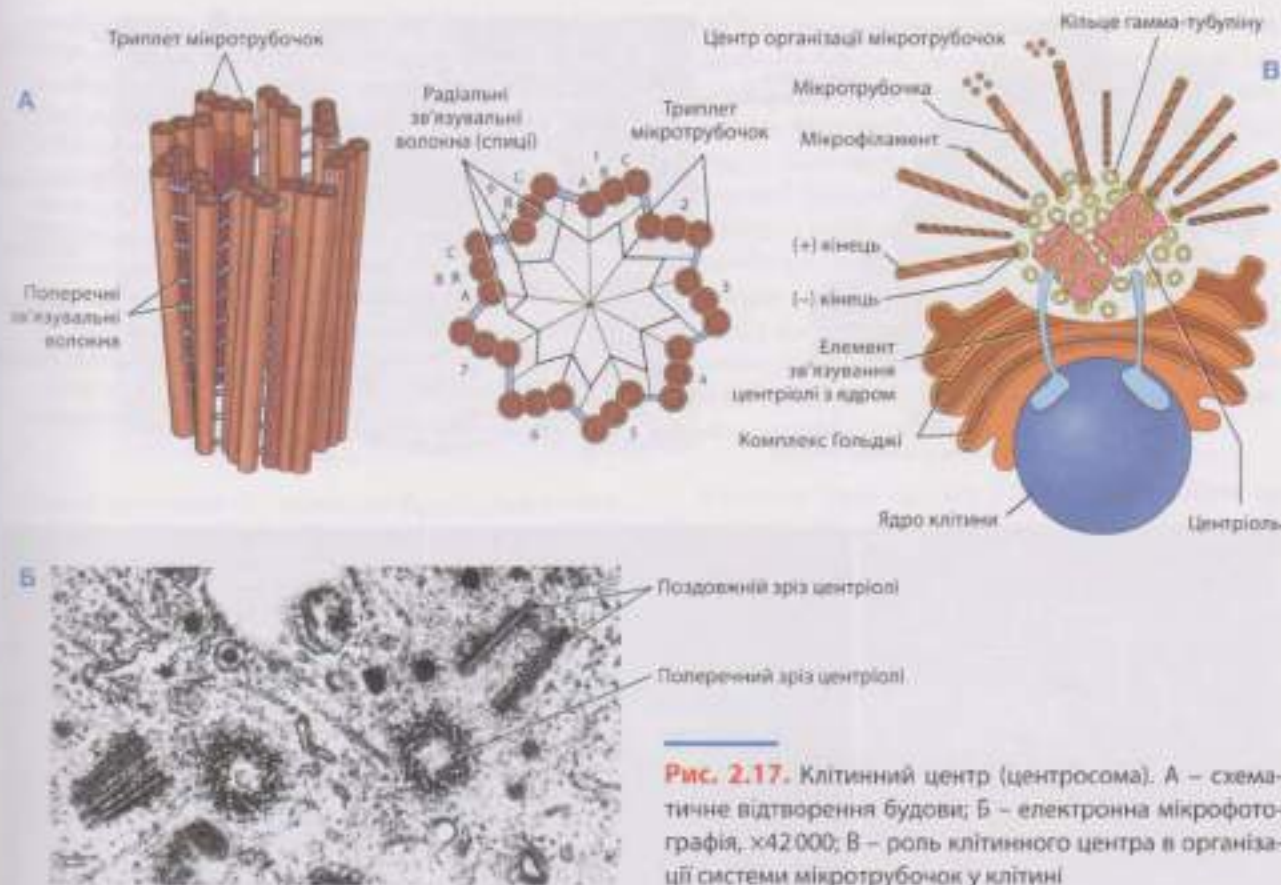


Рис. 2.17. Клітинний центр (центросома). А – схематичне відтворення будови; Б – електронна мікрофотографія, $\times 42\,000$; В – роль клітинного центра в організації системи мікротрубочок у клітині

від цитозолю (гіалоплазми). Специфіка складу мембрани і матриксу органели визначає її участь у метаболізмі. Клітини з високою синтетичною активністю (ті, що утворюють високомолекулярні речовини – компоненти міжклітинної речовини, ферменти, гормони, нейромедіатори) мають розвинену ендоплазматичну сітку.

Ендоплазматична сітка (ендоплазматичний ретикулум) уперше була виявлена канадськими вченими Кітом Портером, Альбертом Клодом і Ернстом Фулпамом у 1945 р. за допомогою електронної мікроскопії. Вона утворена замкнутою сукупністю трубочок, каналців та цистерн, обмежених суцільною (неперервною) біомембраною (рис. 2.2, 2.18). Площа мембран ендоплазматичного ретикулуму складає більше половини загальної площі всіх мембран клітини. Розрізняють гранулярну (зернисту) і гладку (агранулярну) ендоплазматичну сітку.

Гладка ендоплазматична сітка, діаметр каналців якої становить 50–100 нм, представлена лише мембраною. Функція цієї органели пов'язана з синтезом ліпідів та ліпідних (стероїдних) гормонів, метаболізмом вуглеводів, деградацією токсинів (детоксикацією). Цистерни гладкої ендоплазматичної сітки можуть накопичувати іони Ca^{2+}

та знижувати рівень цих іонів у гіалоплазмі, завдяки наявності в мембрані кальцієвих pomp (Ca^{2+} -АТФ-аза).

Гранулярна ендоплазматична сітка утворена системою каналців, до мембрани яких з боку гіалоплазми прикріплені рибосоми. Діаметр каналців гранулярної ендоплазматичної сітки коливається в межах від 20 до 1000 нм. У цій органелі здійснюється синтез білків, які входять до складу різноманітних мембранних органел, плазмалем та ядерної оболонки, а також синтез білків, призначених для виведення з клітини. Ендоплазматична сітка – єдина органела, в якій відбувається відтворення клітинних мембран. Синтезовані гранулярною ендоплазматичною сіткою компоненти біомембран можуть включатися до складу лізосом, пероксисом, елементів комплексу Гольджі, плазматичної мембрани, ядерної оболонки, а також використовуватися для відтворення власних елементів ендоплазматичної сітки.

Синтез білків у цистернах гранулярної ендоплазматичної сітки, виходячи із сигнальної гіпотези, здійснюється за наступною схемою (рис. 2.19): (1) на рибосомі синтезується сигнальний поліпептид; (2) сигнальна ділення поліпептиду з'єднується з сигнально-розпізнавальною частинкою; (3) сигнал-розпізнавальна частинка з'єднується зі своїм рецептором на мембрані

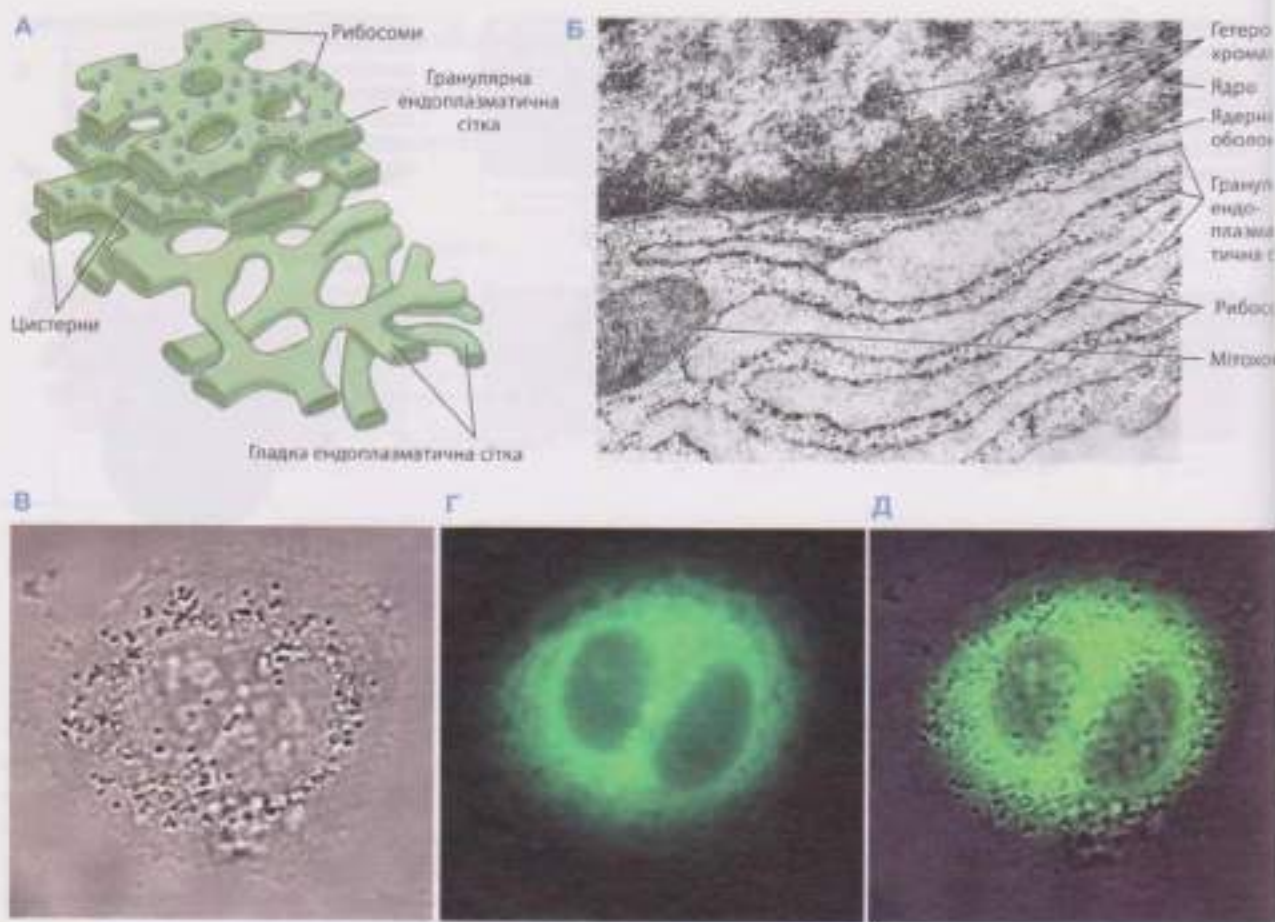


Рис. 2.18. Ендоплазматична сітка. А – схема будови; Б – електронна мікрофотографія, $\times 36\,000$; В–Д – прижиттєві мікроскопія ендоплазматичної сітки, $\times 1600$: фазовий контраст (В), метод флуоресцентної імуногістохімії (Г), колокалізація обох попередніх зображень (Д)

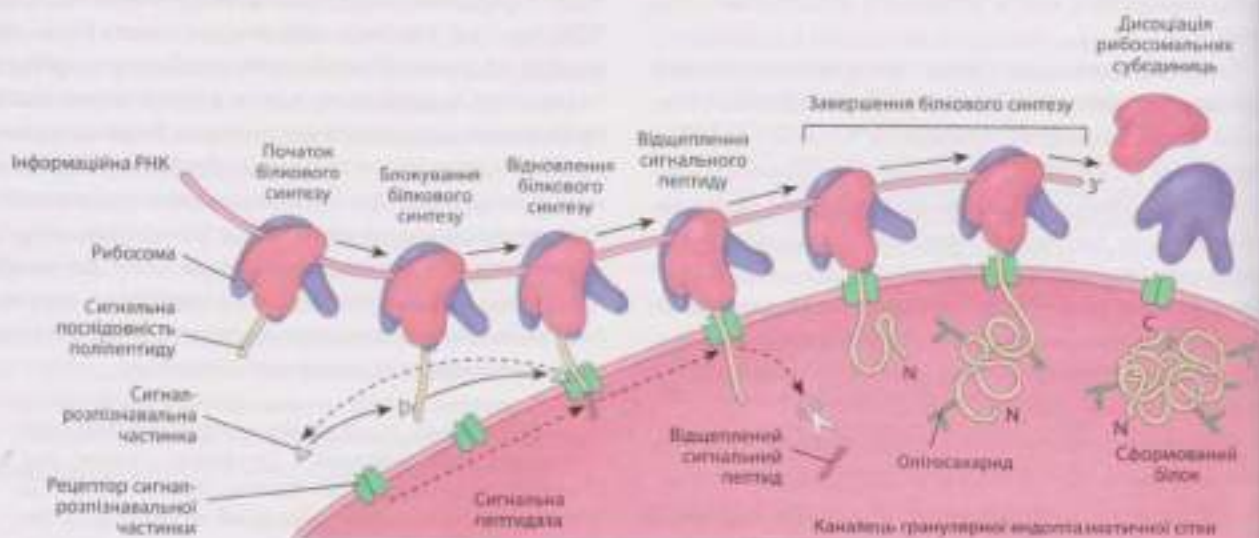


Рис. 2.19. Механізм синтезу білка у гранулярній ендоплазматичній сітці

гранулярної ендоплазматичної сітки (4); велика субдодина рибосоми зв'язується з білками-рибофоринами (каналформерами), через які синтезований поліпептид потрапляє у цистерну ендоплазматичної сітки; (5) сигнальна ділянка пептиду відщеплюється від синтезованої молекули білка ферментом сигнальною пептидазою; (6) продовжується синтез поліпептиду рибосоною, локалізованою на зовнішній поверхні мембрани гранулярної ендоплазматичної сітки; (7) по завершенні білкового синтезу до поліпептидного ланцюга приєднуються вуглеводні детермінанти, молекула білка від'єднується від рибосоми, а остання від'єднується від мембрани ендоплазматичної сітки та розпадається на малу і велику субдодина.

Більші рибосоми та гранулярна ендоплазматична сітка разом формують синтетичний апарат клітини, в якому відбувається утворення білкових молекул, що використовуються як для власних потреб клітини, так і для секреції назовні. Ендоплазматична сітка структурно і функціонально пов'язана з комплексом Гольджі.

Комплекс (апарат) Гольджі – мікроскопічна мембранна органела загального призначення, що складається зі стосів сплюснених мішечків (цистерн) з розширеними краями, транспортних везикул та вакуоль. У складі цієї органели розрізняють звернену до ядра (проксимальну) **цис-поверхню**, **медіальні цистерни**, звернену до плазмалемі (дистальну) **транс-поверхню**, а також **транс-Гольджі-сітку** (рис. 2.2, 2.20).

У комплексі Гольджі відбувається посттрансляційна модифікація білка. При цьому транспортні везикули, які відокремились від гранулярної ендоплазматичної сітки, вмонтовуються у цистерни цис-поверхні. Транспортні везикули, котрі відбруньковуються від країв цистерн, переносять молекули з однієї цистерни до

іншої. При цьому за участі ферментів відбувається наросування гліканових ланцюгів (так зване кінцеве глікозилювання), сульфатування, фосфорилування білків. Окрім того, комплекс Гольджі є місцем синтезу сфінгомієліну та глікофінголіпідів.

Кінцевий продукт конденсується у вигляді секреторних гранул і везикул, що містять білки для плазматичної мембрани, гідролітичні ферменти для лізосом тощо. Ці гранули і везикули відокремлюються від комплексу Гольджі з його транс-поверхні. Таким чином, означена органела модифікує секреторний продукт, забезпечує його концентрування, сортування і пакування в секреторні гранули, бере участь в утворенні лізосом.

Лізосоми були відкриті у 1955 р. Кристіаном де Дювом з використанням електронного мікроскопа. Це округлі везикули діаметром 0,2-0,4 мкм, оточені біомембраною, з електронно-щільним матриксом (рис. 2.2, 2.21). Вони містять близько 60 гідролітичних ферментів, здатних розщеплювати білки, вуглеводи, ліпіди та нуклеїнові кислоти. До числа ферментів лізосом належать катепсини (тканинні протеази), кисла рибонуклеаза, фосфоліпаза та інші. Окрім того, в лізосомах присутні ферменти, які здатні відокремлювати від органічних молекул сульфатні (сульфатази) або фосфатні (кисла фосфатаза) групи.

Білки лізосом синтезуються гранулярною ендоплазматичною сіткою і відтак надходять до комплексу Гольджі, де здійснюється їх глікозилювання (приєднання моносахаридних залишків). Адресною міткою ферментів, призначених для доставки у лізосоми, служить манозо-6-фосфат. Оцінка кількості лізосом у клітинах при світловій мікроскопії можлива за допомогою методів імуногістохімії чи флуоресцентної мікроскопії. Зокрема, активність кислої фосфатази використовується як один із маркерів лізосом, хоча більш надійним нині вважається виявлення специфічних мембранних глікопротеїнів лізосом – так званих **LAMP-1** і **LAMP-2** (англ. *Lysosome Associated Membrane Protein*).

Залежно від ультраструктурних і функціональних особливостей лізосом, їх поділяють на первинні та вторинні. **Первинні лізосоми** утворюються в апараті Гольджі і містять ферменти у неактивному стані; **вторинні лізосоми** утворюються після злиття ендосом чи фагосом з первинними лізосомами, що призводить до активації лізосомальних ферментів та ініціації (започаткування) процесу розщеплення вмісту фагосом/ендосом. Зазвичай ферменти лізосом активуються при зниженні рН, яке забезпечується роботою вмонтованої у мембрану лізосом протонної помпи (H⁺-помпи).

Серед лізосом можна також виділити **гетеролізосоми** (які розщеплюють матеріал, що надходить у клітину



Камілло Гольджі

(Golgi C., 1844-1926) - італійський фізіолог, як здобувши в царині нейростіології відомченість Нобелівською премією 1906 р.; 1898 р. вперше описав у складі нервових клітин внутрішній сітчастий апарат, названий станімом комплексом Гольджі

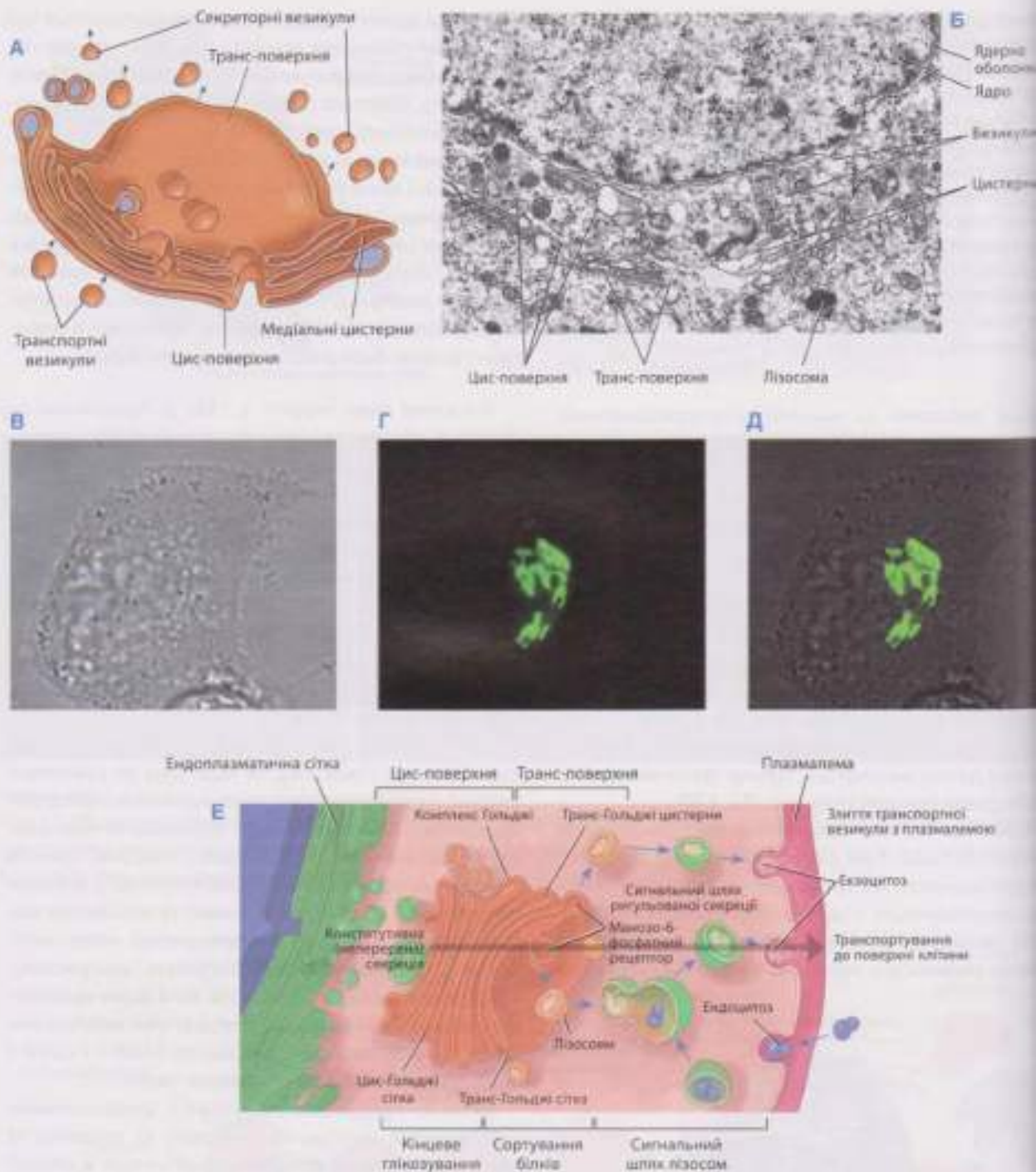


Рис. 2.20. Комплекс Гольджі. А – об'ємна реконструкція; Б – електронна мікрофотографія; В–Д – прижиттєва лова мікроскопія комплексу Гольджі, $\times 1600$: фазовий контраст (В), метод флуоресцентної імуногістохімії (Г), локалізація попередніх зображень (Д); Е – принципи функціонування

іззовні – у результаті фаго- чи піноцитозу), та автофаго-лізосоми, у котрих руйнуються власні органили клітини шляхом автофагії (рис. 2.22). Телолізосоми, або залишкові тільця, містять неперетравлений матеріал (зокрема,

пігмент ліпофусцин); у фізіологічних умовах вони зливаються із плазматичною мембраною і шляхом екзоцитозу виводять свій вміст за межі клітини. Накопичення залишкових тілець є ознакою старіння або патології клітини.

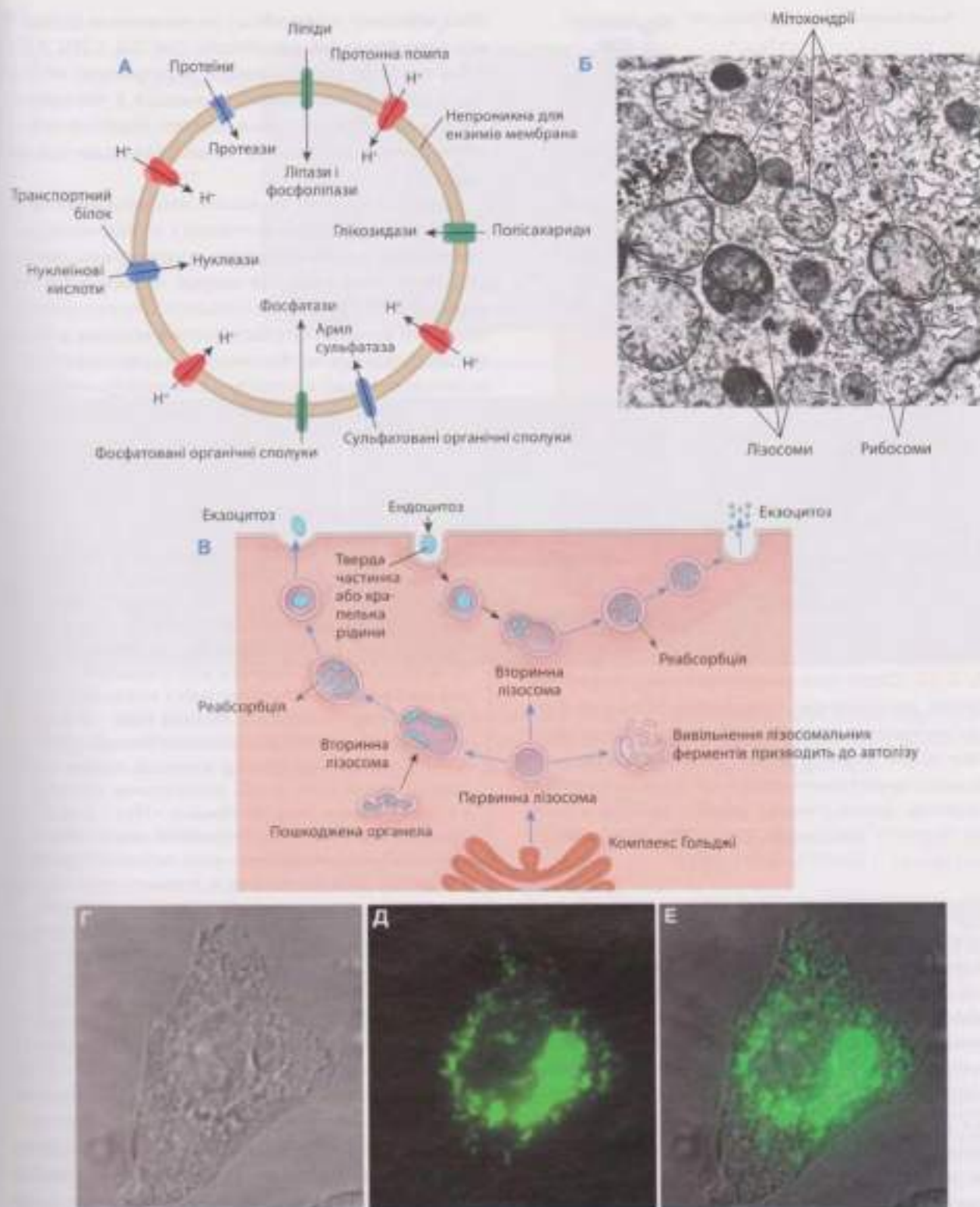


Рис. 2.21. Лізосоми. А – схема будови з переліком основних класів лізосомальних ферментів і транспортваних до лізосоми субстратів, котрі підлягають розщепленню; Б – електронна мікрофотографія лізосом, $\times 20\,000$; В – принципи функціонування лізосом; Г–Е – локалізація лізосом в еукаріотичній клітині, $\times 1600$: фазовий контраст (Г), метод флуоресцентної імуногістохімії (Д), ко-локалізація попередніх зображень (Е)



Рис. 2.22. Шляхи надходження матеріалу, який підлягатиме розщепленню лізоосомами. Переважна більшість матеріалу потрапляє до клітини шляхом ендоситозу (чорні стрілки); великі частинки (бактерії або фрагменти зруйнованих клітин) поглинаються шляхом фагоцитозу (зелені стрілки); власні структури клітини після злиття з лізоосомами утворюють автофагосоми (сині стрілки)

Функції лізосом полягають у забезпеченні деградації органічних компонентів захоплених клітиною шляхом ендоситозу бактерій, інших клітин або їх залишків тощо; деструкції фрагментів власних органел (**автофагія**) під час внутрішньоклітинної регенерації (заміни старих органел новими); деградації позаклітинних структур (зокрема, внаслідок секреції остеокластами і лейкоцитами лізосомальних ферментів забезпечується руйнування міжклітинного матриксу сполучних тканин). Разом з ендосомами (везикулами, котрі утворюються в результаті ендоситозу), лізоосоми формують апарат внутрішньоклітинного травлення.

До складу останнього належать: ранні ендосоми ($\text{pH}=6,0$); пізні ендосоми ($\text{pH}=5,5$) та лізоосоми ($\text{pH}=5,0$). Поглинутий клітиною матеріал спершу концентрується у складі ранньої ендосоми, де відбувається сортування білків, їх від'єднання від рецепторів, після чого рецептори у складі "порожніх" везикул за участі

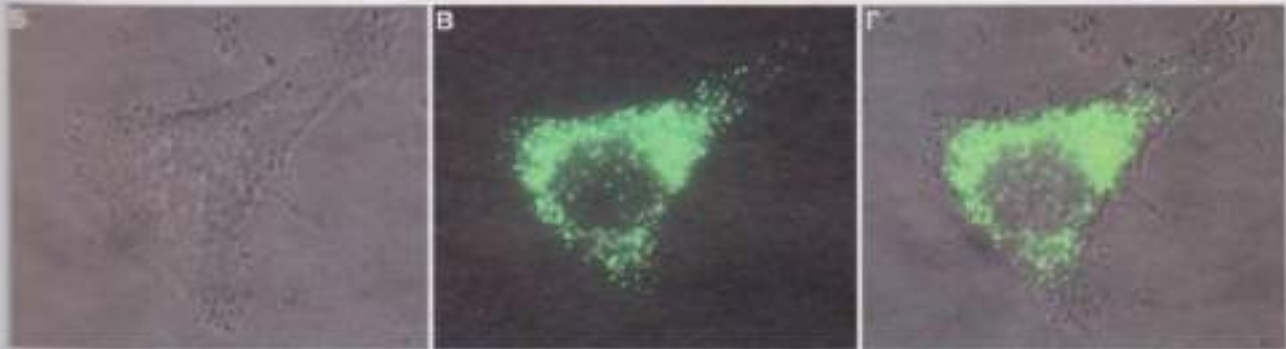
білка **клатрину** повертаються до плазмалеми (відбувається **рециркуляція рецепторів**) (рис. 2.8, 2.21В, 2.22). Пізня ендосома, у якій міститься лише субстрат, котрий підлягатиме розщепленню, зливається з первинною лізоосомою; відтак первинна лізоосома перетворюється на вторинну, у якій поглинутий матеріал піддається деградації.

Недостатність того чи іншого лізосомального ферменту призводить до накопичення у клітині нерозщеплених аномальних біополімерів, що зумовлює розвиток так званих **лізосомальних хвороб накопичення** (**тезауризмозів**). Порушення цілісності або проникності мембрани лізоосоми супроводжується виходом у цитоплазму лізосомальних ферментів, що супроводжується активацією процесів автолізу – самоперетравлювання клітини. Такі зміни мають місце у зонах некрозу (загибелі клітин).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Лізосомальні хвороби накопичення. Хвороба **Гюрлера** – відсутність у лізосомах ферменту альфа-L-ідуронідази призводить до накопичення у фібробластах та остеокластах кісток дерматансульфатів. **Хвороба Тел – Сакса** пов'язана з відсутністю ферменту гексозамінази А, внаслідок чого у нервових клітинах накопичуються GM_2 -гангліозиди у вигляді щільних концентричних нашарувань. **Хвороба Гоше** – ліпідоз, спричинений недостатністю глікоцереброзидази, з накопиченням глікоцереброзиду в клітинах печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, альвеолярних капілярів і кісткового мозку. **Хвороба Німанна – Піка** – дефіцит сфінгомієлінфосфодієстерази з накопиченням сфінгомієліну в ретикулоендотеліальній системі. **Синдром Санфіліппо типу А** – відсутність ферменту гепаран-N-сульфатази – супроводжується накопиченням у фібробластах гепарансульфатів. В усіх означених випадках прогноз песимістичний: перші два захворювання закінчуються летально у віці до 5–6 років, максимальний вік пацієнтів із синдромом Санфіліппо не перевищує 20 років. За з'ясування механізмів автофагії японський вчений Йосінорі Осумі відзначений Нобелівською премією 2016 року.

Пероксисоми були відкриті на початку 60-х років ХХ ст. спільними зусиллями біохіміків і морфологів. Це обмежені біомембраною пухирці діаметром 0,2–1 мкм з дрібнозернистим матриксом (рис. 2.23), у складі якого налічується понад 40 окисативних ферментів. Пероксисоми деяких видів тварин містять електронно-щільні кристалоїдні включення; у людини та інших приматів таких включень не виявлено, тому чітких критеріїв морфологічної диференціації лізосом і перок-



Фіг. 2.23. Пероксисоми. А – електронна мікрофотографія двох пероксисом, всередині яких добре помітно електронно-щільний кристалоїд, $\times 30000$; Б–Г – світлова мікроскопія пероксисом в еукаріотичній клітині, $\times 1600$: фазовий контраст (Б); метод флуоресцентної імуногістохімії (В); ко-локалізація попередніх зображень (Г)

осом не існує. Можливість такої диференціації надають гістохімічні методи: якщо для лізосом маркерним ферментом служить кисла фосфатаза, то для пероксисом таким вважають каталазу. Іншими специфічними ферментами пероксисом є уратоксидаза і оксидаза D-амінокислот.

Функції пероксисом полягають у метаболізмі поліненасичених жирних кислот та утилізації продуктів ліпідної пероксидації; руйнуванні активних радикалів кисню шляхом окиснення води до перекису водню з наступним розщепленням перекису водню на воду і молекулярний кисень, який може використовуватися мітохондріями у процесах окисного фосфорилування; окисненні етилового спирту, сечової кислоти, амінокислот. Окиснення жирних кислот служить джерелом енергії для клітинного метаболізму. Окрім того, пероксисоми здійснюють синтез фосfolіпідів – плазмалогенів, що складають понад 80% від загальної маси ліпідів білої речовини головного мозку. Пероксисоми клітин печінки беруть участь у біосинтезі жовчаних кислот.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ферменти пероксисом, на противагу лізосомальним ферментам, синтезуються вільними рибосомами (полірибосомами) цитозолі: їхню доставку всередину пероксисом забезпечують спеціальні транспортні білки. Цей факт має клінічне значення, оскільки дефект або повна відсутність на поверхні пероксисом рецепторів для транспортних білків спричиняє розвиток тяжкої вродженої патології – **синдрому Цельвегера**. При цьому захворюванні пероксисоми клітин печінки, нирок та головного мозку залишаються порожніми. Клінічними проявами є гепатомегалія (збільшення печінки), підвищений рівень заліза та міді у сироватці крові, порушення зору, рухових функцій, нездатність до смоктання та ковтання. Діти з синдромом Цельвегера рідко доживають до однорічного віку.

Мітохондрії були вперше описані у 40-ві роки XIX ст. У науковій літературі термін "мітохондрії", який походить від грецьких слів *митос* – ниточки та *хон-*

дром – зернятка, запровадив Карл Бенда у 1898 р. І насправді, під світловим мікроскопом мітохондрії мають вигляд дрібних цятчок і ниточок товщиною близько 0,5 мкм і завдовжки 1–10 мкм. При електронній мікроскопії у складі мітохондрії, яка має неправильну овальну або витягнуту форму (рис. 2.2, 2.24), можна розрізнити дві мембрани: зовнішню гладку і внутрішню складчасту, між якими розташований міжмембранний простір. Внутрішній вміст мітохондрії має назву матриксу.

Зовнішня мітохондріальна мембрана містить транспортні білки (аквапорини), що забезпечують проникність для води, та рецептори для розпізнавання білків, котрі надходять до матриксу із цитозолу. Транспортування білків через зовнішню мембрану мітохондрій реалізується за участю транслоказ зовнішньої мембрани із залученням шаперонів *HSP70* та *HSP60*. У міжмембранному просторі накопичуються іони H^+ , які надходять з матриксу, чим забезпечується градієнт концентрації протонів по обидва боки внутрішньої мембрани мітохондрії.

Внутрішня мітохондріальна мембрана утворює пластинчасті складки – кристи, на яких розміщені грибоподібні частинки (оксисоми, або F_1 -частинки), за участі яких відбувається окисне фосфорилування. Для мітохондрій, що залучені до синтезу стероїдних гормонів, характерні тубуло-везикулярні кристи (рис. 2.24В, Г).

На внутрішній мембрані мітохондрій розташовані білки-транспортери, ферменти переносу електронів (дихального ланцюга), комплекс субодинаць фермента АТФ-ази, який забезпечує синтез АТФ шляхом окисного фосфорилування з аденозиндифосфату (АДФ) та аніону фосфату. Через зони злипання зовнішньої та внутрішньої мітохондріальних мембран здійснюється транспорт речовин із цитозолу до матриксу мітохондрій.

Мітохондрії – динамічні структури. Їх везикули постійно зливаються і розщеплюються. Рис. 2.24Е відображає мітохондрії клітин HeLa, сфотографовані з різницею у 5 хв. Перший кадр зафарбовано зеленим, другий – червоним і накладено. Таким чином, мітохондрії, що не змінилися за 5 хв, відображаються жовтим, а всі інші встигли змінити форму за цей короткий проміжок часу.

У дрібнозернистій речовині матриксу мітохондрій локалізуються ферменти циклу Кребса, бета-окиснення жирних кислот тощо. Також у матриксі мітохондрій міститься власний геном (кільцева ДНК), мРНК та рРНК, тому мітохондрії здатні до синтезу власних білків, а також до поділу і відновлення внутрішньої мембрани. Разом з тим, не всі ферменти та інші регулятори, необхідні для роботи мітохондрій, кодуються мітохондріальною ДНК. Більша частина білків мітохондрій контролюється ядерною ДНК. Тому мутації геному є частою причиною мітохондріальних хвороб.

Функції мітохондрій: синтез енергії та її акумуляція у складі молекул аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ); продукція попередників стероїдних гормонів; термогенез; індукція чи запобігання загибелі клітин шляхом апоптозу. Кількість мітохондрій у клітинах підлягає значним коливанням: локалізуються вони переважно у зонах з високим споживанням АТФ – навколо багатих на іонні насоси інтердигітацій плазмалеми, міофібрил м'язових волокон тощо.

Стероїдогенез притаманний мітохондріям клітин кіркової речовини наднирників (синтез альдостерону, кортизолу, андрогенів), а також клітинам Лейдига яєчок (синтез тестостерону). Продукція тепла – термогенез – процес, характерний для мітохондрій мультивезикулярних адипоцитів – клітин бурої жирової тканини. Участь у регуляції запрограмованої загибелі клітин реалізується завдяки присутності у складі мітохондрій прокаспаз-1, -2, -3 та фактора ініціації апоптозу; своєрідним сигналом для початку апоптозу служить вихід з мітохондрій до цитозолу цитохрому С.

Мітохондрії містять власну ДНК (мтДНК): вона не формує хромосом, а є дволанцюговою кільцевою ДНК, подібною до бактерійної ДНК. У людини мтДНК кодує 37 генів і містить приблизно 16600 пар основ; реплікується вона незалежно від ядерної ДНК і приблизно порівну розподіляється між дочірніми мітохондріями в ході їх утворення. При мітозі мітохондрії материнської клітини приблизно порівну розподіляються між дочірніми клітинами. У більшості видів, включаючи людину, мтДНК успадковується виключно від матері, оскільки у цитоплазмі яйцеклітини міститься велика кількість материнської мтДНК, тоді як при заплідненні всередину яйцеклітини проникає лише пронуклеус сперматозоїда, а його шийка (у складі якої містяться мітохондрії), залишається поза межами зиготи.

Послідовність нуклеотидів мтДНК була визначена у великій кількості організмів і окремих осіб (у тому числі деяких організмів, що зникли), і порівняння цих послідовностей лежить в основі філогенетики, оскільки дозволяє біологам з'ясувати еволюційні взаємовідносини між видами. Це обумовлено тим, що мтДНК не зазнає генетичної рекомбінації й успадковується по материнській лінії без змін, відображаючи лише випадкові мутації, що виникли в ході становлення видів. Оскільки мтДНК успадковується лише від матері і володіє сталою послідовністю генів, аналіз цієї послідовності використовують для ідентифікації родинних зв'язків. До найвідоміших прикладів належить ідентифікація останків страченої у 1918 році в Росії царської сім'ї та встановлення родинних зв'язків серед мумій єгипетських фараонів.

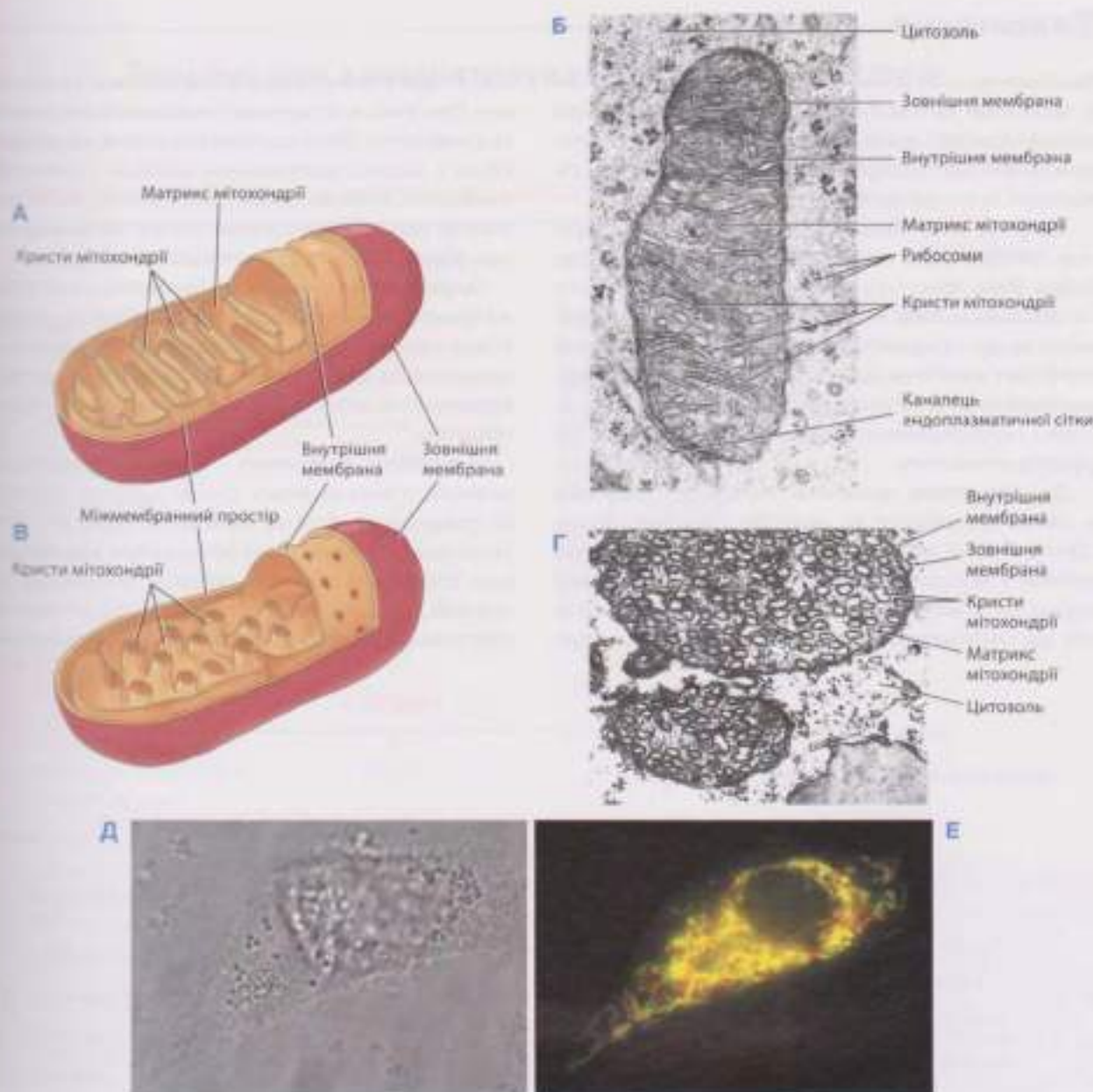


Рис. 2.24. Мітохондрії. Об'ємне відтворення (А, В) та електронні мікрофотографії ($\times 75\,000$) (Б, Г) мітохондрій з пластинчастими (А, Б) та тубуло-везикулярними (В, Г) кристами; світлова мікроскопія мітохондрій в еукариотичній клітині ($\times 1600$): фазовий контраст (Д); метод флуоресцентної імуногістохімії (Е)

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Мітохондріальні хвороби – група спадкових захворювань, пов'язаних з дефектами мітохондрій, що призводить до порушень енергетичних функцій у клітинах. Ці захворювання передаються тільки по жіночій лінії до дітей обох статей. Клінічними проявами мітохондріальних

хвороб можуть бути сліпота, глухота, порушення моторики, серцева недостатність, патологія м'язів, печінки, нирок та інших органів. Діагноз деяких мітохондріальних хвороб може бути поставлений на основі генеалогічного аналізу, молекулярно-генетичного дослідження чи морфологічно – шляхом виявлення мітохондрій з аномальною будовою.

Включення

Включення – непотійні компоненти цитоплазми, які є продуктом метаболічної активності клітини, мають різний характер і значення. За функціональним значенням включення класифікують на трофічні, пігментні, секреторні та екскреторні.

Трофічні включення (ліпіди та глікоген) є джерелом субстратів для енергоутворення або синтезу стероїдів. Вони присутні у клітинах з високою швидкістю метаболізму (м'язові клітини, гепатоцити) та в ендокринних клітинах, що утворюють стероїдні гормони. Наявність трофічних включень залежить від розвитку ендоплазматичної сітки та мітохондрій. Збільшення кількості ліпідних і вуглеводних включень може бути ознакою порушень метаболізму.

До **пігментних включень** належать гемоглобін у складі еритроцитів та міоглобін скелетних м'язів. Означені білки містять залізо, головна функція якого полягає у зв'язуванні, транспортуванні та депонуванні кисню. До пігментних включень належать також меланін, що синтезується у пігментних клітинах меланоци-

тах, лютеїн (пігмент жовтого тіла яєчника) та ліпофусцин. Присутність останнього є морфологічною ознакою старіння клітин: ліпофусцинові включення накопичуються у високоспеціалізованих клітинах – найчастіше у нейронах, клітинах пігментного епітелію ока – і є наслідком окисного uszkodження клітин, дисфункції лізосом, обмеження антиоксидантного захисту клітин.

Секреторні включення представлені секреторними гранулами – оточеними біомембраною пухирцями, в яких накопичуються речовини, що підлягатимуть виведенню за межі клітини. У складі мембран містяться ферменти, які забезпечують модифікацію секреторних продуктів.

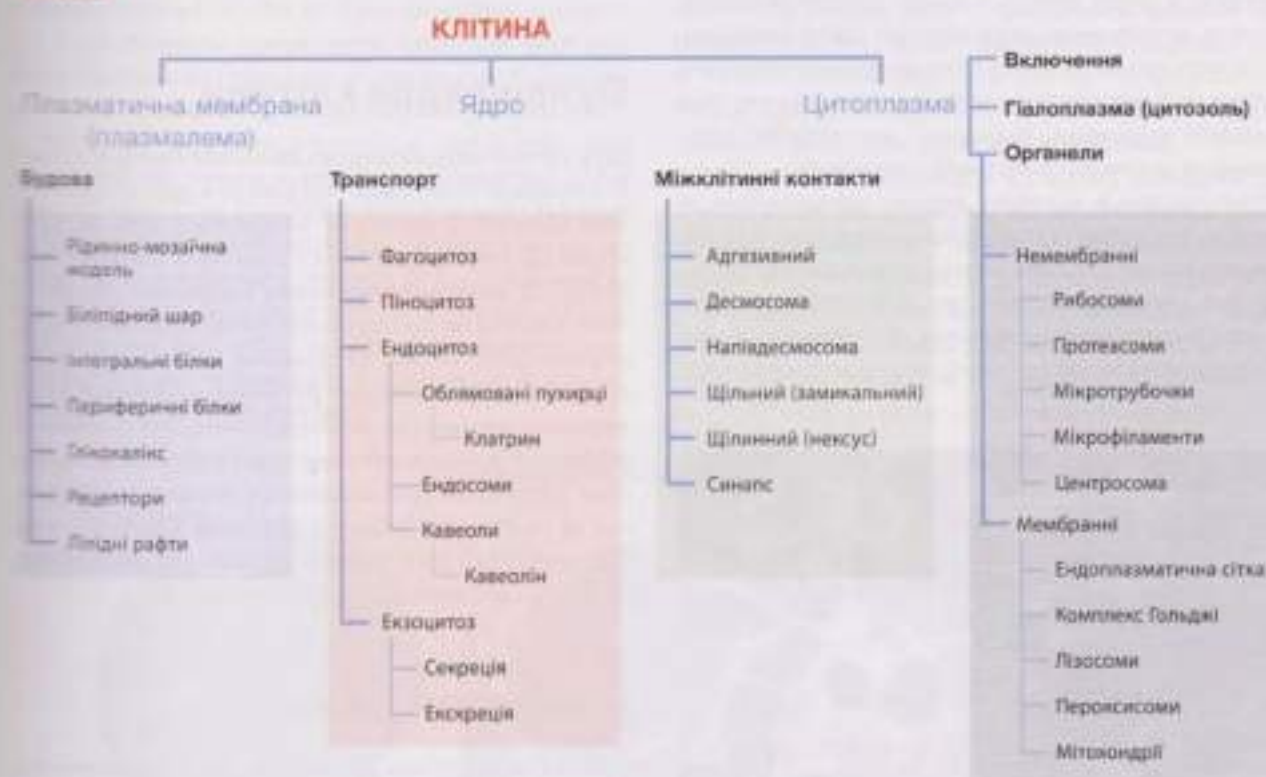
Екскреторні включення – оточені біомембраною везикули, у яких містяться кінцеві, шкідливі для клітини, продукти метаболізму (катаболіти). Зміна кількісних та якісних характеристик включень може віддзеркалювати порушення обмінних процесів (наприклад, при жировій дистрофії, старінні), що є морфологічним діагностичним критерієм певного патологічного процесу.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 2.1



Граф 2.2



РОЗДІЛ 3

Ядро клітини. Поділ і диференціація клітин. Реакція на пошкодження. Старіння та смерть клітин. Клітинне сигналювання

Ядро (лат. *nucleus*, грец. *каріон*) – життєво важлива частина клітини, у якій зберігається, реалізується та відтворюється генетична інформація. Власне термін "ядро" належить англійському ботаніку Робертові Брауну, який уперше застосував його у 1831 році, описуючи рослинні клітини. З ядром пов'язаний синтез нуклеїнових кислот і білків, формування рибосом і передача спадкової інформації під час поділу клітин. Останній процес забезпечує розвиток і ріст організму, регенерацію тканин і органів, а також лежить в основі пухлинного росту. Разом із цитоплазмою ядро утворює єдину інтегровану систему, яка перебуває у стані динамічної рівноваги. Клітина не може довго існувати без ядра (швидко гине у разі його видалення – енуклеації), але і ядро без цитоплазми не здатне до самостійного існування.

Різні клітини в організмі людини відрізняються за формою, розміром та локалізацією ядра (рис. 3.1). Переважна більшість клітин містить одне ядро, але зустрічаються двоядерні клітини (до 20% клітин печінки), а також багатоядерні (наприклад, остеокласти – клітини кісткової тканини). Розмір ядра коливається в межах

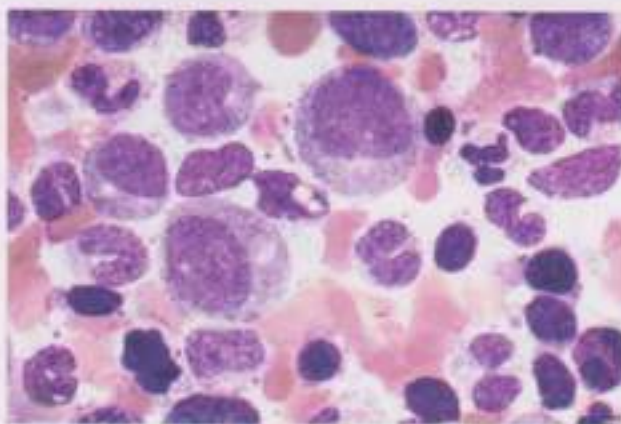


Рис. 3.1. Різноманіття розміру, форми та будови ядер клітин червоного кісткового мозку, $\times 2500$

від 3–4 до 40 мкм. Кожен тип клітин має своє постійне співвідношення між об'ємом ядра і цитоплазми. Ця константа носить назву індексу Гертвіга. Залежно від значення цього індексу клітини поділяють на ядерні (з великим індексом Гертвіга) та цитоплазматичні (з малим індексом Гертвіга). Форма, розмір і будова ядра залежать від типу клітини, фази життєвого циклу, ступеня диференціації та функціональної активності, стану цитоплазми, дії зовнішніх чинників тощо.

Функції ядра клітини

Ядру клітини належить низка важливих функцій, а саме: 1) зберігання генетичної інформації: в ядрі кожної клітини людського організму знаходиться ДНК 46 хромосом (22 пари соматичних і одна пара статевих хромосом); 2) реалізація генетичної інформації: експресія генів забезпечує синтез білків, необхідних для росту, диференціації клітин, підтримання їхньої життєдіяльності, внутрішньоклітинної регенерації, адаптації до дії зовнішніх чинників чи загибелі; 3) передача генетичної інформації дочірнім клітинам: поділ клітин після подвоєння (реплікації) ДНК забезпечує утворення ідентичних за генетичним набором клітинних елементів, чим забезпечується ріст тканин і органів під час ембріонального і постнатального онтогенезу.

Морфологія ядра

У складі ядра клітини на фіксованому і забарвленому гістологічному препараті розрізняють чотири основних компоненти (рис. 3.2): хроматин – головний компонент ядра, який визначає його функції; ядерце – місце утворення субодиноць рибосом; ядерну оболонку, яка забезпечує взаємозв'язок ядра і цитоплазми; нуклеоплазму (ядерний матрикс).



Ріхард Гертвіг

(Hertwig R., 1859–1937) – німецький зоолог; у 1900 р. встановив закон сталості ядерно-цитоплазматичного співвідношення окремих типів клітин (закон Гертвіга)



Вальтер Флемінг

(Flemming W., 1843–1906) – німецький біолог, засновник цитогенетики; у 1882 р. вперше описав хроматин, що стало підґрунтям для відкриття хромосом

Хроматин

Базофільні зерна, грудочки, у ядрі клітини вперше описав Вальтер Флемінг у 1882 році і назвав їх хроматином (з грец. *хрома* – насиченість кольором). Хроматин являє собою комплекс ядерної ДНК з гістоновими і негістоновими білками. Крім того, у хроматині виявлено невелику кількість РНК – продуктів процесу транскрипції. Співвідношення ДНК / білок / РНК у хроматині становить 1:1,3:0,2. Хроматин інтерфазного ядра є хімічним аналогом хромосом у клітині, що вступила у поділ (при поділі клітини хроматин трансформується у хромосоми).

Хроматин може перебувати в активному (еухроматин) чи неактивному (гетерохроматин) стані (рис. 3.2–3.4). Стан хроматину визначається ступенем пакування ДНК. Подвійна спіраль ДНК має значну довжину – сумарна довжина молекул ДНК у всіх хромосомах однієї клітини людини становить близько 170 см, при загальній масі лише 6×10^{-17} г. Правильність пакування ДНК у ядрі залежить від гістонових білків, а також від структур ядерного матриксу.

Наявна в ядрі клітини молекула ДНК спіралью закручується навколо 8 молекул гістонових білків, утворюючи глобули діаметром 10 нм. Означені структури отримали назву **нуклеосом**, вони пов'язані між собою короткими ділянками вільної ДНК (рис. 3.3). При подальшому пакуванні нуклеосомні нитки конденсуються в структурні комплекси вищого рівня – **хроматинові фібрили** діаметром 25–30 нм і більше. Відтак вони утворюють **петлі** (петлеві домени) діаметром 300 нм. Під час мітозу чи мейозу, в результаті щільного пакування хроматин остаточно конденсується, формуючи **хромосоми**.

Максимальна конденсація хроматину ускладнює доступність ДНК для ферментів, які забезпечують її транскрипцію і реплікацію. У зв'язку із цим конденсований хроматин (гетерохроматин) інтерфазного ядра, який у світловому мікроскопі має вигляд базофільних грудочок, є неактивним. Гетерохроматин поділяється на структурний (це ділянки ДНК, які перебувають у конденсованому стані постійно) та факультативний (може переходити

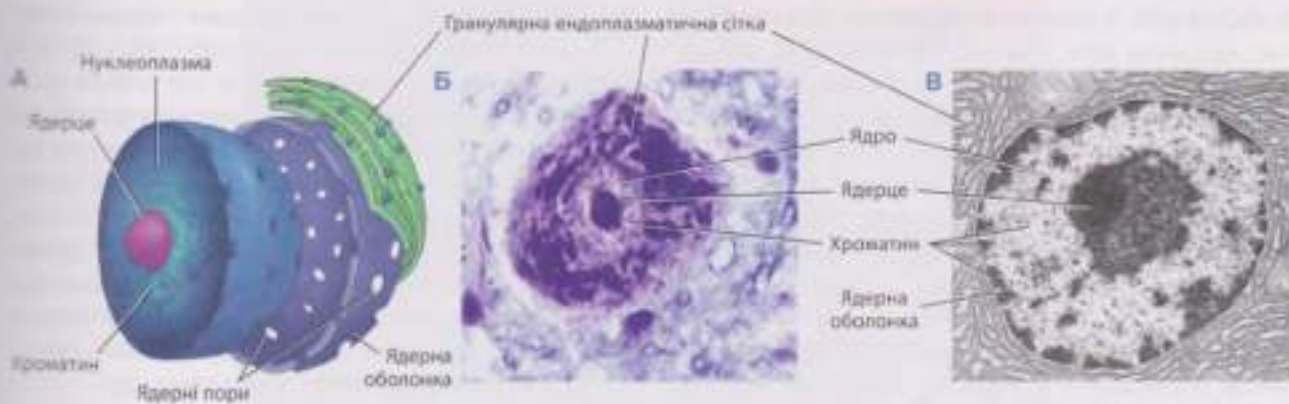


Рис. 3.2. Ядро клітини. А – тривимірна реконструкція; Б – світлова мікрофотографія ядра нервової клітини, $\times 1200$; В – електронна мікрофотографія ядра секреторної клітини підшлункової залози, $\times 12000$

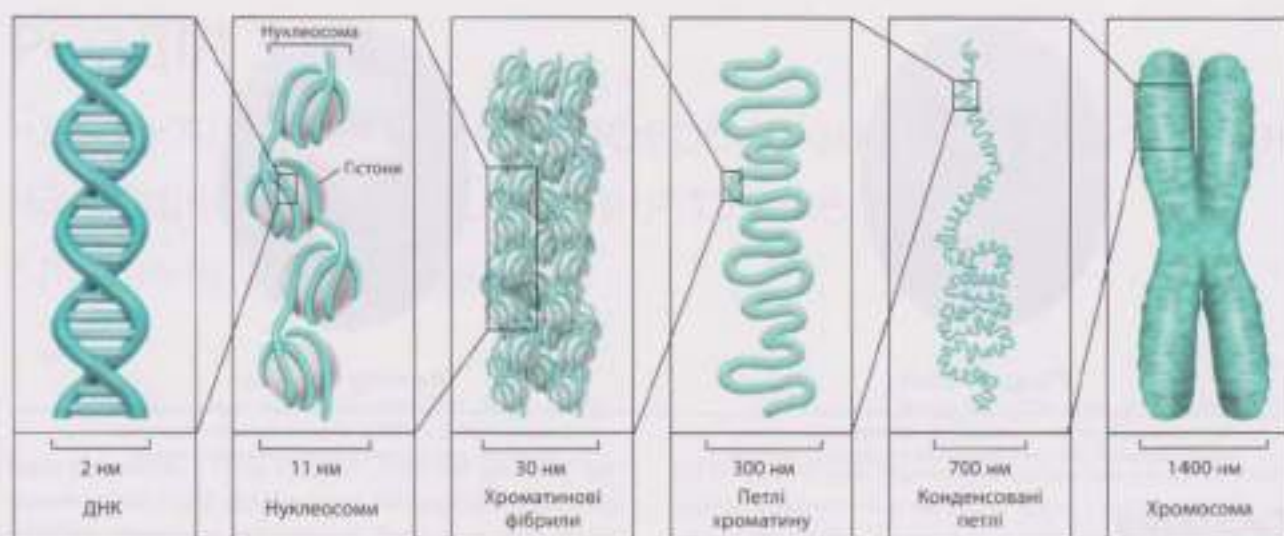


Рис. 3.3. Етапи компактизації ДНК з ілюстрацією взаємовідношень між нуклеосомами, хроматином і хромосомами

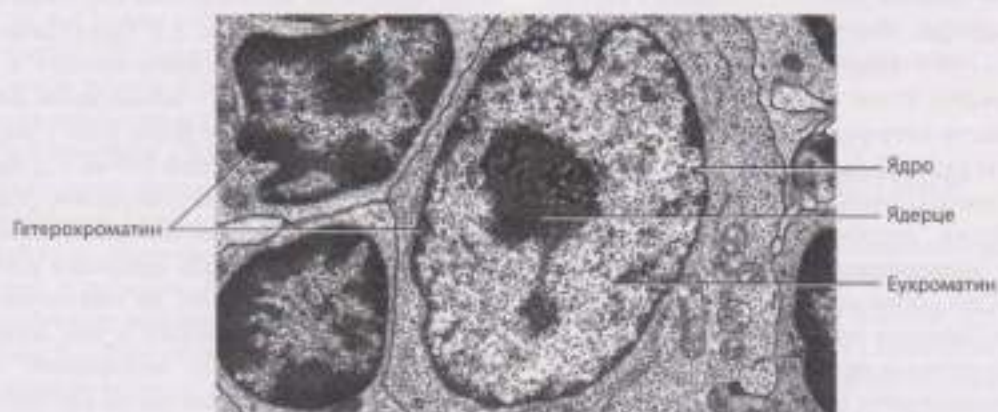


Рис. 3.4. Еухроматин і гетерохроматин у ядрах різних типів клітин

в еухроматин). В окремих випадках ціла хромосома під час інтерфази (між поділами клітини) може залишатись у конденсованому стані, наприклад, одна з двох X-хромосом у соматичних клітинах жіночого організму.

Уперше цей різновид хроматину описали канадські вчені Муррей Барр та Еварт Бертрам у 1948 році; він отримав назву **статевого хроматину**, або **тілець Барра**. У нейтрофільних лейкоцитах статевий хроматин має вигляд барабанної палички, що випинається від поверхні одного із сегментів ядра. В епітеліальних клітинах зіскобу слизової оболонки щоти (нейнвазивний метод дослідження) статевий хроматин виглядає як добре помітна напівсферична грудочка гетерохроматину, прикріплена до внутрішньої мембрани ядерної оболонки. Виявлення статевих хроматину служить генетичною ознакою статі, що знаходить своє вико-

ристання, зокрема, у судовій медицині. Слід зазначити, що тілець Барра можна визначити пересічно у 30–80 % епітеліоцитів щоти і лише в 1–10 % нейтрофілів крові осіб жіночої статі. При наявності у клітині більш як двох X-хромосом, кількість тілець Барра відповідно зростає.

Менш конденсована частина хроматину, яка локалізується у світліших ділянках ядра, є активною і має назву еухроматину. Це функціонально активний, "працюючий" хроматин. Співвідношення вмісту еухроматину до гетерохроматину вказує на синтетичну активність ядра. Пересічно частка еухроматину становить близько 10 % від загального вмісту хроматину у ядрі.

Активізація експресії генів започатковує процес біосинтезу білка, який розпочинається у ядрі з транскрипції мРНК (утворення матричної РНК), що здійснюється на

зконденсованих (еухроматинізованих) ділянках ДНК. Еухроматинізація відбувається за умов деметилювання цитозинових основ молекули ДНК та ацетилювання гістонів гістоновими ацетильтрансферазами; одночасно транскрипційні фактори ініціюють утворення мРНК за допомогою ферменту РНК-полімерази (рис. 3.5).

Деацетилювання гістонів за участю ферменту деацетилази гістонів та метилювання цитозину молекули

ДНК метилтрансферазами призводить до блокування транскрипції. Після виходу з ядра у цитоплазму матричної, рибосомальної та транспортної РНК реалізується процес трансляції – перетворення закладеної у формі послідовності нуклеотидів у матричній РНК інформації у послідовність амінокислот у синтезованій на рибосомах білковій молекулі (рис. 3.6), з її подальшою пост-трансляційною модифікацією у комплексу Гольджі. Акти-

"Висловлений" генів

- активація хроматину (еухроматинізація);
- деметилювання цитозину ДНК;
- токи кручення;
- ацетилювання гістонів – ацетильтрансферази (АТ)

Транскрипційні фактори (ТФ)

коактиватори

"Замовчаний" генів

- конденсація хроматину (гетерохроматинізація);
- метилювання ДНК (червоні кружечки) – метилтрансферази (МТ);
- деацетилювання гістонів – деацетилаза гістонів (ДАГ)

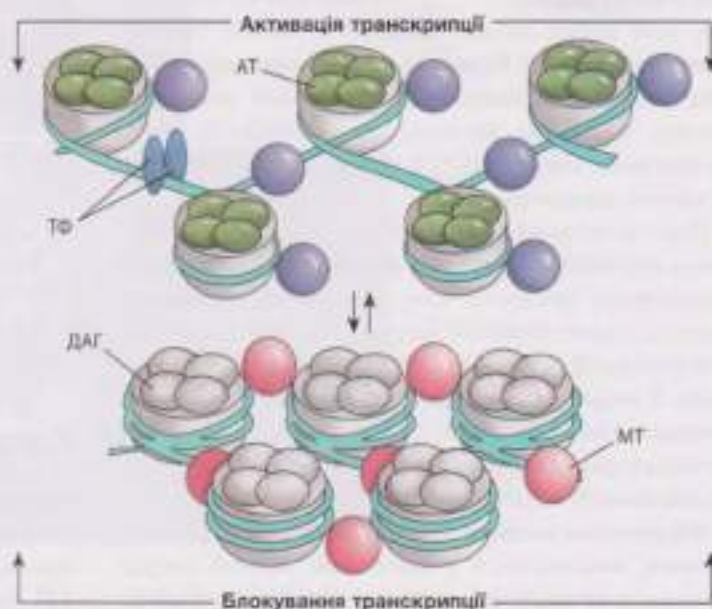


Рис. 3.5. Фактори, що визначають експресію генів

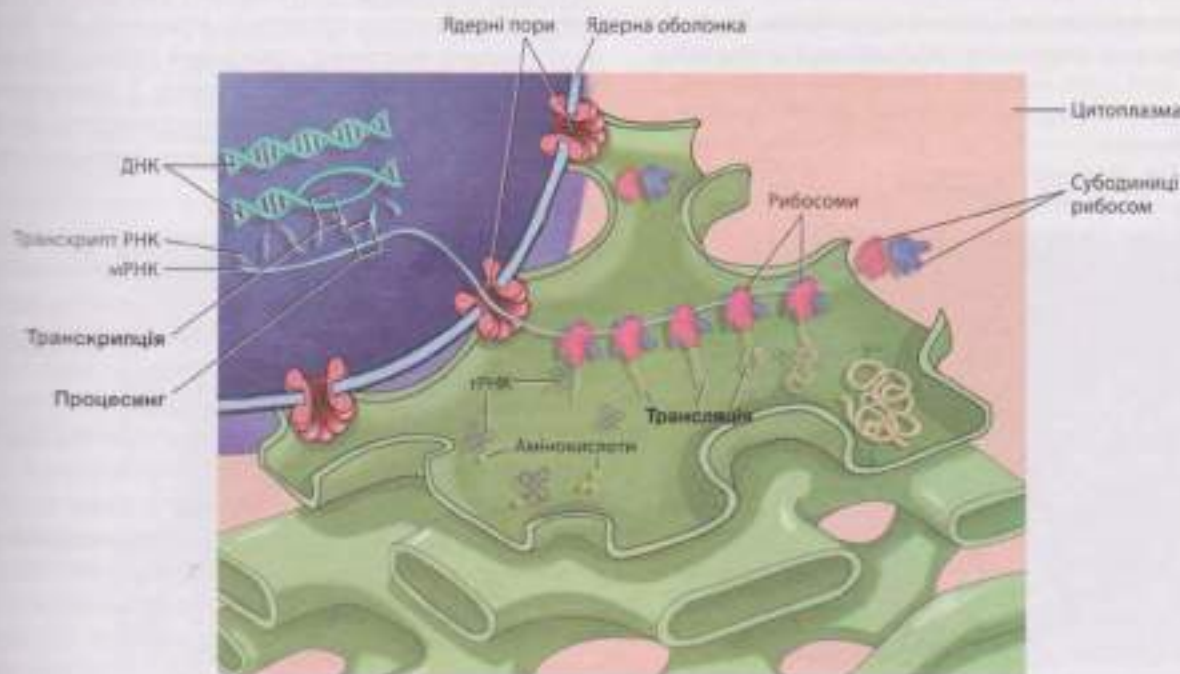


Рис. 3.6. Етапи біосинтезу білка у гранулярній ендоплазматичній сітці

вація синтетичних процесів у клітині супроводжується не лише деконденсацією хроматину, а й збільшенням розміру ядра, появою чи зростанням кількості ядерця.

Ядерце

Ядерце (лат. *nucleolus*) – найщільніша структура ядра; має округлу форму, діаметр 1–5 мкм, при світловій мікроскопії добре забарвлюється основними барвниками (рис. 3.2, 3.7). Розмір та кількість ядерця збільшуються при підвищенні функціональної активності клітини. У клітинах, які інтенсивно синтезують білок, ядерце може займати до 25 % об'єму ядра. Під час поділу клітини ядерце зникає.

При електронній мікроскопії у складі ядерця розрізняють три частини: аморфну, фібрилярну (волокнисту) і гранулярну (зернисту) (рис. 3.7). **Аморфна частина** є найсвітлішою ділянкою ядерця і містить спеціалізовані ділянки ДНК, які мають назву **ядерцевих організаторів**. У людини такі ділянки локалізовані у п'яти хромосомах: 13-й, 14-й, 15-й, 21-й та 22-й. У ядерцевих організаторах закодована інформація про будову рибосомальної РНК (рРНК).

Фібрилярна частина ядерця складається з тонких ниточок, локалізується у внутрішній частині ядерця і утворена сукупністю первинних транскриптів рРНК. **Гранулярна частина** розташована на периферії ядерця; вона представлена щільними гранулами діаметром 10–20 нм, які містять рибонуклеопротеїнові комплекси і є попередниками субодиниць рибосом. Білки, що необхідні для збирання рибосомальних субодиниць,

синтезуються у цитоплазмі, звідки вони транспортуються через ядерну оболонку до ядерця. Фібрилярний та гранулярний компоненти ядерця разом утворюють **нуклеолонему** – “ядерцеву нитку” завтовшки 60–80 нм, яка формує широкопетлисту сітку, що виділяється високою щільністю на тлі світлішого матриксу ядерця.

Функція ядерця полягає у синтезі рибосомальної РНК та формуванні субодиниць рибосом. Окрім того, дослідженнями останніх років встановлено, що ядерце відіграє певну роль у регуляції цитокінезу, має вплив на процеси старіння, бере участь у модифікації пре-рРНК, залучене до механізмів експорту речовин з ядра тощо.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У злоякісних клітинах ядерце, як правило, гіпертрофоване. Збільшення розмірів і числа ядерцевих організаторів вважається ознакою поганого клінічного прогнозу онкологічного захворювання.

Ядерна оболонка

Ядерна оболонка (лат. *nucleoīetma*, грец. *каріотека*) утворена зовнішньою та внутрішньою мембранами, між якими залягає **перинуклеарний простір** (рис. 3.2, 3.8). **Зовнішня мембрана** може формувати інвагінації та вирости, на її цитоплазматичній поверхні містяться рибосоми; вона зв'язує ядро з мембранами ендоплазматичної сітки. **Внутрішня мембрана** відокремлена від нуклеоплазми сіткою проміжних філаментів, які формують **ядерну пластинку** і побудовані з білків **ламівів**. Функції ядерної пластинки полягають у підтриманні форми ядра, фіксації і впорядкуванні хроматину, організації ядерних пор, Фосфорилування/дефосфорилу-



Рис. 3.7. Електронні мікрофотографії ядерця: А – $\times 12\,000$; Б – $\times 48\,000$

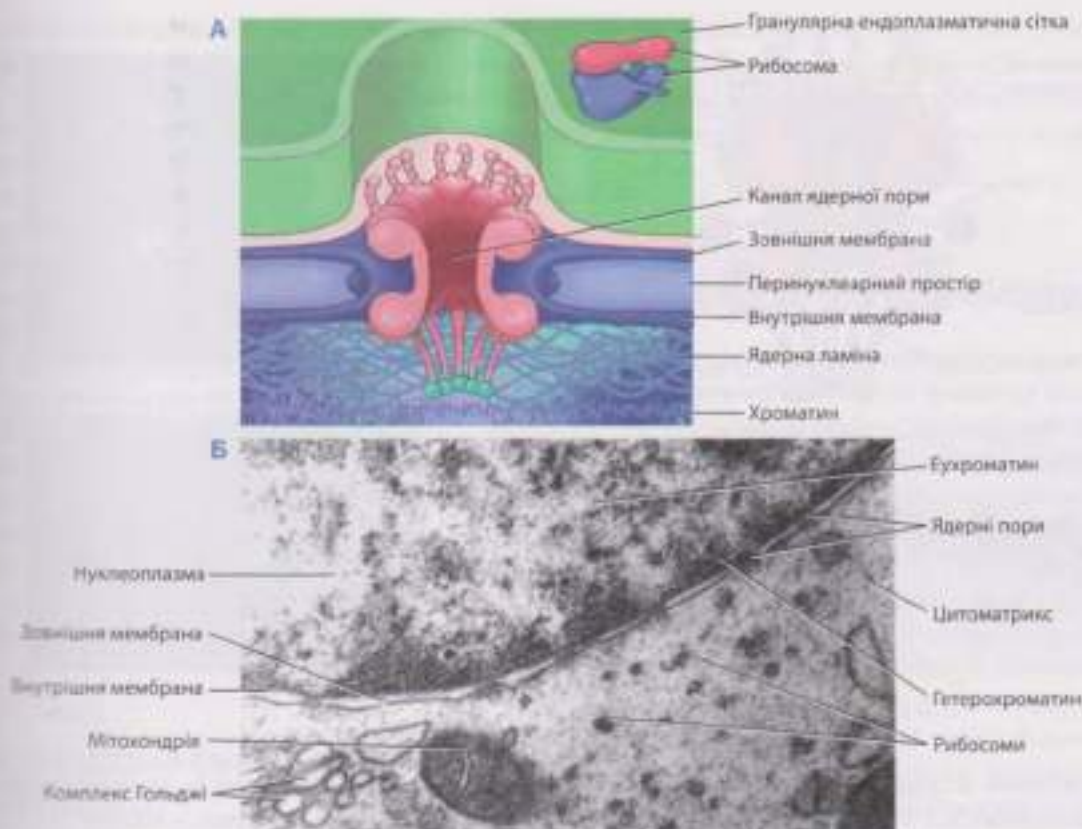


Рис. 3.8. Ядерна оболонка, А – схематичне відтворення; Б – електронна мікрофотографія, $\times 45\,000$

вання філаментів ядерної ламіни лежить в основі механізму дисоціації та відновлення ядерної оболонки під час поділу клітин (мітозу та мейозу).

Обмін речовин між ядром та цитоплазмою здійснюється за посередництва **ядерних пор** – транспортних каналів, що пронизують ядерну оболонку (рис. 3.7–3.9). Пересічно ядро з цитоплазмою сполучає 2–3 тисячі ядерних пор. Транспортні процеси можуть перебігати у двох напрямках – з ядра до цитоплазми (ядерний експорт) і у протилежному напрямі – з цитоплазми до ядра (ядерний імпорт). Ядерна пора включає канал і комплекс пори. Через **канал пори** відносно швидко шляхом дифузії проходять молекули з масою до 40 кДа; більші молекули транспортуються зі значно меншою швидкістю. Канал пори оточений системою білків **нуклеопоринів**, які формують комплекс пори (поросому).

Комплекс пори включає три кільця – центральне, цитоплазматичне та ядерне – кожне з яких містить по 8 білкових молекул **нуклеопоринів**. Комплекс пори фіксований до ядерної оболонки за допомогою своєї трансмембранної частини (що також має вид кільця і складається з 8 доменів); загалом він містить близько 30 білків та має молекулярну масу 120 мільйонів дальтон.

Загальний діаметр комплексу ядерної пори складає близько 120 нм. Проте діаметр внутрішнього отвору (функціональний діаметр) становить лише 9 нм і має "глибину" 200 нм. Вважається, що діаметр пори може збільшуватися до 39 нм – це забезпечує можливість транспорту великих молекул та субодиниць рибосом. Комплекс ядерної пори може протягом однієї секунди забезпечувати близько 1000 транслокацій (переносів). Механізми транспорту крізь пори включають дифузю – для низькомолекулярних речовин, та активний транспорт – за участю транспортера. Великі молекули спочатку розпізнаються специфічними сигнальними послідовностями, а потім переносяться через пору при посередництві білків нуклеопоринів.

У центрі ядерної пори (рис. 3.9) розташований **транспортер**, який при електронній мікроскопії має вигляд електронно-щільної частинки своєю формою молекула транспортера нагадує "корок" (англ. *plug*). Від цієї серцевинної молекули до цитоплазматичної та внутрішньої поверхні ядерної пори спрямовані фібрилярні білки – так звані **спиці** (англ. *spokes*). Із цитоплазматичної та ядерної сторін поросома обмежена відповідно зовнішнім та внутрішнім кільцями білкових молекул. Від зовнішнього кільця відходять філаменти, що зв'язані з елементами цитоскелета. До

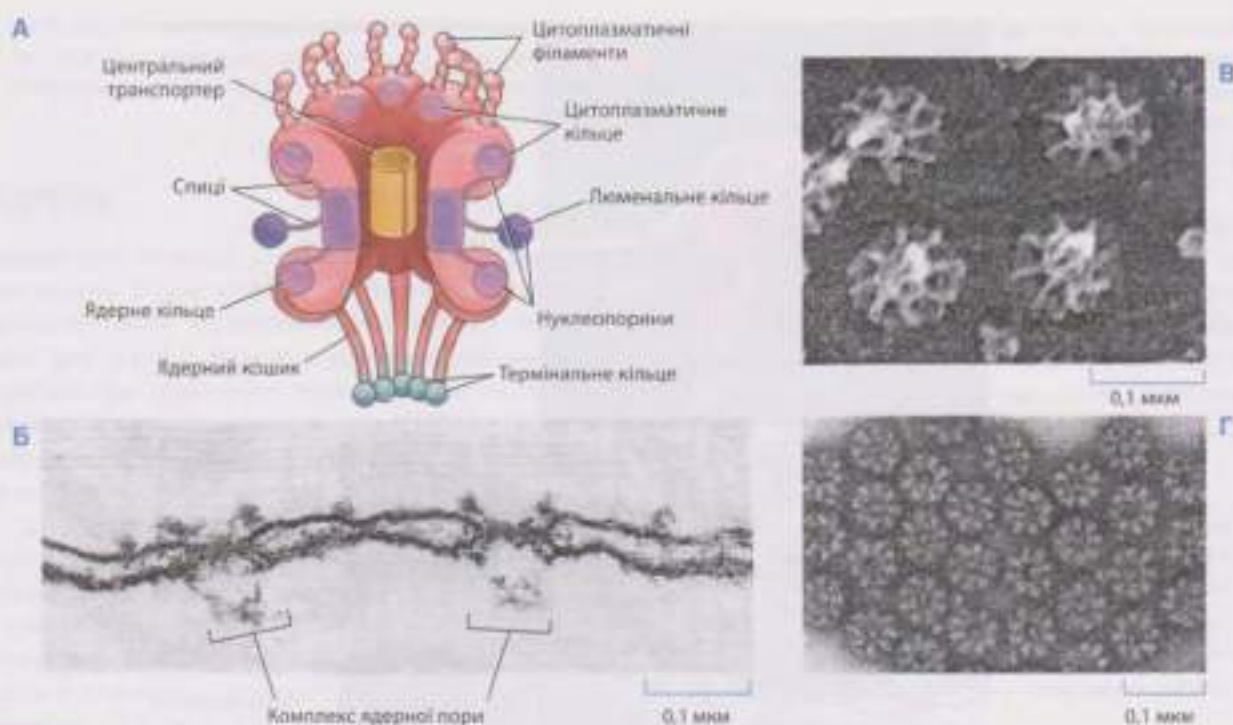


Рис. 3.9. Молекулярна та структурна організація комплексу ядерної пори. А – схема будови; Б – трансмісійна електронна мікрофотографія; В, Г – скануючі електронні мікрофотографії комплексів ядерних пор, $\times 100\,000$

внутрішнього кільця пори прикріплені **ядерний кошачок** – система філаментів, до яких з боку нуклеоплазми фіксоване термінальне кільце. Відмінності будови цитоплазматичної та нуклеоплазматичної поверхні пори визначають специфіку транспорту в обох напрямках.

Ядерні пори забезпечують транспортування водорозчинних молекул, включаючи РНК, субодиниць рибосом, пуринових та піримідинових основ (які необхідні для синтезу ДНК і РНК), білків, які синтезуються у цитоплазмі (зокрема, ДНК-полімерази, білків ядерної ламіни, гістонових білків), вуглеводів, ліпідів, сигнальних молекул (табл. 3.1). У транспортних процесах задіяні білки нуклеоплазми – імпортини та експортини, специфічні функції яких віддзеркалені у їхніх назвах.

Нуклеоплазма

Нуклеоплазма (лат. *nucleoplasma*) – це рідка частина ядра, що містить воду, іони, РНК, глікопротеїни, ферменти, метаболіти, ядерні рецептори. У структурі нуклеоплазми розрізняють волокнисті та гранулярні елементи. Волокнисті елементи формують підтримувальний каркас ядра – **каріоскелет**, до складу якого входять ядерна пластинка і фібрилярна сітка ядра, що утворена проміжними філаментами. Увесь комплекс цих структур, побудований з білків, отримав назву **білкового ядерного матриксу**. До останнього належать ядерна пластинка, інтерхроматинові гранули (діаметром 20–25 нм), перихроматинові гранули (діаметром 30–50 нм), перихроматинові фібрили, ядерні рецепто-

Таблиця 3.1. Транспортні процеси, які здійснюються через комплекс ядерної пори

Транслокація ядра до цитоплазми (експорт)	Транслокація цитоплазми до ядра (імпорт)
<ul style="list-style-type: none"> ■ субодиниць рибосом; ■ мРНК – результат транскрипції; ■ дезактивовані ферменти та сигнальні молекули; ■ каталізати. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ пуринові та піримідинові основи (субстрат для синтезу ДНК і РНК); ■ ферменти синтезу ДНК і РНК; ■ рибосомальні білки, необхідні для збирання субодиниць рибосом у ядрі; ■ гістонові білки, необхідні для пакування ДНК; ■ філаменти каріоскелета (забезпечують підтримання форми та структури ядра); ■ сигнальні молекули – рецептори, трансдуктори, транскрипційні фактори тощо.

ри. Ядерний матрикс відіграє важливу роль як у підтриманні загальної структури інтерфазного ядра, так і в процесах його метаболізму. У ядерному матриксі здійснюються транскрипція та процесинг (утворення) ядерної та рибосомальної РНК.

Ядро з усіма його структурними компонентами забезпечує реалізацію генетичної інформації та синтез білків у клітині. Реалізація генетичної інформації відбувається за участю ДНК і різних видів РНК, що утворюються в ядрі, здійснюється в наступній послідовності: (1) транскрипція (синтез первинного транскрипту на матриці ДНК); (2) процесинг мРНК; (3) трансляція (зчитування інформації з мРНК, що здійснюється в цитоплазмі за участі рибосом); (4) збірка поліпептидного ланцюга; (5) посттрансляційна модифікація (присіднання до поліпептиду різноманітних хімічних сполук, що здійснюється у комплексі Гольджі); (6) сегрегація білків та їх розподіл до складу органел або секреторних гранул; (7) використання або виведення білків (шляхом екзоцитозу).

Функціональні апарати клітини

Структури клітини взаємопов'язані і утворюють функціональні апарати. До них належать: (1) апарат збереження та реалізації генетичної інформації – ядро і ДНК мітохондрій; (2) метаболічний апарат клітини, що забезпечує анаболічні й катаболічні процеси, у тому числі апарат синтезу і секреції (полірибосоми – синтез білків цитоплазми і ядра; ендоплазматична сітка; комплекс Гольджі); апарат катаболізму й енергозабезпечення (лізосоми – деградація полімерів до мономерів; мітохондрій – розщеплення мономерів з вивільненням енергії, яка залучається до макроергічних зв'язків АТФ; у цитоплазмі – ферменти гліколізу забезпечують анаеробний метаболізм); (3) апарат підтримання і зміни форми, міграції клітини – включає комплекс плазматичної мембрани, цитоскелета і каріоскелета; (4) апарат внутрішньоклітинного транспорту – пов'язаний з транспортними процесами через плазматичну мембрану та у різних компартментах клітини (включає систему ендосом; мікротрубочки; цистерни гладкої ендоплазматичної сітки); (5) система цитопротекції – пероксисоми, гладка ендоплазматична сітка, білки теплового шоку ядра і цитоплазми, протеасоми; (6) мітотичний апарат клітини – центріолі, система мікротрубочок та мікрофіламентів.

Робота функціональних апаратів визначається наявністю сигнальних молекул – вторинних месенджерів, трансдукторів, які пов'язані з різноманітними рецепто-

рами (див. "Клітинне сигналювання" у кінці цього розділу). Завдяки цьому життєдіяльність кожної клітини перебуває під контролем регуляторних систем організму (медіаторів, гормонів), локальних факторів і сусідніх клітин.

Поділ і диференціація клітин

Всі клітини організму людини перебувають у різних фазах життєвого циклу, що триває від моменту утворення і до загибелі клітини. Відповідно до фази життєвого циклу клітини можуть бути низькодиференційованими, проходити процес диференціації, набувати зрілості й активно функціонувати; з часом клітини старіють та гинуть (рис. 3.10).

Недиференційована клітина, на відміну від високодиференційованої, не виконує спеціалізованих функцій, здатна до поділу, перебуває у клітинному циклі. Типовими ознаками недиференційованих клітин є високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення (рис. 3.11), з переважанням у цитоплазмі немембранних органел (вільних рибосом, елементів цитоскелета), що забезпечує можливість росту і поділу клітин. Частина клітин у різних тканинах залишаються низькодиференційованими упродовж цілого життя організму – вони є джерелом росту та регенерації органів.

Клітинний цикл

Клітинний цикл – період існування індивідуальної клітини від поділу до поділу, або від поділу до загибелі – включає інтерфазу і мітоз. Інтерфаза, у свою чергу, підрозділяється на G_1 (постмітотичну), S (синтетичну) та G_2 (премітотичну) фази (рис. 3.10, 3.12). Більшість диференційованих клітин організму, що виконують специфічні, притаманні лише їм функції, а також недиференційовані стовбурові клітини та клітини, що проходять диференціацію, перебувають "поза циклом" – у G_1 фазі: тобто, вони не діляться, але за певних умов (заміщення зістарілих сусідніх клітин, ріст органа) можуть повертатися у клітинний цикл. Високодиференційовані клітини (зокрема, нервові клітини, кардіоміоцити, гранулоцити крові) втрачають здатність до повернення у клітинний цикл. Тривалість клітинного циклу коливається в широких межах залежно від виду клітини, віку людини чи тварини, гормонального балансу організму, локальних регуляторів та інших чинників.

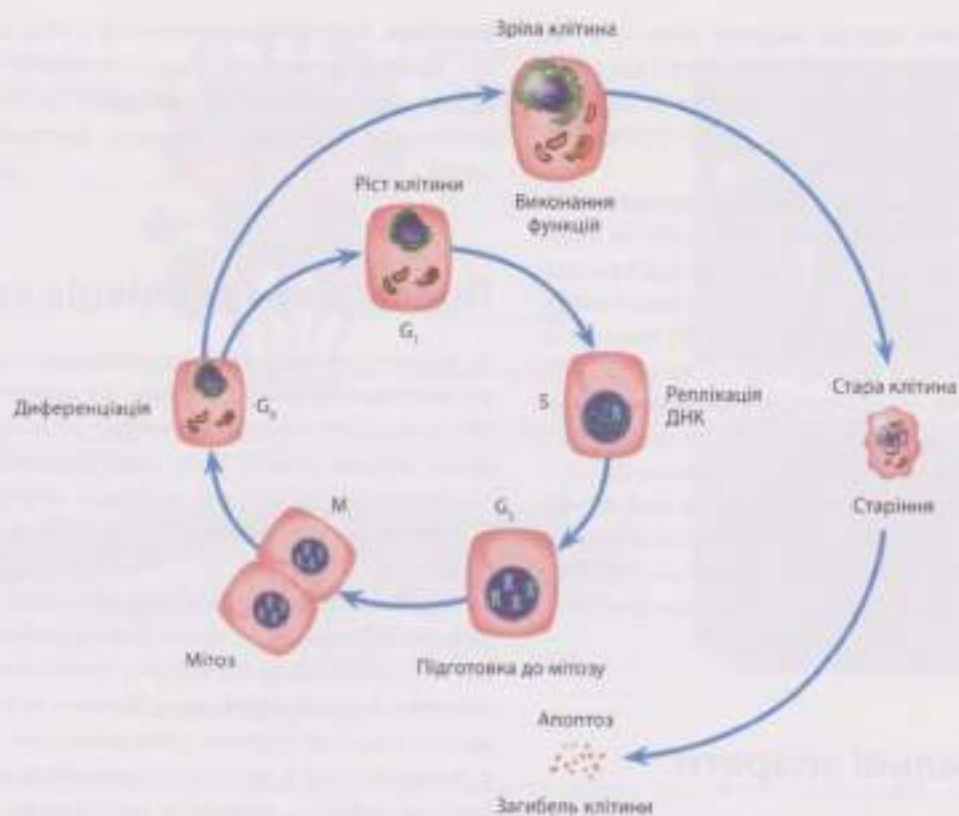


Рис. 3.10. Життєвий цикл клітини



Рис. 3.11. Будова низькодиференційованих клітин. А – світлова мікрофотографія; Б – електронна мікрофотографія, $\times 14000$

Інтерфаза

Фаза G₁ характеризується ростом клітини, який забезпечується шляхом інтенсивного синтезу різноманітних речовин і відновленням кількості органел у цитоплазмі. У цьому періоді в клітині збільшується кількість РНК і ферментів, необхідних для синтезу попередників ДНК. Підвищується активність ферментів енергоутворення.

Пригнічення процесів синтезу білка або мРНК у фазі G₁ блокує перехід клітини до фази S.

У фазі S інтерфази здійснюється реплікація ДНК, відповідно, подвоюється число хроматид кожної з хромосом; відбувається подвоєння центріолей, синтез гістонових білків. Без проходження етапу синтезу ДНК

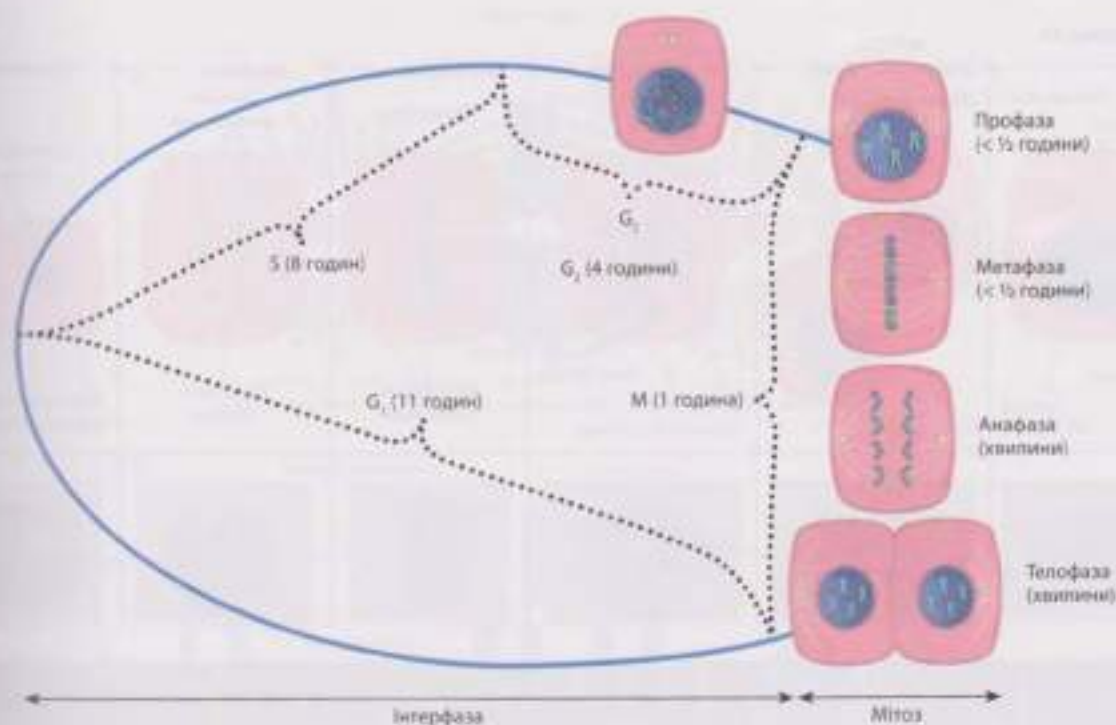


Рис. 3.12. Часові співвідношення різних фаз клітинного циклу (на прикладі циклу тривалістю 24 години)

клітина не може перейти до мітозу. S-фаза є критичною частинкою циклу, її тривалість сягає 8–12 годин.

У фазі G₂ відбувається підготовка клітини до поділу; головними служать синтез РНК і білків, зокрема, в цитоплазмі та мітохондріях накопичуються ферменти енергоутворення. Відбувається також синтез тубулінів, необхідних для побудови мікротрубочок мітотичного веретена, центріолі досягають розмірів дефінітивних органел. Тривалість фази G₂ складає 2–4 години. Контроль вступу клітини в мітоз забезпечується двома типами регуляторів – інгібіторними і стимуляторними факторами, а також білками циклінами (див. нижче).

Мітоз

Мітоз – непрямий поділ, який забезпечує еквівалентний розподіл генетичного матеріалу між дочірніми клітинами і збереження подібності наборів хромосом у ряді клітинних поколінь. Мітоз лежить в основі розвитку багатоклітинного організму, а також процесів росту органів, регенерації, новоутворень. Мітоз триває 1–2 години і включає чотири фази: профаза, метафаза, анафаза і телофаза (рис. 3.12–3.13).

Для профазі характерними є максимальна конденсація хроматину – з формуванням хромосом – та зникнення ядерної оболонки. Внаслідок реплікації ДНК у S-періоді інтер-

фази, кожна мітотична хромосома складається з двох сестринських хроматид, з'єднаних у центромерній ділянці білком когезином. У профазі хромосоми візуалізуються (стають видимі) у світловому мікроскопі; їхні периферичні ділянки компактизуються білком конденсином. Центріолі розходяться до полюсів клітини, починають формуватися мікротрубочки мітотичного веретена. У пізній профазі внаслідок фосфорилування та деполімеризації ядерних ламін дезінтегрується ядерна оболонка.

Ключовою ознакою метафазі є утворення метафазної пластинки (або материнської зірки), внаслідок розташування хромосом у площині екватора клітини. Саме у метафазі або на початку анафазі найкраще вивчати морфологію мітотичних хромосом, оскільки тоді вони є найбільш конденсованими. Сформований мітотичний апарат, який забезпечує розходження хроматид до полюсів клітини, включає два компоненти: (1) мітотичний центр; (2) мітотичне веретено (рис. 3.14).

Мітотичний центр складається з пари центріолей, навколо яких сконцентровані структури центру організації мікротрубочок; від останнього в радіальному напрямі розходяться так звані астральні мікротрубочки, котрі фіксують мітотичний центр до плазматичної мембрани. До складу мітотичного веретена належать кінетохорні мікротрубочки, які приєднуються до центромерних ділянок метафазних хромосом, та полярні

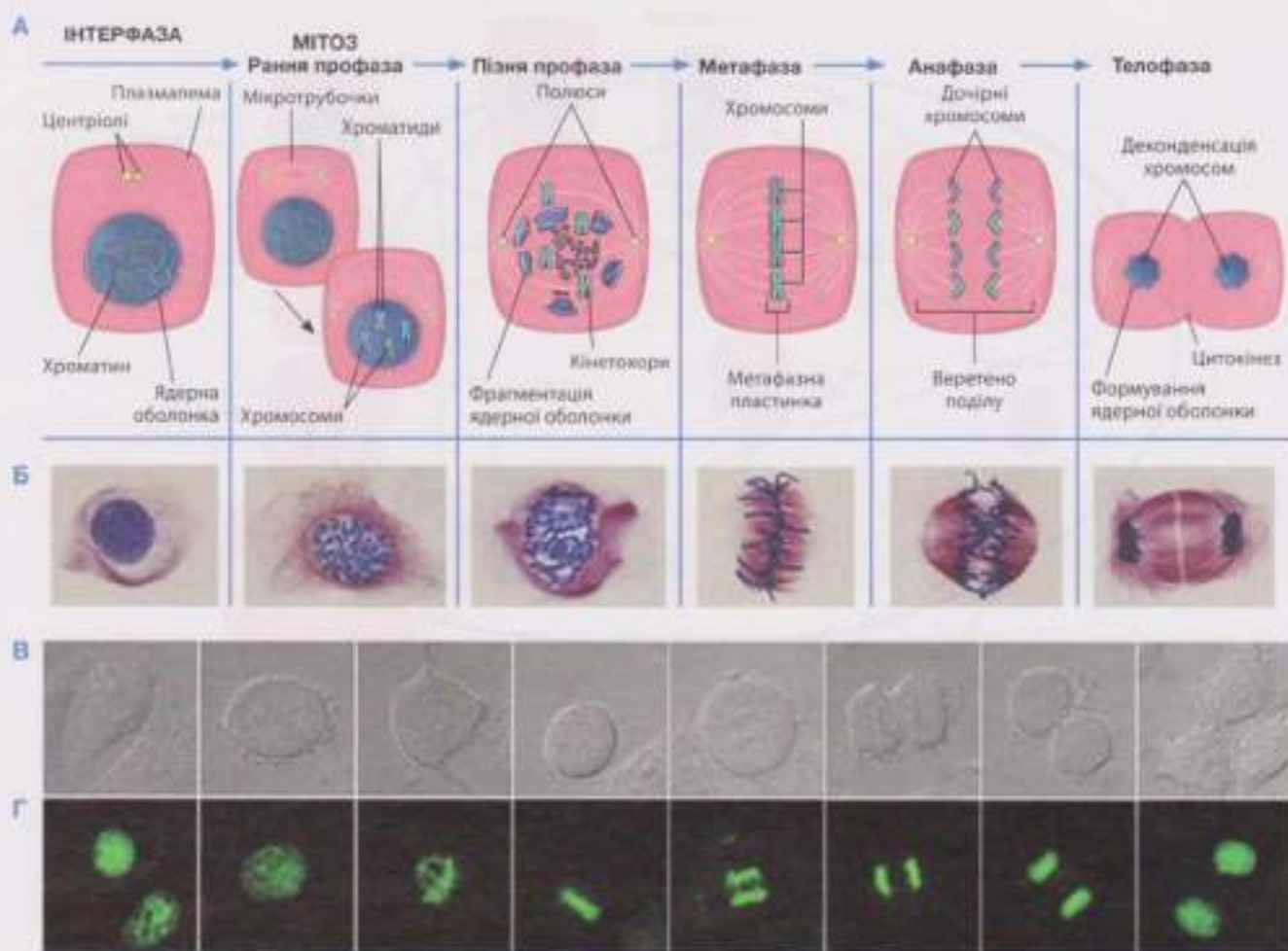


Рис. 3.13. Послідовні фази мітозу та їхні морфологічні прояви. А – схематичне відтворення; Б – світлові мікрофотографії фаз мітозу рослинної клітини; В, Г – мітоз клітин лінії HeLa карциноми шийки матки людини: метод фазового контрасту (В) та флуоресцентної мікроскопії (Г).

мікротрубочки, які не зв'язані з хромосомами, а взаємодіють із закінченнями полярних мікротрубочок протилежної сторони в екваторіальній ділянці клітини.

В анафазі сестринські хроматиди втрачають зв'язок між собою і розходяться до протилежних полюсів клітини. Це зумовлено тим, що починається деполімеризація (вкорочення) кінетохорних мікротрубочок. Паралельно активуються молекулярні мотори – білки динеїн та динактин – котрі забезпечують транспортування сестринських хроматид у напрямку, протилежному від ділянки деполімеризації кінетохорних мікротрубочок. Також відбувається видовження полярних мікротрубочок, внаслідок чого полюси клітини віддаляються один від одного. В зоні екватора концентруються актинові мікрофіламенти, які утворюють кільце, скорочення остан-

нього обумовлюють інвагінацію плазмалеми, що свідчить про початок цитотомії – розділення цитоплазми.

Під час телофази спостерігається реконструкція дочірніх ядер і завершення поділу цитоплазми, що в кінцевому результаті приводить до утворення дочірніх клітин і супроводжується руйнуванням мітозного апарату. Хроматиди в цей період деконденсуються (трансформуються у гетеро- та еухроматин); внаслідок дефосфорилування і полімеризації ядерних ламін відновлюється ядерна оболонка. Розділення цитоплазми відбувається за посередництва актинових мікрофіламентів цитоскелета. Телофаза завершується утворенням двох дочірніх клітин. Порушення або блокування цитотомії супроводжується появою багатоядерних клітин.

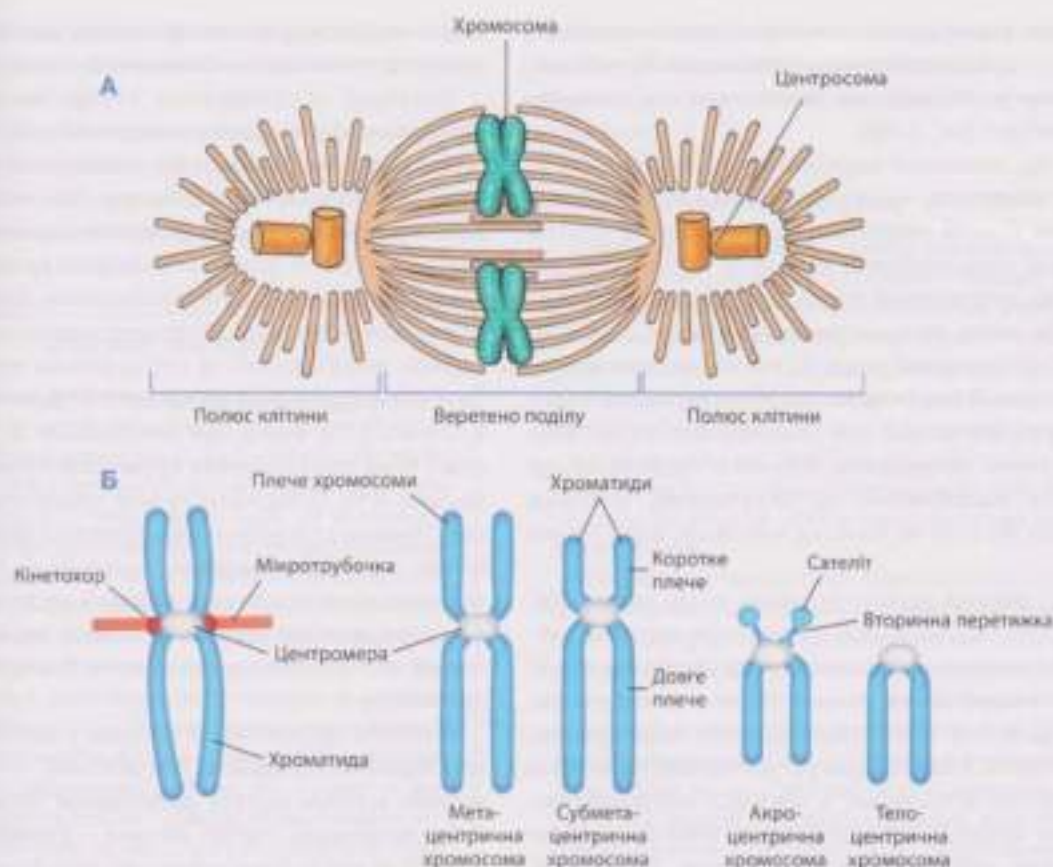


Рис. 3.14. Морфологія веретена поділу і хромосом у метафазі мітозу (А); різні типи хромосом (Б)

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При пошкодженні мітотичного апарату виникають атипові мітози, які характеризуються нерівномірним розподілом генетичного матеріалу між клітинами – анеуплоїдією (грец. *ан* – не, *еу* – правильно, *лоос* – складаю). У таких випадках цитотомія блокується і формуються гігантські клітини. Атипові мітози характерні для клітин злоякісних пухлин або тканин після опромінення.

Будова хромосом

Мітотичні хромосоми – це щільні паличко- або ниткоподібні тілця, які добре забарвлюються основними барвниками і стають помітними під час мітотичного поділу (рис. 3.13–3.15). Термін “хромосома” запропонував Вільгельм Вальдеєр. Хромосоми людини мають діаметр 0,2–2 мкм та довжину 1,5–10 мкм. Поява хромосом – найхарактерніша ознака вступу клітини у поділ. Серед хромосом людини найбільшою є перша хромосома – загальна довжина її молекули ДНК у розгорнутому вигляді сягає 7 см.



Вільгельм Вальдеєр

(Waldeyer W., 1816–1881) – німецький анатом і гістолог, у 1888 р. запропонував термін “хромосома”; на його честь названо диференціальне ступене плівко, а також одну інших аналого-гістологічних та ембріональних структур

Кожна мітотична хромосома складається з двох хроматид. У хроматиді можна помітити звужене місце – первинну перетяжку (центромерну ділянку), яка поділяє хромосому на два плеча. Рівноплечі хромосоми отримали назву **метацентричних**. Якщо одне плече коротше від іншого – така хромосома **субметацентрична**. Якщо первинна перетяжка розташована при кінці

хроматиди, відокремлюючи коротке, часто малопомітне плече, – це **acrocentрична хромосома**. Хромосома з крайовим розташуванням центромери має назву **телоцентричної** (рис. 3.14Б).

У ділянці первинної перетяжки хромосоми локалізований **кінетохор**, що є скупченням білкових комплексів, які у своїй сукупності відіграють роль центра організації мікротрубочок веретена поділу. Ділянки хромосом, розташовані поблизу первинної перетяжки, мають назву **прицентромерних**: вони є зонами активної рекомбінації генів. Деякі хромосоми мають також **вторинні перетяжки**, які локалізовані поблизу одного з кінців хромосоми і відокремлюють так званий **супутник хромосоми**. Вторинні перетяжки ще називають **ядерцевими організаторами**, оскільки саме з цих ділянок на початку інтерфази формується ядрце.

Кінцеві ділянки хромосом мають назву **теломерів**. Вони містять послідовності нуклеотидів, що повторюються. Теломери запобігають розпаду хромосом або їх злиттю з іншими хромосомами. Після кожного поділу клітини довжина теломерних ділянок вкорочується. Тому теломери є важливими регуляторами тривалості життя клітини й організму в цілому. У малодиференційованих клітинах зародка і плода виявлено ензим **теломеразу**, який відбудовує теломери. Теломеразу

виділено також із пухлинних клітин, що пояснює їхню здатність до необмеженої кількості поділів.

Візуальне представлення набору конденсованих (метафазних) хромосом у соматичній клітині індивіда, упорядкованих попарно від найбільших до найменших, отримало назву **каріотипу**. Для кожного виду рослинних і тваринних організмів характерна певна специфіка числа, розмірів та будови хромосом у клітинах, притаманних даному каріотипу. Зокрема, каріотип людини включає 23 пари хромосом, які за характерною морфологією та специфічним розміщенням смуг зафарбовування об'єднані у 7 груп – А, В, С, D, E, F, G (рис. 3.15); серед них розрізняють 22 пари **автосом** і одну пару **статевих хромосом** – **гоносом** (хромосоми X та Y). Відмінність між чоловічим і жіночим каріотипами стосується лише статевих хромосом: для жінки – це XX у соматичних клітинах та X у яйцеклітинах; соматичні клітини чоловіка містять гоносоми XY, сперматозоїди можуть бути двох типів – **гінекоспермії** містять статеву хромосому X, **андроспермії** – хромосому Y.

Кількість хромосомних наборів у клітині визначають терміном **плоїдність** і латинською літерою **n**. Соматичні клітини містять **диплоїдний** (подвійний, **2n**) набір хромосом, статеві клітини – **гаплоїдний** (одинарний, **n**) набір. Якщо клітина містить **3n** набір хромо-

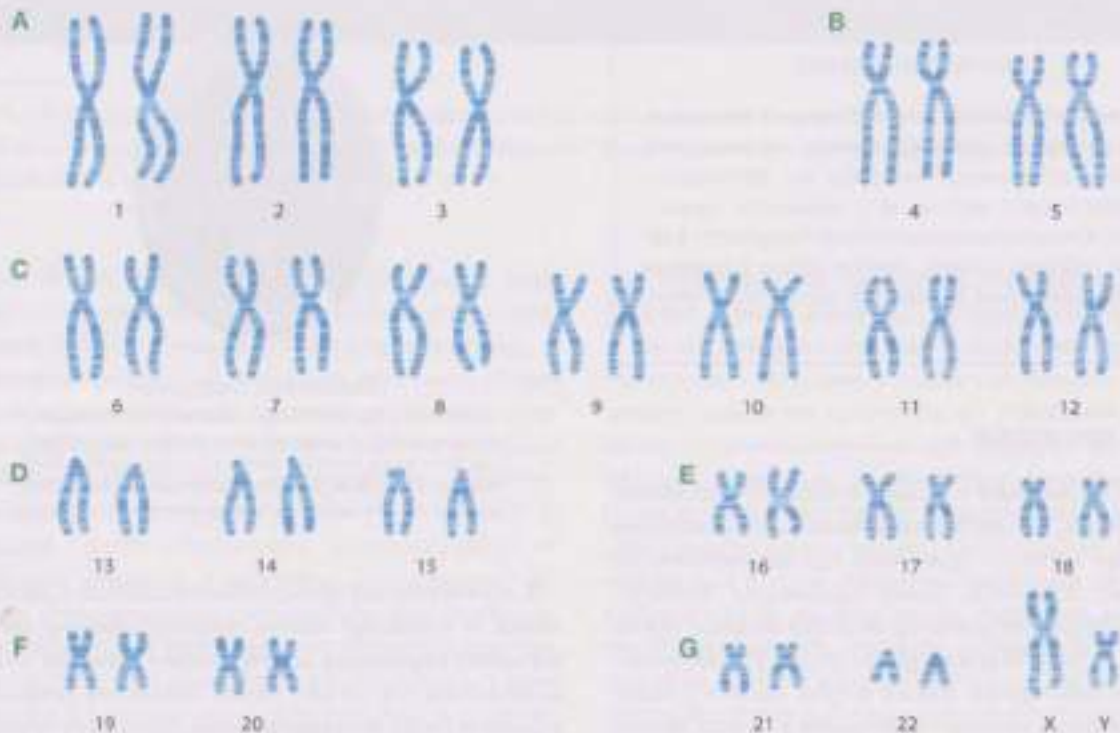


Рис. 3.15. Каріотип чоловіка (наявність статевих хромосом XY)

ом – вона триплоїдна, якщо 4n – тетраплоїдна тощо. Більша кількість хромосомних наборів ідентифікується як поліплоїдія.

У 2001 р. було завершено проект "Геном людини", внаслідок чого – розшифровано послідовність нуклеотидів та встановлено хромосомну локалізацію усіх генів людини. При цьому виявилось, що кількість генів

у людини набагато менша від очікуваної; у той же час роль великої кількості фрагментів ДНК, що не містить кодуючих послідовностей генів, залишається мало зрозумілою.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Генетичний фінгерпринтинг, або метод генетичних відбитків – це метод ідентифікації осіб, що ґрунтується на використанні зразків їхньої ДНК. І хоча 99,9 % послідовностей ДНК є ідентичною для усіх людей, все ж між ДНК окремих осіб (якщо тільки вони не однойцеві близнюки) існує достатньо відмінностей, щоб відрізнити одну особу від іншої, а також визначити батьківство. Так, при генетичній ідентифікації особи проводять аналіз повторюваних некодуючих ділянок ДНК, які отримали назву локусів з варіабельним числом tandemних повторів, довжина яких характеризується високою мінливістю між окремими особами. Означені вище локуси містяться на кожній з хромосом людини і є досить близькими між генетично спорідненими особами, але абсолютно відмінними у неспоріднених індивідів. Кожний варіант локусу поводить себе як алель, що успадковується, і тому цей аналіз дозволяє не лише ідентифікувати окремих осіб.

Каріотипування (вивчення морфології хромосом) дозволяє діагностувати низку захворювань, що пов'язані з хромосомними аномаліями. До таких захворювань належать, зокрема, синдроми Дауна (трисомія 21 хромосоми), Едвардса (трисомія 18 хромосоми), а також низка синдромів, пов'язаних з аномаліями статевих хромосом, – синдроми Кляйнфельтера (генотип XY), Тернера (генотип XO) та інші.

Сучасні методи молекулярної біології дозволяють проводити корекцію геному, замінюючи пошкоджені або втрачені гени чи їхні фрагменти на нормальні аналоги. Відповідні технології отримали назву **генної терапії**. Перша успішна модифікація ДНК людини з метою корекції генетичної аномалії була здійснена Френком Андерсоном у 1990 році. Нині генну терапію використовують для лікування окремих форм ретинопатії та корекції дефіциту ліпопротеїнази, що супроводжується загрозливими для життя ураженнями серцево-судинної системи. Обнадійливі результати отримані також при генній терапії онкологічних захворювань, неврологічної патології (епілепсія, спінальна м'язова атрофія, хвороба Паркінсона), синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), гемофілії тощо.

Регуляція клітинного циклу

Швидкість поділу клітин у різних тканинах відрізняється і залежить не лише від тривалості кожного періоду, але й від проходження критичних точок циклу – так званих **точок рестрикції (R-точок)**. Першою такою критичною точкою – R1 – є перехід від фази G₁ до S-точкою R2 є перехід від фази G₁ до мітозу, а точка R3 лежить між метафазою та анафазою мітозу. Проходження точок рестрикції залежить від стану ДНК, доступності субстратів і необхідних регуляторів – гормонів, медіаторів, факторів росту, що діють на клітину через рецептори плазмалемі або ядра.

Крім того, клітинний цикл жорстко контролюється специфічними регуляторами – комплексами **циклінів** (англ. *cyclin*, *Cyc*) та **циклінзалежних кіназ** (англ. *cyclin-dependent kinase*, *Cdk*). При цьому проходження кожної точки рестрикції регулюється певним цикліном, що зв'язується зі специфічною кіназою (рис. 3.16). Так, циклін E у комплексі з *Cdk2* забезпечує перехід від фази G₁ до S, *CycA* разом з *Cdk2* визначають прогресію фази S і перехід до фази G₂; перехід від фази G₂ до мітозу регулюють цикліни A і B спільно з *Cdk1*. Після завершення мітозу активації росту клітини у фазі G₁ відбувається за посередництва *CycM* і *Cdk2*, 3, 4.

Протоонкогени – група генів-активаторів, що контролюють нормальний поділ клітини. Прикладом протоонкогенів можуть бути гени, що експресують білки сигнальних шляхів, – *RAS*, *ERK*, *TRK* (див. нижче). Гіперактивація протоонкогенів може бути обумовлена мутаціями ДНК чи підвищеною експресією генів. У цьому випадку протоонкогени трансформуються в онкогени, що спричиняє розвиток пухлин. **Антионкогени** – група генів-супресорів, зокрема ген *p53*, що гальмують мітотичну активність клітини та убезпечують її від можливої злоякісної трансформації.

Ключовою умовою успішного проходження клітинного циклу є **"закон інтактності геному"**. Порушення інтактності геному внаслідок мутацій у будь-якому періоді циклу веде до його зупинки та супроводжується експресією гена *p53*. Це ключовий **проапоптоген**, який залежно від ступеня пошкодження геному здатен зупинити реплікацію ДНК, включити її репарацію (відновлення) або ініціювати апоптоз (програмовану загибель клітини). Ген *p53* підвищує також експресію генів *p21*, *p15* і *p16*, що блокують експресію циклінів і циклінзалежних кіназ, сприяючи цим зупинці клітинного циклу.

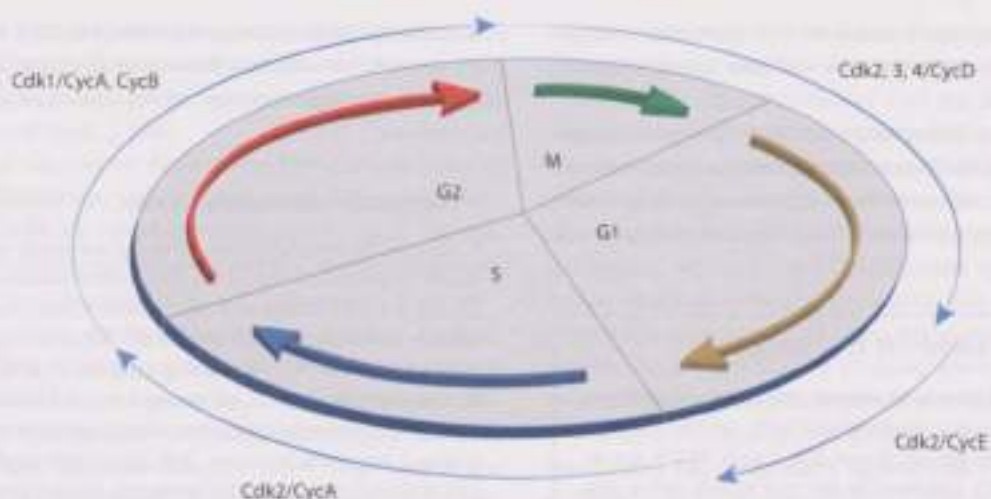


Рис. 3.16. Регулятори клітинного циклу – білки цикліни і цикліназалежні кінази

Мейоз

Пропіферація (розмноження) переважної більшості клітин організму людини здійснюється шляхом мітозу, однак існують також інші форми клітинної проліферації – мейоз, ендомітоз та амітоз. Мейоз включає два послідовних поділи; при цьому подвоєння хромосом відбувається у фазі S інтерфази тільки перед першим поділом. Відсутність редуплікації хромосом перед другим поділом веде до виникнення дочірніх клітин з гаплоїдним набором хромосом. У результаті мейозу відбувається утворення статевих клітин – сперматозоїдів та ооцитів. Мейоз забезпечує збереження біологічного виду і рекомбінацію батьківських ознак у потомства, тобто виникнення в результаті запліднення унікального за спадковими ознаками організму.

Перший (I) поділ мейозу має назву **редукційного**. Профаза I включає п'ять стадій: (1) **лепготена** – конденсація хроматину, формування хромосом, кожна з яких складається з двох хроматид, з'єднаних центромерою; (2) **зиготена** – зближення гомологічних пар хромосом, утворення бівалентів, що забезпечують кон'югацію хромосом. Контакт між хромосомами дозволяє їм обмінюватися генетичним матеріалом – відбувається кросингвер, або процес генетичної рекомбінації (обміну генами чи їх ділянками) між ДНК батьківських хромосом (рис. 3.17); (3) **пахітена** – хромосоми у результаті спіралізації потовщуються, утворюється 23 синаптонемних комплекси, триває кросингвер; (4) **диплотена** – хромосоми починають розходитися, але в зоні хіазм (ділянки сполучення між парами гомологічних хромосом) зв'язок між ними зберігається. У складі бівалента розрізняють

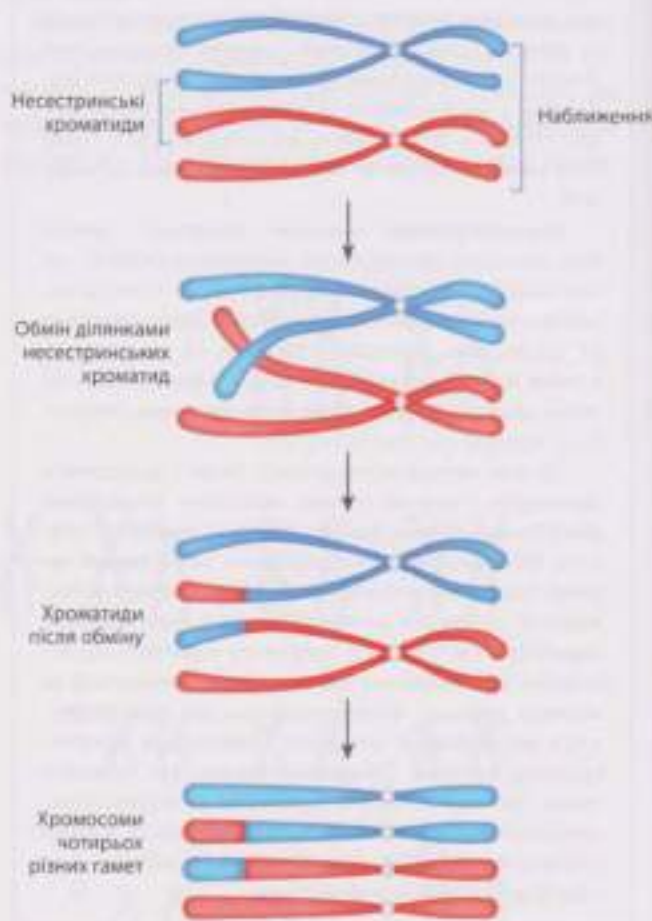


Рис. 3.17. Схематичне відтворення кросингверу

чотири хроматиди (тетрада). У хроматидах з'являються зони деспіралізації, в яких здійснюється синтез РНК; (5) діакінез – хромосоми продовжують зменшуватися, хромосомні пари повністю розходяться, ядерна оболонка руйнується і зникає, з'являється мітотичне веретено.

Метафаза I характеризується тим, що тетради утворюють метафазну пластинку. **Анафаза I** – цілі хромосоми (а не хроматиди, як при мітозі) розходяться до полюсів, при цьому батьківські та материнські хромосоми транспортуються до одного або іншого полюса. **Телофаза I** поділу мейозу не відрізняється від телофази мітозу.

Другий (II) поділ мейозу – екваційний – нагадує мітоз, однак йому не передують редуплікація хромосом, і відбувається він значно швидше (рис. 3.18).

Ендомітоз

Ендомітоз є різновидом мітозу. При ендомітозі реплікація хромосом не супроводжується руйнуванням ядерної оболонки і утворенням веретена поділу. Внаслідок цього клітина стає поліплоїдною – з кратним збільшенням числа хромосомних наборів. Поліплоїдія – стан клітини після кількох ендомітозів. Поліплоїдизація, на відміну від мітозу, здійснюється без зниження специфічної функціональної активності клітини і характерна для високоспеціалізованих тканин та органів (печінка, серце тощо).

Амітоз

Амітоз – прямий поділ клітини, при якому відбувається простий перерозподіл ядерного матеріалу (фрагментація ядра), без утворення мітотичного веретена та хромосом. Амітоз характерний для поліплоїдних клітин, спостерігається також при дегенерації та інших формах патології клітини.

Диференціація

Вихід з клітинного циклу супроводжується процесом диференціації – ускладненням структури клітини, спрямованим на забезпечення виконання нею специфічних функцій. Диференціація визначається зміною експресії генетичної інформації та супроводжується ускладненням будови за рахунок збільшення вмісту органел, зростання об'єму цитоплазми. Переважна більшість клітин у тканинах дорослої людини є високодиференційованими, що забезпечує виконання різними органами притаманних їм спеціалізованих функцій.

Високодиференційована клітина виконує специфічні функції; як правило, вона не здатна до поділу, а її функціональна активність контролюється регуляторними системами організму чи локальними чинниками. Високодиференційовані клітини відрізняються низьким ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, що, як правило, становить 1:3. Будова клітини залежить від експресії певного набору генів, хімічного складу її компонентів і спектра регуляторів.

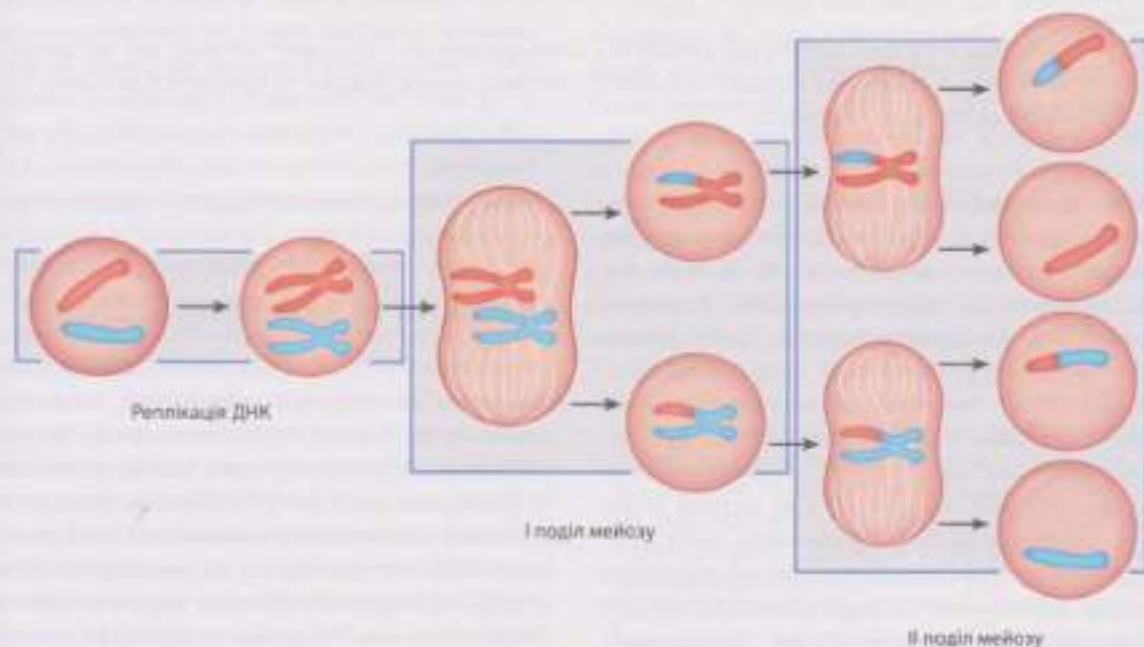


Рис. 3.18. Схематичне відтворення мейозу

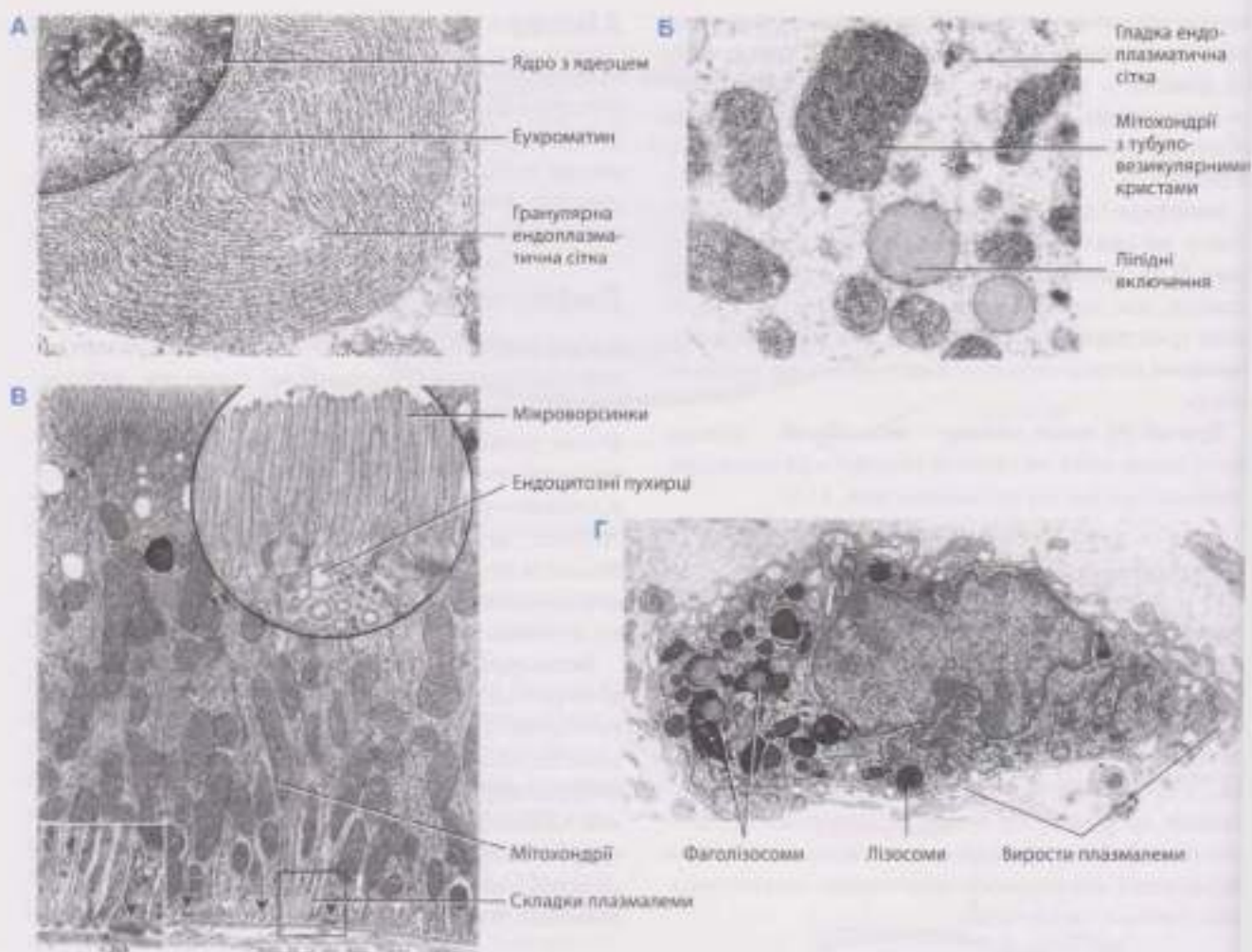


Рис. 3.19. Особливості будови клітин, що виконують різні функції. А – фрагмент клітини, що продукує білки; Б – фрагмент клітини, яка продукує стероїдні гормони; В – клітина, спеціалізована на транспорті речовин; Г – клітина з фагоцитарною активністю (макрофаг)

У свою чергу, структура клітини (характеристики ядра, набір органел, специфіка будови плазмалем) детермінує виконання спеціалізованої функції. Наприклад, клітини, що продукують білки (гормони, компоненти міжклітинного матриксу), мають розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку та комплекс Гольджі. Для клітин, залучених до метаболізму ліпідів та синтезу стероїдних гормонів, характерні гладка ендоплазматична сітка, мітохондрії та ліпідні включення. Клітини, що мають високу здатність до міграції та фагоцитозу, характеризуються розвиненим цитоскелетом та численними лізосомами. Клітини, які виконують транспортні функції, мають спеціалізовані поверхневі структури (мікроворсинки, інвагінації плазмалем), значну кількість мітохондрій для забезпечення активного транспорту; численні ендоцитозні пухирці цих

клітин є морфологічним проявом активних процесів ендоцитозу (рис. 3.19).

Старіння та загибель клітин

Старіння клітини супроводжується зниженням її функціональної активності, експресії генів, а також деградацією білків. Клітина поступово втрачає здатність до реплікації ДНК, затримується у фазі G_1 клітинного циклу і повертається у фазу G_0 . Важливу роль у старінні відіграють епігенетичні процеси, зокрема, деметилування ДНК, що призводить до перебудови хромосом за рахунок активації мобільних генетичних елементів. Морфологічними ознаками старіння клітин є зменшення розмірів ядра та цитоплазми (рис. 3.20). В ядрі переважає гетерохроматин, у цитоплазмі знижується

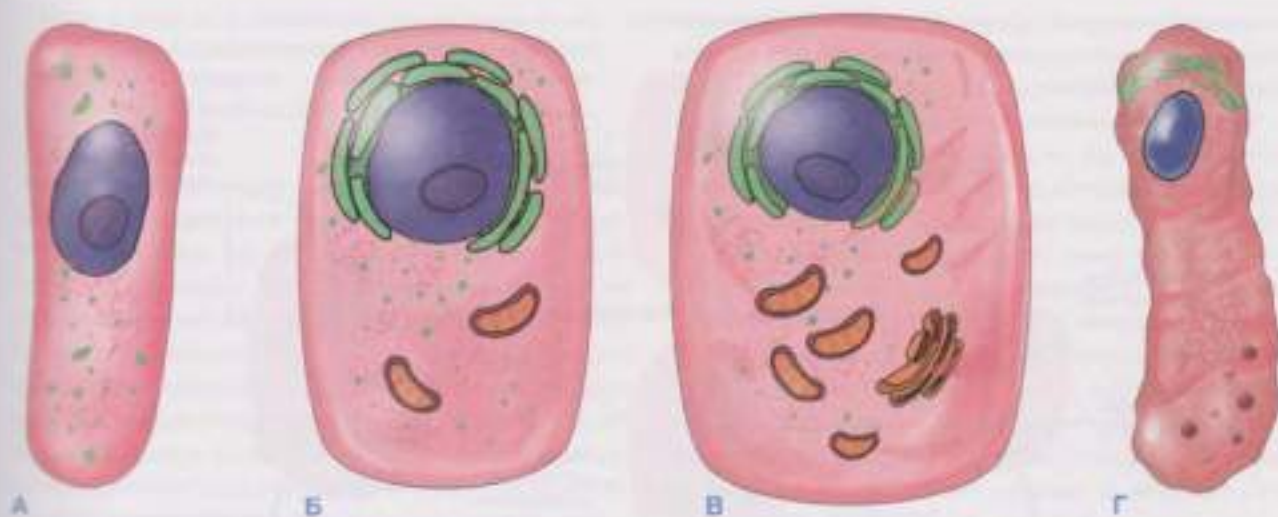


Рис. 3.20. Схематичне відтворення морфологічних змін клітини при диференціації та старінні. А – низькодиференційована клітина; Б – клітина у процесі диференціації; В – зріла, функціонально активна клітина; Г – зниження функціональної активності і старіння клітини

кількість органел, змінюється проникність мембран. Низка клітин при старінні накопичує пігмент ліпофусцин.

Загибель клітин

Існують три основних механізми клітинної смерті: некроз, апоптоз та автофагія. Некроз розвивається за умов дії ушкоджуючих (і часто екстремальних) чинників. Апоптоз, на відміну від некрозу, є фізіологічним (генетично запрограмованим) шляхом загибелі клітин, що забезпечує усунення відмираючих клітин сусідніми клітинами, не спричиняючи запального процесу. Автофагія пов'язана із перетравлюванням клітиною власних органел чи ділянок цитоплазми за участю власних лізосом.

Апоптоз (грец. *apoptosis* – осипання листя з дерева) – запрограмована загибель клітин. На відміну від некрозу, при апоптозі не відбувається руйнування плазмалемми, і, відповідно, вміст клітини не потрапляє у міжклітинне середовище. Характерною ознакою апоптозу є фрагментація ДНК у міжнуклеосомних ділянках специфічною ендонуклеазою на фрагменти, що складаються зі 180–200 нуклеотидів. Морфологічно апоптоз проявляється втратою поверхневих спеціалізованих структур, утворенням плазматичною мембраною пухирців, ущільненням ядра, що супроводжується розривом ланцюгів ДНК, і конденсацією ядра (рис. 3.21). Відтак відбувається фрагментація ядра (без руйнування ядерної оболонки) і цитоплаз-

ми. У результаті апоптозу відбувається утворення апоптичних тілець (апоптосом) – оточених мембраною везикул, які містять цілі органели і фрагменти ядерного хроматину (рис. 3.21, 3.22). Ці тільца фагоцитуються сусідніми клітинами чи макрофагами. При цьому не виникає запальної реакції, що є однією з ключових рис апоптичної загибелі клітин.

Процес апоптозу необхідний для фізіологічного регулювання кількості клітин організму, а саме – для знищення зістарілих клітин, відбракування лімфоцитів, що є агресивними щодо власних антигенів (автоантигенів) організму, знищення інфікованих вірусом чи іншим патогеном клітин тощо. Апоптоз активно перебігає під час ембріонального розвитку, вікової інволюції органів. Порушення апоптозу призводить до неконтрольованого розмноження клітин і виникнення пухлин (феномен недостатності апоптичної загибелі) або ж до втрати клітин, як-от імунodefіцити при надмірно активному апоптозі.

В умовах патології ключовими причинами апоптозу є відсутність субстратів і регуляторів: дія пошкоджувальних чинників і потужних гуморальних стимулів (зокрема, глюкокортикоїдів); порушення інтактності геному (структури ДНК). Порушення інтактності геному веде до включення проапоптогена – білка p53. Зовнішні фактори (гормони, цитокіни) індукують апоптоз через мембранні Fas-рецептори. Зміна внутрішнього середовища клітини може вести до індукції апоптозу через мітохондріальні білки bax, що зумовлює звільнення з мітохондрій цито-

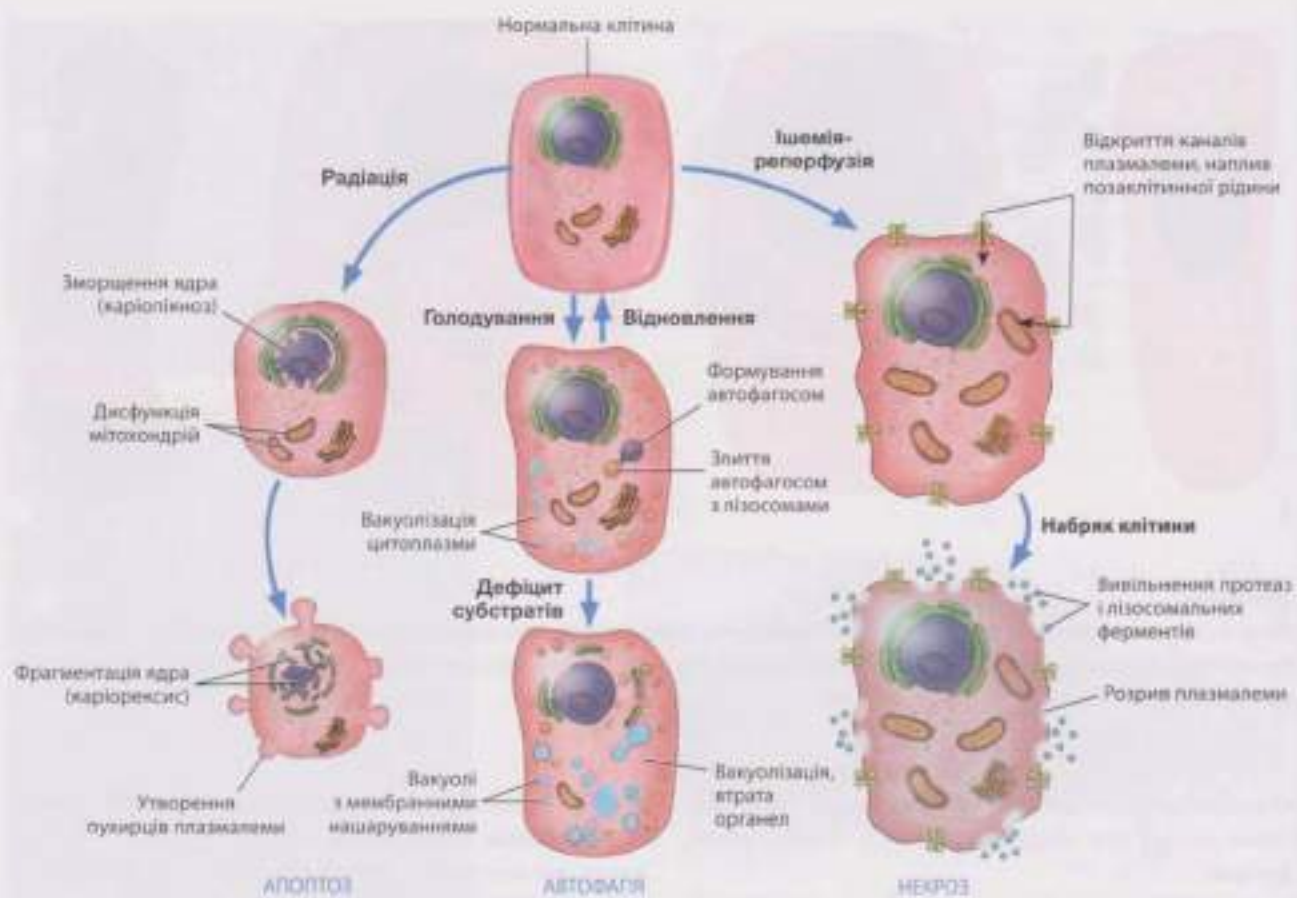


Рис. 3.21. Морфологічні ознаки загибелі клітин шляхом апоптозу, автофагії та некрозу

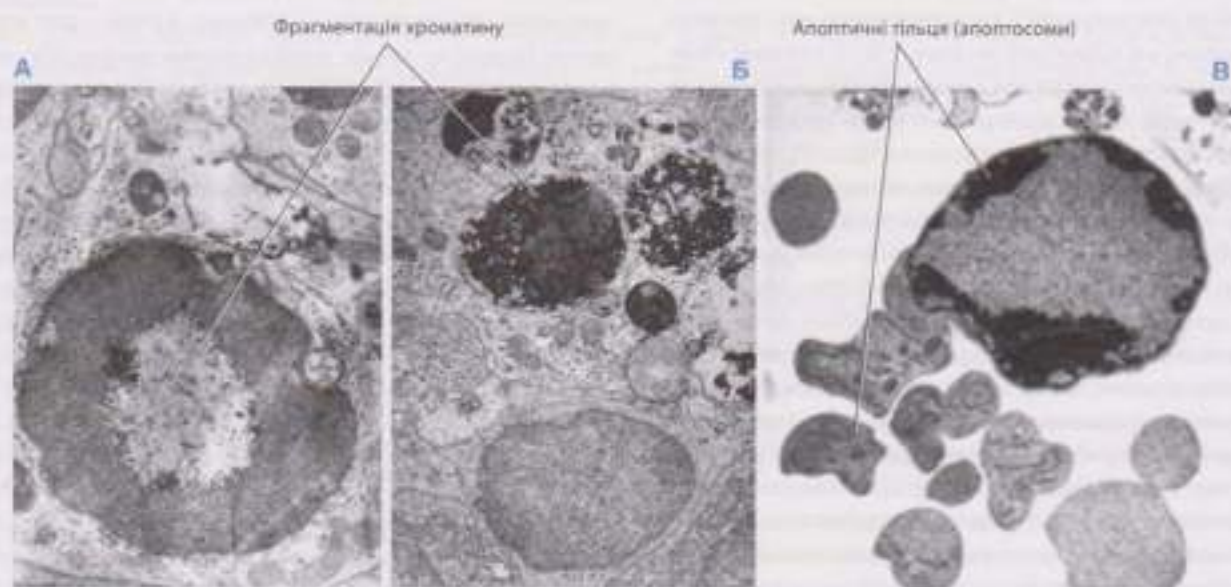


Рис. 3.22. Клітина на різних стадіях апоптозу. Електронні мікрофотографії (А, Б), $\times 4000$; світлова мікрофотографія, $\times 1200$

хрому С; білок *bcl-2* перешкоджає такому вивільненню. Реалізація програми апоптозу здійснюється за участю специфічних ферментів – ендонуклеаз і каспаз, які зумовлюють фрагментацію ДНК і структур цитоплазми.

Некроз (грец. некрос – смерть) – патологічний стан, при якому відбувається порушення цілісності плазматичної мембрани, що супроводжується втратою мембранного потенціалу. Некроз виникає внаслідок дії на клітину різноманітних фізичних, хімічних або біогенних чинників, які змінюють проникність мембран і процеси клітинного метаболізму. Внаслідок порушення цілісності мембран компоненти клітин виходять за її межі, що зумовлює розвиток запалення. Морфологічними проявами некротичного процесу у клітині є набряк мітохондрій, вакуолізація цистерн ендоплазматичної сітки та вивільнення ферментів з лізосом, що призводить до активації запальних процесів та uszkodження ядра (рис. 3.21).

Як апоптичні, так і некротичні клітини видаляються з організму клітинами макрофагічної системи (див. розд. 8). Проте відповідь макрофагів є різною: поглинання апоптичних клітин спричиняє протизапальну відповідь (секрецію протизапальних цитокінів), а поглинання некротичних клітин призводить до прозапальної відповіді. Несвочасне поглинання апоптичних клітин призводить до того, що вони вичерпують свої запаси енергії і більше не можуть підтримувати цілісність плазматич-

ної мембрани, перетворюючись у вторинно-некротичні клітини. Недостатньо ефективне усунення відмираючих клітин слугує причиною розвитку аутоімунних розладів.

Автофагія (або каспазонезалежний апоптоз) – один із способів звільнення клітин від непотрібних їм молекул і органел, а також шлях ліквідації організмом непотрібних клітин. Автофагія не завжди призводить до загибелі клітин. Цей процес може реалізуватися шляхом макроавтофагії, мікроавтофагії та шаперонзалежної автофагії (рис. 3.23). При **макроавтофагії** ділянка цитоплазми з органелами оточується подвійними мембранами (похідними гладкої ендоплазматичної сітки) з утворенням автофагосом, які надалі зливаються з лізосомами, утворюючи автофаголізосому, де й відбувається лізис зістарілих органел та молекул. При **мікроавтофагії** макромолекули і фрагменти клітинних органел безпосередньо зливаються з лізосомами. Таким шляхом клітина може розщеплювати білки за умов дефіциту субстратів, наприклад, при голодуванні. **Шаперонзалежна автофагія** забезпечує спрямований транспорт у лізосому частково денатурованих білків. Цей різновид автофагії активується за умов стресу. Посередниками у цьому процесі виступають цитоплазматичні білки **шаперони** (котрі належать до сімейства білків теплового шоку *hsc-70*) та білки *LAMP-2*, що служать рецепторами мембран лізосом до комплексу шаперону і аномального білка, який підлягатиме деградації.

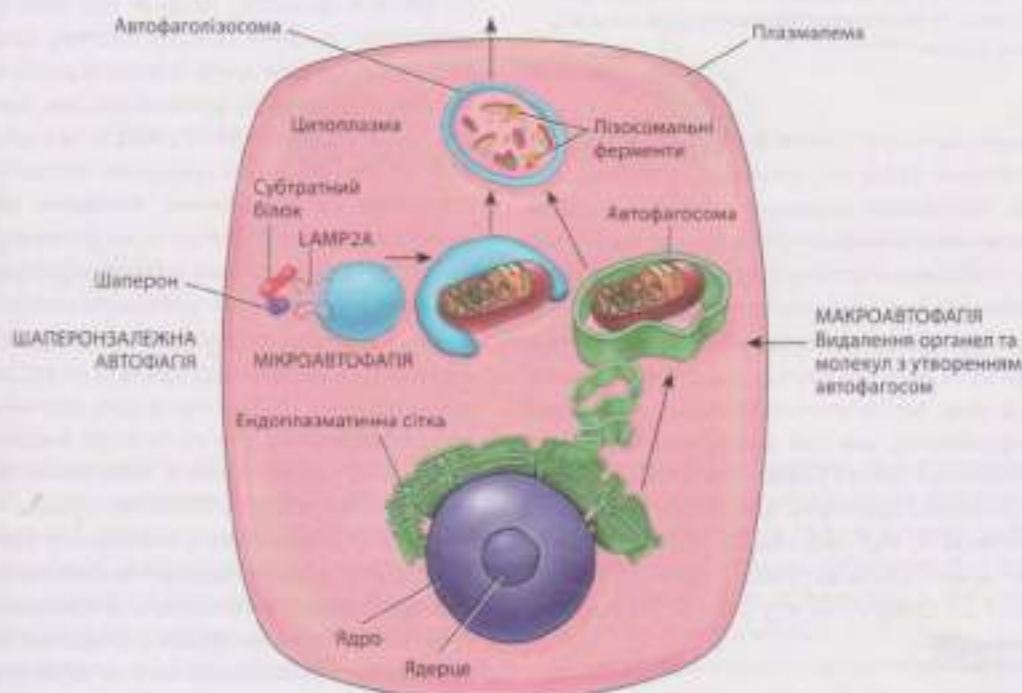


Рис. 3.23. Види автофагії

Автофагія супроводжує життєдіяльність кожної клітини в організмі людини за фізіологічних умов та забезпечує реакцію клітин на дію патологічних чинників. Основними факторами, що посилюють автофагію у клітині, є: дефіцит поживних речовин (субстратів), наявність у цитоплазмі ушкоджених органел, денатурованих білків та їхніх агрегатів. Окрім голодування, автофагія може посилюватися за умов клітинного стресу (при ішемії, дії механічних та токсичних чинників). За умов автофагічної загибелі клітин деградації підлягають всі органели, клітинні залишки фагоцитуються макрофагами.

Автофагія належить важлива роль у забезпеченні нормальної життєдіяльності організму, а саме: (1) регуляція морфогенезу органів під час ембріонального розвитку; (2) забезпечення внутрішньоклітинної регенерації за фізіологічних умов та репарації при дії ушкоджувальних чинників; (3) запобігання старінню (зниження інтенсивності автофагії лежить в основі розвитку асоційованої з віком патології внаслідок накопичення у клітинах зістарілих органел та білків); (4) програмована загибель клітин (автофагія є одним зі шляхів програмованої загибелі клітин, яка відбувається незалежно від апоптогенів та каспаз, характерних для апоптозу); (5) підтримання функціонування клітини за умов дефіциту субстратів (зокрема, при голодуванні) шляхом використання власних білків та органел; (6) пригнічення росту пухлин за рахунок посилення катаболізму аномальних білків та деградації ушкоджених органел, що лімітує ріст та проліферацію пухлинних клітин. Цей механізм використовується при лікуванні онкологічних хворих: внаслідок активації автофагії під дією хіміо- та радіотерапії посилюється загибель пухлинних клітин.

Крім вищезначених способів загибелі клітин, які носять загальний характер, існують і суто специфічні способи, притаманні окремим популяціям клітин. Так, термін *анойїкс* використовується для означення апоптозу епітеліальних клітин, що спричинений їх відокремленням від позаклітинного матриксу. Одним із шляхів загибелі клітин є *кератинізація*, характерна для епідермісу та його похідних, коли клітини, зберігаючи свою форму, заповнюються структурними білками (цитокератинами), але при цьому втрачають ядро та поступово злищуються з поверхні епітелію. Своєрідна форма загибелі характерна для клітин сальних залоз, клітини яких по мірі нагромадження у цитоплазмі ліпідних включень також втрачають ядро і цілковито включаються до складу секрету залози (*голокрино-вий тип секретії*).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення автофагії може бути однією з причин розвитку вродженої та набутої патології. Значну роль порушення автофагії відіграють у розвитку міопатій і нейродегенеративних захворювань, зокрема, хвороб Альцгеймера, Хантінгтона та Паркінсона. Так, **хвороба Альцгеймера** проявляється прогресуючим зниженням пам'яті, агнозією, порушенням мовних функцій та руху. В основі розвитку цього захворювання лежить порушення механізмів протеасомної деградації та автофагії. Мікроскопічно у відростках нейронів зон уражень мозку спостерігається накопичення незрілих автофагосом у поєднанні з порушеннями їхнього транспорту та злиття з лізосомами. Внаслідок цього руйнування аномальних та зістарілих білків та органел блокується, що призводить до їх накопичення в цитоплазмі у формі нейрофібрилярних клубків і бляшок. Подібні механізми лежать в основі розвитку **хореї Хантінгтона** та **хвороби Паркінсона**. Накопичення в нейронах мутантних білків *хантінгтину* і *альфа-синуклейну*, які за нормальних умов ліквідуються при посередництві шаперон-залежної автофагії, викликає, відповідно, хворобу Хантінгтона і хворобу Паркінсона.

Регуляція діяльності клітин. Клітинне сигналювання

Усі клітини організму людини пов'язані між собою та інтегровані у єдину складну систему завдяки комунікаціям, які забезпечують контроль діяльності клітин та координацію їхнього функціонування. Здатність клітин реагувати на різноманітні сигнали та коректно відповісти на них називають процесом передачі сигналу, або клітинним сигналюванням. Клітинне сигналювання лежить в основі ембріонального розвитку, регенерації, імунітету та підтримання нормального гомеостазу. Порушення інформаційного обміну та сигналювання у клітинах обумовлює розвиток таких захворювань, як пухлинний ріст, діабет, аутоімунні та нейродегенеративні захворювання тощо. Знання про механізми регуляції клітин покладені в основу сучасної фармакотерапії.

Клітинне сигналювання є механізмом, за допомогою якого клітини реагують на хімічні сигнали. Сигнальні молекули або виділяються у міжклітинне середовище (секреція), або проявляються на поверхні клітин (відбувається їхня експресія). Коли сигнальна молекула зв'язується зі своїм рецептором, він ініціює внутрішньоклітинні реакції, регулюючи проліферацію клітин, їхню диференціацію, клітинний рух, обмін речовин і поведінку.

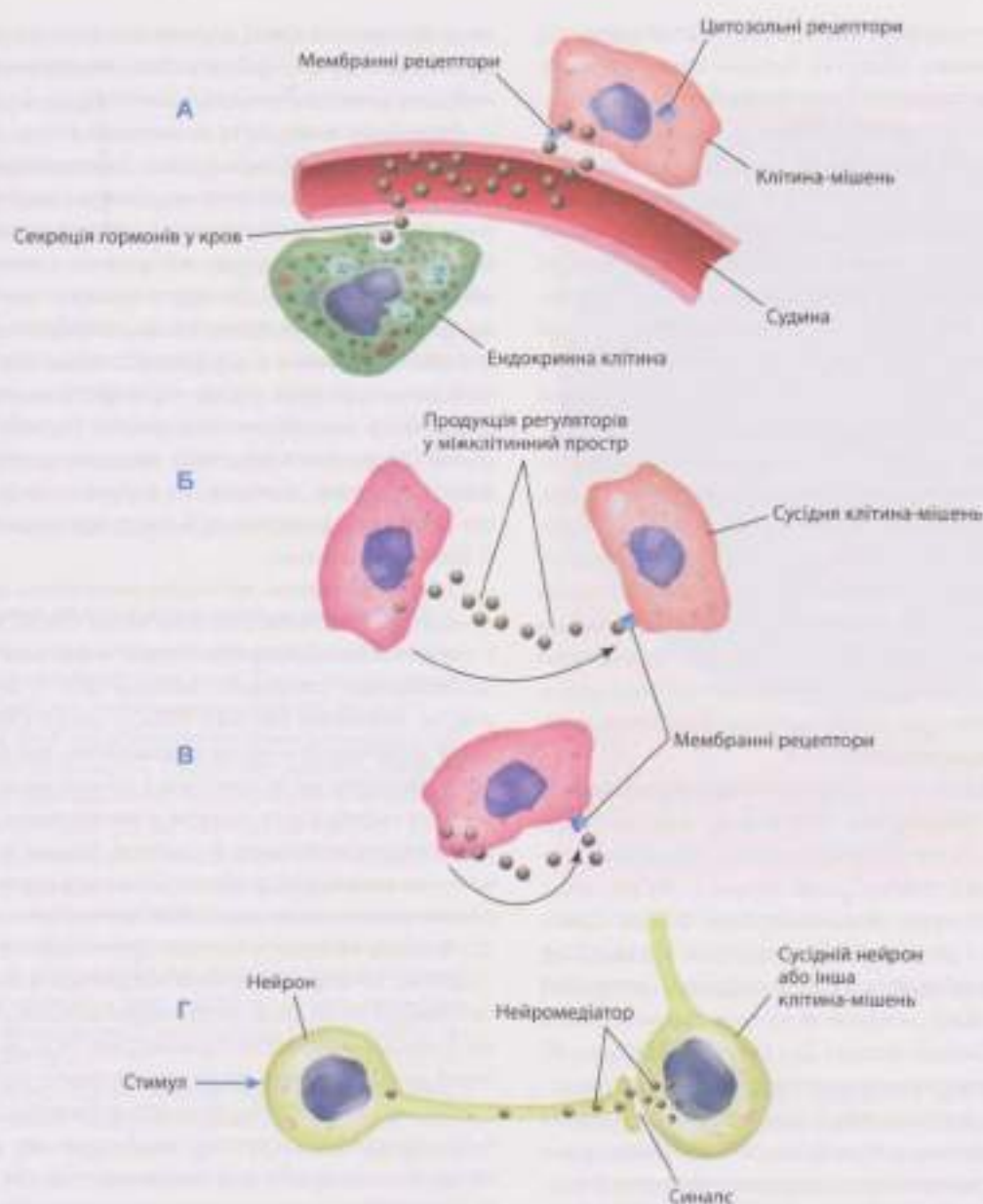


Рис. 3.24. Схематичне відтворення основних типів клітинного сигналювання. А – ендокринне; Б – паракринне; В – автокринне; Г – із залученням нейротрансмітерів

Існує декілька механізмів клітинного сигналювання (рис. 3.24): (1) ендокринне сигналювання, до якого залучені продуковані ендокринними клітинами гормони, які транспортуються через кровоплин і діють на віддалені клітини-мішені; (2) паракринне сигналювання – опосередковується молекулами, що виділяються у міжклітинне середовище і діють локально, регулюючи функції сусідніх клітин; (3) автокринне сигналювання – реалізується у клітинах, що відповідають на сигнальні молекули, які самі ж і виробляють; (4) сигналювання із

залученням нейротрансмітерів – є специфічною формою паракринного сигналювання між нейронами або нервовими клітинами та їх мішенями (м'язовими волокнами чи м'язовими клітинами, glandулоцитами), котре здійснюється за посередництва синапсів (див. розділ "Нервова тканина").

Деякі автори окремо виділяють юстакринний механізм сигналювання, відомий також як контактна регуляція, для реалізації якого необхідне утворення фізичних контактів між сусідніми клітинами. Такі контакти

забезпечують тонку регуляцію диференціації клітин під час ембріонального розвитку. Певною специфікою характеризується також нейроендокринне сигналювання – коли нейроендокринна клітина вивільняє в кровоплин гормони у відповідь на стимули, що надходять із закінчення аксона. Існує також пряма регуляція, яка реалізується за рахунок транспорту іонів та дрібних молекул з одної клітини до іншої крізь спільні наскрізні канали у плазмалемі, зокрема, через нексуси – щільні сполучення між кардіоміоцитами. Це найшвидший шлях міжклітинної взаємодії, який забезпечує координацію активності сусідніх клітин; у серці це обумовлює синхронізацію скорочень кардіоміоцитів.

Гормон (грец. *гормейн* – приводити в рух, підганяти) – хімічна речовина, утворена органом або клітиною, яка чинить специфічний регуляторний вплив на активність органа або системи органів. Спочатку термін ажиквали для означення речовин, що виділялися залозами внутрішньої секреції і переносилися кровоплином до віддалених органів-мішеней (див. розділ "Ендокринна система"), але згодом цей термін почали застосовувати до різних речовин, які мають таку ж дію, але не виробляються спеціальними залозами.

Гормони поділяються на білкові (гідрофільні, наприклад, інсулін, продуковані нейронами нейропептиди, фактори росту) та стероїдні (гідрофобні, ліпофільні) гормони (наприклад, похідні холестерину – тестостерон, естроген, прогестерон, кортикостероїди). Білкові гормони зв'язуються з рецепторами на поверхні клітини. Стероїдні гормони зв'язуються з рецепторами в цитоплазмі та ядрі. Нестероїдні сигнальні молекули, такі як гормони щитоподібної залози, вітамін D, і ретиноїди (вітамін A), зв'язуються з поверхневими клітинними рецепторами.

Існує також декілька специфічних типів сигнальних молекул, які, хоч і не є гормонами в їх класичному визначенні, але забезпечують передачу певного сигналу клітинам-мішеням. До них належать: (1) цитокіни; (2) адреналін; (3) ейкозаноїди і лейкотрієни; (4) гістамін; (5) гази.

Цитокіни – це група гормоноподібних білків і пептидів, що продукуються різними клітинами, здебільшого імунної системи, контролюють різні групи реакцій організму (набагато ширші, ніж реакції класичних гормонів), такі як розвиток і гомеостаз імунної системи, ріст і диференціацію стовбурових клітин, неспецифічні захисні реакції організму. Виділяють різні родини цитокінів: інтерлейкіни, лімфокіни, монокіни, хемокіни, інтерферони, колонієстимулюючі фактори. Механізм дії цитокінів пов'язаний із зв'язуванням з мембранним рецептором; рецептор, у свою чергу, запускає в клітині складну реакцію посилення сигналу цитокіну, і тому діючі концентрації цитокінів є надзвичайно низькими: ін-

коли зв'язування однієї молекули цитокіну з поверхнею клітини достатньо, щоб запустити її диференціацію, активувати загибель чи індукувати певну імунну реакцію.

Адреналін може діяти як нейромедіатор, а також як гормон, що виділяється в кров. **Ейкозаноїди** і **лейкотрієни** утворюються з поліненасичених жирних кислот; їхнім основним попередником є арахідонова кислота. Це ліпідні молекули, що зв'язуються з рецепторами на поверхні клітини. Ця група включає такі сполуки, як простагландини, лейкотрієни, тромбоксани та простациклін. **Гістамін** – це декарбоксильована похідна гістидину, молекула, що діє як нейротрансмітер у центральній та периферичній нервовій системі, медіатор імунної відповіді та регулятор процесів травлення. Молекула гістаміну зв'язується з одним із своїх рецепторів на поверхні клітини та індукує відповідь через дію G-білків (див. нижче).

Гази як сигнальні молекули включають оксид азоту, сірководень, монооксид вуглецю. Оксид азоту (NO) є сигнальною молекулою з дуже коротким періодом напіврозпаду (секунди); синтезується з аргініну за участю ферменту синтази оксиду азоту. Оксид азоту може дифундувати через плазматичну мембрану, але його молекула не зв'язується з рецептором. Основна функція оксиду азоту полягає у регулюванні діяльності внутрішньоклітинних ферментів. Одним із найбільш наочних виявів фізіологічної дії оксиду азоту є розширення кровоносних судин. Нітрогліцерин – середник, що широко використовується для лікування серцево-судинних захворювань, перетворюється в оксид азоту та збільшує потік крові через серце шляхом розширення коронарних артерій. Сірководень (H₂S), механізм дії якого дуже близький до дії оксиду азоту, утворюється з амінокислоти цистеїну за участі ферментів цистатіон-бета-синтази та цистатіон-гамма-ліази; він діє як релаксант гладких м'язів та вазодилататор. На вплив NO та H₂S виявлена сильна перехресна відповідь у клітині.

Рецептори сигнальних молекул (після зв'язування останніх) забезпечують передачу інформації від сигнальної молекули до внутрішньоклітинних мішеней. Зазвичай така передача включає залучення внутрішньоклітинних медіаторів, які значно посилюють первинні сигнали, що виникають унаслідок зв'язування сигнальних молекул.

Шляхи передачі сигналу

Відомі два основних типи передачі інформації від сигнальних молекул до клітин-мішеней. Так, ліпофільні сигнальні молекули, до яких належать стероїдні гормони, тироксин і ретиноева кислота, вільно проникають через плазматичну мембрану всередину клітини,

де взаємодіють з високоспецифічними рецепторами. Гормон-рецепторний комплекс у формі димера зв'язується в ядрі з хроматином та ініціює транскрипцію певних генів. Посилення або пригнічення синтезу мРНК обумовлює зміну концентрації специфічних білків (ферментів), що визначають відповідь клітини на гормональний сигнал.

Гідрофільні сигнальні молекули – похідні амінокислот, пептиди і білкові гормони (наприклад, інсулін, продуковані нейронами нейропептиди, фактори росту) не здатні проникати через плазматичну мембрану, а зв'язуються зі специфічними рецепторами на зовнішній поверхні останньої. Зв'язування сигнальних молекул з рецепторами обумовлює передачу сигналу на внутрішню поверхню плазмалеми і запуск синтезу вторинних месенджерів (молекул-посередників).

Механізм дії ліпофільних сигнальних молекул

У крові ліпофільні гормони зазвичай бувають зв'язані з транспортними білками крові. Однак через плазматичну мембрану проникає лише вільний гормон. У цитоплазмі або в клітинному ядрі гормон взаємодіє зі специфічним рецептором. Рецептори гормонів належать до групи рідкісних білків. Вони присутні в клітинах-мішенях у кількості 10^4 – 10^6 молекул на клітину і разом з тим характеризуються високим рівнем спорідненості до гормону і високою вибірковістю. Зв'язування гормону спричиняє конформаційну перебудову молекули рецепторного білка, сполученого з іншими білками, дисоціацію зі звільненням від білків-інгібіторів, зокрема, від білка теплового шоку (Hsp90), та утворення димерів, що характеризуються підвищеною спорідненістю до ДНК (рис. 3.25).

Ключовою стадією процесу гормональної регуляції є зв'язування димерів гормон-рецепторного комплексу з дволанцюговою ДНК. Комплекс зв'язується з регуляторними ділянками генів, які мають назву гормон-реактивних елементів (англ. *Hormone Responsive Elements, HRE*). Кожен гормон-рецепторний комплекс розпізнає власну ділянку зв'язування та ініціює транскрипцію лише одного контрольованого цієї ділянкою гену. Зв'язування димерів рецептора з гормон-реактивним елементом веде до стимуляції, рідше – до пригнічення транскрипції сусідніх генів. Так, дія гормону протягом кількох годин призводить до зміни рівня специфічних мРНК ключових білків клітини.

Рецептори ліпофільних гормонів

Рецептори ліпофільних сигнальних молекул мають значний ступінь подібності, тому що належать до однієї родини білків. Молекула рецепторного білка включає декілька доменів, що мають різні розміри і виконують різні функції. У молекулі є регуляторний і ДНК-зв'язувальний домен, а також невеликий сайт-специфічний і гормонзв'язувальний домен. Найбіль-

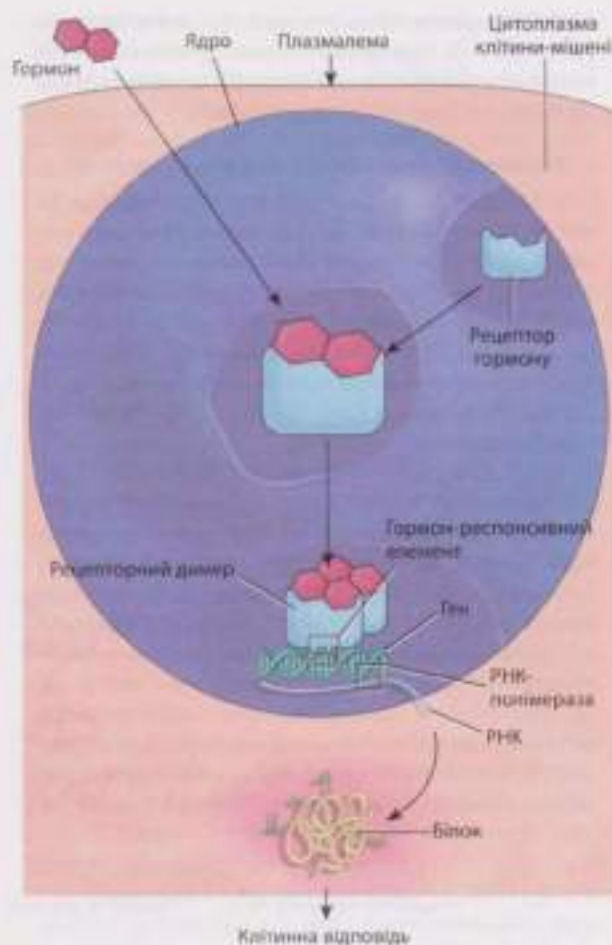


Рис. 3.25. Механізм дії ліпофільних гормонів

ший ступінь гомології (подібності) між рецепторами спостерігається в області ДНК-зв'язувального домену. У цьому домені містяться повторювані фрагменти, багаті залишками цистеїну. Цистеїн може координативно зв'язувати іони цинку і, як наслідок, утворювати цинкові кластери. Поряд з рецепторами стероїдних гормонів (зокрема, тироксину) і ретинової кислоти, родина цинкзв'язувальних білків включає вірусний і клітинний онкоген *erb-A*, рецептор екологічно небезпечного токсину діоксину, і значну кількість інших білків.

Мітодами хімічного синтезу отримують речовини, що не ідентичні гормонам, але мають властивість зв'язуватися з рецепторами. Синтетичні ліганди (речовини, які зв'язуються з рецепторами), що викликають ефект, подібний до дії природних гормонів, отримали назву агоністів гормонів. Наприклад, синтетичним шляхом отримано оральні контрацептиви, агоністи естрогену і прогестерону. Молекули речовин, які зв'язуються з рецепторами, але не викликають відповідного біологічного ефекту, отримали назву антагоністів; антагоністи блокують дію ендогенних гормонів. Антагоністи гормонів знаходять застосування в терапії пухлин. Для

того щоб оцінити, чи та або інша пухлина є гормонозалежною і чи буде вона чутливою до дії антагоністів гормонів, необхідно на пробі тканини визначити рівень експресії нею гормональних рецепторів.

Механізм дії гідрофільних сигнальних молекул

Рецептори гідрофільних сигнальних молекул – це інтегральні мембранні білки, які зв'язують сигнальні речовини на зовнішній стороні плазматичної мембрани і за рахунок зміни своєї просторової структури генерують новий сигнал на внутрішній стороні мембрани. Молекули-месенджери підсилюють клітинку відповідь на дію гормону. Розрізняють три типи рецепторів (рис. 3.26).

Рецептори першого типу є білками, що мають один трансмембранний поліпептидний ланцюг. Це ферменти, активний центр яких розташований на внутрішній стороні мембрани. Багато з них є тирозинними протеїнкіназами. До рецепторів цього типу належать рецептори інсуліну, факторів росту і цитокінів. Зв'язування сигнальної молекули (ліганду) обумовлює димеризацію рецептора. При цьому відбувається активація ферменту і фосфорилування залишків тирозину низки білка. У першу чергу фосфорилується молекула самого рецептора (автофосфорилування). Із фосфотирозином зв'язується $5H_2$ -домен білка – переносника сигналу (див. далі), функція якого полягає у передачі сигналу внутрішньоклітинним протеїнкіназам.

Рецептори другого типу – це іонні канали. Ці рецептори є олігомерними мембранними білками, що утворюють ліганд-активовані іонні канали. Зв'язування ліганду зумовлює відкриття каналу для іонів Na^+ , K^+ або Cl^- . З використанням цього механізму реалізується дія нейромедіаторів, таких як ацетилхолін (нікотинові рецептори: Na^+ - і K^+ -канали) та гамма-аміномасляна кислота (A-рецептор: Cl^- канал).

Рецептори третього типу сполучені з ГТФ-зв'язувальними білками. Поліпептидний ланцюг цих білків виключає сім трансмембранних тяжів. Такі рецептори передають сигнал за допомогою ГТФ-зв'язувальних білків на білки-ефектори, які є спряженими ферментами або іонними каналами. Функція цих білків-ефекторів полягає у зміні концентрації іонів або вторинних месенджерів.

Таким чином, зв'язування сигнальної речовини з мембранним рецептором спричиняє один із трьох варіантів внутрішньоклітинної відповіді: (1) рецепторні тирозинкінази активують внутрішньоклітинні протеїнкінази; (2) активація ліганд-активованих іонних каналів веде до зміни концентрації іонів; (3) активація рецепторів, сполучених з ГТФ-зв'язувальними білками, індукують синтез молекул-посередників, вторинних месенджерів. Усі три системи передачі сигналу взаємопов'язані. Так, зокрема, утворення вторинного месенджера цАМФ призводить до активації протеїнкінази А; вторинний ме-

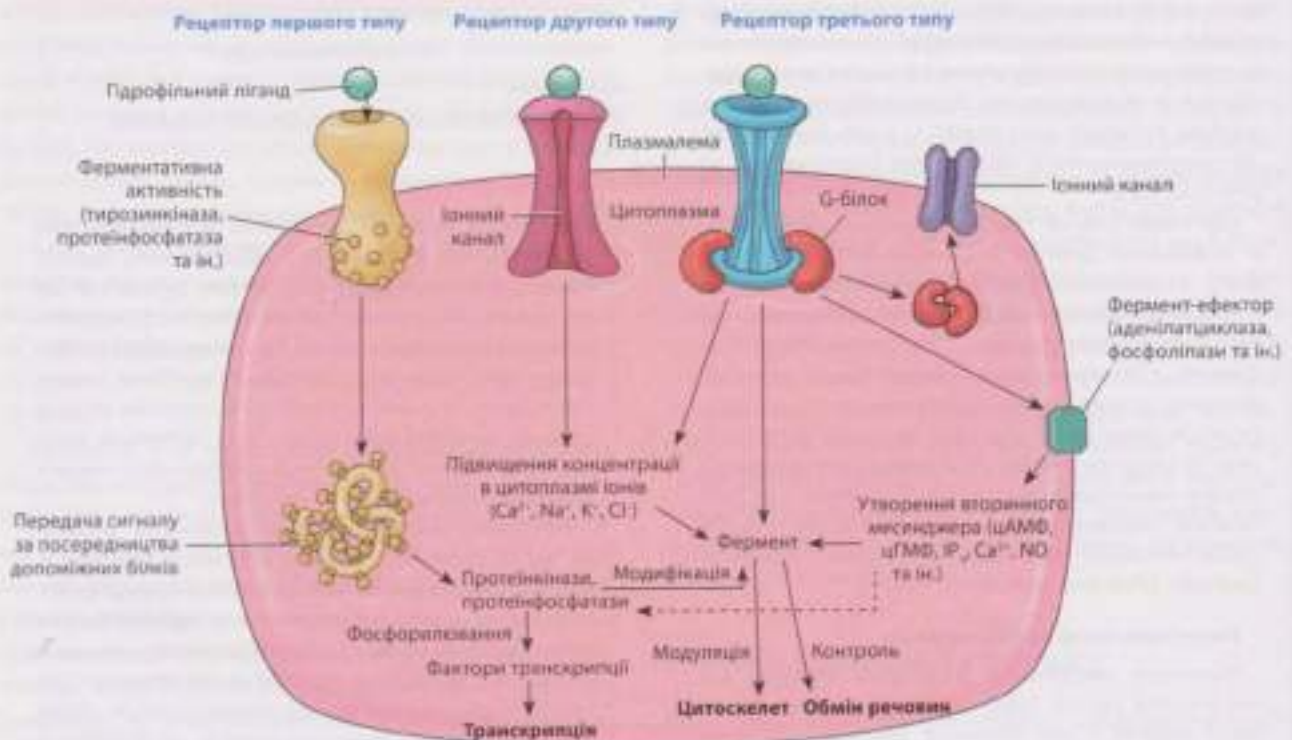


Рис. 3.26. Механізм дії гідрофільних гормонів

сенджер діацилглицерин активує протеїнкіназу С, а вторинний месенджер інозит-1,4,5-трифосфат викликає підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у цитоплазмі клітини.

Перетворення сигналу G-білками

G-білки переносить сигнал з рецептора третього типу на білки-ефектори. Своєю назвою ці білки отримали у зв'язку із здатністю зв'язувати гуанінові (англ. *guanine*) нуклеотиди – ГГФ (гуанозинтрифосфат) або ГДФ (гуанозиндифосфат). У неактивному стані G-білок зв'язаний з ГДФ. При зв'язуванні сигнальної молекули з рецептором третього типу конформація останнього змінюється, внаслідок чого він набуває здатності зв'язувати G-білок. Асоціація G-білка з рецептором приводить до обміну ГДФ на ГГФ; при цьому відбувається активація G-білка, він відокремлюється від рецептора і дисоціює на два складових елементи – альфа-субодиницю і комплекс бета-гамма-субодиниць. ГГФ-альфа-субодиниця зв'язується з білками-ефекторами і змінює їхню активність, внаслідок чого відбувається відкривання або закривання іонних каналів, активація або інгібування ферментів. Повільний гідроліз зв'язаного ГГФ до ГДФ переводить альфа-субодиницю у неактивний стан, відтак вона знову асоціює з бета-гамма-комплексом, тобто G-білок повертається до вихідного стану.

Вторинні месенджери

Вторинні месенджери, або посередники – це внутрішньоклітинні речовини, концентрація яких строго контролюється гормонами, нейромедіаторами та іншими позаклітинними сигнальними молекулами. Такі речовини утворюються з доступних субстратів і мають короткий період півжиття. Найважливішими вторинними месенджерами є цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} , інозит-1,4,5-трифосфат (ІФ3), діацилглицерин і монооксид азоту (NO).

Циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ)

Нуклеотид цАМФ (3',5'-циклоаденозинмонофосфат) синтезується мембранними аденілатциклазами (рис. 3.26) – родиною ферментів, які каталізують реакцію циклізації АТФ з утворенням цАМФ та неорганічного пірофосфату. Розщеплення цАМФ з утворенням АМФ каталізується фосфодіестеразами, активність яких пригнічується високими концентраціями метильованих похідних ксантину, наприклад кофеїном. Активність аденілатциклази контролюється G-білками, які, у свою чергу, пов'язані з рецепторами третього типу, керованими зовнішніми сигнальними молекулами. Більшість G-білків активують аденілатциклазу (Gs-білки), деякі G-білки її інгібують (Gi-білки). Деякі аденілатциклази активуються комплексом Ca^{2+} /кальмодулін.

цАМФ є ефектором протеїнкінази А та іонних каналів. У неактивному стані протеїнкіназа А є тетрамером,

дві каталітичні субодиниці (K-субодиниці) якого інгібовані регуляторними субодиницями (P-субодиниці) (автоінгібування). При зв'язуванні цАМФ P-субодиниці дисоціюють із комплексу, і K-субодиниці активуються. Фермент може фосфорилувати залишки серину і треоніну у понад 100 різних білках, у тому числі в багатьох ферментах і факторах транскрипції. В результаті фосфорилування змінюється функціональна активність цих білків. Поряд із цАМФ, функції вторинного месенджера може виконувати і цГМФ. Зокрема, цГМФ є головним месенджером при генерації сигналу-відповіді на фотони світла клітинами паличок та колбочок сітківки ока. Обидві сполуки відрзняються за їхнім метаболізмом та механізмом дії.

Роль іонів кальцію

Концентрація іонів Ca^{2+} в цитоплазмі нестимульованої клітини дуже низька (10–100 нМ). Низький рівень підтримується кальцієвими АТФ-азами (кальцієвими помпами) і натрій-кальцієвими обмінниками. Різка підвищення концентрації іонів Ca^{2+} в цитоплазмі (до 500–1000 нМ) відбувається в результаті відкривання кальцієвих каналів плазматичної мембрани або внутрішньоклітинних кальцієвих депо (ендоплазматичної сітки). Відкривання каналів може бути викликане деполаризацією мембран або дією сигнальних речовин, нейромедіаторів (глутамат і АТФ), вторинних месенджерів (ІФ3 і цАМФ), а також деяких речовин, наприклад, сполуки рослинного походження ріанодину.

У цитоплазмі і клітинних органелах є безліч білків, здатних зв'язувати Ca^{2+} , деякі з них виконують роль буфера. При високій концентрації в цитоплазмі іони Ca^{2+} виявляють цитотоксичну дію. Тому рівень кальцію в окремій клітині зазнає короточасних сплесків, збільшуючись у 5–10 разів, а стимуляція клітини лише збільшує частоту цих коливань. Для кальцію опосередкована спеціальними Ca^{2+} -зв'язувальними білками ("кальцієвими сенсорами"), до яких належать аннексин, кальмодулін і тропонін. Кальмодулін – порівняно невеликий білок (17 кДа) – присутній у всіх тваринних клітинах. При зв'язуванні чотирьох іонів Ca^{2+} кальмодулін переходить в активну форму, здатну взаємодіяти з численними білками. За рахунок активації кальмодуліну іони Ca^{2+} впливають на активність ферментів, іонних помп і компонентів цитоскелета.

Інозит-1,4,5-трифосфат (ІФ3) та діацилглицерин

Гідроліз фосфатиділінозит-4,5-дифосфату фосфоліпазою С приводить до утворення двох вторинних месенджерів: інозит-1,4,5-трифосфату (ІФ3) і діацилглицерину. Гідрофільний ІФ3 надходить в ендоплазматичну сітку й індукує вивільнення з неї іонів Ca^{2+} . Ліпофільний діацилглицерин залишається в мембрані й активує протеїнкіназу С, яка за присутності Ca^{2+} фосфорилує різноманітні білкові субстрати, модулюючи їхню функціональну активність.

Паракринне клітинне сигналювання

Сигнальні молекули, що діють за паракринним типом, включають чотири великі родини білків: (1) родину фактора росту фібробластів (англ. *Fibroblast Growth Factor*, *FGF*); (2) родину білків *Hedgehog*; (3) родину білків *Wnt*; (4) надродину трансформуючого фактора росту-бета (англ. *Transforming Growth Factor*, *TGF-β*). Кожен білок із членів згаданих родин може зв'язуватись з одним чи більше рецепторами, а мутації в генах, що кодують ці білки, здатні спричинити аномальні міжклітинні взаємодії. Так, член родини білків *Wnt* – білок *Shh* (аббревіатура від англ. *Sonic hedgehog*) задіяний у розвитку нервової пластинки. Він зв'язується із трансмембранним білком-продуктом гену *patched* та пригнічує транскрипцію генів, що кодуються білками родини *Wnt* і *TGF-β*, наслідком чого є пригнічення росту клітин. Мутація гена рецептора цього білка у людини спричиняє синдром Горліна, що проявляється аномаліями скелета і розвитком раку шкряї.

Білки родини *Wnt* отримали свою назву як аббревіатура від англ. *wingless* – позначення безкрилих мух *Drosophila*, в яких було виявлено даний ген. Гени цієї родини кодують секреторні глікопротеїни, що визначають формування дорсо-вентральної осі мозку, м'язів, гонад та нирок. Надродина білків *TGF-β* включає білки, що формують гомодимери (дві однакові субодиниці) та гетеродимери (дві різні субодиниці) в складі молекулярних комплексів. До цієї надродини належить сама родина *TGF-β*, родина білків активінів, родина морфогенетичних білків кісток (англ. *Bone Morphogenetic Protein*, *BMP*) та родини вітелогеніну-2. Так, мутації представника родини *BMP*, білка *CDMP1* (англ. *Cartilage-Derived Morphogenetic Protein-1*) спричиняють аномалії скелета, а білок вітелогенін-1 є сигнальною молекулою, що визначає ліву-праву вісь ембріона. Слід зазначити, що усі перераховані вище ліганди паракринного сигналювання задіяні переважно під час ембріонального та раннього постнатального періодів розвитку.

Рецептори цитокінів

Більшість цитокінів діє шляхом зв'язування з рецепторами першого типу, розташованими у плазматичній мембрані, тобто є рецепторними тирозинкіназами. Для більшості цитокінів характерна складна організація їхніх рецепторів та систем внутрішньоклітинного сигналювання. У своїй сукупності цитокіни утворюють регуляторну сітку (каскад цитокінів) з багатофункціональною дією. Взаємодії між цитокінами призводять до того, що в дії багатьох з них спостерігається синергізм, а деякі цитокіни є антагоністами. В організмі можна

спостерігати весь каскад цитокінів зі складною системою зворотних зв'язків регуляції. Нижче, як приклад, наведено ілюстрацію і здійснено опис шляхів передачі сигналу від цитокіну інтерлейкіну-6 (*IL-6*) (рис. 3.27).

Зв'язування з цитокіну *IL-6* з відповідним рецептором (1) стимулює димеризацію мембранного білка *GP130*; (2) димер *GP130* зв'язує і активує цитоплазматичну тирозинкіназу родини Янус (Янус-кінази мають два активних центри, тому й отримали відповідну назву божаства з двома обличчями); (3) Янус-кінази фосфорилують цитокінові рецептори, білок-переносники сигналу та різноманітні цитоплазматичні білки, які здійснюють подальшу передачу сигналу; вони також фосфорилують фактори транскрипції – переносники сигналу і активатори транскрипції (білки *STAT*, від англ. *Signal Transducers and Activators of Transcription*). Ці білки належать до родини білків-переносників сигналу, що мають у своєму складі *SH*-домен, здатний розпізнавати залишки фосфотирозину. Тому вони мають властивість асоціювати з фосфорильованим цитокіновим рецептором; якщо потім відбувається фосфорильовання молекули *STAT* (4), фактор переходить в активну форму і утворює димер (5). Після транслокації в клітинне ядро димер у якості фактора транскрипції зв'язується з промотором ініційованого гена й індукуює його транскрипцію (6).

Завершуючи короткий нарис міжклітинних сигнальних шляхів, слід згадати про існування інтегринових та специфічних *Toll-like*-рецепторів. Інтегринові рецептори забезпечують зв'язок клітини з міжклітинним матриксом та сусідніми клітинами. Внаслідок взаємодії з мікрооточенням вони здатні активувати різноманітні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що відображається на процесах росту, рухливості, проліферації клітин, їх здатності до виживання. *Toll-like*-рецептори розпізнають молекулярні детермінанти різноманітних патогенів – бактерій, вірусів, патологічно змінених власних клітин організму. Активація цих рецепторів запускає каскад цитоплазматичних перетворень, наслідком яких є синтез інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин-альфа, а також хемокінів та допоміжних молекул – *CD40*, *CD80*, *CD86*. Кінцева відповідь на активацію *Toll-like*-рецепторів полягає в активації у клітинах-мішенях фагоцитозу чи автофагії, стимуляції продукції прозапальних цитокінів або запуску програми апоптозу – процесів, котрі забезпечують імунний захист організму (див. розділ 13 "Система органів кровотворення та імунного захисту"). Утім, обсяг цього підручника і програма гістології як морфологічної дисципліни не дозволяють подати детальнішу характеристику достатньо складних процесів міжклітинного сигналювання; для їх глибшого опанування слід звернутися до спеціальних посібників з молекулярної біології клітини.

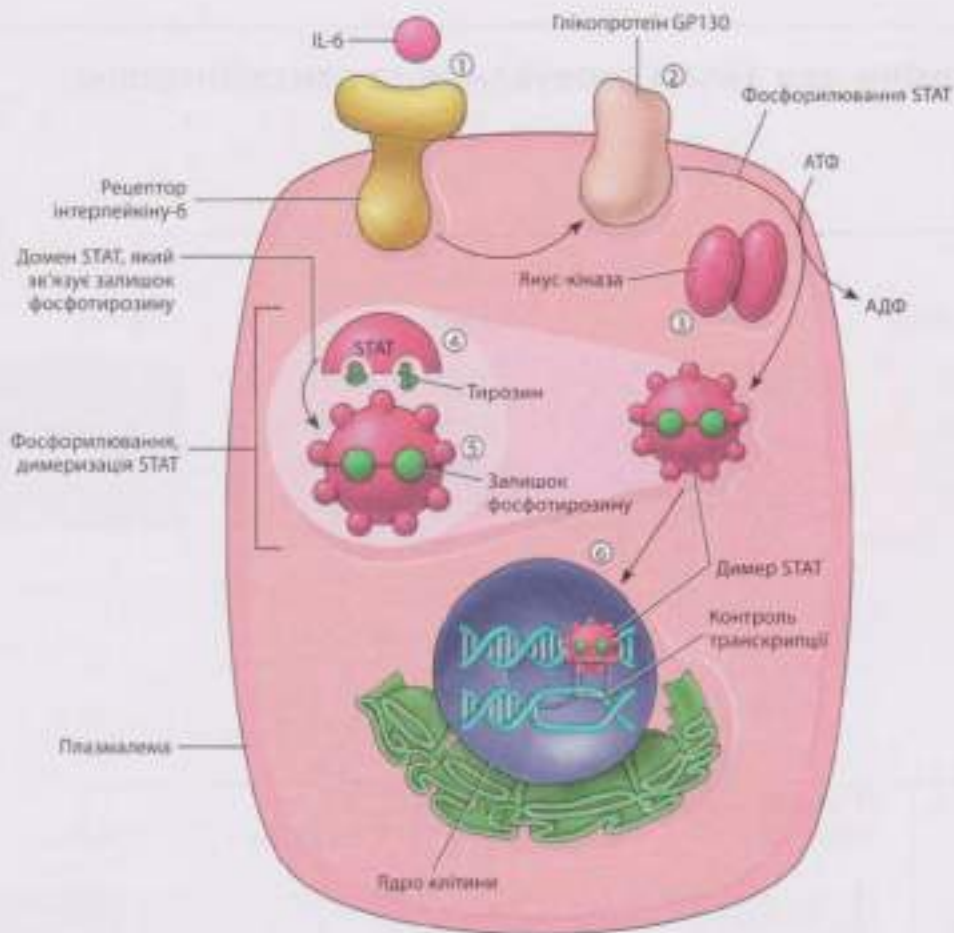


Рис. 3.27. Шляхи сприйняття клітиною сигналу від гідрофільного ліганду (IL-6)

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хоча дія гормонів та нейромедіаторів реалізується через специфічні рецептори, на внутрішньоклітинному рівні їхні ефекти визначають зміну концентрації вторинних месенджерів та активність трансдукторів, залучених у передачу сигналу до ефекторних молекул. На цьому принципі ґрунтується сучасна фармакотерапія різноманітних захворювань людини. Переважна більшість лікарських препаратів мають своєю мішенню певну ланку сигнальних систем: рецептори, вторинні месенджери, ферменти, що залучені до їх утворення чи руйнування.

Так, одним із напрямків терапії серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, є обмеження рівня внутрішньоклітинного кальцію. Цей ефект досягається, зокрема, за рахунок використання блокаторів Ca^{2+} -каналів, що запобігає входженню кальцію у клітину навіть за умов її стимуляції. Іншою мішенню є внутрішньоклітинний цАМФ, рівень якого можна фармакологічно підвищити за рахунок пригнічення активності фосфодієстераз – ферментів, що руйнують цАМФ. Зростання рівня цАМФ, у свою чергу, стимулює секвестрацію кальцію і зменшує його внутрішньоклітинну концентрацію.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

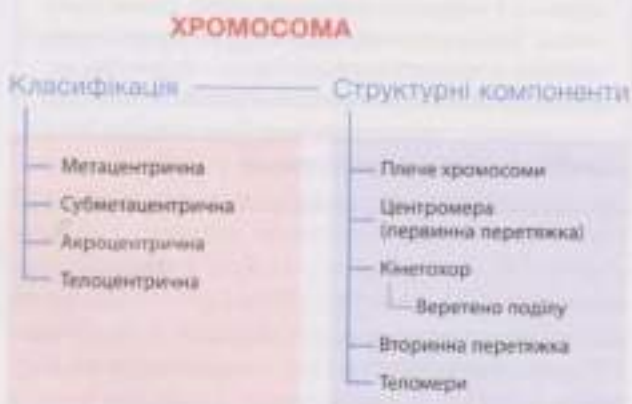
Граф 3.1



Граф 3.2



Граф 3.3



РОЗДІЛ 4

Періодизація онтогенезу. Гаметогенез. Запліднення. Дроблення. Імплантація. Делямінація

Медична ембріологія – це наука, що вивчає закономірності утворення зародка людини і процесів його розвитку. Знання медичної ембріології необхідне для встановлення паралелей між нормальним та патологічним розвитком майбутньої дитини. Лікарі-акушери-гінекологи та неонатологи спостерігають за розвитком плода і новонародженого до четвертого тижня постнатального життя й, використовуючи різноманітні методи, встановлюють наявність вад розвитку або синдрому, обумовлених хромосомними аномаліями, прогнозують ступінь їхнього впливу на подальше життя дитини. Без сумніву, своєчасне виявлення дефектів розвитку є важливим аспектом медичної практики; особливо це стосується органів, які є складовими систем життєзабезпечення, і пренатальна діагностика відіграє в цьому визначальну роль.

Періодизація онтогенезу

Індивідуальний розвиток організму, який починається від моменту утворення одноклітинного зародка і триває до смерті, має назву **онтогенезу**. Його прийнято поділяти на два основних періоди – **пренатальний** (від запліднення до народження, лат. *partus* – народження) та **постнатальний** (від народження до смерті). Пренатальний онтогенез, у свою чергу, поділяється на наступні часові відрізки: **початковий** (1–2 тижні), **ембріональний** (3–8 тижні) та **плодовий періоди** (9–38 тижні). Протягом початкового та ембріонального періоду організм має назву **зародка (ембріона)**, а впродовж плодового періоду – **плода**.

Пренатальний онтогенез людини триває 266 діб. При встановленні термінів розвитку користуються двома поняттями – **біологічний вік** та **термін гестації**. Біологічний вік може встановлюватися кількома основними методиками: 1) у відповідності до вимірюваних показників тіла (тім'яно-куприкова довжина, довжина стегна,

вага та інші); 2) у відповідності до стадій розвитку (за Карнегі, за Стрітером та ін.); 3) у відповідності до часу, який минув від моменту запліднення (5-та доба, 13-й тиждень тощо). Відлік біологічного віку починають від дня запліднення. Термін гестації (лат. *gestare* – виношувати) обчислюється починаючи від першого дня останньої менструації. Як правило, він довший від біологічного віку в середньому на два тижні і ширше використовується в клініці, ніж у медичній ембріології. Таким чином, з урахуванням біологічного віку, слід вважати, що нормальні пологи повинні відбутися на 266 добу (38 тижнів після запліднення), а при врахуванні терміну гестації – на 280 добу (40 тижнів від першого дня останньої регулярної менструації).

Розвиток людини починається від моменту **запліднення (фертилізації)**, коли жіноча статеві клітина зливається з чоловічою. Внаслідок цього утворюється одноклітинний зародок – **зигота**, який містить диплоїдний набір хромосом, подібно до будь-якої соматичної клітини організму. Кожна зі статевих клітин містить гаплоїдний (половинний) хромосомний набір, який включає 23 хромосоми (22 автосоми та 1 статеву хромосому). При цьому слід пам'ятати, що сперматозоїди можуть нести або X-, або Y-статеву хромосому, тоді як всі яйцеклітини (ооцити) містять виключно X-хромосому. Відтак генотип сперматозоїда, що запліднить яйцеклітину, визначатиме стать майбутньої дитини.

Гаметогенез (прогенез)

Утворення зрілих статевих клітин (**гаметогенез, прогенез**) (рис. 4.1А) у чоловіків відбувається впродовж усього періоду статевої зрілості, починаючи від статевого дозрівання. В жіночому організмі гаметогенез починається ще до народження з реалізацією його заключних стадій протягом репродуктивного віку, охоплюючи період пересічно від 15 до 50 років життя жінки.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення гаметогенезу. Аномальний перебіг гаметогенезу може супроводжуватися зміною кількості хромосом у статевій клітині (рис. 4.1Б), або ж трансформацією структури окремих хромосом (рис. 4.1В). Варіантами патології у першому випадку можуть бути: **YO-моносомія** зародки (нежиттєздатні); **XO-моносомія** зародки (**синдром Тернера**); зародки з трисоміями по статевих хромосомах (XXY – трисомія по X-хромосомі, **синдром Кляйнфельтера**); зародки з трисоміями по автосомах; три- та тетраплоїдні зародки (майже нежиттєздатні). У 20% чоловіків віком понад 50 років під час сперматогенезу утворюються сперматозоїди із трисомією по 21 хромосомі. У жінок понад 35 років зростає кількість ооцитів із трисоміями по 13, 14, 15, 21 та 22 парах хромосом. Трисомія по 21 хромосомі служить підґрунтям для розвитку у дитини **синдрому Дауна**.

Основними механізмами формування структурних хромосомних аберацій є наступні: **делеція** – втрата частини хромосоми з утворенням короткого плеча або кільцеподібної хромосоми у разі втрати обох кінців; **транслокація** – перенесення частини однієї хромосоми до іншої, не гомологічної; **дуплікація** – подвоєння частини хромосоми: а) всередині хромосоми, б) приєднанням додаткової частини, в) розділенням фрагмента хромосоми; **інверсія** – сегмент однієї з хромосом перевернутий (рис. 4.1В).

Близько 8% вроджених аномалій спричинені мутаціями генів (змінками геному на рівні ДНК). Вони, як правило, стосуються втрати або зміни функції гена. Більшість з них рецесивні і не мають проявів у гетерозиготних осіб.

Будова зрілих статевих клітин

Чоловічі статеві клітини – сперматозоїди – утворюються у звивистих сім'яних трубках яєчка. Характеристика сперматогенезу – процесу утворення сперматозоїдів – подана у розділі "Чоловіча статеві система".

Зрілий сперматозоїд людини має довжину близько 65 мкм. У його складі розрізняють головку, шийку та хвіст (рис. 4.2, рис. 23.8). **Хвіст** сперматозоїда включає проміжну, основну та кінцеву (термінальну) частини. Мембрана переднього полюса головки має рецептори до яйцеклітини, які вкриті захисним білковим чохлаком. До складу плазмалеми сперматозоїда також входить фермент глікозилтрансфераза, який необхідний для розпізнавання яйцеклітини.

З боку цитоплазми до мембрани переднього краю головки сперматозоїда прилягає **акросома** – видозмінений комплекс Гольджі, цистерни якого заповнені ферментами, необхідними для penetрації оболонок яйцеклітини. Серед них містяться: протеолітичний

фермент акрозин (нейтральна протеїназа), що визначає видоспецифічність сперматозоїдів; муколітичний фермент гіалуронідаза, трипсин та інші. Основну масу головки складає ядро, займаючи дві третини її об'єму; при цьому за рахунок гіперкомпактизації хроматину воно значно менше порівняно з ядром яйцеклітини.

У складі шийки сперматозоїда містяться дві центріолі та спіралеподібно розміщені мітохондрії. **Проксимальна центріоль**, наближена до ядра, у разі запліднення відіграє роль тільки під час першого поділу зиготи (оскільки яйцеклітина не має власної центріолі). **Дистальна центріоль** зв'язана з мікротрубочками аксонемного комплексу. **Аксонема** хвоста сперматозоїда складається з мікротрубочок, згрупованих за формулою $(9 \times 2) + 2$ та з'єднаних з дев'ятьма триплетами мікротрубочок дистальної центріолі. За структурною організацією хвіст сперматозоїда нагадує будову війки (див. розділ "Епітеліальні тканини"). Генетична аномалія обумовлена відсутністю **динейну** – білка, що входить до складу аксонемного комплексу та бере участь у забезпеченні рухливості сусідніх пар мікротрубочок – призводить до знерухомилення сперматозоїда. Ця патологія (одна із форм чоловічого безпліддя) має назву синдрому Картагенера. У проміжному відділі хвоста аксонема оточена мітохондріальною піхвою, котра забезпечує енергією рухомість сперматозоїда.

Детальніший опис будови зрілого сперматозоїда подано у розділі 23 "Чоловіча статеві система".

Швидкість, з якою рухаються сперматозоїди у жіночих статевих шляхах, складає 50 мкм/с. Напрямок переміщення сперматозоїдів визначається вектором розповсюдження хемоатрактантів, які входять до складу рідини постовуляторного фолікула, а також які синтезує яйцеклітина та фолікулярні клітини променистої корони, що формують мікрооточення постовуляторного ооцита. Властивості сперматозоїда рухатися у рідині в напрямку джерела хемоатрактантів описуються термінами **реотаксис** та **хемотаксис**. Слаболужне середовище у жіночих статевих шляхах є оптимальним для функціонування сперматозоїдів; зниження рН (закислення середовища) робить їх малорухомими та не здатними до хемотаксису.

У нормі під час статевого акту виділяється близько 3 мл **еякуляту** (сперми) з числом сперматозоїдів в 1 мл – від 50 до 100 мільйонів (чоловіків з вмістом в 1 мл еякуляту менш як 20 мільйонів сперматозоїдів прийнято вважати стерильними). За оптимальних умов через 0,5–1 год після статевого акту сперматозоїди досягають порожнини матки, а через 1,5–2 години – ампулярної частини маткової труби, де власне і відбувається запліднення. Хемотаксис забезпечують рецептори

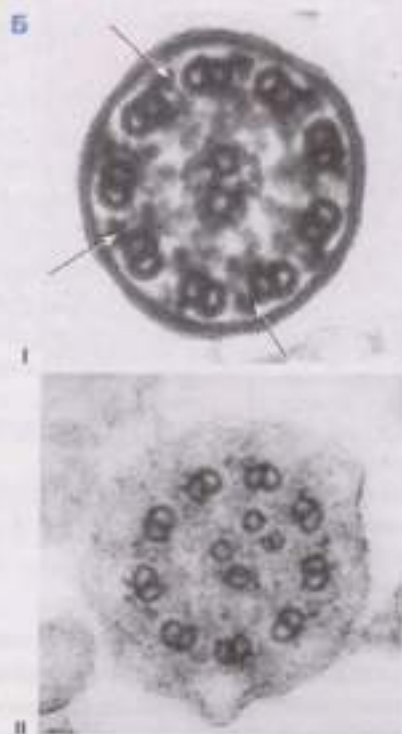
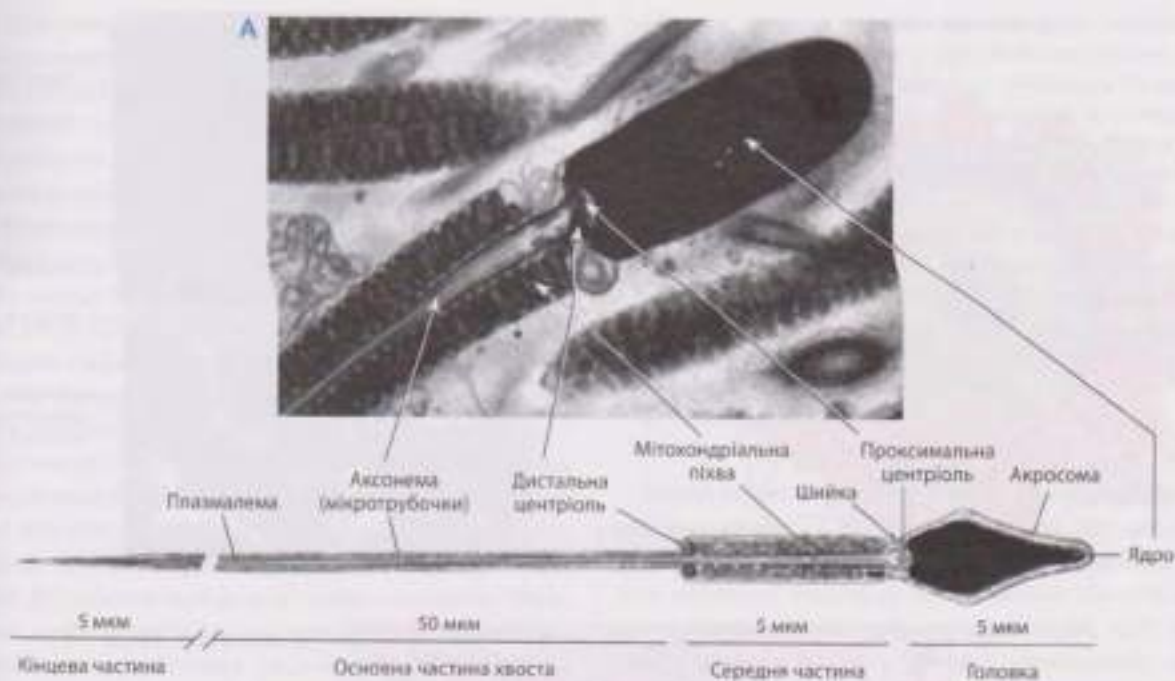


Рис. 4.2. Будова сперматозоїда: А – електронна мікрофотографія, $\times 15\,000$; Б – електронна мікрофотографія нормальної (I) та аномальної (II) аксонеми: стрілками вказані динеїнові "ручки", відсутність яких характерна для синдрому Картагенера, $\times 42\,000$

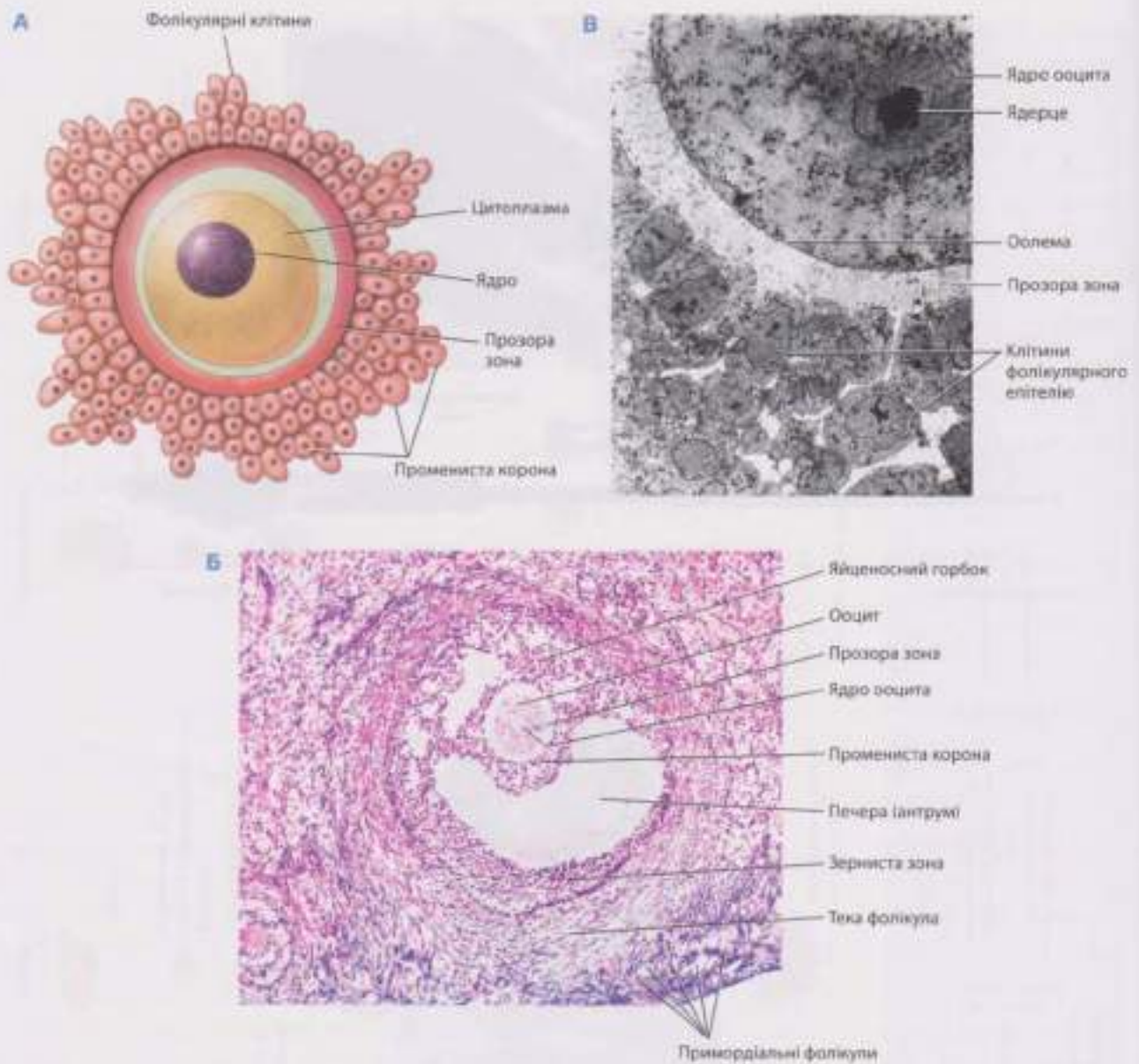


Рис. 4.3. Мікроморфологія яйцеклітини: А – схема будови постовуляторного ооцита; Б – світлова мікрофотографія ооцита у складі третинного фолікула яєчника; В – електронна мікрофотографія фрагмента первинного ооцита з прилеглими фолікулярними клітинами, $\times 1800$

hOR17-4, які локалізуються на хвостових ділянках сперматозоїдів і мають здатність до вибіркового зв'язування з хемоатрактантом бурженалом (англ. *bourgeois*).

Жіночі статеві клітини – яйцеклітини (ооцити, оотида) – утворюються в яєчнику. Яйцеклітина, яка вивільняється з яєчника в результаті овуляції, перебуває в метафазі другого поділу мейозу (ооцит II), який завершується лише після penetрації сперматозоїда (власне запліднення). Ооцит II має округлу форму, ді-

метр близько 130 мкм, оточений прозорою зоною, а також фолікулярними клітинами, які формують так звану променисту корону (рис. 4.3). Зріла прозора зона має товщину 5–10 мкм і складається з щільної сітки глікопротеїнів (білки ZP1, ZP2, ZP3, ZP4; абревіатура ZP походить від лат. *zona pellucida* – прозора зона). Також до складу прозорої зони входять сульфатовані глікозаміноглікани, гіалуронова та сіалові кислоти. Цитоплазма яйцеклітини містить включення жовтка, який виконує живильну функцію. Яйцеклітина людини, порівняно з іншими видами тварин, відносно маложовт-

кова (оліголецитальна); жовткові вclusions рівномірно розподілені у цитоплазмі клітини, що дозволяє характеризувати її як ізолецитальну (грец. *lekimos* – жовток).

Цитоплазма ооцита насичена рибосомами, елементами гранулярної ендоплазматичної сітки, молекулами РНК, тубулінами, однак позбавлена центріолей. Периферійний шар цитоплазми містить **кортикальні гранули**, до складу яких входять протеоглікани та глікопротеїни, котрі після запліднення утворюють непроникну для інших сперматозоїдів **оболонку запліднення**, забезпечуючи зиготу від поліспермії (пенетрації більш як одного сперматозоїда). Підраховано, що приблизно із 7 мільйонів оогоній, які налічуються у яєчнику дівчинки до середини внутрішньоутробного періоду розвитку, лише 400–500 досягають стадії ооцита II та підлягають овуляції протягом репродуктивного періоду життя жінки. Детальніше процеси оогенезу – розвитку яйцеклітин – розглянуті у розділі “Жіноча статеві система”. Здатність до запліднення яйцеклітина зберігає до 24 годин після овуляції.

Запліднення

Запліднення – процес злиття яйцеклітини і сперматозоїда, в результаті якого утворюється одноклітинний організм – **зигота**. У процесі запліднення розрізняють три стадії. Перша стадія – **дистантна взаємодія гамет** – відбувається завдяки хемотаксису та реотаксису сперматозоїдів. Друга стадія – **контактна взаємодія гамет** – передбачає реалізацію сперматозоїдом акросомальної реакції з наступною пенетрацією оболонок яйцеклітини. Третя стадія – **пенетрація сперматозоїда та активація яйцеклітини** – проникнення головки і шийки сперматозоїда у цитоплазму яйцеклітини та реалізація останньою кортикальної реакції.

Власне процес запліднення відбувається в ампулярній частині маткової труби – найдовшій та найширшій її частині (див. розділ 24 “Жіноча статеві система”). Сперматозоїди можуть затримуватися у матковій трубці, зберігаючи фертильність (здатність до запліднення) постовуляторної яйцеклітини протягом кількох діб. Здатність сперматозоїдів відносно швидко та цілеспрямовано рухатися дозволяє їм за короткий термін (протягом 30–60 хвилин) досягти перешийки маткової труби. Тут відбувається 6–7-годинна затримка для здійснення **капацитації** – хімічної модифікації клітинної оболонки та мембран акросом сперматозоїдів, у результаті чого вивільняються акросомні ферменти, необхідні для розщеплення оболонок ооцита.

Ланцюг хімічних реакцій, що передують процесу капацитації, здійснюється у наступній послідовності: естрогени фолікулярної рідини – утворення супероксид-аніона (O_2^-) та вихід з мембрани холестерину – активація аденілатциклази – збільшення кількості цАМФ – активація протеїнкінази А – фосфорилування залишків тирозину – капацитація. Сперматозоїди, які не пройшли процес капацитації, не здатні до запліднення. Після завершення капацитації сперматозоїди рухаються в напрямку ампулярної частини маткової труби, рецептори поверхні головки сперматозоїдів взаємодіють з рецепторами оолеми, під дією акросомних ферментів і за участі протеїну ZP3 прозорої зони проникають через оболонку ооцита.

Викид ферментів з акросоми має назву **акросомальної реакції** (рис. 4.4). Пересічно з 200–300 мільйонів сперматозоїдів, які потрапляють у жіночі статеві шляхи в результаті еякуляції, лише близько 500–600 досягають ампулярної частини маткової труби, щоб брати безпосередню участь у процесі запліднення; відтак лише один із них проникає у цитоплазму яйцеклітини (має місце моносперміє запліднення). Поряд із тим слід пам'ятати, що у забезпеченні пенетрації оболонок

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Штучне запліднення (фертилізацію *in vitro*) проводять найчастіше наступним чином: після гормональної стимуляції фолікулогенезу гонадотропними гормонами спеціальною голкою проводять аспірацію всмоктування вмісту пресовуляторних фолікулів. З аспірованої рідини виділяють ооцити, які поміщують у чашку Петрі, де вже знаходяться штучно капацитовані сперматозоїди. Через кілька діб після запліднення зародок підсаджують у матку. Для більшої певності одночасно імплантують 3–4 ембріони.

При важких формах чоловічого безпліддя використовують інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїда: для цього ембріолог знаходить в еякуляті найбільш життєздатного сперматозоїда і за допомогою мікроголки вводить його у цитоплазму ооцита. Означені операції дозволяють досягти позитивних результатів у 20–25% випадків лікування безпліддя.

У 2010 р. британському ембріологу Роберту Едвардсу за розробку методики фертилізації *in vitro* була присуджена Нобелівська премія в області фізіології та медицини. Перша дитина “з пробірки” – Луїза Браун – народилася в 1978 році. Слід зазначити, що перші спроби штучного запліднення були проведені задовго до цього – у період 1955–1958 років – вітчизняними дослідниками Г. М. Петровим та Б. П. Хватовим, які в той час працювали на кафедрі гістології та ембріології Кримського медичного інституту.

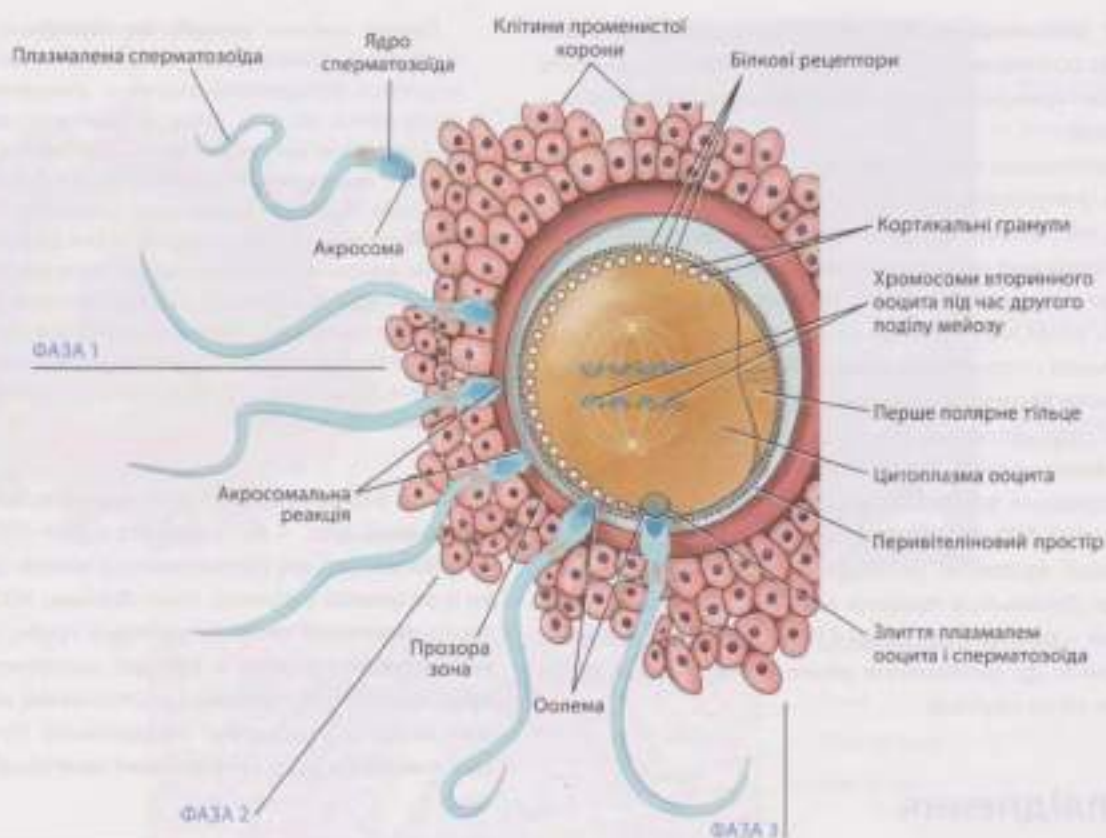


Рис. 4.4. Схематичне відтворення контактної фази запліднення: ФАЗА 1 – адгезія та акросомальна реакція; ФАЗА 2 – проникнення сперматозоїда через прозору зону ооцита; ФАЗА 3 – проникнення ядра і проксимальної центріолі сперматозоїда в цитоплазму ооцита



Роберт Едвард

(Edwards R., 1925–2010) – британський еμβріолог, автор методик екстракорпорального запліднення, лідер прориву у боротьбі з безпліддям, лауреат Нобелівської премії 2010 р.

ооцита значну роль відіграють також ферменти, які вивільняються в результаті акросомальних реакцій сотень інших сперматозоїдів, що оточують ооцит.

Після пенетрації оселеми всередину ооцита потрапляють ядро та проксимальна центріоль сперматозоїда, інші ж його частини піддаються літичному розщепленню.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Одним з перспективних напрямків медицини майбутнього вважають сукупність методів, які отримали назву терапевтичного клонування. Так, з метою отримання плюрипотентних стволових клітин для заміни втрачених або ушкоджених клітин використовують еμβріони, отримані шляхом внесення в ооцит ядра соматичної клітини потенційного пацієнта. Відтак отримані від еμβріона клітини культивують зі специфічними факторами диференціації, які надають їм необхідних властивостей, після чого вносять в організм донора. Означені технології вважають потенційно перспективними для лікування діабету, хвороби Паркінсона тощо.

Відповіддю яйцеклітини на проникнення фрагментів сперматозоїда служить **кортикальна реакція**, внаслідок якої відбувається денатурація білків прозорої зони протеолітичними ферментами, що вивільняються з кортикальних гранул, і утворюється непроникна для інших сперматозоїдів оболонка запліднення. Таким чином новоутворений одноклітинний організм – зигота – забезпечується від поліспермії (пенетрації більш як одного сперматозоїда).

Після утворення зиготи відбувається її підготовка до першого поділу, яка триває близько 24 годин. Протягом перших 12 годин відбувається перебудова ядер (**пронуклеусів**) гамет. При цьому пронуклеуси мігрують до центру яйцеклітини та зближуються. Їхні ядерні оболонки зникають, а хромосомний матеріал зливається, утворюючи **синкаріон**. Цей процес, внаслідок якого утворюється диплоїдний одноклітинний зародок, має назву **сингамії**, і ним завершується процес запліднення.

Дроблення

Протягом наступних декількох діб відбувається серія мітотичних поділів – так зване **дроблення** (рис. 4.5). Кожна з клітин, що утворюється при цьому, має назву **бластомера**; із сукупності бластомерів формується багатоклітинний зародок – спершу **морула** (багатоклітинний зародок без порожнини), а відтак – **бластоциста** (зародок з внутрішньою порожниною).

Для ембріогенезу людини характерне повне, субеквальне та асинхронне дроблення. Ці терміни означають, що воно відбувається наступним чином: борозна дроблення проходить через усю бластулу (повне); бластомери, що утворюються при цьому, майже однакові за розмірами (субеквальне); різні бластомери вступають у мітотичний поділ неодноразово (асинхронне). Розмір зародка протягом перших трьох діб залишається сталим, оскільки його обмежує оболонка запліднення; розмір бластомерів при цьому зменшується доти, поки вони не досягнуть розмірів соматичних клітин даного організму. Це відбувається завдяки тому, що інтерфаза короткотривала і клітини, не встигаючи досягти розмірів материнської клітини, вступають у наступний мітотичний цикл.

Після перших трьох поділів зародок складається з 8 нещільно прилеглих один до одного бластомерів. Зовнішні клітини ембріона розмножуються швидше, тому розмір їх менший, а колір світліший; внутрішні клітини (внутрішня клітинна маса) поділяються повільніше, характеризуючись більшими розмірами й темнішою цитоплазмою. Перед четвертим мітотичним циклом на стадії 8–12 бластомерів відбувається ущільнення міжклітинних просторів – **компактизація** зародка. Після компактизації та завершення четвертого поділу дроблення утворюється 16-клітинний зародок – **морула**. Таку назву він отримав тому, що зовнішнім виглядом нагадує ягуду шовковиці (лат. *moris* – шовковиця). Вже на цій стадії розвитку бластомери характеризуються гетерогенністю, тобто відрізняються локалізацією

та детермінацією: зовнішні клітини морули – **трофобласт** – сформують у майбутньому плодову частину плаценти, а внутрішні клітини – **ембріобласт** – дадуть початок власне ембріону.

Період дроблення супроводжується поступовим переміщенням зародка по матковій трубці у бік матки (рис. 4.6). На 4-ту добу морула знаходиться вже у порожнині матки, де починається процес формування бластоцисти шляхом надходження рідини з мікросередовища крізь міжклітинні контакти та накопичення її у центральній ділянці зародка (**стадія ранньої бластоцисти**).

На 5-ту добу ембріогенезу (рис. 4.7), завдяки накопиченню рідини всередині бластоцисти, а також за участі продукованого трофобластом ферменту трипсину, оболонка запліднення зазнає розриву, через який зародок на стадії **пізньої бластоцисти** “вилуплюється” (цей процес отримав назву “гетчінг” – від англ. *hatching* – вилуплення). У випадку передчасної втрати бластоцистою оболонки запліднення імплантація починається у матковій трубці, внаслідок чого розвивається ектопічна вагітність.

Бластоциста складається з трьох компонентів: групи клітин, що утворюють зовнішній шар – **трофобласт**; клітин, що утворюють скупчення на одному з полюсів бластоцисти – **ембріобласт**; та порожнини – **бластоцелю** – який займає центральну частину бластоцисти. Приблизно протягом двох діб бластоциста перебуває у порожнині матки не фіксованою до ендометрія (**стадія вільної бластоцисти**). Трофічну функцію для неї у цей час виконує секрет маткових залоз. Наприкінці 6-ї доби після запліднення бластоциста прикріплюється до поверхні слизової оболонки матки, що є початком імплантації.

Для внутрішньої клітинної маси бластоцисти характерна експресія фактора транскрипції *Nanog*, що необхідний для самопідтримання ембріональних стовбурових клітин та збереження їх плюрипотентності. Зовнішні клітини бластоцисти продукують фактор транскрипції *cdx2*, який індукуює розвиток трофобласта.

Тотипотентні (від лат. *totus* – все) ембріональні стовбурові клітини мають здатність утворювати новий організм при відповідній материнській підтримці. У людини на стадії 4–8 бластомерів геном ембріона зазнає активації. До цього часу бластомери є тотипотентними, тобто здатними розвиватись у будь-якому напрямі. **Плюрипотентні** (від лат. *pluris* – більше, кілька) ембріональні стовбурові клітини здатні до необмеженої проліферації в культурі та до диференціації у клітини будь-якої з 250 спеціалізованих ліній організму, тобто утворювати всі клітини організму ембріона та дорослої людини. Ці клітини формують внутрішню масу бластоцисти та епібласт. На відміну від тотипотентних, плюрипотентні

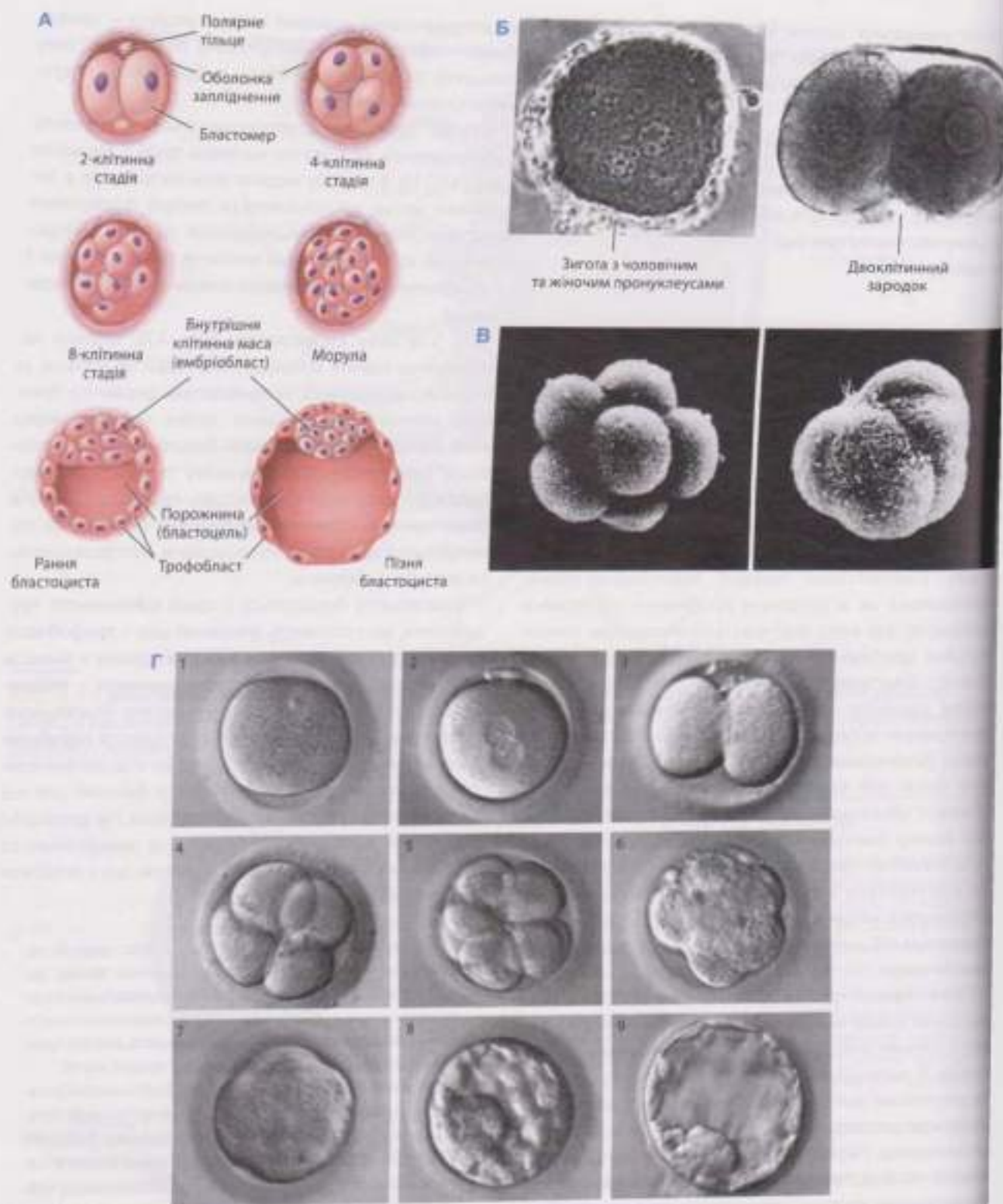


Рис. 4.5. Дроблення: А – схематичне відтворення; Б – світлова мікрофотографія зиготи та двоклітинного зародка людини; В – сканована електронна мікрофотографія восьмиклітинної морули до та після компактизації; Г – сканована електронна мікрофотографія ранніх етапів ембріогенезу людини в культурі клітин: 1 – запліднення; 2-5 – дроблення; 6 – компактизація; 7-9 – формування бластоцисти



Рис. 4.6. Схематичне відтворення процесу дроблення та переміщення зародка в жіночих статевих шляхах до місця його імплантації



Рис. 4.7. Світлова мікрофотографія ранньої бластоцисти (А) та пізньої бластоцисти у процесі гетчингу (Б)

стовбурові клітини не здатні диференціюватися у клітини позазародкових органів. Оскільки плюрипотентні клітини не насичені рецепторами гістосумісності людини (МНС-I та МНС-II), вони можуть бути використані в клінічній медицині в якості джерела при проведенні клітинної терапії низки захворювань. Вважається, що плюрипотентні стовбурові клітини зберігаються в усіх органах та тканинах і після народження, перебуваючи у стані пibernації або анабіозу та рідко виходячи з G_0 періоду клітинного циклу.

Імплантація

Процес імплантації зародка в ендометрій включає дві фази – адгезію (прилипання) та інвазію (занурення) (рис. 4.8). Завдяки активності клітин трофобласта, бластоциста спочатку контактує з глікокаліксом поверхневого епітелію ендометрія, а через тиждень

повністю занурюється в ендометрій. Як правило, це відбувається між вітками двох суміжних маткових залоз, секрет яких відіграє своєрідну роль біологічного "клею", котрий сприяє адгезії бластоцисти. Гістолітичні ферменти, які синтезують клітини трофобласта, розчиняють не лише поверхневий епітелій та сполучну тканину ендометрія, але й стінки його судин. Тому інколи з ділянки інвазії бластоцисти в порожнину матки потрапляє невелика кількість крові, яка може трактуватися жінкою як чергова менструальна кровотеча і вносити певні неточності у підрахунок терміну очікуваних пологів.

Дозрівання трофобласта після гетчингу бластоцисти з оболонки запліднення потенціюється LIF-цитокінами шляхом посилення його адгезивних властивостей та проліферативної активності бластомерів. У процесі імплантації також беруть участь епітеліальний фактор росту (ЕФР), естрогени, прогестерон та фермент циклооксигеназа-2 (COX-2), яка стимулює синтез простагландинів, необхідних для контролю глибини імплантації.

З початком імплантації трофобласт розщеплюється на цитотрофобласт (внутрішній шар) та синцитіотрофобласт (зовнішній шар). Починаючи з другого тижня ембріогенезу, синцитіотрофобласт продукує людський хоріонічний гонадотропін (лХГ), естрогени, прогестерон та лактоген, які потрапляють у материнську кров та пролонгують дію жовтого тіла яєчника. Діагностика рівня лХГ у крові є достовірним лабораторним критерієм для встановлення факту вагітності. Слід, однак, пам'ятати, що концентрація у лХГ сечі залежить від

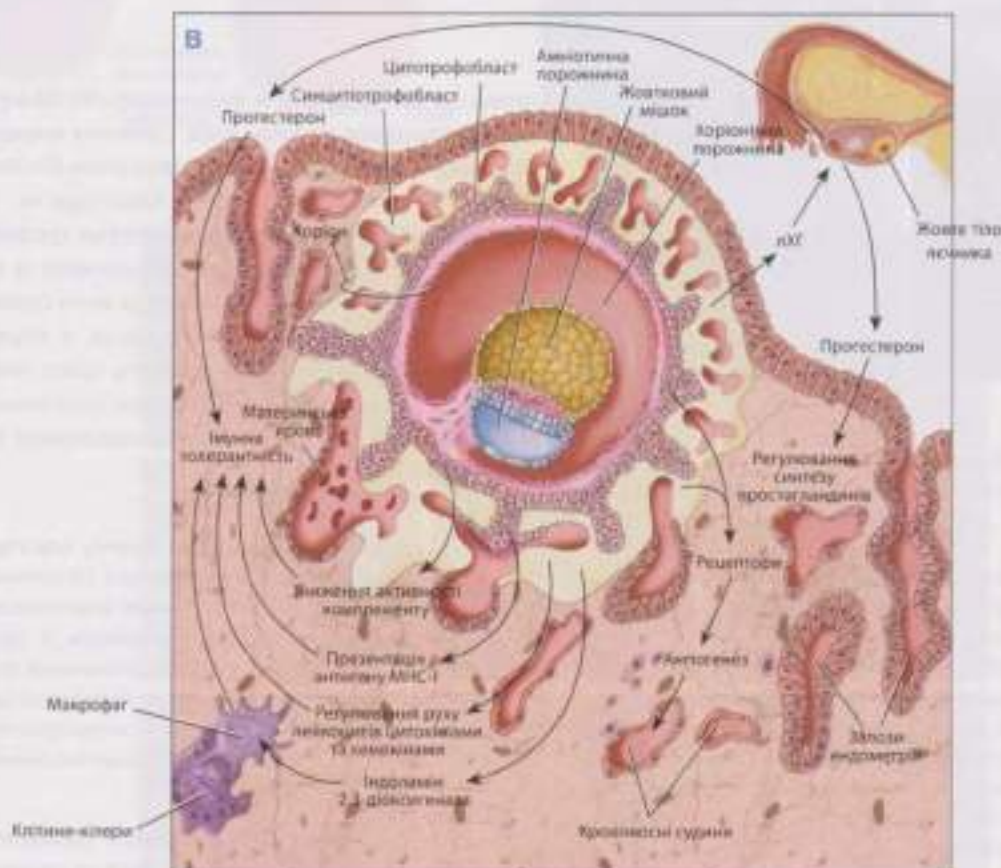
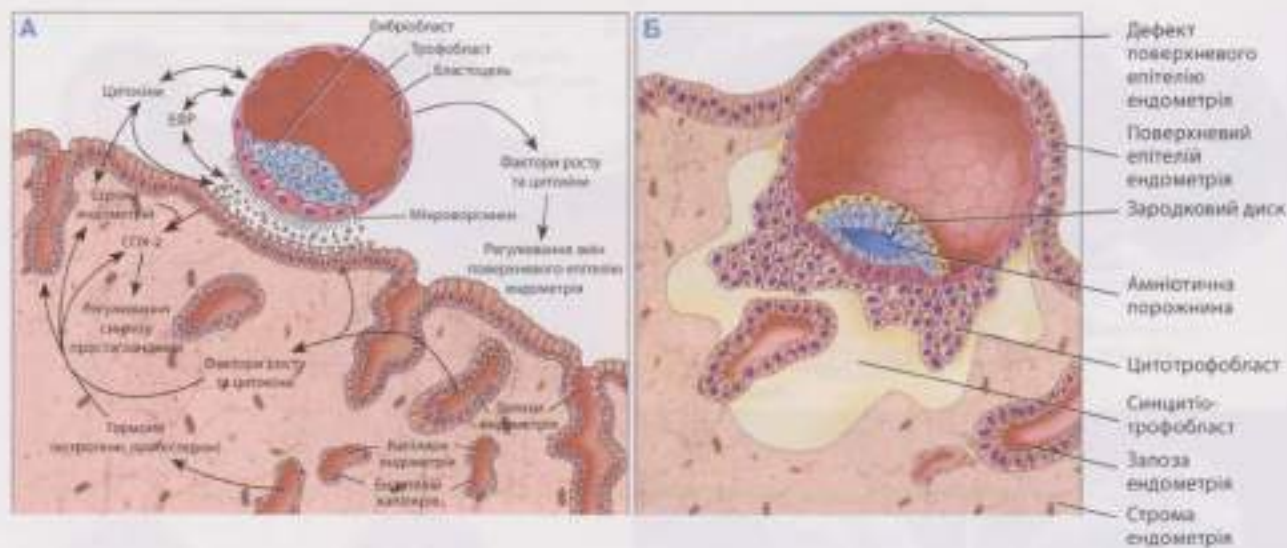


Рис. 4.8. Схематичне відтворення послідовних стадій імплантації та деякі хімічні чинники їх реалізації: А – стадія адгезії; Б – стадія інавазії (гістіотрофний період живлення); В – вrostання зародка в глибокі шари ендометрія з руйнуванням стінки судин та епітелізацією зони імплантації (гематотрофний період живлення); скорочення; ЕФР – епітеліальний фактор росту; СОХ-2 – циклооксигеназа-2; ЛХГ – людський хоріонічний гонадотропін; МНС-I – основний комплекс гістосумісності

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення імплантації. При імплантації бластоцисти поза межами матки (найчастіше у матковій трубці) розвивається так звана ектопічна вагітність. Існує декілька причин ектопічної імплантації, які запобігають або затримують переміщення морули в напрямку до матки: запальні процеси у маткових трубах; штучне переривання попередніх вагітностей; аномалії будови матки та маткових труб тощо.

Антипрогестеронові лікарські засоби шляхом зв'язування з рецепторами в клітинах ендометрія блокують дію статевих гормонів та перешкоджають імплантації. Самовільне переривання вагітності у перші два тижні від її початку є досить частим результатом хромосомних дефектів клітин зародка, а також наслідком ектопічної імплантації. За статистикою, спонтанним абортom завершується розвиток майже 45% бластоцист, і, як правило, жінка навіть не здогадується про те, що вона була вагітна.

часу доби, тому результат тесту на вагітність може бути псевдонегативним.

Імплантація є наслідком дії на ендометрій ферментів трофобласта, а також жіночих статевих гормонів – естрогенів та прогестерону. Вона триває до кінця 2-го тижня ембріогенезу і завершується повним зануренням зародка в ендометрій з відновленням суцільного пласта епітелію над місцем імплантації та утворення так званого постімплантаційного рубця. На початку імплантації бластоциста отримує поживні речовини та кисень з прилеглої тканини (**гістіотрофний період живлення**). Критерієм завершення імплантації є встановлення трофічного зв'язку зародка із кров'ю матері (**гематотрофний період живлення**), що відбувається завдяки зануренню пальцеподібних виступів (**ворсинок**) трофобласта у глибокі шари ендометрія та порушення структури його судин, що супроводжується утворенням заповнених материнською кров'ю порожнин – **лакун**, кожна з яких буде забезпечувати живленням одну з багатьох ворсинок плаценти. Ворсинки вперше з'являються на поверхні трофобласта наприкінці другого тижня ембріогенезу; відтоді аж

до моменту народження вкрите ворсинками похідне трофобласта носить назву "хоріон" (грец. хоріон – оболонка).

Делямінація. Утворення перших провізорних органів

Паралельно з імплантацією, що її забезпечують клітини трофобласта, відбувається трансформація ембріобласта, який у проміжку від 7-ї по 14-ту добу розщеплюється на два шари – епібласт та гіпобласт, котрі у своїй сукупності формують **зародковий диск**. Цей процес отримав назву **делямінації** (лат. *lamina* – пластинка) (рис. 4.9). **Епібласт** служить дном **амніотичного пухирця**, стінка якого утворена клітинами-похідними епібласта, що мігрують по внутрішній поверхні трофобласта – тієї його частини, яка найбільш заглиблена в ендометрій.

Гіпобласт – це шар клітин кубічної форми, який межує з бластоцелом. Із клітин гіпобласта утворюється стінка **первинного жовткового мішка**, яка, подібно до стінки амніона, формується шляхом міграції клітин по внутрішній поверхні трофобласта, але найбільш поверхневої його частини. Інша назва стінки первинного жовткового мішка – **екзоцеломічна мембрана Гейзера**, а сам мішок отримав альтернативну назву **екзоцеломічний пухирець**. До кінця початкового періоду ембріогенезу (8-ма доба) з клітин гіпобласта утворюється і **вторинний (дефінітивний) жовтковий мішок**. Його розміри менші порівняно з первинним, і він виконує свою основну функцію – гемопоезу та ангиогенезу – протягом шести наступних тижнів розвитку.

Та частина позазародкової мезодерми, що входить до складу стінки амніона, має назву **позазародкової соматоплеври**; стінку дефінітивного жовткового мішка формує **позазародкова спланхноплевра**. Тяж позазародкової мезодерми, за допомогою якого зародок фіксований до стінки хоріона, отримав назву **сполучної, або амніотичної ніжки**. У подальшому з неї формуватиметься пуповина.

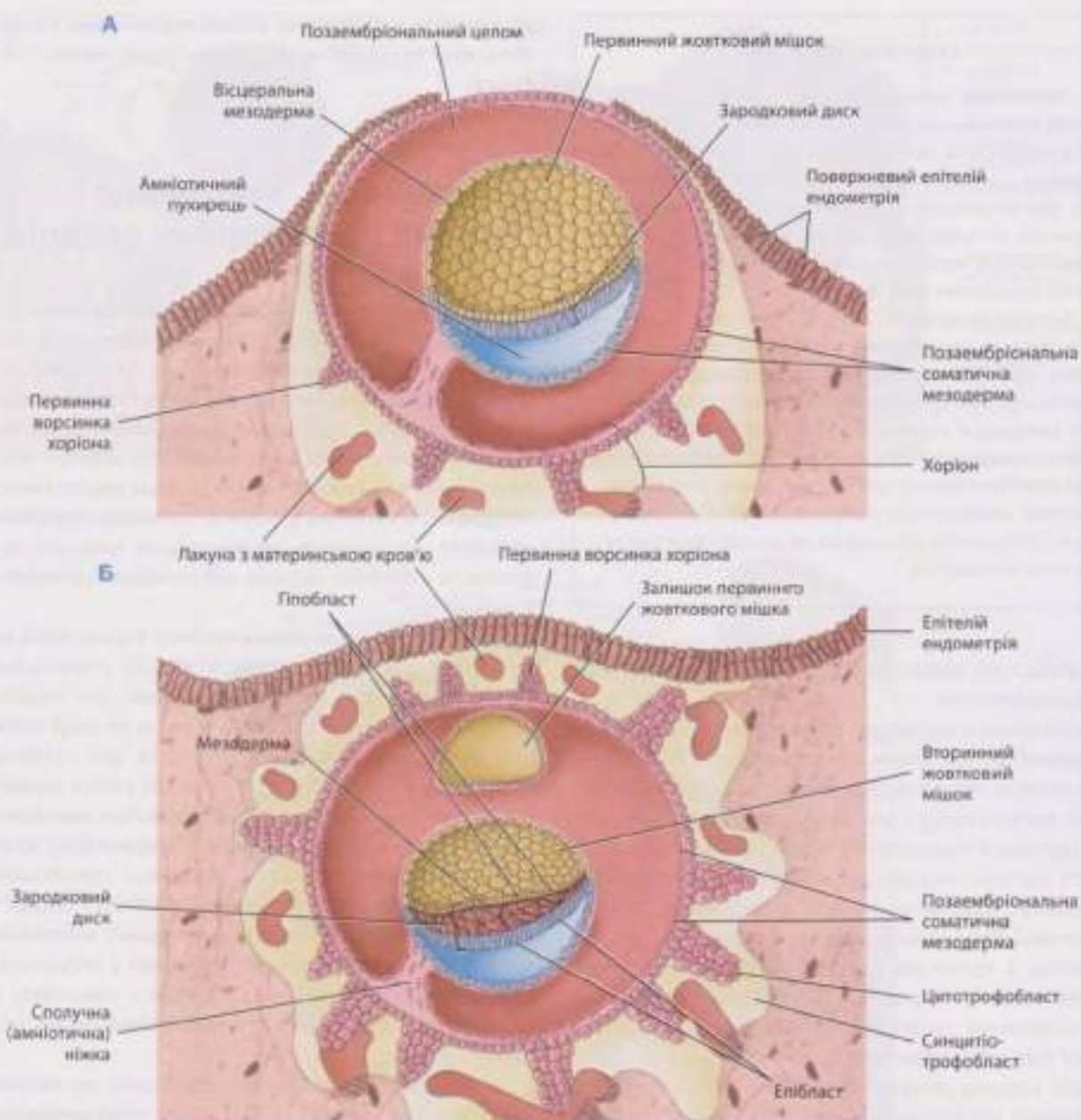


Рис. 4.9. Схематичне відтворення процесу делямінації, утворення амніона та жовткового мішка на 13-ту (А) та 14-ту (Б) добу ембріогенезу людини

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 4.1

ПРЕНАТАЛЬНИЙ ОНТОГЕНЕЗ



РОЗДІЛ 5

Гастрюляція. Гісто- та органогенез. Позазародкові органи

Формування всіх основних структур ембріона, джерелом яких слугує виключно ембріобласт, починається з третього тижня після запліднення і триває протягом усього ембріонального періоду. Процес утворення об'ємного зародка з плоского зародкового диска та зміна його форми з овальної на округлу припадає на початок третього тижня ембріогенезу. У цей час починається процес гастрюляції, який завершується утворенням трьох зародкових листків – ектодерми, ентодерми та мезодерми. Гастрюляції передують процеси делямінації, наслідком якої є утворення епібласта та гіпобласта (див. розділ 4).

Гастрюляція

Початок гастрюляції характеризується появою на 14-ту добу в каудальній частині ембріона слабо вираженої первинної смужки, яка на 15–16-ту добу стає добре помітною. Розростання первинної смужки відбувається по серединній лінії зародкового диска в краніальному напрямку, закінчуючись термінальним заглибленням, яке має назву первинної ямки у складі первинного, або гензенівського вузлика (організатор Шлемана) (рис. 5.1).

Первинна смужка та первинний вузлик є результатом та відображенням напрямку міграції клітин епібласта. Проліферація та міграція клітин епібласта через заглиблення посередині первинної смужки в напрямку гіпобласта приводить до утворення маси клітин, які отримали назву зародкової ентодерми. Друга хвиля міграції клітин у тому ж напрямку призводить до утворення зародкової мезодерми. Клітини ж, які залишилися у складі епібласта, стають клітинами зародкової ектодерми. Таким чином, в результаті переміщення клітин епібласта утворюються всі три зародкові листки. Позазародкова мезодерма, яка входить до складу стінки жовткового мішка та амніона, і зародкова мезодерма контактують між собою по краях ембріонального диска.

Процес міграції клітин епібласта спостерігається також у ділянці первинного вузлика. Занурення клітин через первинну ямку наприкінці третього тижня розвитку призводить до утворення ното хорди – зачатка осьово-

го скелета. Відбувається це наступним чином. Клітини, які занурюються у первинну ямку, формують нотохордальний відросток, кінець якого росте у краніальному напрямку. В його початковій частині утворюється заглибина, яка збільшується у розмірах відповідно до зростання довжини відростка і перетворюється на порожнину, що має назву нотохордального каналу. Сформована нотохорда, яка має вигляд трубки з каналом у центрі, розташована посередині ембріона – від первинного вузлика до прехордальної пластинки, що є практично крайовою ділянкою головного кінця ембріона.

Завершення гастрюляції, яке припадає на 17-ту добу (рис. 5.2), характеризується наявністю всіх трьох зародкових листків, які є практично шарами ембріона, всюди, окрім трьох ділянок – медіанної (серединної) частини, в якій залягає нотохорда, а також зон ротоглоткової та клоакальної мембран. Останні розміщені, відповідно, на краніальному та каудальному полюсах зародка і сформовані прилеглими одна до одної екто- та ентодермою. Під час гастрюляції ембріон набуває грушоподібної, а потім ступоподібної форми (рис. 5.3) з чіткою диференціацією полюсів: первинна смужка є маркером каудальної частини ембріона, а нотохорда, яка є продовженням вектора росту первинної смужки у краніальному напрямку, окреслює поздовжню вісь зародка і створює умови для право- та лівобічної орієнтації у подальшому (саме тому нотохорду зараховують до так званих осьових органів).

Формування первинної смужки та нотохорди призводить до диференціації осей тіла ембріона із встановленням право-лівобічної, дорзально-вентральної та краніально-каудальної асиметрії. Всі ці процеси регулюються певним набором генів. Організатором осей тіла прийнято вважати первинний вузлик, який отримав назву організатора Шлемана, оскільки він відіграє ключову роль у цьому процесі. Хоча право-лівобічна асиметрія на ранніх етапах ембріогенезу малопомітна, однак існує певна асиметричність у закладці внутрішніх органів, будові серцево-судинної системи, головного мозку. За реалізацію принципу асиметричності будови тих чи інших осей

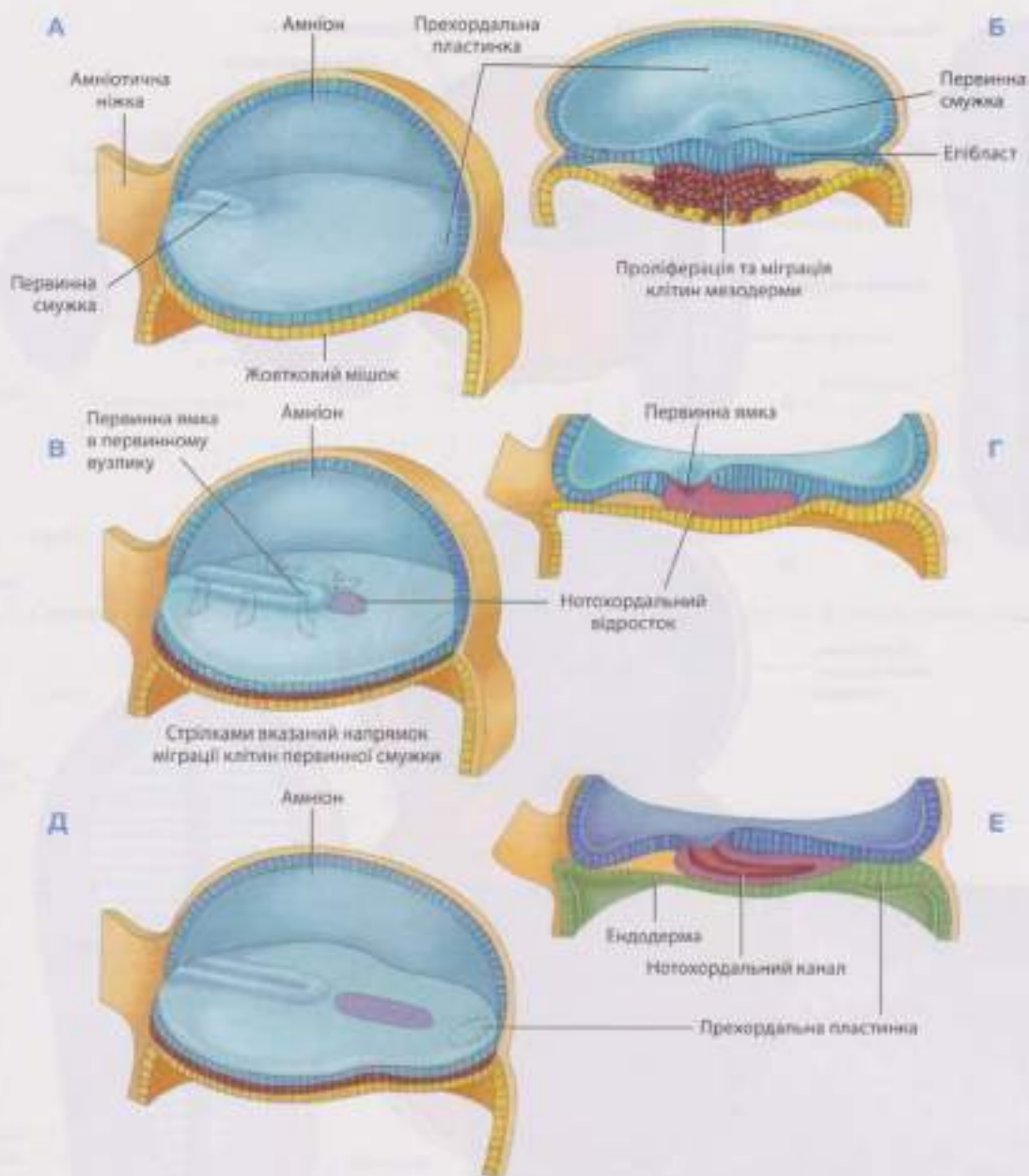


Рис. 5.1. Схематичне відтворення будови ембріонального диска протягом третього тижня ембріогенезу людини. А-Е – послідовність стадій гастрюляції; А, В, Д – об'ємна реконструкція; Б – поперечний зріз; Г, Е – поздовжні зрізи ембріона

тем відповідальні наступні фактори: білки родини трансформуючих факторів росту (TGF- β) – Nodal та Lefty-2, гомеобоксний транскрипційний фактор Pitx2, а також особлива група клітин у ділянці первинного вузлика зародкового диска, що мають чутливі війки для генерації лівоспрямованого току міжклітинної рідини (рис. 5.4).

Активізація синтезу білка Nodal, що відповідальний за утворення первинної смужки, та встановлення праволівобічної і краніо-каудальної асиметрії, залежить від структури й організації клітин у ділянках навколо пер-

винного вузлика, а також по середній лінії зародкового диска, які мають так звану нодальну (вузлову) війку. За будовою вона схожа на типову війку, але функціонально сприймає тільки ротаційні рухи міжклітинної речовини і бере участь у їхній генерації. Крім означених факторів, регуляторний вплив на утворення осей тіла також мають: кістковий морфогенетичний протеїн-4 (BMP-4), фолістатин, хордин, сприяючи формуванню дорзальної частини мезодерми, сомітів та диференціації останніх.

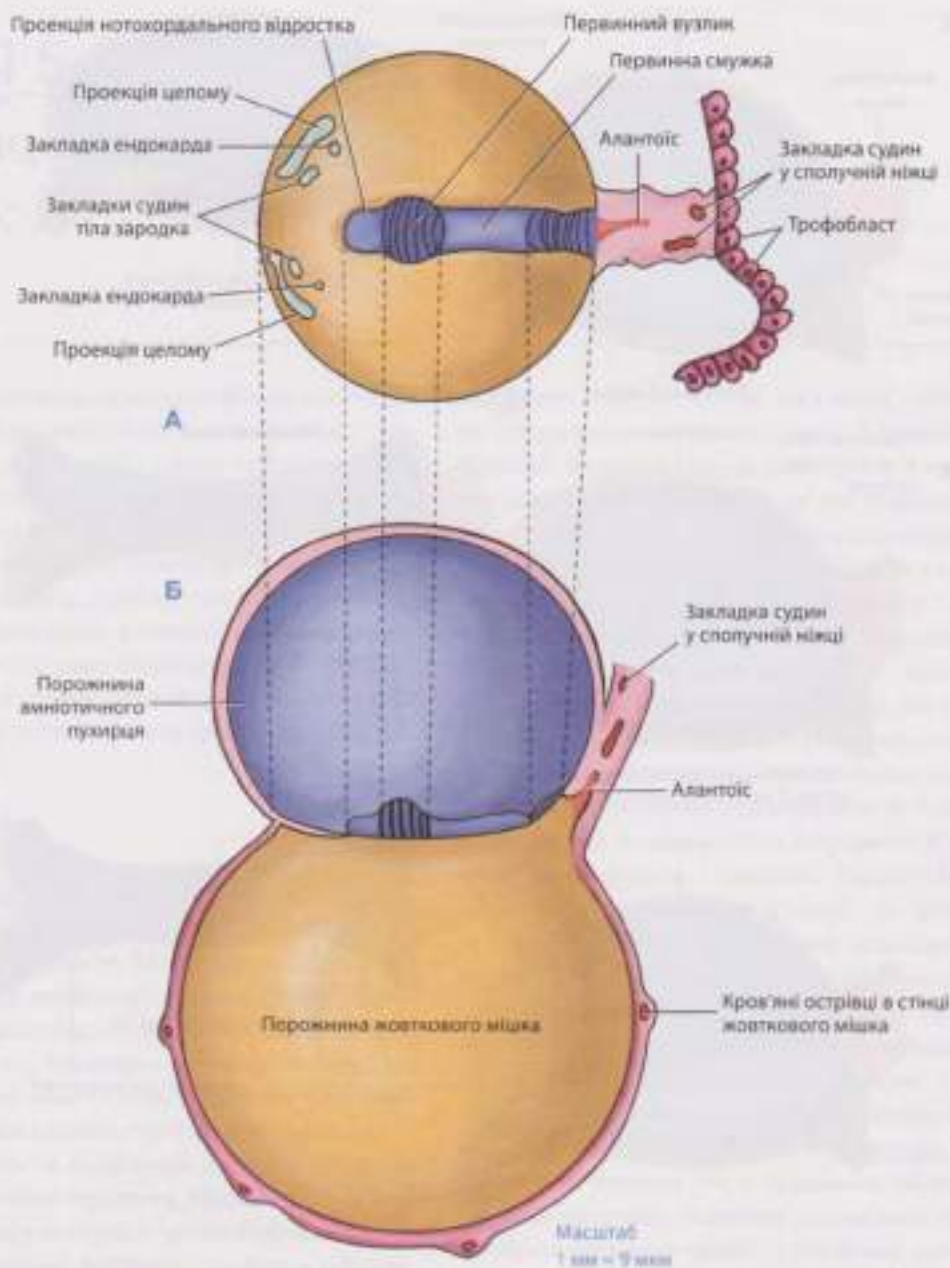


Рис. 5.2. Графічна реконструкція 17-добового ембріона людини (за М. П. Барсуковим та Ю. М. Шаповаловим). А – ембріональний диск з проекцією основних зачатків (вид згори); Б – серединний сагітальний зріз

Організатор Шлемана бере участь в утворенні нотохорди, а вона, у свою чергу, продукує низку факторів росту, які необхідні для утворення нервової трубки – білків *Shh*, *not* і *Wnt-3a*, жордину та фолістатину. Вони індукують диференціацію краніальної частини нервової трубки; каудальна частина диференціюється під впливом протеїну *Wnt-3a*. Крім того, білки родини ростових факторів *Wnt*, експресія гомеобоксних генів, а також синтез факторів росту фібробластів (*FGF*) регулюють утворення, розповсюдження та детермінацію клітин нервового гребеня.

В основі розвитку зародка лежать процеси ембріональної індукції, яка полягає в передачі інформації через специфічні молекули – індуктори – клітинам мікрооточення, що мають рецептори до цих молекул, про шляхи їхнього подальшого розвитку. Хімічна природа індукторів є різною – це можуть бути пептиди, нуклеопротеїни, жирні кислоти, стероїди, деякі неорганічні речовини, як, наприклад, хлорид літію. Питання ембріональної індукції досліджував Ганс Шлеман, який пересаджував хордомезодермальний зачаток з дорзальної поверхні



Рис. 5.3. Схематичне відтворення процесу зміни форми зародка людини протягом третього тижня ембріогенезу

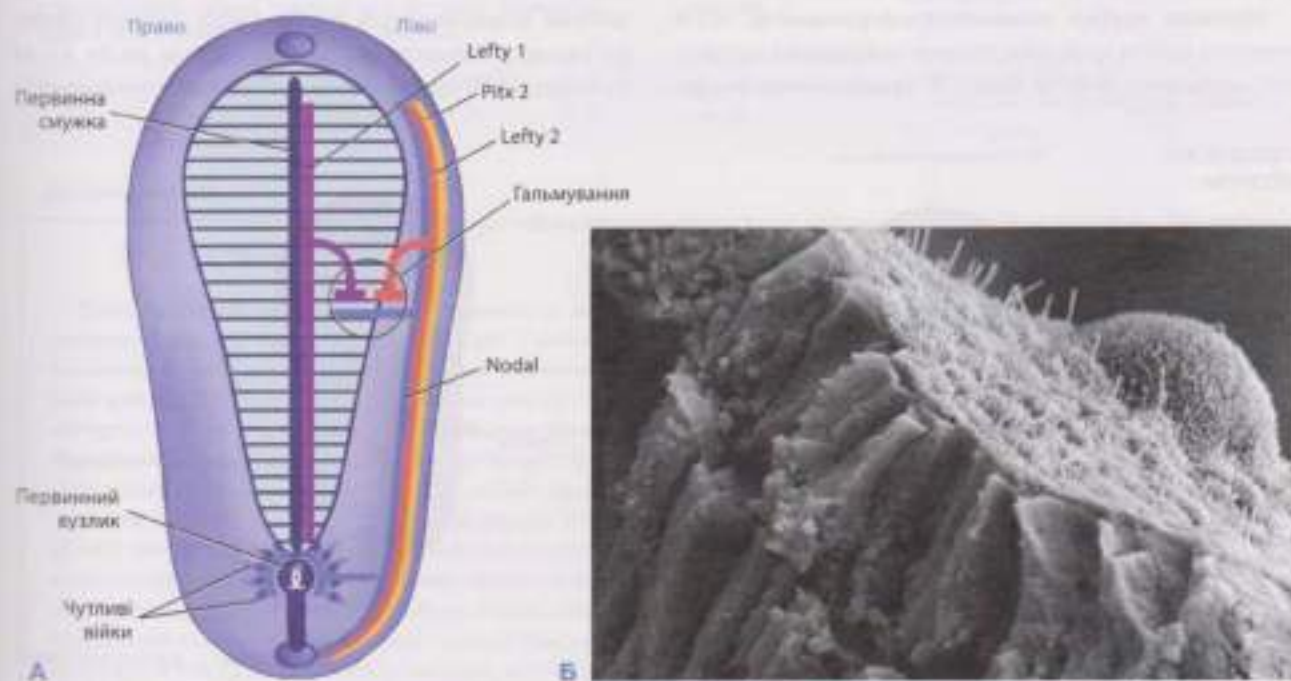


Рис. 5.4. А – схема ділянок високої експресії факторів, що регулюють формування асиметричності будови зародка; Б – сканована електронна мікрофотографія ділянки первинного вузлика (організатора Шлемана)

зародка на вентральну. Вплив пересадженої ділянки мезодерми приводив до формування у зародка двох закладок хордомезодерми та нервової трубки. Шлеманом були також розроблені методи експериментальної ембріології, які мали велике значення для розвитку ембріології та біології.

Ще одним із визначальних процесів раннього ембріогенезу є процес **нейруляції**, який у людини починається наприкінці третього тижня розвитку та передбачає утворення нервової трубки (рис. 5.5). Під впливом нотохорди шляхом потовщення ектодерми у зоні, локалізованій вище первинного вузлика, формується нейральна ді-



Ганс Шеман

(Шпеманн Н., 1899-1941) - німецький ембріолог, за відкриття процесів ембріональної індукції відзначений Нобелівською премією (1935)

лянка, яка поступово занурюється вглиб зародка, у напрямку нотохорди. В ході цього процесу утворюються дві хвилеподібні **нейральні складки**, спрямовані одна до одної, верхні точки яких є скупченням особливих клітин – зачатків **нервових гребенів**, що беруть участь у розвитку більшості органів (табл. 5.1).

Нервова трубка вважається сформованою після повного злиття крайових ділянок нейральних складок по серединній лінії та закриття **краніального й кау-**

дального нейропорів. Найбільш критичними точками у процесі розвитку нервової системи є період закриття нейропорів, а також період, протягом якого відбуваються процеси проліферації та міграції клітин нервових гребенів. Під дією різних чинників саме під час цих процесів найчастіше виникають вади розвитку, значна частина яких несумісна з життям.

Після початку нейруляції швидкості набирає процес диференціації зародкової мезодерми, проліферація клітин якої призводить до утворення трьох її частин – приосьової, проміжної та латеральної. **Приосьова (дорзальна) мезодерма** наприкінці третього тижня ембріогенезу починає трансформуватися з утворенням тілець округлої форми, розташованих симетрично по обидва боки від нервової трубки. Ці тільца отримали назву **сомітів** (рис. 5.6).

Першими стають видимі друга і третя пари сомітів. Кожний соміт включає три групи відмінних за подальшим розвитком клітин: **склеротом** посіднує клітини, що утворюють елементи скелета, **міотом** є джерелом клітин для утворення скелетної мускулатури, клітини **дерматома** формуватимуть дерму шкіри спинної сторони зародка. Кількість пар сомітів зростає аж до 43–44 у період від 20-ї до 35-ї доби ембріонального розвитку

ПОЗДОВЖНІ РОЗРІЗИ



ПОПЕРЕЧНІ РОЗРІЗИ



Рис. 5.5. Схематичне відтворення процесу нейруляції: А, Б, В – поперечні зрізи ембріона на різних рівнях

Таблиця 5.1. Похідні клітин нервового гребеня

Орган заселення клітин нервового гребеня	Тканина	Клітини, що диференціюються з клітин нервового гребеня
Череп, ший	хрящова, кісткова	хондробласти, хондроцити, остеобласти, остеоденти
Ганглії черепних нервів, слуховий, вестибулярний, шийний ганглії, сонячнокоровий ганглії, симпатичні та парасимпатичні ганглії, вегетативні ганглії шлунково-кишкового тракту	нервова	нейрони
Периферичні нерви, чутливі та вегетативні ганглії	нервова	шваннівські клітини, нейросекреторні клітини
Шкіра, око	сполучна	меланоцити
Циліарний м'яз кристалика, кровоносні судини	м'язова	гладкі м'язи
Обличчя	м'язова	скелетні м'язові волокна
Щитоподібна залоза, надниркові залози	епітальна	C-клітини, епінефроцити, норепінефроцити
Зуби	дентин	дентинобласти
Обличчя та вентральна частина ший, рогівка, щитоподібна, прищитоподібні, слінні, слизові залози, тимус, кровоносні судини, м'язи та павутинна мозковий оболонки	сполучна	адипоцити, фібробласти
Серце	сполучна, м'язова	фібробласти, клітини шлуночкового відділу провідної системи серця

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вади розвитку нервової трубки. Більшість вад розвитку нервової трубки за походженням є багатфакторними – частіше наявний генетичний компонент, який взаємодіє із численними факторами ризику, що походять із довкілля. Від 2 до 16% усіх ізольованих відкритих дефектів нервової трубки спричинені хромосомними абераціями або генними мутаціями. Використання протиепілептичних препаратів, мутації гена MTHFR, гіпертермія, ожиріння, цукровий діабет матері, а також сладковість є чинниками ризику. Найпоширенішими вадами розвитку нервової трубки є її незакриття, в результаті чого елементи нервової тканини присутні на поверхні тіла. Сюди відносяться такі вади, як аненцефалія, краніорахізіс та місломенінгоцеле.

(приблизно по три пари на добу). У цей період за кількістю сомітів можливо визначити термін розвитку ембріона, але починаючи з 31-ї доби їхнє число вже важко підрахувати, тому цей критерій після вказаного терміну не використовується.

Проміжна частина мезодерми несегментована і слугує джерелом утворення структур сечостатевої системи, тому для означення цієї ділянки викорис-

товується також термін **нефрогонотом**. Латеральна (вентральна) мезодерма розділена на два листки, між якими залягає целомічна порожнина, або інтраембріональний целом. Вона розмежує парієтальний та вісцеральний листки латеральної мезодерми. Целомічна порожнина є попередницею вторинних порожнин тіла – перикардальної, плевральної та очеревинної.

Гісто- та органогенез

Гісто- та органогенез зародка здійснюються шляхом клітинної проліферації, міграції, диференціації, утворення міжклітинних контактів і загибелі частини клітин. Так, клітини **ектодерми**, реалізуючи вищезазначені процеси, формують центральну нервову систему, епідерміс та його похідні, емаль та кутикулу зубів, епітелій ротової порожнини, анального відділу прямої кишки та піхви. **Ендодерма** є джерелом утворення епітелію дихальної та більшої частини травної систем, печінки та підшлункової залози. Із **мезодерми** утворюються серозні оболонки внутрішніх органів, м'язова тканина серця, кіркова речовина надниркових залоз, сечостатева система. Із **мезенхіми** (зародкової сполучної тканини), яка залягає між зародковими листками та

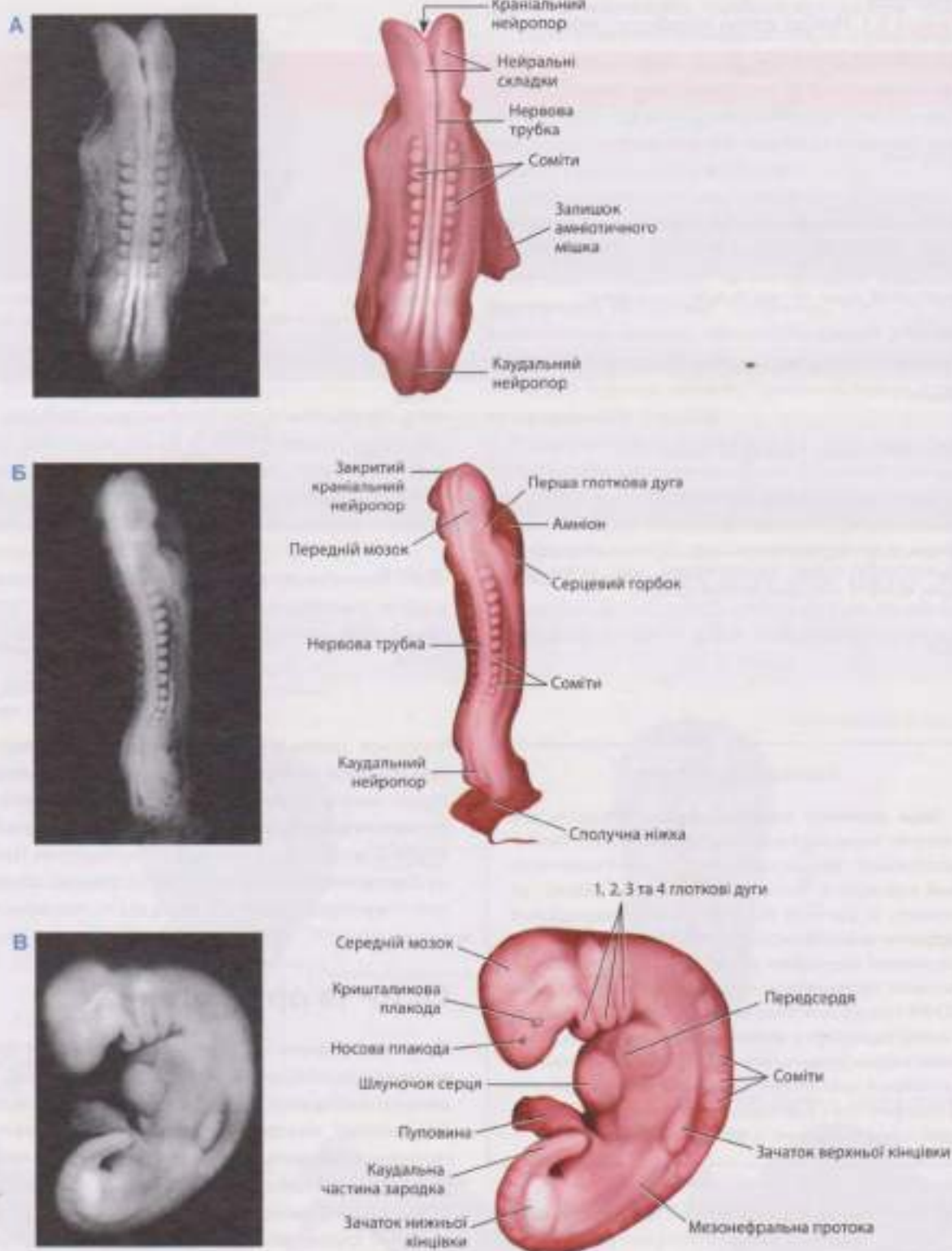


Рис. 5.6. Зміна форми зародка людини протягом четвертого тижня ембріогенезу. А – дорзальна проекція та схема будови восьмисомітного ембріона людини на 22 добу розвитку; Б – на стадії 14 сомітів (25 дів розвитку); В – 25 сомітів (28 дів розвитку, сагітальна проекція)

є похідною мезодерми і, меншою мірою, екто- та ендодерми, утворюються гладкі міоцити, сполучна тканина, клітини крові, судини, слухові кісточки й інше.

Протягом ембріонального періоду зародок активно росте, маючи довжину близько 1,5 мм наприкінці третього тижня і 30 мм наприкінці ембріонального періоду розвитку (восьмий тиждень). Маса зародка перед початком плодового періоду складає 5 г. До кінця восьмого тижня завершується формування зачатків усіх органів.

Із початком третього місяця розпочинається плодний період розвитку. Тримісячний плід має довжину тіла приблизно 9 см, чотиримісячний – 16 см, п'ятимісячний – 25 см, а на момент народження його довжина складає близько 50 см. Маса зародка і плода протягом пренатального періоду розвитку збільшується у мільярд разів – від 3×10^{-4} г до 3200–3400 г. Становлення окремих органів та систем плода розглянуто у відповідних розділах цієї книги.

Протягом 9-го тижня розвитку відбувається розширення лицевої частини черепа, а також гендерна детермінація зовнішніх статевих органів. У проміжку між 9-м та 12-м тижнями плід починає продукувати сечу, виділяючи її в амніотичну порожнину, де вона змішується з навколоплідною рідиною. 13–16 тижні характеризуються активним скостенінням скелета, формується мозкова частина черепа, стають помітними рухи очей. На 16-му тижні печінка плодів жіночої статі вже містить примордіальні фолікули з осоніями. Обличчя плода в цей час стає схожим на обличчя людини, оскільки очі та вушні раковини займають своє остаточне положення.

Упродовж 17–20-го тижнів нижні кінцівки набувають остаточних пропорцій, і з цього часу їхні рухи стають відчутними для матері. Вважають, що від дня відчутних для жінки рухів плода до його народження повинно минути 147 ± 15 діб. Шкіра у цей час дуже тонка, оскільки майже відсутній її жировий компонент. Тіло плода вкрите сироподібною змазкою (лат. *vernix caseosa*) – речовиною, подібною до м'якого сиру, що є сукупністю злущених клітин епідермісу, змішаних із секретом сальних залоз шкіри. Сироподібна змазка виконує функцію захисту ніжної шкіри плода від ушкоджуючої дії складників амніотичної рідини. Із 20-го тижня тіло плода вкривають добре помітні тонкі волоски, що мають назву "лануго" (лат. *lanugo* – пушок). Також у цей період формується жировий прошарок шкіри, що складається з бурого жиру, клітини якого містять велику кількість мітохондрій, завдяки чому здатні виробляти тепло і забезпечувати терморегуляцію, що особливо важливо у перші місяці після народження.

24-й тиждень характеризується початком формування сурфактанту клітинами легень. Із 26-го тижня плід вважається життєздатним у випадку передчасних пологів, оскільки легені вже морфологічно сформовані та функціонально є відносно зрілими. Із 35-го тижня плід

набуває певної здатності до орієнтації у просторі та виявляє спонтанну орієнтацію до світла, що свідчить про дозрівання нервової системи, яка вже може виконувати деякі інтегративні функції. Більшість плодів у цей період видаються повненькими. Нормально розвинений плід до 38-го тижня набирає вагу, близьку до 3400 г, маючи тім'яно-куприкову довжину близько 36 см. Наприкінці пренатального періоду розвитку білий жир складає близько 16% від загальної маси тіла, а протягом останнього тижня перед народженням плід щоденно накопичує біля 14 г жиру. При цьому хлопчики, як правило, набирають більшу вагу тіла, ніж дівчатка.

Багатоплідна вагітність

Зазвичай жінка виношує один плід, однак приблизно в 1% вагітностей розвиваються і народжуються одночасно кілька плодів-близнюків. У людини описано одночасний розвиток шести плодів, однак багатоплідні вагітності з трьома і більше плодами є надзвичайно рідкісним явищем. Розрізняють два основні різновиди багатоплідної вагітності: однойяцеву та дво- (або багато-) яйцеву, коли народжуються відповідно монозиготні та дво-зиготні близнюки.

Монозиготні близнюки розвиваються з однієї зиготи (рис. 5.7A). Це відбувається в результаті розділення бластомерів під час дроблення на дві групи. Розділення може відбутися у проміжку між стадією двоклітинного зародка та стадією морули. У такому випадку утворюються дві бластоцисти, які імплантуються окремо. При цьому кожний ембріон, подібно до дво-зиготних близнюків, утворює власну плаценту. У більшості ж випадків монозиготні близнюки утворюються на стадії бластоцисти, коли ембріобласт розділяється на дві частини, кожна з яких є окремим ембріоном. У цьому випадку близнюки розвиваються в окремих амніотичних пухирях, але мають спільну плаценту.

Найпоширеніший тип близнюків – дво-зиготний (рис. 5.7B). Для нього характерне запліднення двох яйцеклітин, відповідно, двома сперматозоїдами, та утворення двох зигот. Кожен із дво-зиготних близнюків знаходиться у своєму амніотичному пухирі, вони мають окремі хоріони, а їхні плаценти можуть бути відокремленими або злитими. Дво-зиготні близнюки можуть бути однієї або різної статі, вони також різняться фенотипом, подібно до того, як різняться між собою рідні брати чи сестри, народжені у різний час. При злитті плацент та хоріонічних пластинок іноді відбувається утворення судинних анастомозів; у такому випадку спостерігається еритроцитарний мозаїцизм, тобто присутність у крові кожного з близнюків двох різних за антигенними властивостями типів еритроцитів.

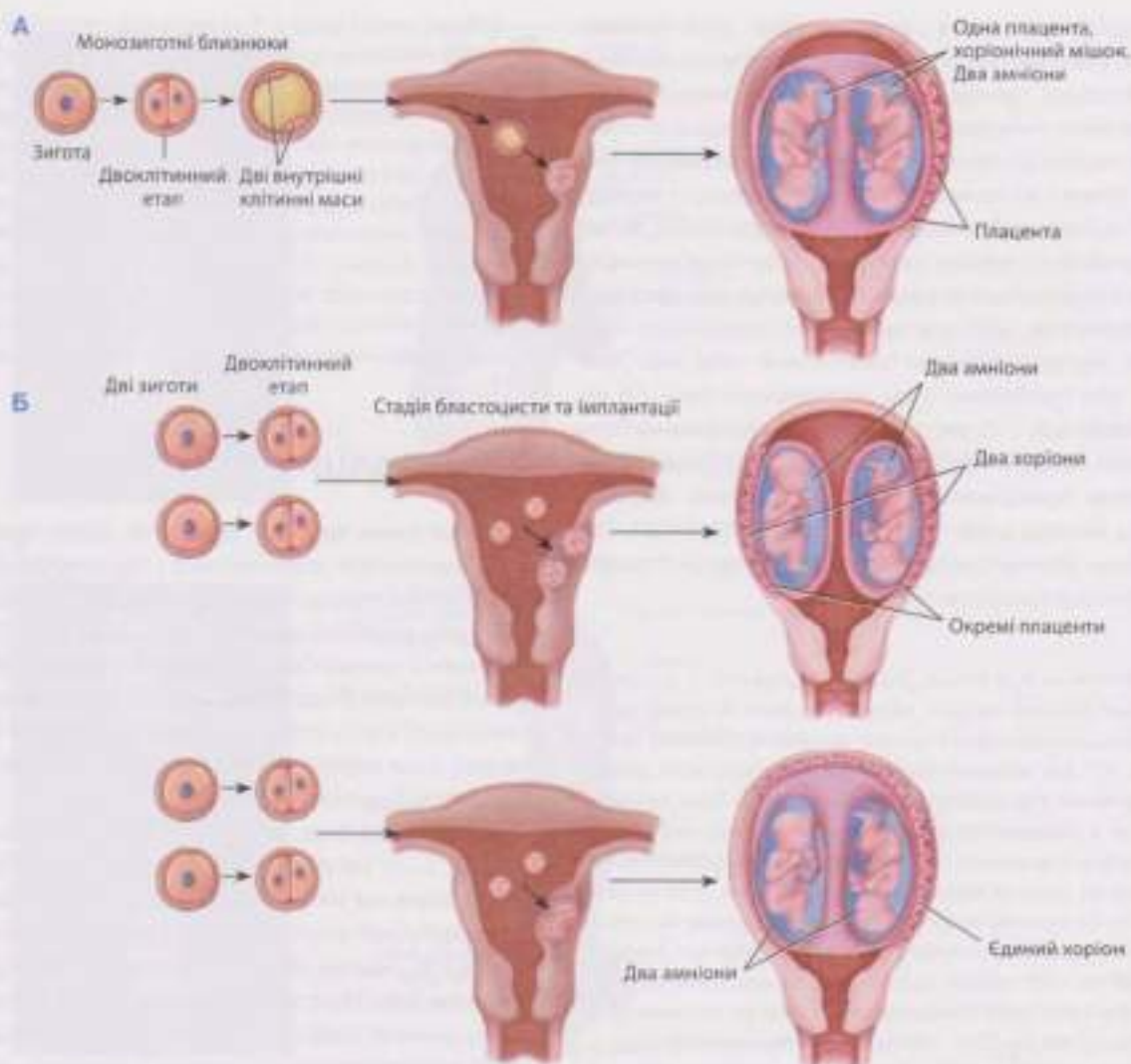


Рис. 5.7. Схематичне відтворення процесу утворення монозиготних (А) та двоизиготних (Б) близнюків

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Синдром фето-фетальної трансфузії. Часто виявляється, що між судинами плаценти близнюків присутній анастомоз, через який можливі рух крові в обох напрямках. У 15–30% випадків монохоріонічних двоамніотичних монозиготних близнюків анастомоз виконує роль артеріоло-венулярного шунта, скидаючи артеріальну кров від одного з близнюків до венозного русла другого. У такому випадку близнюк-донор характеризується меншими розмірами внаслідок затримки розвитку, анемією, зниженням кількості амніотичної рідини, на відміну від збільшення її кількості в амніотичному пухокрі близнюка-реципієнта, для якого характерні порушення розвитку та функціонування серця і нирок внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові. Описані вище умови співіснування монозиготних близнюків отримали назву синдрому фето-фетальної трансфузії.

Позазародкові органи

Позазародкові органи – плацента, амніон, алантоїс, жовтковий мішок та пуповина – створюють умови для життя, росту і розвитку зародка та плода. Вони формують транспортну систему, яка забезпечує живлення плода, доставку кисню, видалення продуктів обміну речовин, продукують гормони, виконують функцію імунного захисту. Джерелом утворення позазародкових органів є позазародкові мезодерма, ектодерма та ендодерма. Позазародкова мезодерма входить до складу плодової частини плаценти (хоріона), амніона та жовткового мішка. Позазародкова ектодерма є джерелом епітелію амніона та пуповини. Позазародкова ендодерма формує епітелій жовткового мішка.

Плацента

Плацента (лат. *placenta* – плоский пиріг) – позазародковий орган, який виконує захисну, трофічну, дихальну, видільну та гормонопродукуючу функції, забезпечуючи постійний зв'язок плода і матері. Плацента людини належить до типу дископодібних гемохоріальних ворсинчастих плацент (рис. 5.8). Зріла плацента людини має діаметр 15–20 см, товщину 2–3 см та масу 500–600 г. Вона вкриває близько 25–30% поверхні слизової оболонки матки.

Плацента складається з двох частин – плодової та материнської, які розвиваються з різних джерел і мають певні особливості будови. **Плодова частина плаценти – хоріон** (грец. хоріон – оболонка) – є похідним трофобласта і позазародкової мезодерми. У процесі занурення ембріона в ендометрій трофобласт збільшує свою площу завдяки численним розгалуженням пальцеподібним виступам – **ворсинкам**. Відповідно до їхньої присутності або відсутності розрізняють **ворсинчастий та гладкий (безворсинчастий) хоріон**. Площа ворсинчастого хоріона, через яку відбувається обмін речовин, завдяки розгалуженням ворсинок хоріона, наближається до 90 м².

У формуванні хоріона розрізняють три періоди: 1) передворсинчастий; 2) утворення ворсинок; 3) період формування котиледонів. Передворсинчастий період співпадає з початком імплантації і завершується утворенням первинних ворсинок (11–13-та доба), які включають **цитотрофобласт та синцитіотрофобласт**, з також формуванням в ендометрії заповнених материнською кров'ю порожнин – **лакун** (лат. *lacuna* – затока, невелика заглибина). Лакуни розділені перегородками, побудованими з елементів трофобласта.

Подальший розвиток ворсинок хоріона супроводжується вrostанням у первинні ворсинки позазародкової мезодерми (13–16-та доба). Внаслідок цього утворюються вторинні ворсинки. Цитотрофобласт вторинних ворсинок складається зі світлих округлих клітин з великими ядрами. Зовні вторинні ворсинки вкриті синцитіотрофобластом – не поділеною на окремі клітинні компартменти масою темної зернистої протоплазми з великою кількістю поліморфних ядер – на поверхні якого міститься облямівка з численних мікроворсинок. Проростання у вторинні ворсинки хоріона кровоносних судин віддзеркалює початок утворення третинних ворсинок (рис. 5.9А). Васкуляризація ворсинок завершується до кінця 3-го тижня ембріогенезу. Відтак до 20-го тижня ворсинки продовжують потовщуватися і розгалужуватися. Процес утворення і розвитку плаценти має назву **плацентації**.

Структурно-функціональна одиниця сформованої плаценти отримала назву **котиледон** (грец. котиледон – сім'ядоля) (рис. 5.8А). Кожний котиледон є територією розгалуження однієї стовбурової ворсинки; одне з цих розгалужень – так звана **якірна ворсинка** – прикріплюється до материнської частини плаценти (рис. 5.8Б). У плаценті людини пересічно налічується близько 400 котиледонів. Суміжні котиледони розмежовані сполучнотканинними перегородками – **септами**, у яких проходять артеріальні судини хоріона. Стінки заповнених материнською кров'ю лакун, у які занурені котиледони, вкриті **фібриноідом Рора**. Краї плацентарного диска щільно зрощені з ендометрієм, формуючи так звану **замикальну пластинку**, яка запобігає витіканню крові з лакун у порожнину матки.

У складі сполучної тканини (мезенхіми) ворсинок хоріона виявлені антигенпрезентуючі клітини (клітини Кашенка – Гофбауера) – специфічні макрофаги, які беруть участь у реалізації імунних реакцій. Контакт з антигенами приводить до збільшення на поверхні ворсинок кількості рецепторів гістосумісності (МНС). Участь макрофагів у забезпеченні імунного гомеостазу плаценти підтверджується тим фактом, що інфікування вірусом Імунодефіциту людини (ВІЛ) супроводжується найперше ураженням клітин Кашенка–Гофбауера та елементів синцитіотрофобласта.

Близько 21-ї доби ембріогенезу судини, які входять до складу серцево-судинної системи ембріона, що розвивається, вступають у контакт із судинами ворсинок хоріона. З цього моменту через міжворсинчасті простори починається процес переносу поживних речовин та метаболітів із крові матері до крові зародка і плода та у зворотному напрямі. Структури, які лежать на шляху цієї дифузії, відмежовуючи материнську кров від крові плода, утворюють **плацентарний бар'єр**. В останньому розрізняють чотири шари: 1) синцитіотрофобласт (зовнішній шар); 2) цитотрофобласт; 3) сполучна тканина (позазародкова мезодерма) ворсинок хоріона; 4) ендотелій капілярів ворсинки.

На пізніших етапах ембріогенезу цитотрофобласт редукується, а відтак цілковито зникає, і на значній частині поверхні ворсинок залишається лише тонкий прошарок синцитіотрофобласта. Як наслідок, плацентарний бар'єр у другій половині вагітності на більшій частині поверхні хоріона складається лише з трьох шарів. Окрім того, у цей же період відбувається поступова редукція ворсин хоріона, яка супроводжується відкладанням на їхній поверхні аморфної маси – **фібриноїду Лангганса**, що є продуктом розпаду трофобласта у суміші з фібрином материнської крові, яка циркулює у лакунах плаценти.

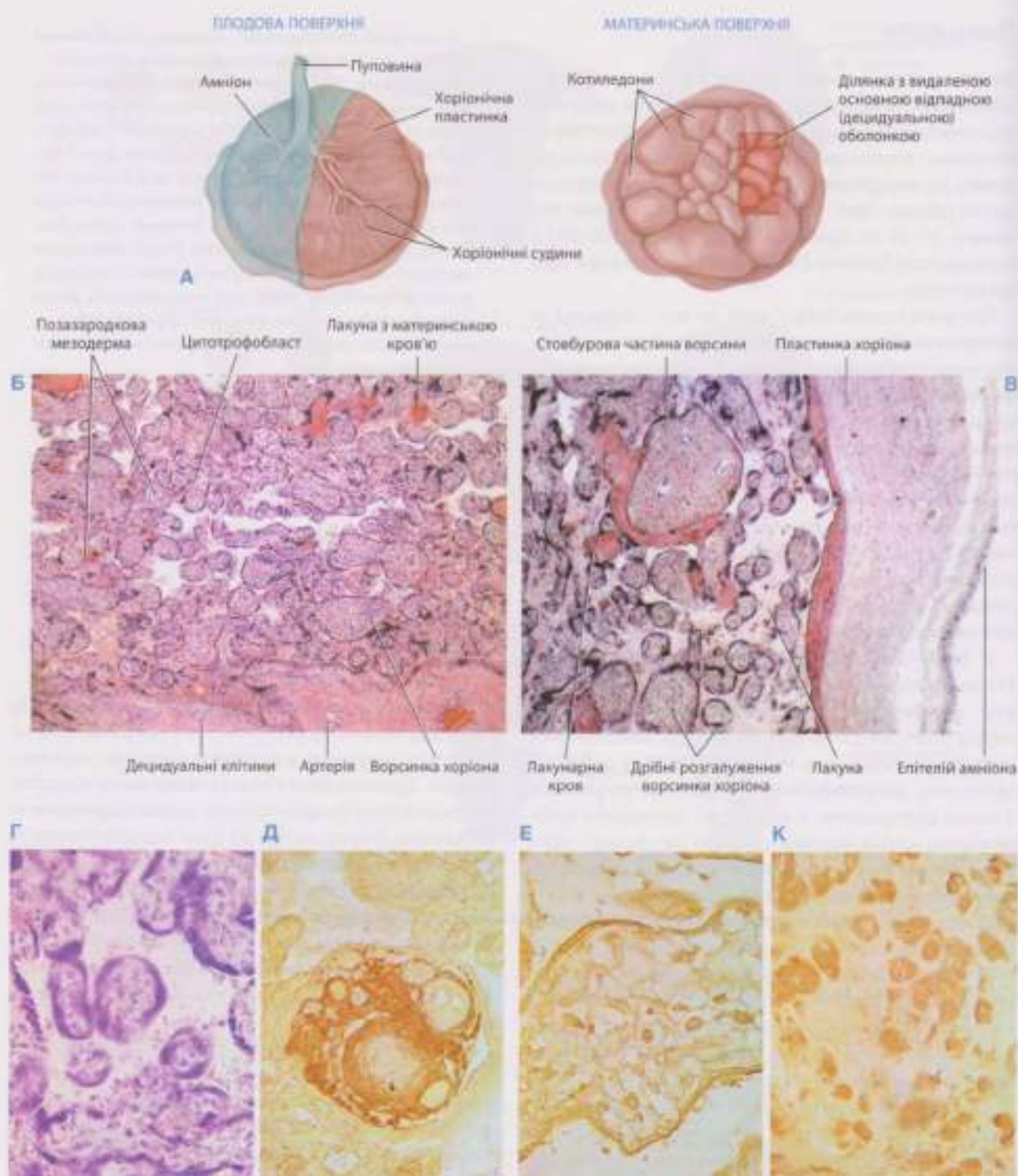


Рис. 5.8. Плацента людини. А – макроморфологія плаценти наприкінці вагітності (плодова та материнська поверхні); Б – світлова мікрофотографія материнської частини плаценти, $\times 100$; В – світлова мікрофотографія плодової частини плаценти, $\times 100$; Г – світлова мікрофотографія поперечно зрізаних ворсинок хоріона, $\times 200$; Д – вибіркове виявлення сполучнотканинної стромі ворсинок хоріона, гістохімічна реакція з лектином сої, $\times 100$; Е – клітини Кашченка – Гофбауера у стромі ворсинки хоріона, маркування лектином арахісу, $\times 400$; К – децидуальні клітини материнської частини плаценти, маркування лектином сої, $\times 400$

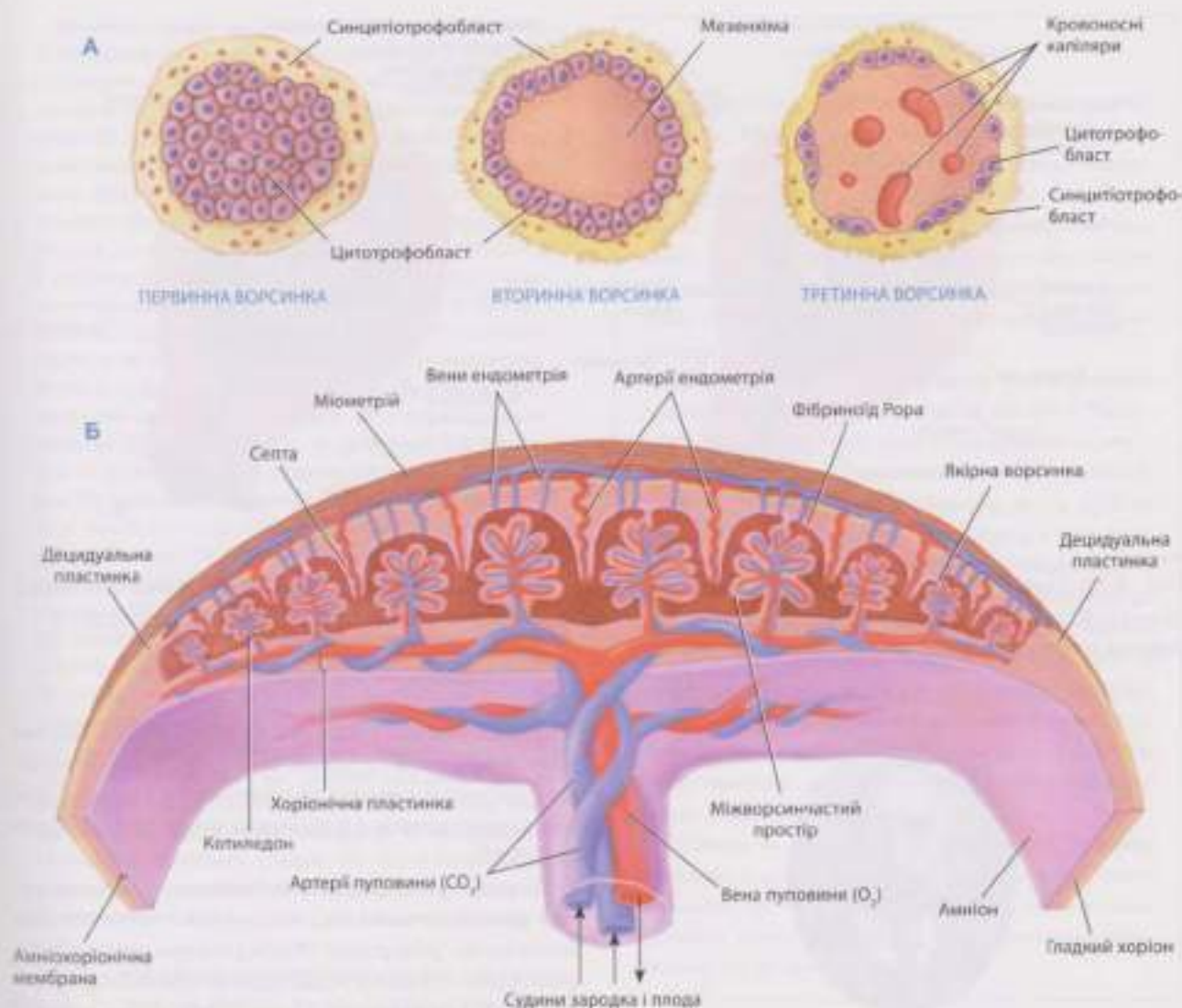


Рис. 5.9. Плацента людини. А – схема розвитку ворсинок плаценти, поперечний зріз; Б – схема будови ворсинчастого хоріона та прилеглих мікроструктур

Слід зауважити, що через плацентарний бар'єр із крові матері до крові плода без перешкод проходять більшість метаболітів, віруси, токсини, екзогенні гормони, важкі метали, ліки, а затримується лише незначна частина речовин (наприклад, гепарин). З огляду на це коректнішим, аніж "плацентарний бар'єр", є термін **плацентарна мембрана**. Від плода через плаценту в материнську кров транспортуються продукти метаболізму: вуглекислий газ, сечова кислота, білірубін, гормони; із крові матері плід отримує кисень, амінокислоти, електроліти, гормони, метали. Антитіла з крові матері також потрапляють у кров плода, забезпечуючи формування пасивного імунітету до деяких інфекційних агентів – наприклад, дифтерії, віспи, кору. Загалом, стан трансплацентарного обміну визначає умови розвитку плода в цілому та є важливою складовою оцінки перебігу пренатального розвитку ди-

тви. Але не тільки материнська кров забезпечує поживними речовинами плід. Синцитіотрофобласт також здатен синтезувати глікоген, холестерол та жирні кислоти, необхідні для розвитку плода.

Гладка (безворсинчаста) частина хоріона (рис. 5.10) – формується з тієї ділянки трофобласта, яка на початку імплантації була найбільш віддаленою від зони занурення зародка і над якою сформувався так званий ендометріальний рубець. На початковій стадії плацентації у цій частині хоріона також виявляються первинні ворсинки, але вони швидко редукуються.

Материнська частина плаценти представлена **децидуальною оболонкою** (лат. *deciduius* – відпадаючий), яка складається з трьох частин: базальної, або основної

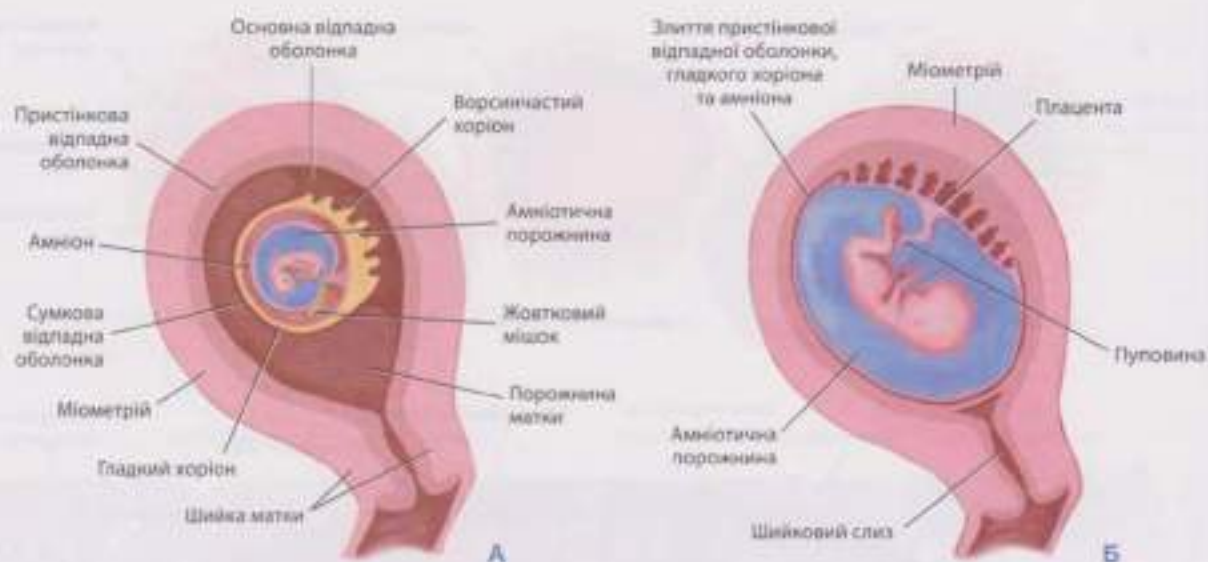


Рис. 5.10. Схематичне відтворення розташування плода і позазародкових органів у порожнині матки наприкінці другого (А) та третього (Б) місяців розвитку: облітерація порожнини матки внаслідок злиття амніона, гладкого хоріона та пристінкової відкладної оболонки



Микола Кашченко

(1858–1906) – український гігієніст, ембріолог, акушер та акушерка; першим описав макрофогцити ворсинчатого хоріона (1884), названі клітинами Кашченка – Гофбауера

(лат. *decidua basalis*), капсулярної, або сумкової (лат. *decidua capsularis*), та парієтальної, або пристінкової (лат. *decidua parietalis*) (рис. 5.10). Синонімом до децидуальної оболонки є відкладна оболонка. Цей термін характеризує кінцеву долю децидуальної оболонки – відшарування (відпадиння) від стінки матки та вихід через пологові шляхи разом із плодовою частиною плаценти після народження плода.

Основна відкладна оболонка зрощена з ворсинчастим хоріоном; сумкова відкладна оболонка контактує з гладким хоріоном, а пристінкова відкладна оболонка – це та частина ендометрія, яка не контактує з хоріоном. Плацента починає виконувати свою трофічну функцію з 21-ї доби – із часу формування третинних

ворсинок хоріона, однак повної зрілості вона набуває лише близько 18-го тижня вагітності. У другій половині вагітності сумкова та пристінкова відкладні оболонки зростаються, а порожнина матки облітерується (рис. 5.10).

По своїй суті децидуальна оболонка – це видозмінений функціональний шар ендометрія – слизової оболонки матки (див. розділ “Жіноча статеві система”). Характерною морфологічною особливістю децидуальної оболонки є присутність у її складі специфічних децидуальних клітин – видозмінених під дією людського хоріонічного гонадотропіну фібробластів ендометрія. Децидуальні клітини мають великі розміри, полігональну форму, характеризуються високим вмістом глікогену у цитоплазмі, продукують пролактин і простагландини.

Плацента є важливим ендокринним органом, який синтезує гормони стероїдної (прогестерон, естрогени, що забезпечують нормальний перебіг вагітності та умови, необхідні для розвитку плода), а також пептидної природи (зокрема, простагландини, яким належить важлива роль у забезпеченні пологової діяльності). Встановлено, що синтез цих гормонів здійснює синцитіотрофобласт. У синтезі плацентарного естрогену важливу роль відіграє кора наднирників плода, яка забезпечує трофобласт попередниками синтезу естрогену, оскільки у плаценті відсутні необхідні для цього ферменти. У клініці моніторинг продукції естрогену упродовж вагітності використовують у якості індексу фетального розвитку.

Плацента продукує наступні пептидні гормони: (1) людський хоріонічний гонадотролін (ЛХГ), що необхідний для імплантації та підтримання вагітності. Його синтез починається на шостій добі розвитку ембріогенезу. ЛХГ подібний до тиротропного гормону гілофіза, тому у жінок із гіперфункцією щитоподібної залози він може провокувати загострення хвороби внаслідок підвищення синтезу тироксину. Рівень ЛХГ використовується для діагностики вагітності, а також для оцінки її перебігу на ранніх стадіях. Окрім того, може використовуватися як доказ експічної вагітності; (2) хоріонічний соматоматотролін (плацентарний лактоген). Подібно до ЛХГ, синтезується синцитіотрофобластом. Впливає на ріст плода та розвиток протокової системи молочних залоз матері, а також регулює метаболізм глюкози; (3) фактори росту та диференціації трофобласта (фактор росту ендотелію, фактор росту фібробластів, колоніестимулюючий фактор, інтерлейкіни-1, 3), а також інгібітор росту трофобласта (фактор некрозу пухлини). У 4–5-тижневій плаценті фактор росту ендотелію синтезується цитотрофобластом, сприяючи проліферації трофобласта загалом, а в 6–12-тижневій плаценті означений гормон синтезується синцитіотрофобластом, стимулюючи його диференціацію; (4) релаксин, який синтезується децидуальними клітинами материнської частини плаценти, необхідний для розслаблення шийки матки і тазових зв'язок під час пологів; (5) лептин, що синтезується синцитіотрофобластом під час останніх місяців вагітності, служить регулятором процесів депонування та використання поживних речовин плодом; він також бере участь у процесах транспорту поживних речовин через плацентарну мембрану.

Зв'язок між організмом матері і плодом забезпечують дві пуповинні артерії (права та ліва) і пуповинна вена (ліва), які містяться у пупочному ханатику. Пуповинні артерії, заходячи у плаценту в ділянці ворсинчастого хоріона, розгалужуються на гілки, утворюючи капілярну сітку в складі кожної ворсинки. Материнська кров надходить у ділянки плацентарного обміну – лакуни – через 80–100 спіральних артерій ендометрія, які відкриваються у міжворсинчасті простори. Кожна лакуна містить близько 150 мл материнської крові, заміна якої відбувається 3–4 рази на хвилину.

Амніон

Амніон (грец. *амніон* – куля) (рис. 5.1–5.2; 5.10–5.12) – суцільна оболонка, яка оточує плід і бере участь у виробленні навколоплідної (амніотичної) рідини. Зкладка амніона відбувається одночасно з розділенням ембріобласта на епібласт і гіпобласт. При цьому утворюється амніотична порожнина, обмежена епібластом

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Аномалії плаценти. Серед аномалій плаценти розрізняють дефекти прикріплення та дефекти розвитку. В нормі плацента формується у ділянці задньої поверхні ендометрія. Якщо ж зародок імплантується поблизу шийки матки або безпосередньо у слизовій оболонці шийки (так звана передлегла плацента), подальша плацентация призводить до перекриття шляху виведення плода з матки, зумовлюючи передчасне відшарування плаценти та кровотечу під час пологів.

Проростання ворсинок хоріона за межі ендометрія призводить до формування врослої плаценти. Розрізняють три ступені вrostання: 1) лат. *placenta accreta* – занурення ворсинок хоріона глибше від нормального, але без penetрації м'язової оболонки; 2) лат. *placenta increta* – проростання ворсинок хоріона у міометрій; 3) лат. *placenta percreta* – penetрація ворсинок хоріона через усі оболонки стінки матки з прикріпленням до інших органів: сечового міхура, прямої кишки, прилеглих великих судин тощо. Перший ступінь вrostання може призводити до масивної кровотечі під час пологів та вимагає мануального відділення плаценти; другий і третій ступені вимагають хірургічного видалення матки внаслідок неможливості повноцінного відшарування плаценти.

Порушення цілісності при формуванні плаценти призводить до утворення дво-, три- та багаточасткової плаценти. Ця патологія поєднується з порушеннями процесів обміну речовинами через аномально сформовану плацентарну мембрану.

і позазародковою (амніотичною) ектодермою (рис. 4.8–4.9). У ході гастрюляції амніотичну ектодерму обростають клітини позазародкової мезодерми, формуючи зовнішній шар амніона.

На краніальному кінці зародка амніон утворює головну амніотичну складку. Із збільшенням розмірів зародка його голова зміщується, вrostаючи в амніотичну складку, увігнутий край якої при цьому зміщується в каудальному напрямку. Бічні амніотичні складки формуються по обидва боки зародка за рахунок країв головної складки. Хвостова амніотична складка утворюється на каудальному кінці зародка і росте в краніальному напрямку. Головна, бічні і хвостова амніотичні складки сходяться над зародком і замикають амніотичну порожнину. Місце з'єднання амніотичних складок має назву амніотичного шва; тут утворюється зникаючий згодом тканинний тяж. В результаті збільшення амніотичного пухирця відбувається поступова обліте-



Рис. 5.11. Електронна мікрофотографія стінки амніона, $\times 4000$

рація позазародкового целому (порожнини хоріона). При цьому амніотична мембрана зростається з хоріоном, утворюючи хоріоамніотичну мембрану, через яку з децидуальної оболонки шляхом дифузії надходить основний обсяг амніотичної рідини. Водні канали, представлені аквапоринами 1, 8 та 9, забезпечують реабсорбцію води, підтримуючи гомеостаз амніотичної рідини.

Стінка амніона утворена одношаровим епітелієм та сполучною тканиною, у складі якої розрізняють поверхневий – губчастий, та глибокий – компактний шари (рис. 5.11). Встановлено, що циліндричний епітелій амніона бере участь у продукуванні навколоплідної рідини, в той час як кубоїдний епітелій амніона забезпечує її резорбцію.

Наявність амніотичної оболонки забезпечує розвиток плода в оптимальному за складом електролітів, білків та вуглеводів водному середовищі. Амніотична рідина на 99% складається з води, а 1% припадає на білки, ліпіди, вуглеводи, ферменти, гормони, солі. Також у ній зустрічаються епітеліоцити амніона, шкіри, дихальних шляхів, кишки та сечовидільних шляхів плода, фібробласти, клітини мезенхіми, а також антитіла, які захищають плід від дії хвороботворних чинників. Значну роль амніотична рідина відіграє також в амортизації різноманітних струсів та ударів, профілактиці механічних ушкоджень плода. З початком третього місяця вагітності плід починає заковтувати незначні порції амніотичної рідини, завдяки чому відбувається часткове її оновлення. Перед пологами об'єм навколоплідної рідини складає 700–1000 мл.

Алантаїс

Алантаїс (грец. *алантос* – ковбаса) – трубчастий вентральний дивертикул задньої частини первинної кишки зародка, який вростає в сполучну ніжку (рис. 5.2, 5.12). На ранніх етапах ембріогенезу алантаїс виконує функцію живлення, газообміну і виділення. Через алантаїс від зародка до хоріона проростають судини. Є також дані про те, що алантаїс ссавців виконує функцію аналога фабрицієвої сумки птахів, тобто є центральним органом В-лімфоцитопоезу. Редукується алантаїс на початку другого місяця розвитку людини, замість нього утворюється сечова протока (урахус) – тяж, який тягнеться від верхівки сечового міхура до пуповинного кільця. У постнатальний період сечова протока реорганізується у серединну пуповину зв'язку.

Жовтковий мішок

Жовтковий мішок (лат. *saccus vitellinus*) – позазародковий орган, зв'язаний із кишковою трубкою зародка і плода (рис. 4.8–4.9, 5.1–5.2, 5.12). Першим, упродовж другого тижня розвитку, утворюється первинний жовтковий мішок. Саме у стінці первинного жовткового мішка з'являються перші судини та перші клітини крові; також у стінці жовткового мішка протягом четвертого тижня ембріогенезу формуються примордіальні статеві клітини, які відтак мігрують у зачатки статевих залоз і вже у складі останніх, залежно від статі плода, диференціюються на оогонії чи сперматогонії.

На пізніших етапах внутрішньоутробного розвитку амніон, що збільшується у розмірах, стискає жовтковий

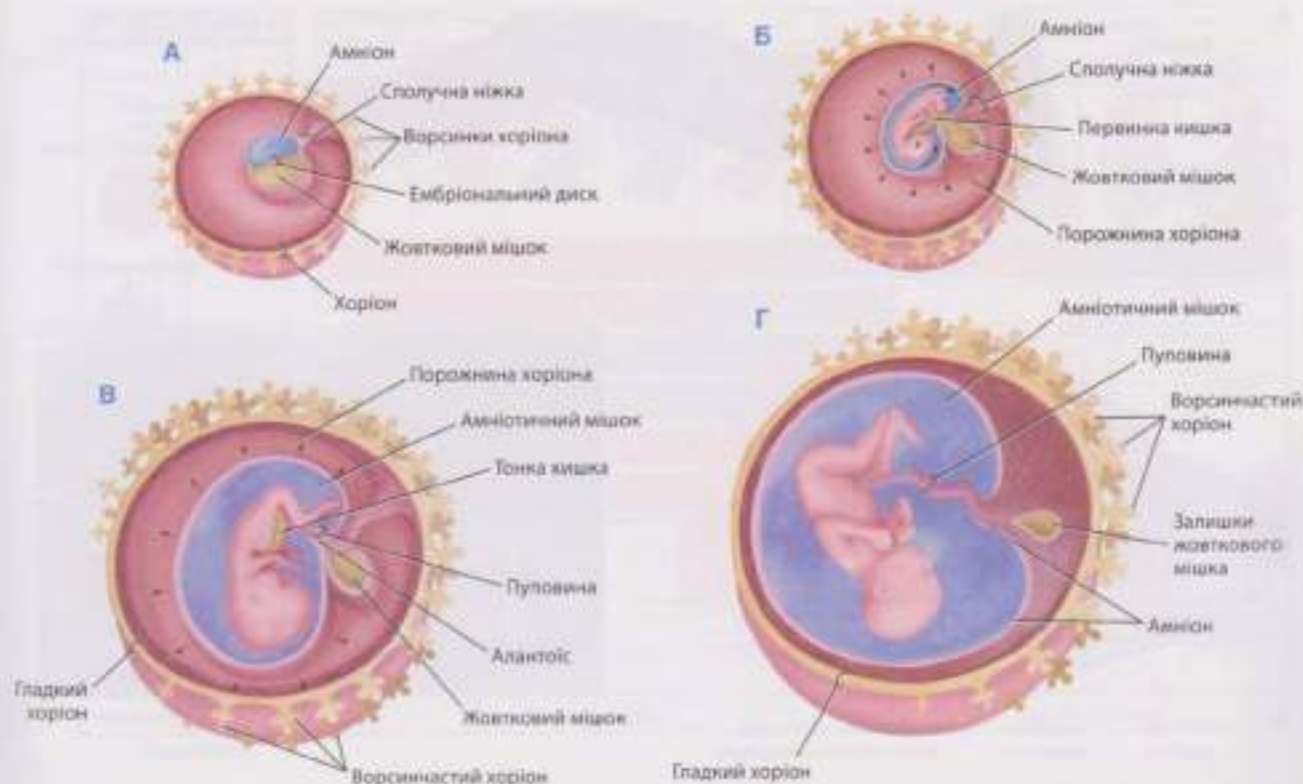


Рис. 5.12. Схематичне відтворення взаємовідносень плода та позазародкових органів на послідовних етапах внутрішньоматричного розвитку: А – 3 тижні; Б – 4 тижні; В – 10 тижнів; Г – 20 тижнів

мішок; залишається лише тонка стеблинка – жовткова протока, що з'єднує жовтковий мішок з просвітом первинної кишки. Починаючи з 7–8-го тижнів ембріогенезу відбувається зворотний розвиток жовткового мішка з облітерацією жовткової протоки до кінця 3-го місяця вагітності.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Синдром Мекеля. У 2–3 % людей після народження в пупках зберігається нередукований залишок жовткової протоки. Ця патологія отримала назву персистенції жовткової протоки, або синдрому Мекеля. Нередукований залишок має вигляд відростка, що локалізується в ділянці клубової кишки; він отримав назву дивертикула Мекеля. Означена патологія може призводити до розвитку кишкової непрохідності. При окремих варіантах синдрому Мекеля спостерігається виділення частини фекалій через пупок.

Пуловина

Пуловина (син. пупковий канатик, лат. *funiculus umbilicalis*) – тяжистий утвір, що забезпечує постійний



Йоганн Фрідріх Мекеаль

(Meckel J. F., 1781–1825) – німецький анатом, який здійснив суттєві внески до анатомії та фізіології тварин, зокремовачи особливості їх ембріонального розвитку. Досяг, що дивертикула у ділянці клубової кишки є результатом аномального ембріогенезу; його існує також ілюстрований зразок, на основі якого розроблюється шкідливі заходи та лікувальні заходи

зв'язок між організмом матері і плодом. Пуловина формується зі сполучної ніжки зародка (рис. 5.2, 5.12), до складу якої спочатку входить тільки алантоїс, а згодом включається і жовтково-мезентеріальна протока, що сполучає порожнину первинної кишки із первинним жовтковим мішком. Ці процеси відбуваються від 18-ї до

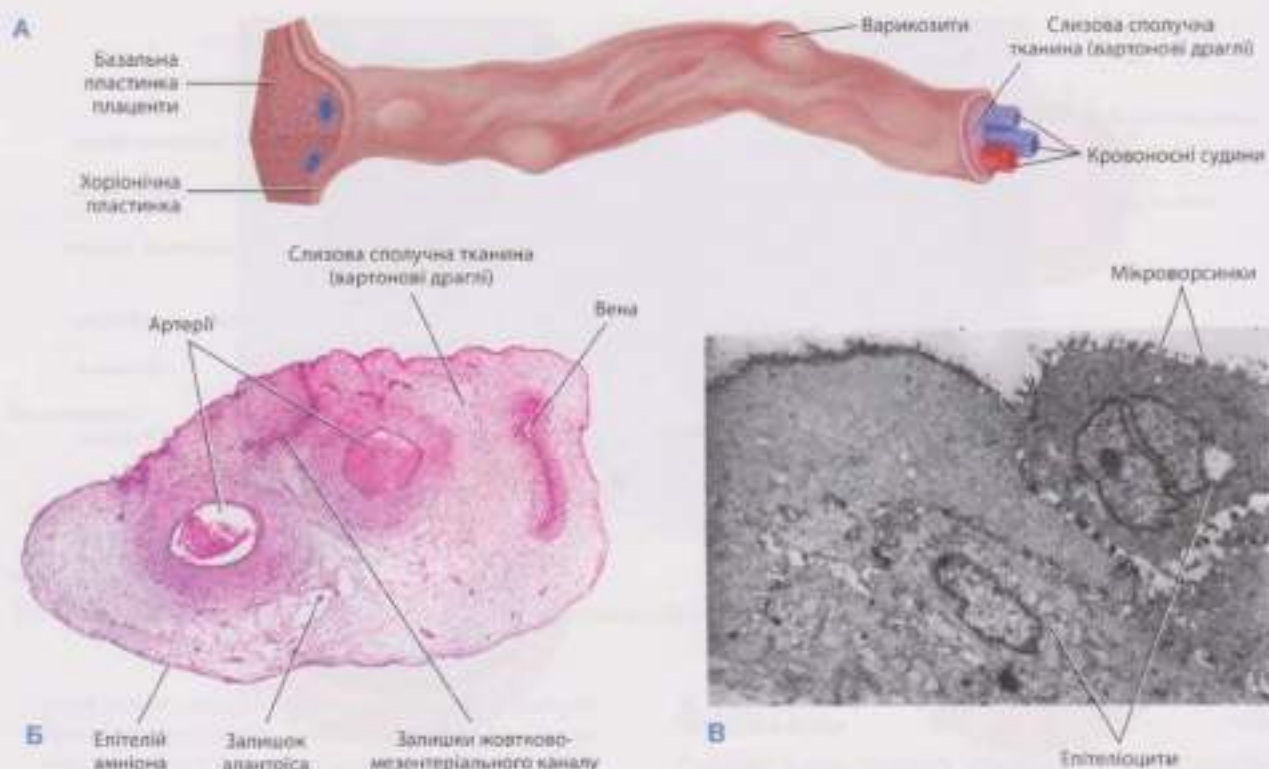


Рис. 5.13. Пуповина. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія фрагмента пуповини, поперечний зріз, $\times 32$; В – електронна мікрофотографія епітеліоцитів зовнішнього амніотичного покриву пуповини, $\times 3500$

40-ї доби ембріонального розвитку внаслідок розширення амніотичної порожнини та стиснення жовткового мішка, у результаті чого останній поступово редується.

Основу сформованої пуповини складає **слизова сполучна тканина** (так звані **вартонові драглі**), у якій проходять магістральні судини (дві артерії й одна вена), що забезпечують кровообіг між організмом плода і плацентою (рис. 5.6, 5.8-5.10, 5.12-5.13). Слизова сполучна тканина містить велику кількість гіалуронової кислоти. Завдяки цьому вартонові драглі мають значну пружність, що забезпечує неспадіння пуповинних судин та протидіє їх перетисканню при поворотах плода. До складу пуповини входять також залишки жовтково-мезентеріальної протоки та залишки алантоїса. Поверхня пуповини вкрита амніотичним епітелієм; її довжина сягає понад 50 см, а діаметр складає близько 2 см.

Критичні періоди розвитку

Упродовж індивідуального розвитку існують періоди підвищеної чутливості організму до дії патологічних чинників – **тератогенів**. Проміжок часу, протягом якого орган або система органів є найчутливішими до дії тератогенно-

го фактора, прийнято називати критичним періодом для цього органа чи системи. Слід враховувати також не лише сам факт дії тератогенного чинника, але й такі категорії, як тривалість та сила дії, ступінь "агресивності" тератогену, пряма чи опосередкована дія на ембріон тощо.

Основними критичними періодами в онтогенезі людини є наступні (рис. 5.14): запліднення, імплантація (6-10 доба ембріогенезу), розвиток осьових органів (3-4 тижні), плацентация (3-8 тижні), розвиток головного мозку (15-20 тижні), активний розвиток систем організму (20-24 тиждень), народження, а також перший рік життя дитини та період статевого дозрівання (11-16 років).

Ймовірність загибелі ембріонів (плодів) у різні періоди пренатального онтогенезу має гетерогенний характер. Найбільша кількість спонтанних абортів припадає на перші два місяці вагітності (майже 2/3 усіх втрачених ембріонів). Також спостерігається деяка "закономірність" процесу відбракування ембріонів за гендерним принципом: на найбільш ранніх етапах розвитку частіше гинуть зародки чоловічої статі; це певною мірою може пояснюватися тим, що чоловічі ембріони утворюються більше (співвідношення кількості ембріонів з чоловічим та жіночим геномом у перший місяць ембріогенезу становить 6:1, а на п'ятому місяці – вже

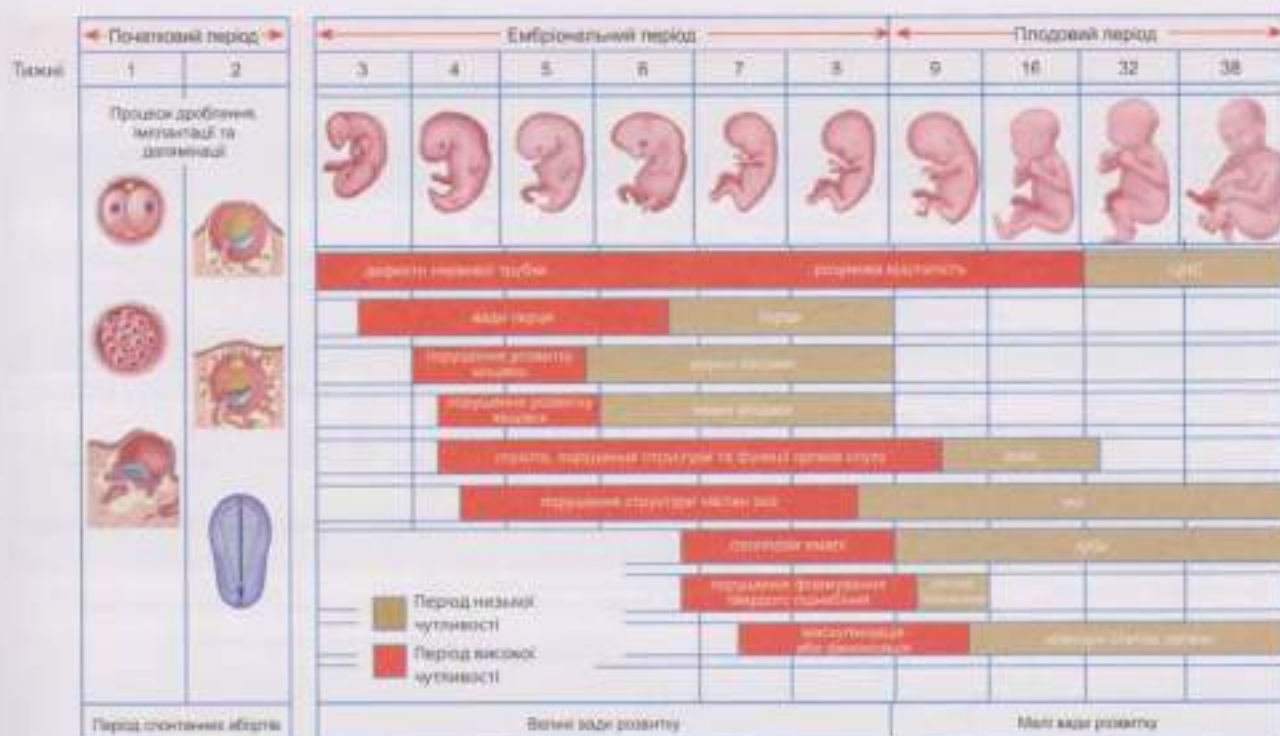


Рис. 5.14. Основні критичні періоди внутрішньоутробного розвитку людини

14:1). Кількість аномально сформованих зародків, які гинуть ще до імплантації, невідома, оскільки на цій стадії діагностика вагітності не проводиться. Однак вважається, що приблизно половина доімплантаційних абортівних ембріонів має хромосомні дефекти.

А отже, цей процес забезпечує елімінацію ембріонів з генетичними вадами та зменшення вірогідності розвитку вроджених аномалій.

Найвідоміші тератогенні чинники, які викликають дефекти розвитку людини, представлені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2. Найвідоміші тератогенні чинники

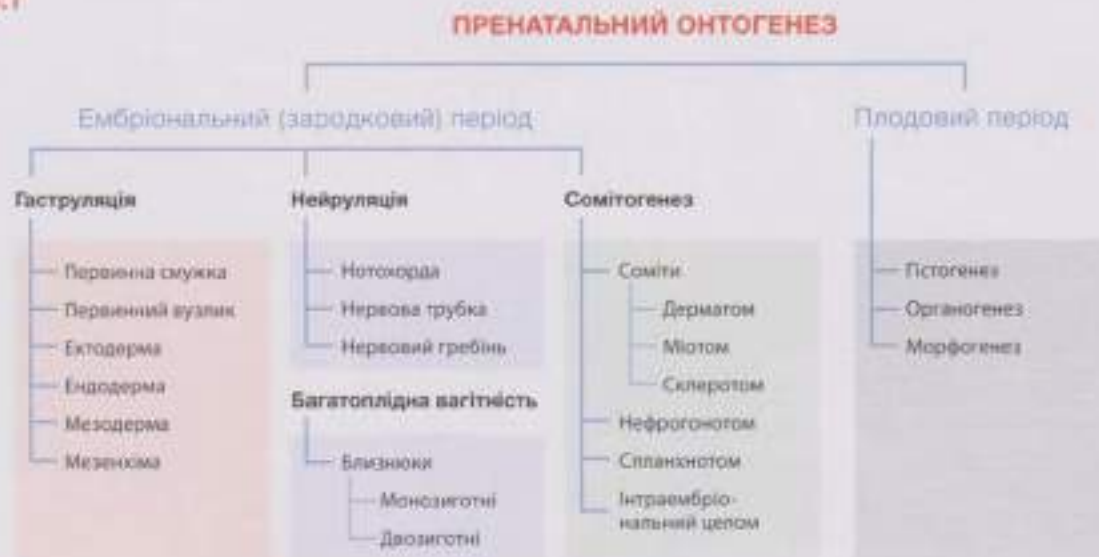
Тератоген	Вроджені вади
Фармакологічні тератогенні фактори	
Андрогени та високі дози прогестерону	Ранній ступінь маскулізації плода жіночої статі; термафродитизм в результаті лабільного злиття та кліторальної гіпертрофії. Ефект залежить від дози та терміну розвитку плода. Ризик від одноратного вживання мінімальний.
Аминоптерин	Відставання темпа росту плода; дефекти розвитку скелета; мальформації структур центральної нервової системи (ЦНС); мeroenceфалія (як правило, мозок відсутній).
Бусульфен	Карликовість; дефекти розвитку скелета; помутнення рогівки; вочна пача; гипоплазія різних органів.
Вальпроєва кислота	Порушення розвитку частин черепа; дефекти нервової трубки; гідроцефалія; дефекти розвитку серця та скелета.
Варфарин	Гипоплазія носа; вкорочені пальці рук та ніг; аномалії розвитку ока; похилена неповносправність (фетальний варфаринний синдром). Ризик розвитку великих дефектів при вживанні у першому триместрі.
Ізотретіноїн (13-цис-ретиноева кислота), етретінол, ретиноїди	Аномалії розвитку лицьової частини черепа; дефекти нервової трубки; дефекти розвитку серцево-судинної системи. Контакт з ізотретіноїном до вагітності нешкідливий, оскільки препарат не затримується в організмі. Етретінол затримується в організмі, тому ефекти можуть виникати і після відміни препарату. Ризик при локальному вживанні невідомий.

Тератоген	Вроджені вади
Каптоприл	Дисплазія нирок, порушення кальцифікації кісток черепа. Ризик зростає при вживанні у період другого та третього триместрів вагітності.
Карбамазепін	Дефекти нервової трубки, аномалії розвитку частин черепа, мікроцефалія; похінна неповносправність.
Літій карбонат	Різноманітні аномалії розвитку серця та великих судин.
Метотрексат, амностерин	Мультидефекти, у першу чергу аномалії розвитку скелета, включаючи кістки черепа, кінцівок та хребта. При вживанні у першому триместрі можуть призводити до загибелі плода, у 30% народжених діагностуються аномалії розвитку.
Стрептоміцин, занамицин	Втрата слуху, пошкодження VIII пари черепних нервів.
Фенітоїн (дилантин)	Ембріопатія, затримка росту плода, мікроцефалія, похінна неповносправність, порушення розвитку лицевої частини черепа.
Тетрациклін	Характерні плями на молочних зубах, гіоплазія емалі. Виникає при вживанні у другому та третьому триместрах вагітності.
Талідомід	Порушення розвитку кінцівок, аномалія розвитку лицевої частини черепа, дефекти розвитку серця та нирок.
Триметадон, параметадон	Затримка розвитку, V-подібні брови, низько розташовані вуха, розщелина губи та/або піднебіння.
Хімічні тератогенні чинники	
Монометил ртуть (міститься у риби)	Церебральна атрофія, спастичність м'язів; похінна неповносправність.
Поліхлоровані біфеніли (містяться у забрудненому повітрі, їжі)	Затримка росту плода; дисколорація шкіри.
Фізичні тератогенні чинники	
Радіація	Мікроцефалія; похінна неповносправність; аномалії розвитку скелета; затримка росту; катаракта.
Висока температура (при інфекційних захворюваннях, при перебуванні в сауні, при перебуванні на сонці)	Аненцефалія, дефекти розвитку лицевої частини черепа, серця, травної системи, кінцівок.
Соціальні тератогенні чинники	
Алкоголь	Фетальний алкогольний синдром, відставання темпів росту плода, похінне відставання, мікроцефалія; аномалії розвитку очей, порушення розвитку суглобів. Вживання алкоголю 1–2 дози на добу викликає затримку росту плода; у 40% жінок, які вживали алкоголь до 6 доз на добу, діагностували фетальний алкогольний синдром.
Наркотичні речовини	Відставання темпів росту плода; мікроцефалія; ішемія головного мозку; аномалії розвитку сенсорної системи; неврологічні порушення.
Інфекційні тератогенні фактори	
Цитомегаловірус	Мікроцефалія, хоріоретиніт; втрата нервової чутливості; затримка психо моторного та похінного розвитку; гепатоспленомегалія; гідроцефалія; церебральний параліз; мозкові (перивентрикулярні) кальцифікати.
Вірус простого герпесу	Утворення пухиря на шкірі та їх рубцювання; хоріоретиніт; тепломегалія; тромбоцитопенія; легка гемолітична анемія; гідроцефалія.
Вірус мундофашу людини (ВП)	Затримка росту; мікроцефалія; сплюснуте перенісся, збільшення відстані між очима (гіпертелоризм); трикутна носо-губна складка; розщелина губи.
Парвовірус людини B ₁₉	Аномалії розвитку очей, дегенеративні зміни у тканинах.
Краснуха	Затримка росту плода; затримка росту після народження; аномалії розвитку серця та крупних судин; мікроцефалія; втрата нервової чутливості; катаракта; мікрофтальмія; глаукома; ретинопатія; похінна неповносправність; гепатоспленомегалія; остеопатія.
Токоплазмоз	Мікроцефалія; похінна неповносправність; мікрофтальмія; гідроцефалія; хоріоретиніт; мозкові кальцифікати; втрата слуху; неврологічні порушення.

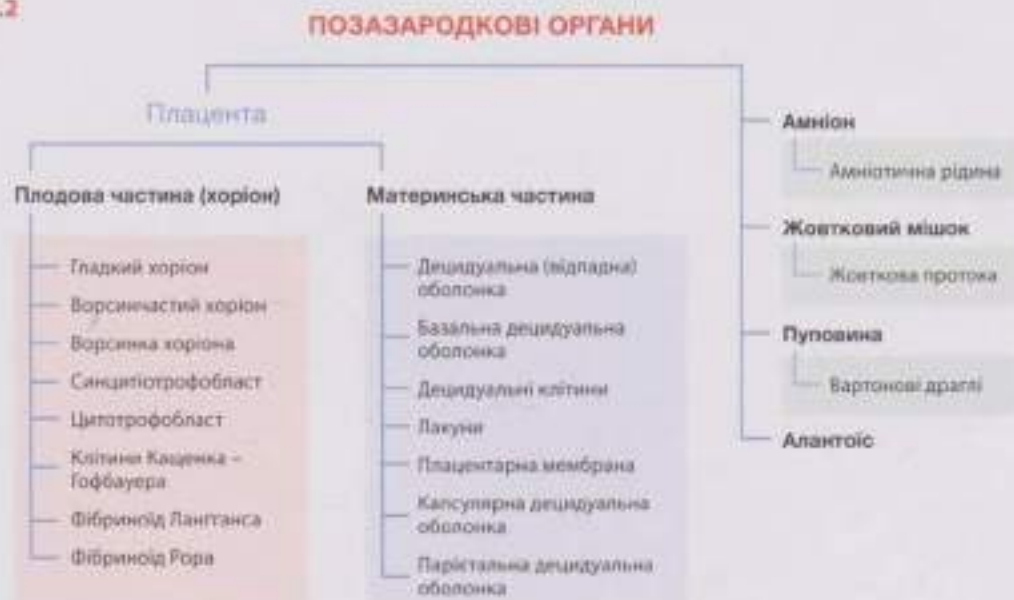
Тератоген	Вроджені вади
Сифіліс	Гідроцефалія; вроджена глухота; похилна неповносправність; аномалії розвитку зубів та кісток.
Вірус вітряної віспи	Рубці на шкірі; неврологічні порушення (парези кінцівок, гідроцефалія); катаракта; мікрофтальмія; синдром Горнера; атрофія зорового нерва; ністагм; хоріоретиніт; мікроцефалія; похилна неповносправність; аномалії скелета (гіпоплазія кінцівок, пальців рук та ніг); дефекти сечостатевої системи.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 5.1



Граф 5.2



РОЗДІЛ 6

Джерела розвитку та загальні принципи організації тканин. Епітеліальні тканини

Визначення поняття "тканина"

Тканина – це система організму, яка складається з клітин та їхніх похідних, сформувалася у процесі філогенезу і виконує специфічні функції. Елементами тканини як складної гетерогенної системи є клітини та їхні похідні. У свою чергу, тканини є основою для побудови органів. Клітини обумовлюють основні властивості тканини, а їх руйнування призводить до деструкції системи, робить тканину нежиттєздатною. В організмі людини налічується близько 250 різновидів клітин, які за принципом подібності будови і функції згруповані у чотири основних типи тканин – епітелії, тканини внутрішнього середовища (включають кров і сполучні тканини), м'язові та нервову тканини.

Крім клітин, до складу органів і тканин організму входять неклітинні структури. До них належать симпласти (м'язові волокна, зовнішня частина трофобласта зародка), синцитії (окремі стадії розвитку чоловічих статевих клітин), постклітинні структури (еритроцити, тромбоцити, рогові лусочки епідермісу), а також позаклітинний матрикс, до якого відносяться основна міжклітинна речовина, базальні мембрани та волокна (колагенові, еластичні, ретикулярні). У тканинній системі клітини взаємодіють між собою і з елементами позаклітинного матриксу. Ці взаємодії забезпечують функціонування тканини як єдиної цілісної системи.

Усі означені вище неклітинні структури детально скарактеризовані у наступних розділах:

- м'язові волокна – у розділі 10 "М'язові тканини";
- синцитіотрофобласт – у розділі 5 "Гастрюляція. Гісто- та органогенез. Позазародкові органи";
- синцитії сперматогенних клітин – у розділі 23 "Чоловіча статеві система";
- еритроцити, тромбоцити – у розділі 7 "Тканини внутрішнього середовища. Кров та лімфа. Гематопоез";
- колагенові, еластичні, ретикулярні волокна – у розділах 8 "Власне сполучні тканини" та 9 "Скелетні тканини";
- базальна мембрана – у розділі 6 "Епітеліальні тканини";
- рогові лусочки епідермісу – у розділі 19 "Загальний покрив організму";

- основна міжклітинна речовина – у розділах 8 "Власне сполучні тканини" та 9 "Скелетні тканини".

Такий характер викладу матеріалу обумовлений тим фактом, що різні тканини відрізняються між собою не лише клітинними елементами, але й представництвом неклітинних структур. Традиційно ті чи інші неклітинні структури розглядаються у контексті тієї тканини, для якої вони найбільш характерні. Для глибшого розуміння закономірностей функціонування тканини як єдиної цілісної системи слід також враховувати різноманітні форми контактів клітин між собою та з позаклітинним матриксом, які розглянуті нижче у цьому розділі, а також існування міжклітинних сигнальних шляхів, що скарактеризовані у розділі 3 "Ядро клітини".

Усі неклітинні структури є похідними від клітин. Поряд із тим слід пам'ятати, що колишні значною мірою механістичні уявлення щодо другорядної, "пасивної" ролі позаклітинного матриксу в останні роки були піддані істотному перегляду. Так, зокрема, з'ясовано, що позаклітинний матрикс здатен модифікувати морфологію та функцію клітин; впливає на мітотичну активність, диференціацію та життєздатність клітин; регулює міграційні властивості клітин; утворює з клітинами різноманітні форми контактів.

Історична довідка та класифікація тканин

Термін "тканина" уперше застосував англійський учений Неємія Грю у 1671 р. Він використовував його, описуючи структури рослин, де переплетення волокон нагадувало тканину текстилю. Завдяки працям французького анатома Марі-Франсуа Біша (1801) поняття про тканини міцно увійшло в анатомію тварин і людини, хоча запропонована ним класифікація тканин (Біша розрізняв 21 тканину), яка не базувалась на результатах мікроскопічних досліджень, виявилась помилковою.

Лише в другій половині XIX ст. (1857–1859 pp.) німецькі мікроскопісти Франц Лейдиг та Рудольф Кел-

лікер запропонували ту класифікацію тканин, якою практично ми користуємося і нині. Вони поділили всі тканини на чотири групи: епітеліальні, сполучні, м'язові та нервові. Великий внесок у розвиток вчення про тканини, зокрема в теорію еволюції тканин, зробив своїми працями російський гістолог А. Заварзін: у 1934 р. він запропонував поділити всі тканини за їхніми функціями на дві групи – загальні та спеціальні.

До загальних тканин були віднесені епітелії і тканини внутрішнього середовища (останні включають сполучні тканини, кров і лімфу), а до спеціальних – м'язові та нервові тканини.

У сучасній гістології використовується поділ тканин на вищезначені чотири морфофункціональні типи – епітелії, тканини внутрішнього середовища, м'язові та нервові тканини (табл. 6.1).



Несліа Грю
(Grew N., 1641–1712)



Марі-Франсуа Біша
(Bichat M.-F., 1771–1802)



Франц Лейдиг
(Leydig F., 1821–1908)



Рудольф Костлікер
(Köstliker R., 1817–1886)



Алексей Заварзін
(Zavarzin A. A., 1885–1945)

Таблиця 6.1. Головні характеристики чотирьох основних типів тканин

Тканини	Клітини	Міжклітинна речовина	Основні функції	Характерні ознаки
Епітеліальні	Пласти роних за формою клітин	Практично відсутня	Виставлення поверхонь або лорезки тіла, залозиста секреція	Базальна мембрана
Внутрішнього середовища	Різноманітні фіксовані та блуваклі клітини	Велика кількість	Опорно-механічна, захисна, трофічна	Порезаканні матриксу
М'язові	Видрежні скоротливі клітини або сампласти	Мала кількість	Скоротлива (рухова)	Скоротливість
Нервові	Нейрони – клітини з довгими відростками, гліозити – рани за формою клітини	Практично відсутня	Сприяння подразненню, генерування та передача нервових імпульсів; гліозити – захисна, трофічна функція	Збудливість

Розвиток тканин

Розвиток тканин – **гістогенез** – розпочинається в ембріональному періоді онтогенезу після утворення зародкових листків – **ектодерми, ендодерми та мезодерми**. З клітинного матеріалу цих зародкових листків у процесі **диференціації** виникають тканини. В основі диференціації, під якою розуміють виникнення будь-яких відмінностей клітин (біохімічних, морфологічних), лежить процес **детермінації** – визначення подальшого шляху розвитку клітин на генетичному підґрунті внаслідок блокування окремих компонентів геному. Обмеження можливостей шляхів розвитку внаслідок детермінації визначається терміном **комітування** (від англ. *commitment* – зобов'язання). Воно реалізується поступово. Наприклад, сукупність клітин, що належать до одного ембріонального зачатка, може бути джерелом розвитку кількох тканин; подальша їх детермінація здійснюється упродовж гістогенезу. Вона охоплює менші частини геному, ніж це було під час утворення зачатків, тому відмінності між тканинами, що належать до одного типу, не такі значні, як між тканинами, що належать до різних типів.

Кожна тканина сформованого організму мала під час ембріонального розвитку так звані **стовбурові клітини**. Це найменш диференційовані та найменш комітовані клітини, які детермінуються у зародкових листках перед завершенням гастрюляції. **Стовбурові клітини** формують популяцію, якій притаманні самопідтримання, диференціація у кількох можливих напрямках та утворення через **клітини-попередниці** функціонально зрілих клітин цієї тканини. Якщо одна із стовбурових клітин стає на шлях диференціації, то в результаті послідовного ряду комітувальних мітозів виникають спершу **напівстовбурові**, а відтак і **диференційовані** клітини зі специфічною функцією. Вихід стовбурової клітини з популяції служить сигналом до поділу іншої стовбурової клітини за типом некомітувального мітозу, внаслідок чого загальне число стовбурових клітин відновлюється. У фізіологічних умовах воно підтримується у певних межах сталим.

Поняття про гістогенетичний ряд клітин

Сукупність клітин, які послідовно розвиваються від одного типу стовбурових клітин до зрілої спеціалізованої клітини, має назву **гістогенетичного ряду**, або **диферону**. Тканини здебільшого мають кілька диферонів. Спеціалізовані клітини одночасно з виконанням специфічних функцій здатні до синтезу тканинспецифічних водорозчинних білків – **кейлонів**, які гальмують роз-

множення стовбурових клітин та клітин-попередниць. Коли з будь-якої причини кількість зрілих клітин зменшується (наприклад, після травми), гальмівна дія кейлонів послаблюється; відповідно, зростає мітотична активність клітин-попередниць і число спеціалізованих клітин відновлюється.

Процес поновлення структури біологічного об'єкта після його руйнування має назву **регенерації**. Відповідно до рівня організації розрізняють субклітинний, клітинний, тканинний та органний рівні регенерації. Загальна гістологія вивчає регенерацію на тканинному рівні. При цьому розрізняють **фізіологічну регенерацію**, яка здійснюється постійно у здоровому організмі, а також **репаративну регенерацію**, яка є відповіддю на ушкодження. Регенераційні можливості окремих тканин відрізняються, що пов'язано з наявністю стовбурових клітин і клітин-попередниць. В організмі дорослої людини існують тканини з обмеженими регенераційними можливостями, однак дослідженнями останніх років показано, що навіть нейрони, які ще донедавна вважалися не здатними до регенерації в дорослому організмі, у певних ділянках центральної нервової системи (район гіпокампа, зона навколо четвертого шлуночка головного мозку) зберігають регенераційні можливості.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Терапія стовбуровими клітинами. Нині стовбурові клітини описані практично в усіх тканинах і органах. Усі вони потенційно можуть бути використані з метою репаративної регенерації при травмах і різноманітних захворюваннях. Клітинну терапію вважають одним із найперспективніших напрямів сучасної регенераційної медицини.

Перші позитивні результати в клініці були отримані у 1959 році при трансплантації гемопоетичних клітин онкологічним хворим після радіаційного опромінення чи хіміотерапії. Відтоді трансплантація кісткового мозку стала рутинною практикою у багатьох клініках світу. В останні роки арсенал клітинної терапії збагатився використанням мезенхімних клітин кістково-мозкового походження для регенерації кісткової та хрящової тканини, постінфарктного серцевого м'яза.

Зараз дослідники опрацьовують питання лікування стовбуровими клітинами неврологічних захворювань, зокрема, хвороби Паркінсона, цукрового діабету, судинних розладів. Ведуться пошуки альтернативних джерел стовбурових клітин до перспективних кандидатів віднесені: жирова тканина, клітини волоссяних цибулин, пульпа зуба, плацента, кров та вартонові драглі пупкового канатика, клітини синовіальної оболонки суглобів, низькодиференційовані клітини ембріонів. Удосконалюються методи культивування стовбурових клітин, а також методи їх доставки до ушкоджених органів.

Епітеліальна тканина

Епітеліальна тканина (лат. *textus epithelialis*) присутня в організмі у двох формах: **покровного**, або **поверхнього епітелію**, який у вигляді пласта щільно сполучених між собою клітин вкриває зовнішню поверхню, вистеляє зсередини порожнисті органи та порожнини тіла, та **залозистого епітелію**, з якого побудована переважна більшість залоз.

Розвиток

Епітелій розвивається з усіх трьох зародкових листків: (1) **ектодерма** дає початок слизовій оболонці ротової та носової порожнин, роговіці ока, епідермісу шкіри, шкірним та молочним залозам; (2) з **ендодерми** розвиваються печінка, підшлункова залоза, вистелення травного тракту та дихальних шляхів; (3) з **мезодерми** походить епітелій ниркових трубочок, вистелення органів чоловічої та жіночої статевих систем, мезотеліальне вистелення порожнин тіла.

Російським гістологом Н. Хлопіним¹ у 1934 році була запропонована **філогенетична класифікація** епітеліїв, яка ґрунтується на походженні різних видів епітелію з різних зародкових листків.

Згідно з філогенетичною класифікацією розрізняють епітелії наступних типів: (1) **шкірний** – походить з ектодерми; за будовою – багат шаровий зроговілий або незроговілий; функція його захисна; локалізація – шкіра, ротова порожнина, стравохід, роговка ока, піхва, відхідник тощо; (2) **кишковий** – походить з ентодерми; за будовою – одношаровий стовпчастий; функція – всмоктування; локалізація – шлунок, тонка і товста кишка; (3) **нирковий** – походить з проміжної мезодерми; за будовою – одношаровий; функція – реабсорбція речовин з первинної сечі; локалізація – ниркові трубочки; (4) **целомичний** – походить з вентральної мезодерми; за будовою – одношаровий плоский; функція – розмежувальна; локалізація – серозні оболонки; має власну назву "мезотелій"; (5) **епендимогіаліальний** – походить з нервової трубки; за будовою – одношаровий кубоїдний; локалізація – вистелення порожнини мозку; (6) **ангіодермальний** – походить з мезенхіми; за будовою – одношаровий плоский; утворює вистелення кровоносних та лімфатичних судин і камер серця; має власну назву "ендотелій".

Функції епітеліїв

Епітеліальні тканини виконують низку важливих функцій в організмі людини і тварин. Зокрема, епітелій захищає розташовані під ним тканини від механічних, хімічних, інфекційних, світлових ушкоджень. Ця функція домінує в епітелії шкіри, слизової оболонки ротової порожнини та деяких інших органів. Інша функція епітелію – обмін речовин, яка полягає у тому, що через цю тканину здійснюється всмоктування речовин, а також їх виділення назовні. Ця функція властива епітелію кишок, шлунка, легень, нирок. Окремі різновиди епітеліальних клітин, як-от смакові рецепторні клітини язика, волоскові клітини внутрішнього вуха, у процесі еволюції набули здатності сприймати подразнення, які надходять із зовнішнього середовища. Залозистий епітелій виконує секреторну функцію.

Визначальні риси епітеліальної тканини

Для морфології епітеліальних тканин характерним є насамперед те, що ці тканини побудовані лише з клітин-епітеліоцитів і практично не містять міжклітинної речовини. Клітини, сполучені між собою різними типами контактів, утворюють суцільний пласт (рис. 6.1–6.4). Здатність формувати клітинні пласти епітелій зберігає як у тканинній культурі, так і в умовах патології, наприклад, при пухлинному рості. Пласт епітеліальних клітин завжди лежить на базальній мембрані. Епітеліальна тканина не містить судин, її живлення здійснюється за рахунок судин прилеглої пухкої сполучної тканини (шляхом дифузії поживних речовин через базальну мембрану) або безпосередньо з крові (ендотелій кровоносних судин). Епітеліальні тканини мають високу здатність до регенерації – як фізіологічної, так і репаративної. Це зумовлено їхнім пограничним положенням, безпосереднім контактом із зовнішнім середовищем; саме епітелій є першим бар'єром захисту організму від шкідливих чинників. Регенерація епітелію здійснюється за наявності стовбурових клітин, різних для кожного виду епітелію.

Завдяки своєму положенню на межі між тканинами організму і зовнішнім середовищем, епітеліальні клітини або пласт у цілому мають таку характерну ознаку будови, як полярна диференціація, що притаманна одношаровим епітеліям. Цей термін означає наявність у клітині двох полюсів – апікального, оберненого до зовнішнього середовища, та базального, що прилеглий до базальної мембрани. Апікальний та базальний полюси, рівно ж як і бічна, або ж латеральна поверхня, мають різні морфологічні ознаки (рис. 6.1, 6.2).

¹Портрет ученого див. у розділі 10 "М'язові тканини".

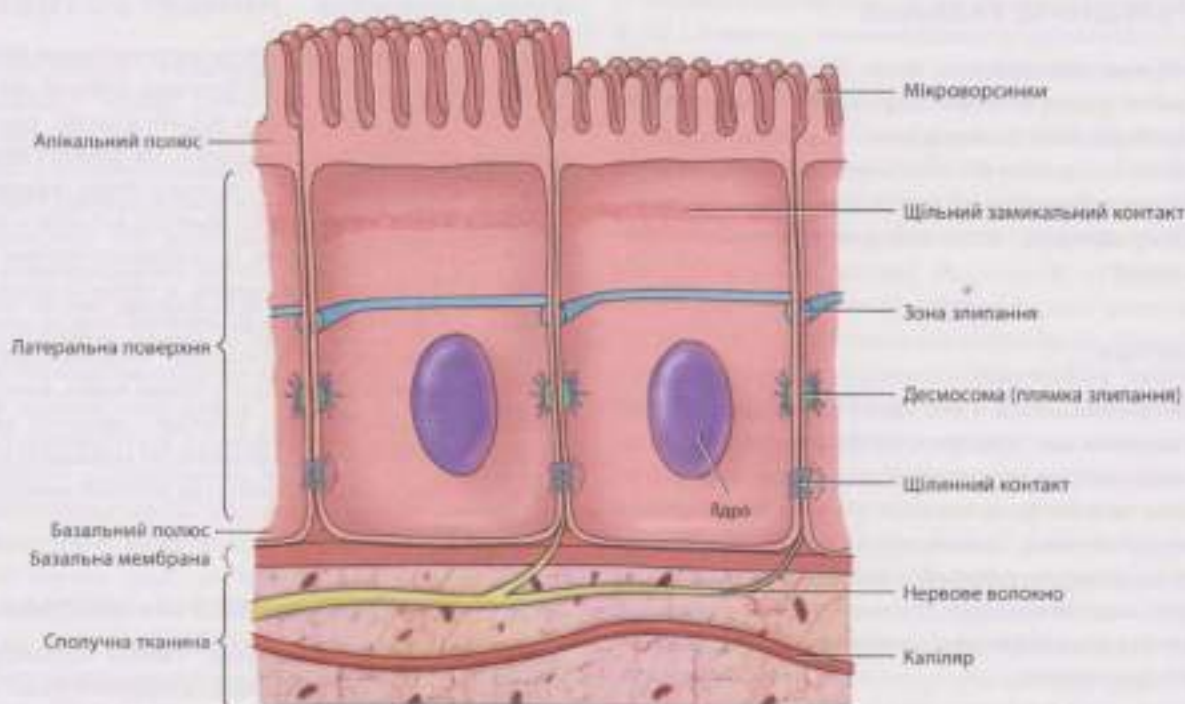


Рис. 6.1. Схематичне відтворення взаємовідношень епітелію та прилеглої сполучної тканини

Морфологічні спеціалізації епітеліоцитів

На латеральній поверхні епітеліоцитів містяться численні міжклітинні контакти різної будови і призначення. Зокрема, щільні замикальні контакти та зони злипання ізолюють міжклітинний простір від зовнішнього середовища, внаслідок чого виключається можливість проникнення речовин через епітеліальний пласт, омиваючи цитоплазму епітеліоцитів. Десмосоми (плямки злипання) завдяки міцному з'єднанню утримують суміжні клітини у складі епітеліального пласта, тоді як гемідесмосоми (напівдесмосоми) забезпечують сполучення базальної поверхні епітеліоцита з прилеглою базальною мембраною. Щілинні контакти (нексуси) відповідають за комунікативну функцію, яка полягає в обміні малими молекулами та іонами між сусідніми епітеліоцитами (рис. 6.1, 6.2). Визначальна роль в утворенні міжклітинних контактів належить молекулам адгезії, а саме – кадгеринам і селектинам (Ca^{2+} -залежним) та інтегринам (Ca^{2+} -незалежним). Будову та функції різних типів міжклітинних контактів розглянуто також у розділі 2 "Загальна організація клітини".

Спеціалізованими морфологічними структурами апікальної поверхні епітеліоцитів є мікроборсинки та війки. Мікроборсинки – пальцеподібні вирости плазма-

леми і цитоплазми апікальної частини клітини висотою близько 1 мкм, які збільшують її всмоктувальну поверхню (рис. 6.1, 6.2, 6.3, 6.4); всередині містять 20–30 актинових мікрофіламентів. Мікроборсинки характерні для епітеліального вистелення тонкої кишки, де формують посмуговану облямівку (див. розділ 20 "Травна система"), та ниркових канальців, у яких утворюють щіточкову облямівку (див. розділ 22 "Сечова система"). Своєрідною формою мікроборсинок є стереоцилії епітеліоцитів над'ячечка, а також волоскових клітин внутрішнього вуха, де вони відіграють рецепторну функцію (див. розділ 17 "Орган слуху та рівноваги").

Війки вищі від мікроборсинок, у своїй основі містять систему мікротрубочок (побудованих з білків тубулінів), яка описується формулою $9 \times 2 + 2$ (дев'ять периферійних пар і одна центральна пара). В апікальній частині епітеліоцита локалізоване сполучення з війкою базальне тільце з системою мікротрубочок $9 \times 3 + 0$ (дев'ять периферійних триплетів мікротрубочок і жодної центральної, рис. 6.2, 6.4, 6.5, 6.6). Взаємодією мікротрубочок базальних тілець та війок забезпечується рухливість останніх. Війчастий епітелій вистеляє дихальні шляхи, де рух війок зумовлює евакуацію слизу з трахеобронхіального дерева (див. розділ 21 "Дихальна система"). У жіночих статевих шляхах рух війок сприяє транспортуванню

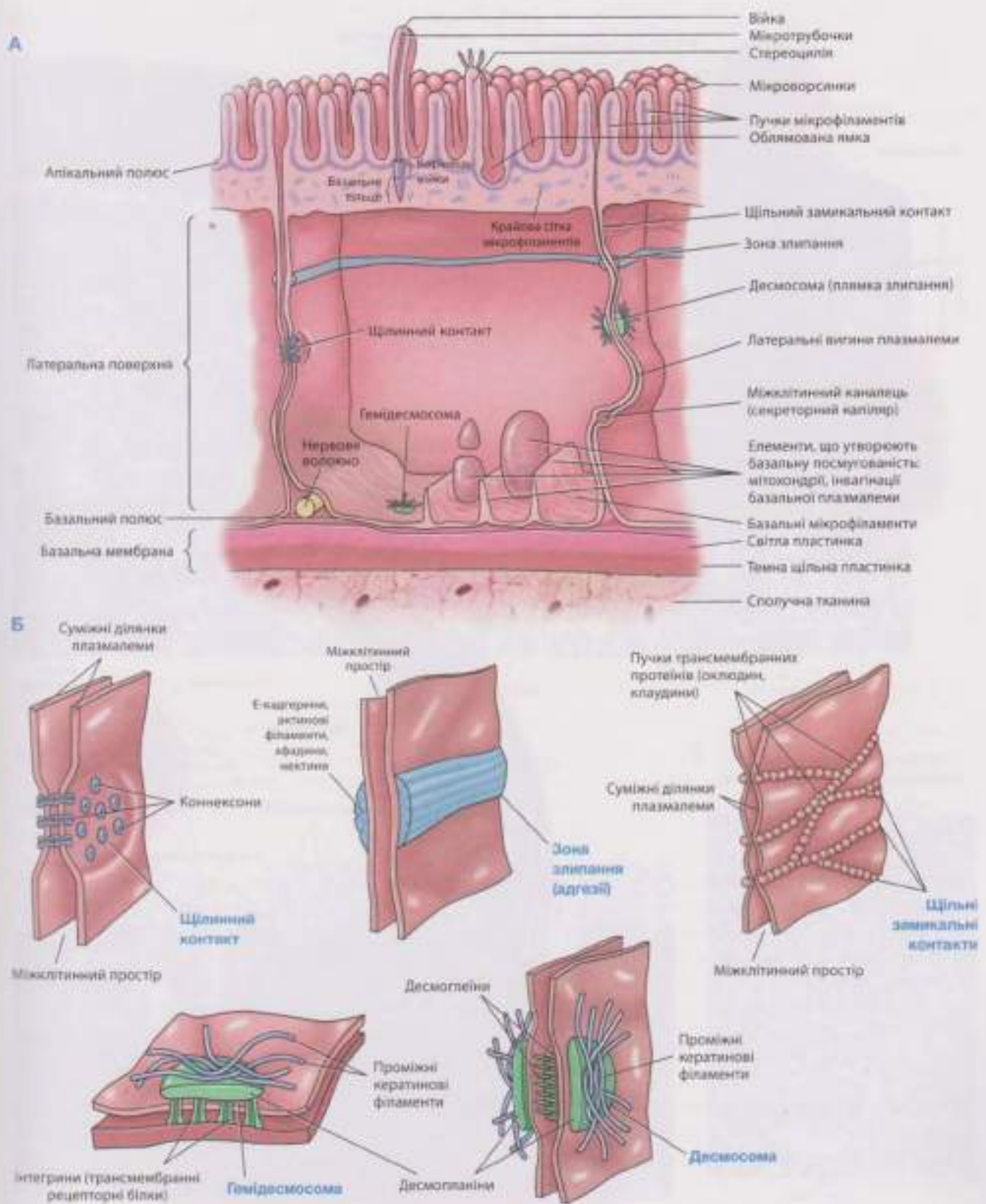


Рис. 6.2. Схематичне відтворення полярної диференціації та спеціалізованих морфологічних структур епітеліальних клітин (A), різних форм міжклітинних контактів (B)

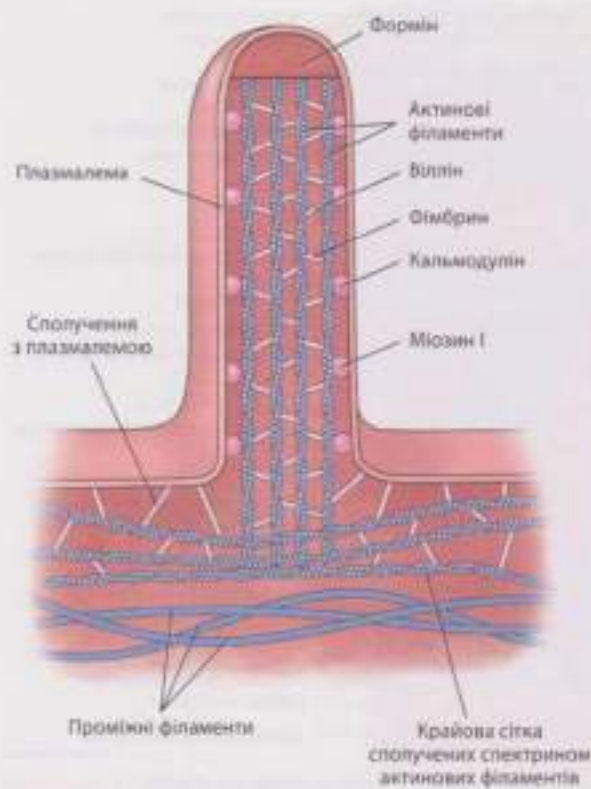


Рис. 6.3. Схематичне відтворення будови мікроворсинки

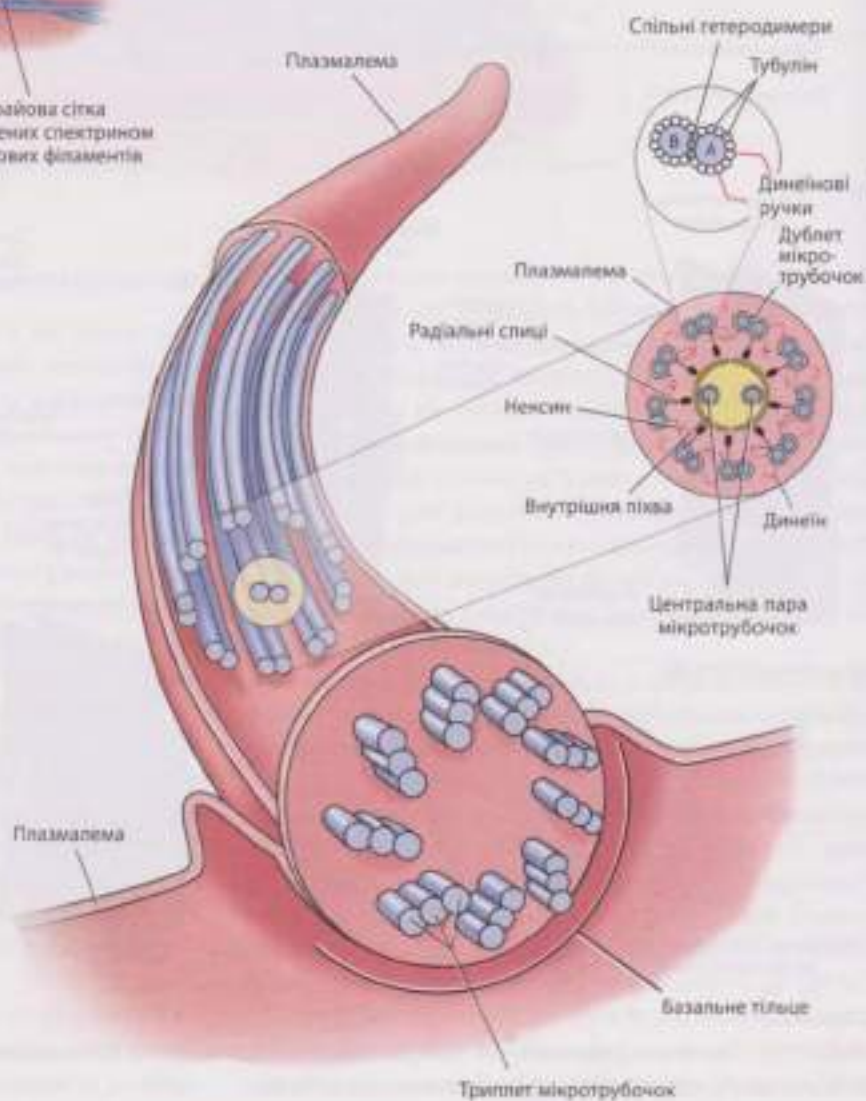


Рис. 6.4. Схематичне відтворення будови війки та базального тілця

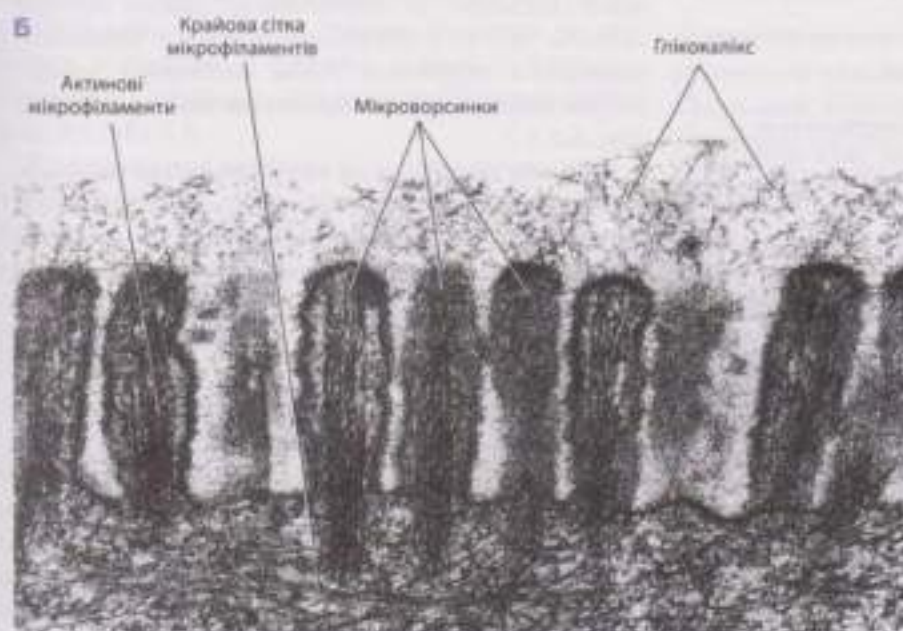
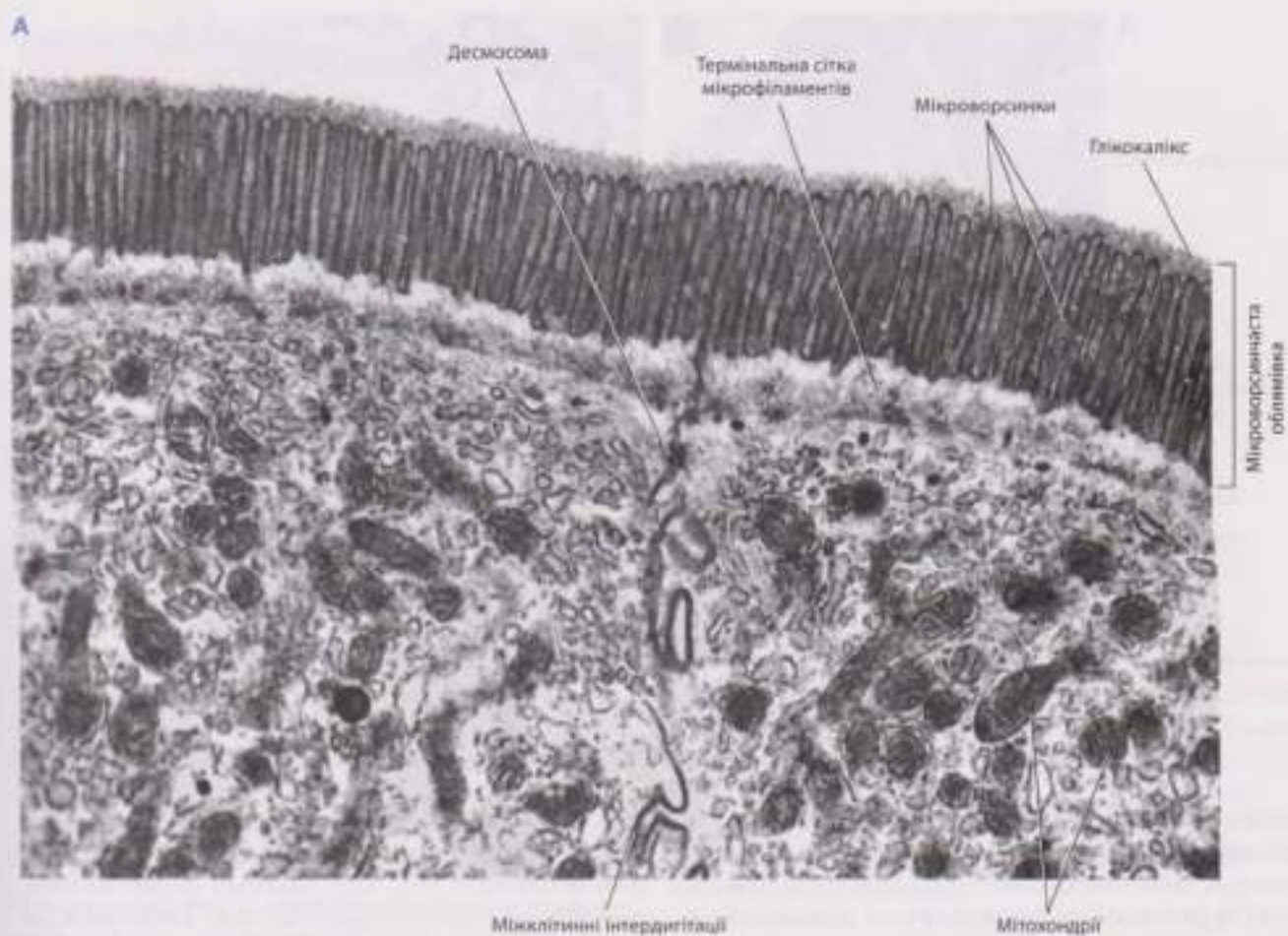


Рис. 6.5. Електронна мікрофотографія мікроворсинок посмугової (мікроворсинчастої) облямівки тонкої кишки (А), $\times 19\,000$; деталі ультраструктури мікроворсинок на поздовжньому (Б) та поперечному (В) зрізах, $\times 42\,000$

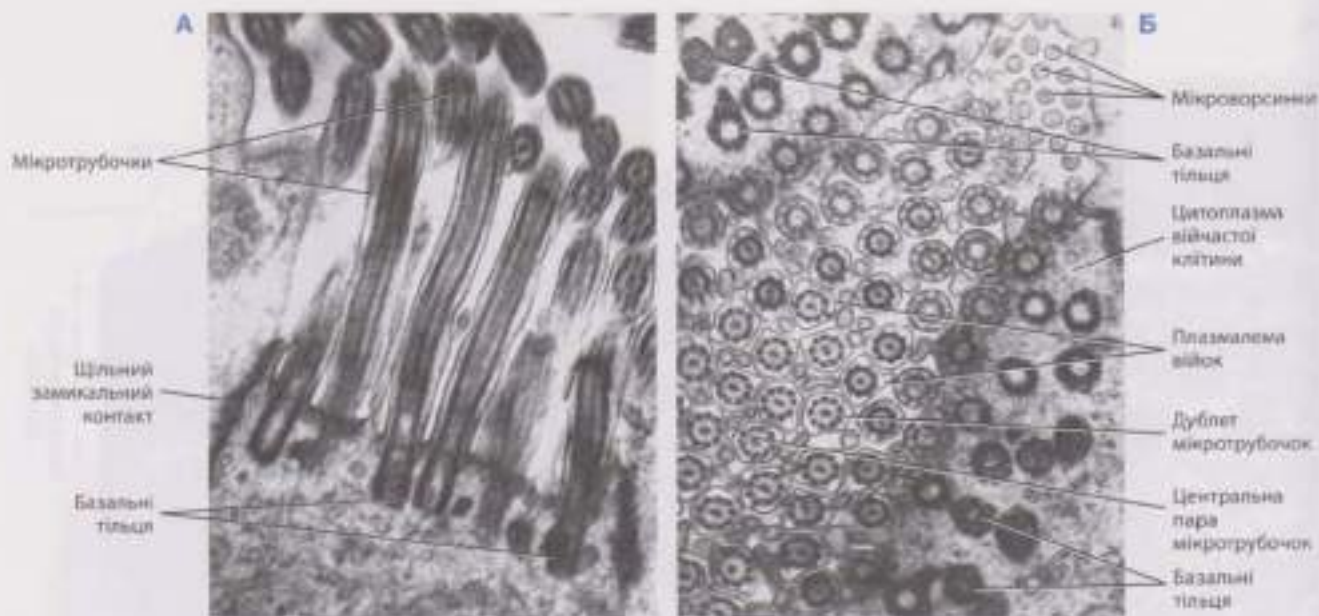


Рис. 6.6. Ультраструктура війок епітеліального вистелення маткової труби: А – поздовжній зріз, Б – поперечний зріз, $\times 25\,000$

зародка до порожнини матки (див. розділ "Жіноча статевая система"). Видозміненими війками є **кіноцилії** волоскових клітин внутрішнього вуха (див. розділ "Орган слуху та рівноваги"), а також **джгутики** сперматозоїдів (див. розділ "Чоловіча статевая система").

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Синдром Картагенера (синдром знерухомлених війок) зумовлений спадковим дефектом білка динейну, який у нормі забезпечує рух війок. Особи з синдромом знерухомлених війок схильні до бронхоектазії (патологічного розширення бронхів) та легневих інфекцій, оскільки респіраторний епітелій дихальних шляхів не виконує своєї евакуаторної функції стосовно адсорбованих слизом бактерій та продуктів розпаду. Окрім того, особи чоловічої статі з синдромом Картагенера страждають на безпліддя внаслідок знерухомлення джгутиків сперматозоїдів. У жінок знерухомлення війок епітеліоцитів маткових труб призводить до зменшення, але не до повної втрати фертильності, оскільки крім війок у транспортуванні зародка по маткових трубах беруть участь також перистальтичні скорочення м'язової оболонки та рух продуктів секреції клітин слизової оболонки.

Морфологічною спеціалізацією базальних частин окремих видів епітеліоцитів є так звана **базальна по-**

смугованість: вона формується інвагінаціями плазмалеми, між якими залягають паралельно орієнтовані мітохондрії (рис. 6.2). Базальна посмугованість віддзеркалює інтенсивний транспорт клітиною води та електролітів (як, наприклад, епітеліоцитами ниркових трубочок чи посмугованих проток великих слинних залоз). Епітеліоцити зв'язані з базальною мембраною особливим типом адгезивних контактів, що мають назву **гемідесмосом** (**напівдесмосом**) (рис. 6.2, 6.7).

Базальна мембрана на світлооптичному рівні має вигляд гомогенної оксифільної пластинки товщиною до 1 мкм. Під електронним мікроскопом у її складі виявлена прилегла до основи епітеліоцитів базальна пластинка, яка складається зі збагаченої ламініном електронно-прозорої світлої пластинки, під якою залягає багата на протеоглікани темна щільна пластинка; в останню вплітаються якірні фібрили прилеглої до сполучної тканини фіброретикулярної пластинки (рис. 6.2, 6.7). Гістохімічними методами у складі базальної мембрани виявлено п'ять основних компонентів: колаген IV типу, ентактин, ламінін, фібронектин, гепарансульфат-протеоглікани. Базальна мембрана відмежовує епітелій від сполучної тканини, не дає епітелію вросати у сполучну тканину і, таким чином, виконує бар'єрну функцію. Вона також забезпечує взаємну адгезію обох тканин.

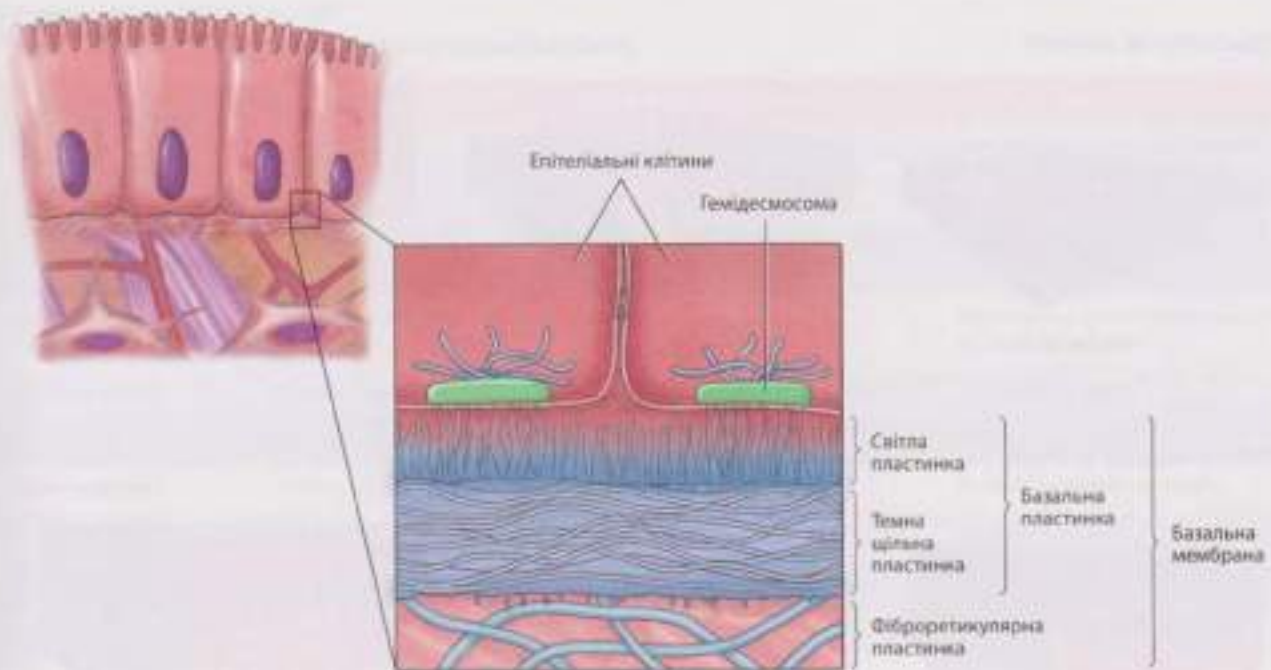


Рис. 6.7. Схема будови базальної мембрани

Класифікація епітеліальних тканин

Загальноприйнятою є морфофункціональна класифікація епітеліальних тканин. В її основі лежать особливості будови і функції різних видів епітеліїв. Згідно з цією класифікацією епітеліальні тканини поділяють на залозисті та покривні, а останні – за ознакою стосунку до базальної мембрани – на одношарові й багатшарові (рис. 6.8, табл. 6.2).

В одношарових епітеліях усі клітини лежать на базальній мембрані. Форми клітин таких епітеліїв поділяються на плоскі, кубоїдні та стовпчасті. Багатшарові епітелії поділяються на багатшаровий плоский незроговілий та зроговілий. У деяких органах зустрічаються багатшаровий кубоїдний, стовпчастий та перехідний епітелії. Ці епітелії отримали назву за формою клітин поверхневого шару.

Псевдобагатшаровий епітелій побудований з клітин різної форми, ядра яких розташовані на різних рівнях (утворюють кілька рядів) стосовно базальної мембрани. Через таку локалізацію ядер під мікроскопом цей епітелій нагадує багатшаровий, але насправді всі його клітини контактують із базальною мембраною, тобто утворюють один шар. Перехідний епітелій вистеляє порожнисті органи сечової системи. Свою назву він отримав у зв'язку з властивістю його клітин змінювати форму залежно від стану наповненості органа рідиною,

відповідно, у стані релаксації чи розтягнення стінки (рис. 6.8).

Будова різних видів епітеліїв

Ендотелій вистеляє зсередини всі судини і порожнини серця. Це пласт плоских полігональної форми клітин з нерівними хвилястими краями, які добре видно при імпрегнації сріблом. Ширина клітин 10–15 мкм, довжина – 25–50 мкм. Розрізняють суцільний (нефенестрований), фенестрований та перфорований ендотелій.

Фенестри (лат. *fenestra* – вікно) – наскрізні вікончасті отвори діаметром 50–60 нм, які пронизують цитоплазму ендотеліоцитів і полегшують транспорт речовин через пласт ендотелію. Обернена до кровоплину люменальна поверхня ендотеліоцитів укрита шаром глікокаліксу, за складом вуглеводних детермінант якого ендотеліоцити окремих органів і навіть певних ділянок одного і того ж самого органа можуть відрізнятися, що, правдоподібно, пов'язано з їхньою функціональною спеціалізацією.

Уздовж внутрішньої і зовнішньої поверхні ендотеліоцитів локалізуються піноцитозні пухирці та кавеоли, що свідчить про активний трансендотеліальний транспорт різних речовин. Ендотеліоцити можуть містити на люменальній поверхні поодинокі мікрворсинки, а також утворювати клапаноподібні структури, які збільшують поверхню ендотелію і можуть змінювати

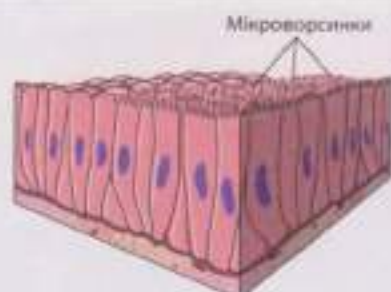
Одношарові епітелії



Плоский



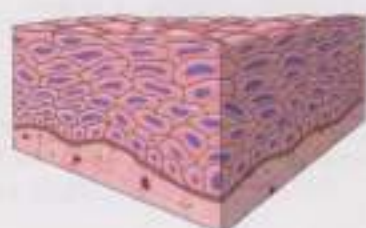
Кубоїдний



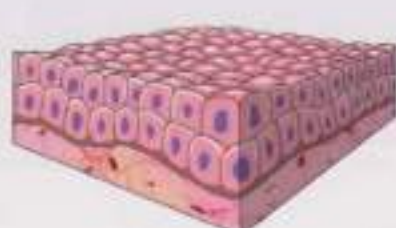
Стовпчастий

Мікрроворсинки

Багатошарові епітелії



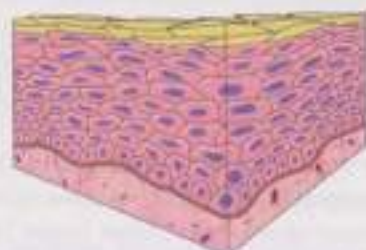
Плоский незроговілий



Кубоїдний

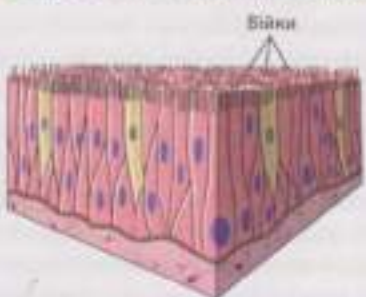


Стовпчастий



Плоский зроговілий

Псевдобагатошаровий епітелій



Війчастий

Війки

Перехідний епітелій (уротелій)



У стані релаксації



У стані розтягнення

Рис. 6.8. Схеми будови основних типів покривних епітеліїв

Таблиця 6.2. Основні типи покривних епітеліїв людини

За кількістю шарів	За формою клітин	Приклади локалізації	Основні функції
Одношаровий	Площиний	Кровоносні судини (ендотелій), серозні оболонки (мезотелій)	Вистелення, ліцитоз, секреція біологічно активних речовин, подовження руху внутрішніх органів
Одношаровий	Кубоїдний	Канальці нирки, бронхіоли легень	Вистелення, секреція і транспорт речовин
Одношаровий	Стовпчастий	Шлунок, кишка	Вистелення, захист, всмоктування та секреція речовин
Багатошаровий	Площиний неороговілий	Ротова порожнина, стравохід, піхва	Вистелення, захист
Багатошаровий	Площиний зроговілий	Шкіра	Вистелення, захист
Багатошаровий	Кубоїдний	Потові залози	Вистелення вивідних проток
Багатошаровий	Стовпчастий	Кон'юнктива ока	Вистелення, захист
Багатошаровий	Перехідний	Сечовід, сечовий міхур, сечівник	Вистелення, захист
Псевдобагатошаровий	Роні за формою клітини	Травяк, бронхи	Вистелення, захист, секреція

свої розміри залежно від активності трансендотеліального транспорту. Ендотеліальні клітини, як правило, зв'язані між собою щільними замикальними та щільними контактами (нексусами), однак зустрічається і так званий роз'єднаний ендотелій. Детальніше гістофізіологія ендотеліоцитів розглянута в розділі 12 "Серцево-судинна система".

Мезотелій утворює вистелення очеревини, плеври, навколосерцевої сумки (перикарда) та піхвової оболонки яєчка. **Мезотеліоцити** – клітини плоскої або кубоїдної форми, які утворюють тонкий пласт, що вкриває поверхню серозних оболонок. Окремі клітини містять 2–3 ядра, на їх люменальній поверхні містяться мікроворсинки. Клітини мезотелію мають здатність до піноцитозу, чим забезпечується обмін речовин між рідиною, що заповнює порожнини тіла, і кров'ю або лімфою. Пухлини, які розвиваються з мезотелію, мають назву **мезотеліом**.

Одношаровий кубоїдний епітелій міститься у складі ниркових трубочок (рис. 6.9), вивідних проток багатьох видів залоз, бронхіол легень. Клітини епітелію цього типу мають приблизно однакові розміри за висотою та шириною. У різних органах, залежно від функції, яку виконують, ці клітини характеризуються певною морфологічною специфічністю.

Одношаровий стовпчастий епітелій утворює внутрішнє вистелення шлунка, тонкої і товстої кишки, жовчного міхура, жовчних проток печінки та вивідних проток підшлункової залози, з нього побудована частина ниркових трубочок (рис. 6.9). На апікальній поверхні стовпчастого епітелію тонкої і товстої кишки, жовчного міхура міститься утворена мікроворсинками посмуго-

вана облямівка (рис. 6.5), яка збільшує поверхню всмоктування. Слизову оболонку шлунка вкриває залозистий епітелій, клітини якого продукують слизовий секрет.

Псевдобагатошаровий стовпчастий епітелій вистеляє повітряні шляхи, а у жіночій статевій системі – порожнину матки та просвіт маткових труб. Інша назва епітелію цього типу – багаторядний війчастий: ядра епітеліоцитів розміщені кількома рядами відносно

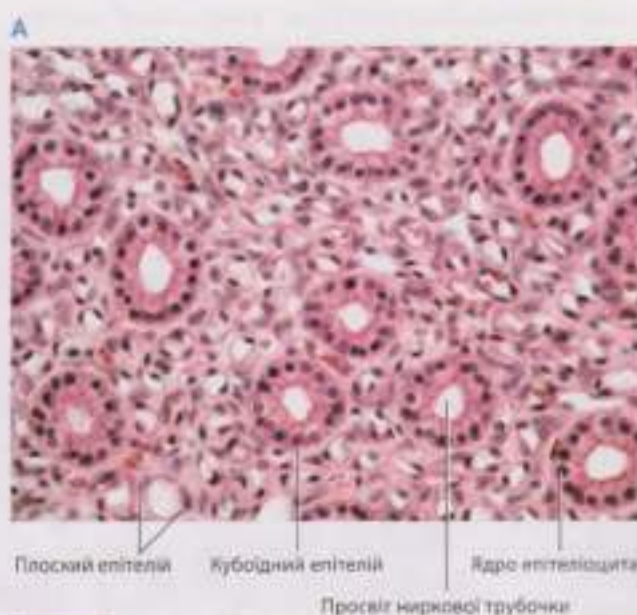


Рис. 6.9. А – світлова мікрофотографія препарату нирки з демонстрацією одношарового кубоїдного та одношарового плоского епітеліїв, $\times 200$



Рис. 6.9 (продовження). Б – світлова мікрофотографія ниркових трубочок, побудованих з одношарового стовпчастого та одношарового плоского епітелію, $\times 200$

базальної мембрани, на апікальній поверхні клітин містяться війки (рис. 6.6, 6.10). У складі епітеліального пласта маткових труб розрізняють три основних види клітин: адлюменальні, вставні та базальні. Адлюменальні клітини мають форму клина, оберненою широкою частиною до поверхні епітелію; на цій поверхні клітини містять війки; вузька частина клітини прикріплюється до базальної мембрани. Вставні клітини також мають форму клина, але вони широкою частиною орієнтовані до базальної мембрани, а вузькою вклинюються між адлюменальними клітинами; продукують слизовий секрет. Базальні клітини відіграють роль стовбурових, з яких шляхом диференціації утворюються адлюменальні та вставні клітини.

Рух війок поверхні адлюменальних клітин і секреція слизу келихоподібними або ж вставними клітинами сприяють видаленню частинок пилу з повітряних шляхів; у жіночих статевих шляхах ті ж чинники забезпечують просування зародка з ампулярної частини маткової труби (місце запліднення) до порожнини матки (місце імплантації). Слизпродукуючі клітини трахеї та бронхів мають назву келихоподібних клітин: у них розширена апікальна частина і звужена базальна (рис. 6.17). Крім вищезначених різновидів клітин, до складу епітеліальної пластинки трахеобронхіального дерева входять ендокриноцити, які забезпечують гормональну регуляцію діяльності дихальної системи, а також мікроворсинчасті клітини, що виконують роль хеморецепторів.

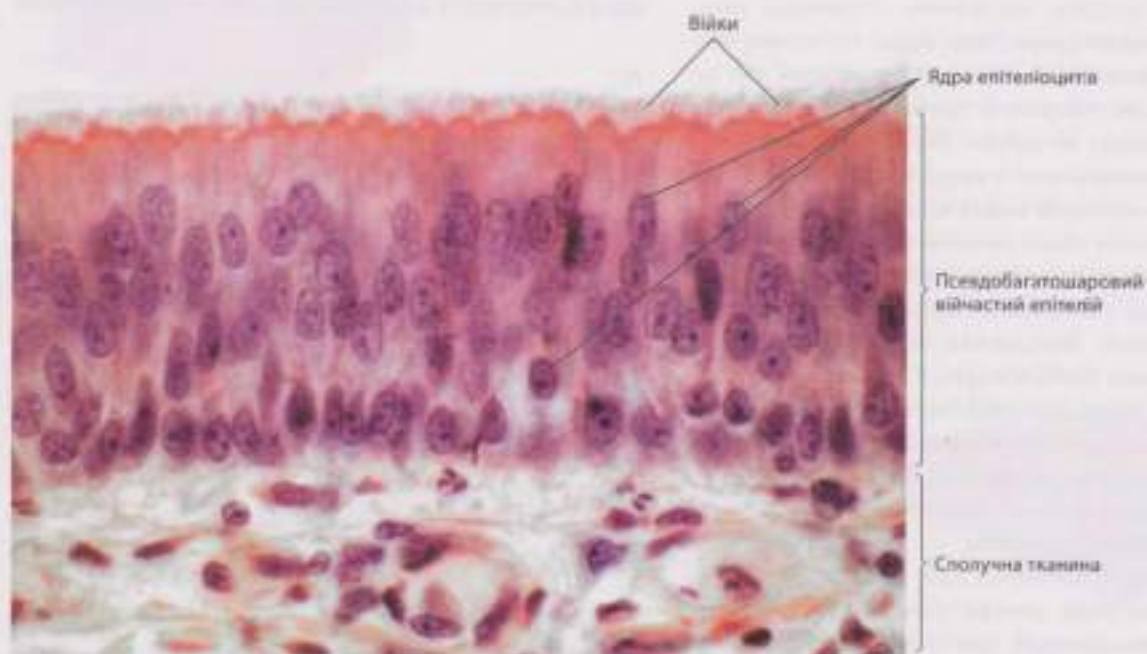


Рис. 6.10. Світлова мікрофотографія псевдобішарового війчастого епітелію ніжної ділянки носової порожнини, $\times 1250$

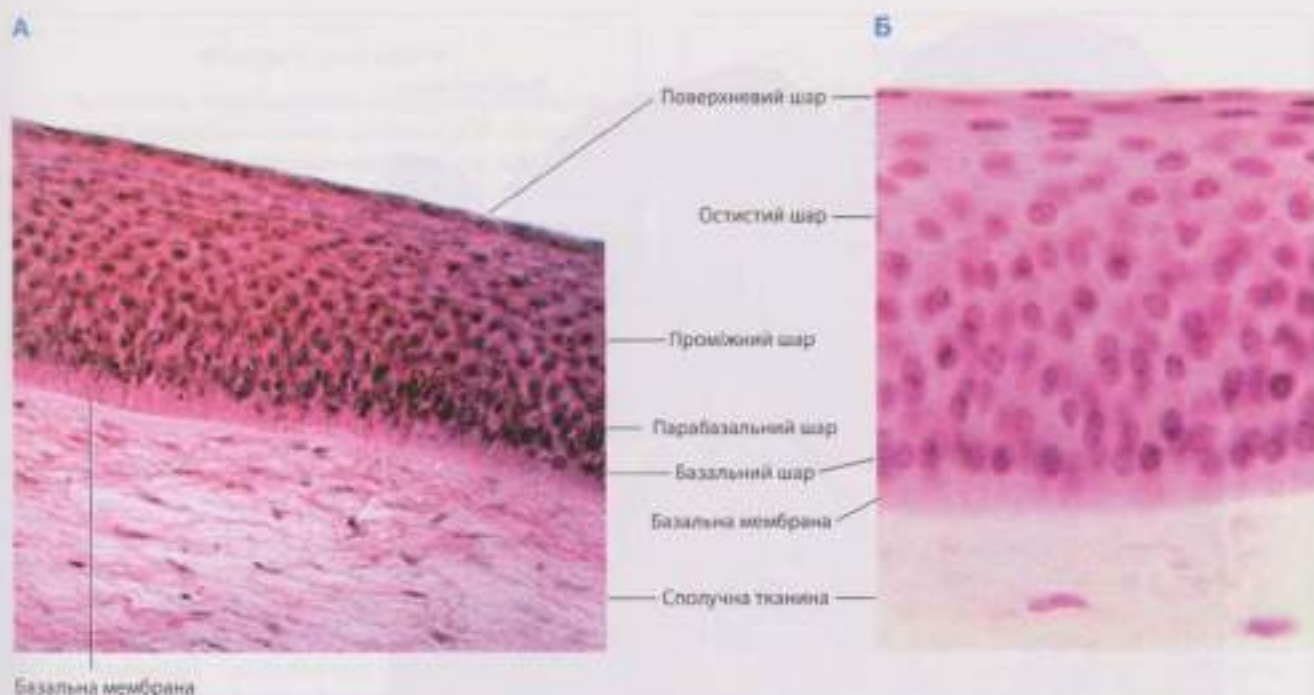


Рис. 6.11. Світлові мікрофотографії багатошарового плоского незроговілого епітелію рогівки ока, (А) $\times 600$, (Б) $\times 1200$

Багатошаровий плоский незроговілий епітелій локалізований у рогівці ока, ротовій порожнині, стравоході, піхві, відхідниковій частині прямої кишки.

У його складі визначають чотири шари клітин, які різняться своєю морфологією і топографією стосовно базальної мембрани (рис. 6.11): (1) **базальний** – включає клітини кубоїдної форми, що лежать одним шаром на базальній мембрані, серед них містяться мітотично активні стовбурові клітини; (2) **парабазальний** – прилеглий до базального шару, проліферація клітин якого спільно зі стовбуровими клітинами базального шару забезпечує фізіологічну регенерацію епітелію; (3) **проміжний** – утворений кількома шарами клітин полігональної форми з відростками, що нагадують крила птаха; ці клітини сполучені між собою численними десмосомами, які під електронним мікроскопом нагадують гострі “ості” – звідси походить колишня назва цього шару – “остистий”; (4) **поверхневий шар** плоских клітин, які поступово відмирають і злущуються. Від форми поверхневих клітин походить назва епітелію – “плоский”. У фізіологічних умовах поверхня епітелію цього типу зволожена секретом залоз, при підсиханні він підлягає зроговінню.

Багатошаровий плоский зроговілий епітелій вкриває поверхню шкіри і має назву епідермісу. Складається з багатьох шарів клітин, серед яких можна виділити кілька різновидів.

Епідерміс товстої шкіри долонь та підшов включає шість шарів (рис. 6.12): (1) **базальний** – у складі якого, крім малодиференційованих стовбурових епітеліоцитів, містяться пігментні клітини – **меланоцити**, **клітини Лангерганса** (дендритні макрофаги), а також **клітини Меркеля** (механорецептори); (2) **остистий** – будова якого подібна до описаного вище проміжного шару незроговілого епітелію; базальний і остистий шари спільно формують зону росту епідермісу (гермінативну зону Мальпігі); (3) **зернистий** – складається з клітин плоскої форми, які містять у цитоплазмі базофільні гранули білка кератогаліну; (4) **блискучий** – на гістологічних препаратах має вигляд гомогенної блискучої смужки завдяки наявності у цитоплазмі клітин цього шару білка елєїдину, що має властивості оксифілії; (5) **роговий** – складається з постклітинних структур – рогових лусочок, які утворюються в результаті заповнення кератином цитоплазми епітеліоцитів та втрати ними ядер; (6) **роз’єднаний** – поверхневі рогові лусочки цього шару під впливом лізосомальних ферментів втрачають зв’язок між собою і постійно злущуються з поверхні епідермісу. Детальніше будова та гістофізіологія клітинних популяцій епідермісу розглянута в розділі 19 “Загальний покрив організму”.

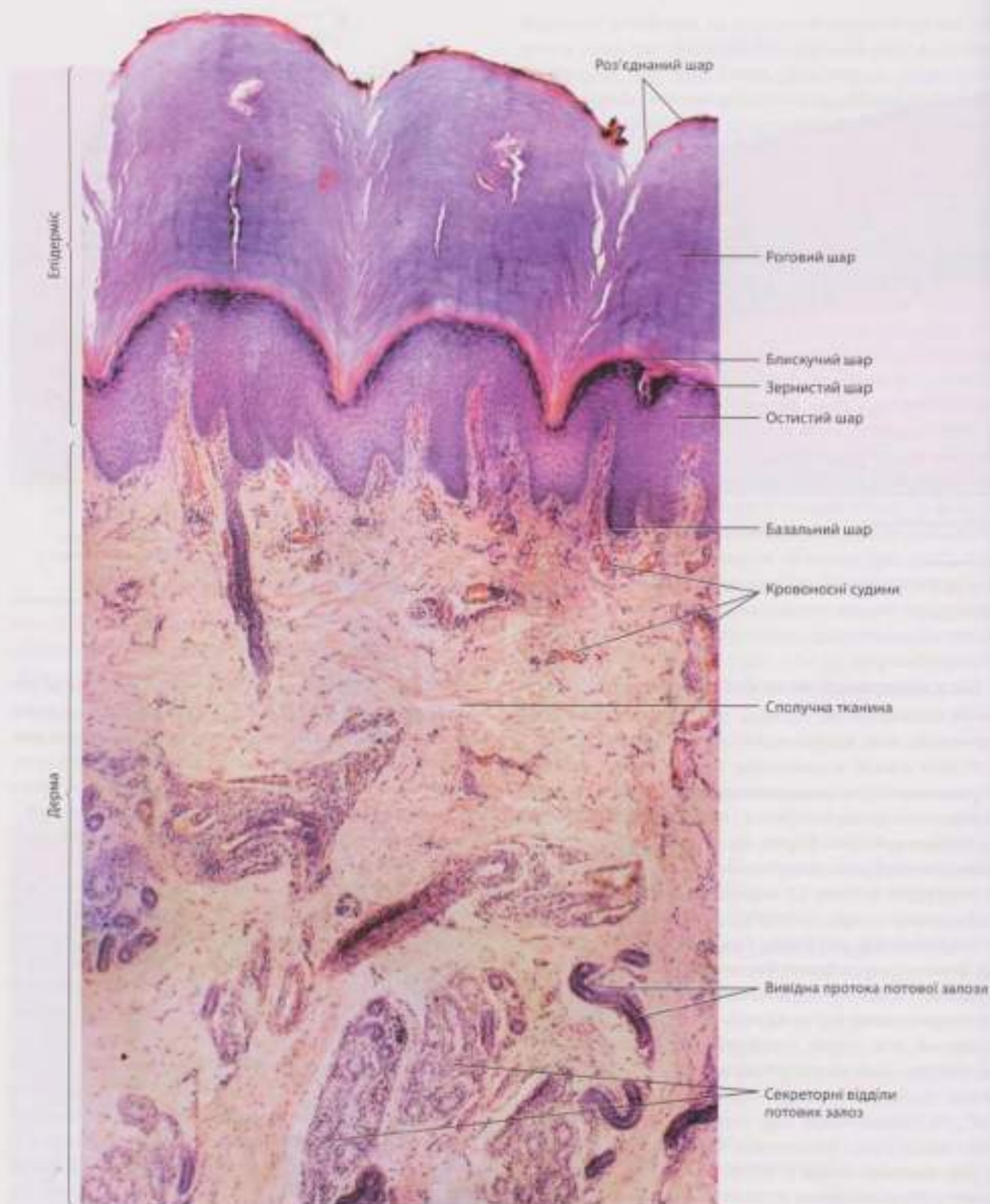


Рис. 6.12. Світлова мікрофотографія багатошарового плоского зроговілого епітелію – епідермісу товстої шкіри; у складі сполучнотканинної основи – дерми – помітні вивідні протоки і секреторні відділи потових залоз, $\times 125$ (панорамне зображення)

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Пухирчатка. Окремі індивіди продукують аутоантитіла проти десмосомних білків, що призводить до руйнування десмосомних контактів між клітинами. При цьому особливо значні порушення спостерігаються в епідермісі. Вищеозначена патологія, яка отримала назву **пухирчатки**, супроводжується системним утворенням на шкірі численних пухирців, що легко розриваються, і масивною втратою позаклітинної рідини. У неліквованих випадках закінчується летально. Лікування стероїдними гормонами та імунодепресантами дозволяє досягти ремісії.

Перехідний епітелій вистеляє сечовивідні шляхи – ниркові миски, чашечки, сечоводи, сечовий міхур, у зв'язку з чим інша його назва – **уротелій**. Перехідний епітелій включає три шари (рис. 6.13): (1) **базальний** – складається з кубоїдних або низьких стовпчастих клітин; (2) **проміжний** – містить клітини полігональної форми; (3) **поверхневий** – складається з великих світлих клітин – **поверхневих уротеліоцитів**, або **умбрелоцитів**, частина з яких – двоядерні. Форма цих клітин, залежно від стану стінки органа – його розтягнення чи релаксації – може бути відповідно плоскою або грушоподібною (рис. 6.8).

В апікальній частині умбрелоцитів містяться веретеноподібні пухирці, які є своєрідною формою депонування плазмалемі і вбудовуються у неї під час розтягнення стінки органа: при цьому клітина "розкривається" подібно до парасольки, звідси походить її назва – **умбрелоцит** (від англ. *umbrella* – парасолька). Під час скорочення стінки товщина уротелію збільшується за рахунок того, що клітини проміжного шару змінюють свою конфігурацію, а поверхневі умбрелоцити перетворюються з плоских на грушоподібні.

Будова та функція сперматогенного епітелію розглянута в розділі "Чоловіча статева система". Характеристику різних видів епітелію сенсорного типу подано у розділах "Нюховий та смаковий аналізатори" (смакові рецептори), а також "Орган слуху та рівноваги" (рецепція звуків, гравітаційна та вібраційна чутливість).

Залозистий епітелій

Залози (лат. *glandulae*) – група клітин або органи, основна функція яких полягає у виробленні речовин, необхідних для нормального функціонування організму. Продукти синтетичної діяльності залоз мають назву **секретів** (секреторних продуктів), а процес їх виділення отримав назву **секреції**. Переважна більшість залоз організму є похідними епітеліальної тканини,

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Метаплазія. Кожний тип епітелію має специфічні морфофункціональні характеристики і локалізацію в організмі. В окремих патологічних випадках типовий для того чи іншого органа епітелій може змінюватися на інший різновид – це явище має назву **метаплазії**. Зокрема, псевдобагатошаровий епітелій бронхіального дерева осіб, що зловживають тютюнопалінням, трансформується на багатошаровий плоский.

Карциноми. Пухлини епітеліальної тканини поділяються на доброякісні та злоякісні. Злоякісні пухлини епітеліального походження мають назву **карцином**; пухлини, що розвиваються з залозистого епітелію, отримали назву **аденокарцином**. Заслужує уваги той факт, що переважна більшість злоякісних пухлин у осіб віком понад 45 років мають епітеліальне походження, тоді як у дітей віком до 10 років карциноми зустрічаються досить рідко.

Цитокератини – білки проміжних філаментів, що забезпечують утворення десмосомних контактів між суміжними епітеліоцитами, мають діагностичне значення. Гістохімічне визначення цитокератинів використовується патологами з діагностичною метою – для диференціації діагностики карцином від пухлин іншого походження (зокрема, сарком, які розвиваються зі сполучної тканини).

клітини якої проліферують і врастають у прилеглу сполучну тканину (рис. 6.14). Залозисті клітини формують **паренхіму**, а сполучна тканина, яка їх оточує, дає опору та забезпечує живленням, – **stromu залоз**.

Класифікація залоз

Розрізняють залози одноклітинні та багатоклітинні. Залежно від того, куди надходять секреторні продукти, залози поділяються на дві великі групи: **екзокринні** (зовнішньої секреції) та **ендокринні** (внутрішньої секреції), а залозисті клітини, відповідно, на екзокриноцити та ендокриноцити. Слід зауважити, що грецький терміноелемент *крінейн* – "виділяти" багатократно зустрічається у різноманітних класифікаційних схемах, що стосуються залоз.

Екзокринні залози складаються з двох частин, а саме – **секреторних відділів** та **вивідних проток** (рис. 6.15). Продукти синтетичної діяльності секреторних відділів виводяться на поверхню епітеліального пласта вивідними протоками. Прикладом екзокринних залоз можуть бути слинні залози, потові та сальні залози шкіри тощо.

Ендокринні залози не мають вивідних проток, їхні продукти – **гормони** – виділяються у внутрішнє середовище організму (кров і лімфу), з кровопотоком розносять-



Рис. 6.13. Світлові мікрофотографії перехідного епітелію (уротелію) сечового міхура: (А) $\times 200$, (Б) $\times 1200$

ся по організму і таким чином "знаходять" свої клітини-мішені. Секреторні відділи ендокринних залоз можуть мати форму трабекул (клітинних тяжів) або ж фолікулів (мішечків), які густо обплетені судинами мікроциркуляторного русла (рис. 6.14). Трабекулярний тип будови характерний для прищитоподібної залози, у той час як щитоподібна залоза має фолікулярну структуру.

Різновидами ендокринної вважають паракринну, амфікринну та автокринну секрецію. Паракринна секреція

спрямована на прилеглі до залозистих клітин клітинні елементи, автокринна – на власні структури клітинки. Амфікринні клітини поєднують внутрішньосекреторну діяльність із зовнішньосекреторною. Зокрема, деякі ендокриноцити шлунково-кишкового тракту, крім гормонів, продукують також слиз. Прикладами багатоклітинних амфікринних залоз можуть слугувати підшлункова залоза чи власні залози шлунка, які поєднують ендокринну та екзокринну функції. Детальніше гістофізіоло-

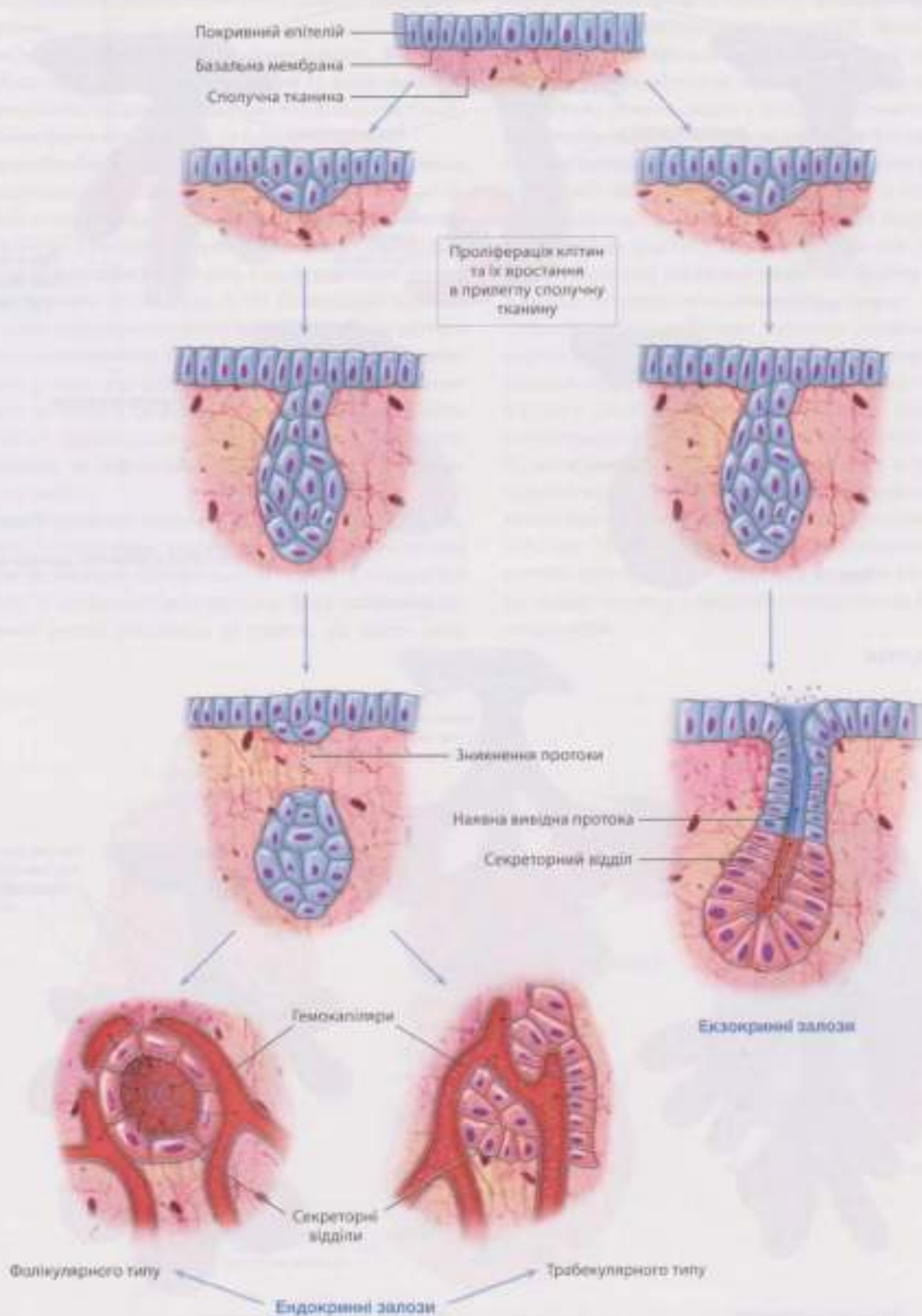
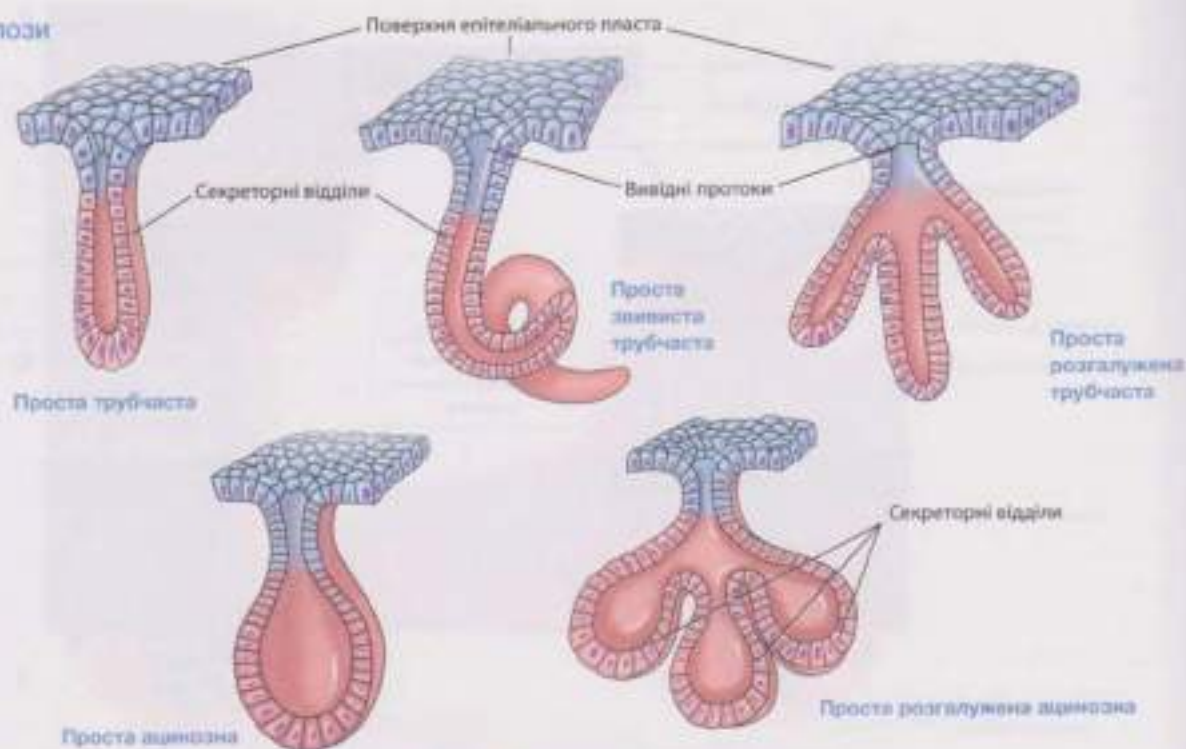


Рис. 6.14. Схема послідовних фаз формування екзокринних (безпротокових) та ендокринних залоз

ПРОСТІ ЗАЛОЗИ



СКЛАДНІ ЗАЛОЗИ

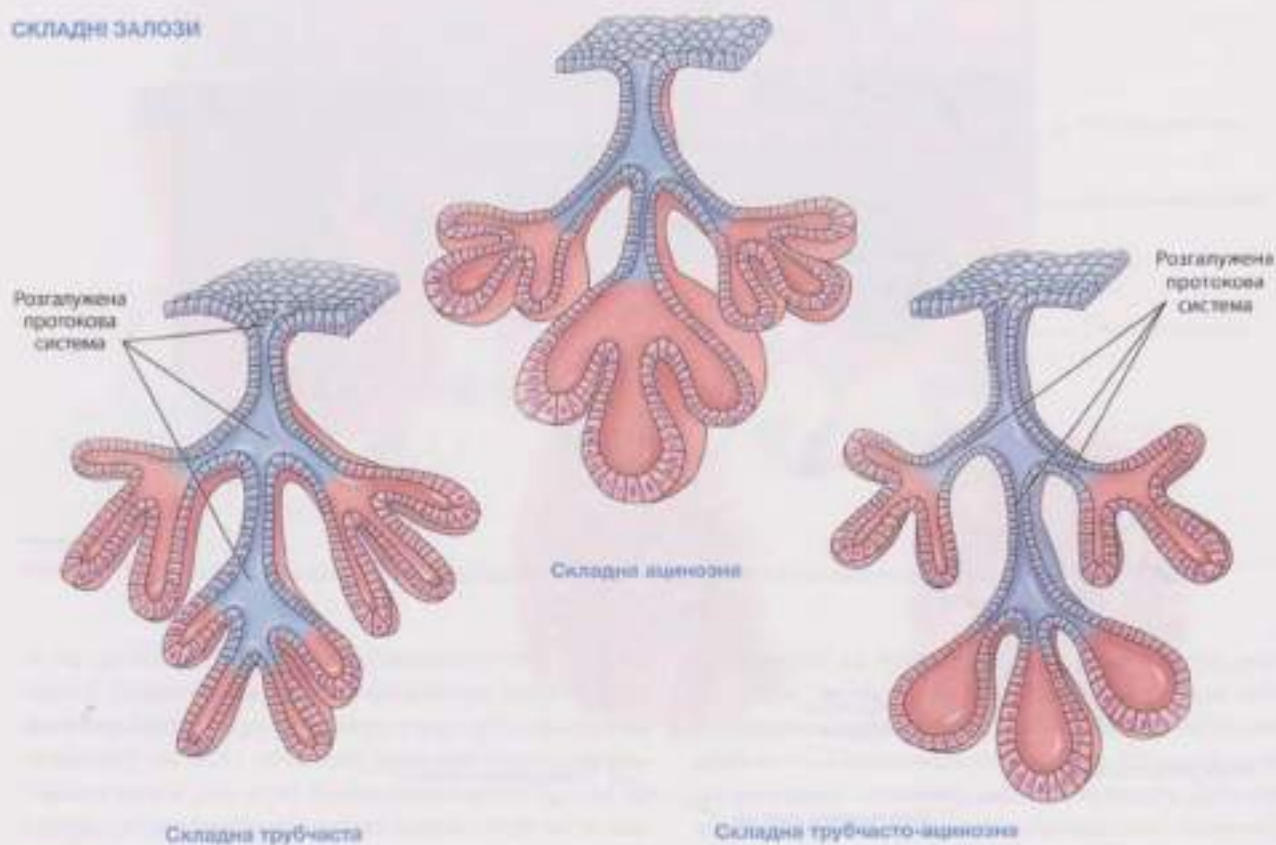


Рис. 6.15. Схема будови різних типів багатоклітинних екзокринних залоз: секреторні відділи та вивідні протоки показані різними кольорами

гю ендокринних залоз розглянуто в розділі "Ендокринна система".

Залози класифікують ще за локалізацією, будовою, способом виділення секрету, а також за його хімізмом. З урахуванням локалізації стосовно епітеліального пласта залози поділяють на ендо- та екзоепітеліальні.

Ендоепітеліальні залози розміщені цілковито в межах епітеліального пласта. У людини всі ендоепітеліальні залози одноклітинні. До них, зокрема, належать келихоподібні клітини у складі псевдобагатошарового війчастого епітелію повітряносних шляхів і одношарового стовпчастого епітелію кишки (рис. 6.17). Прикладом ендоепітеліальних ендокринних залоз можуть слугувати клітини дифузної ендокринної системи – так звані *аудоцити*. Останні, у свою чергу, поділяються на *залози відкритого типу*, апікальна поверхня яких контактує з просвітом трубчастих органів (кишки, повітряносних та сечостатевих шляхів), та *залози закритого типу*, які такого контакту не мають.

Екзоепітеліальні залози в організмі людини багатоклітинні. Їх секреторні відділи розташовані у сполучній тканині за межами епітеліального пласта; з поверхнею епітелію їх зв'язує вивідна протока. **Багатоклітинні екзокринні** залози поділяють на **прості**, що мають одну

нерозгалужену вивідну протоку, і **складні**, у яких вивідна протока розгалужується (рис. 6.15). Якщо у вивідну протоку відкривається один секреторний відділ, така залоза класифікується як **нерозгалужена**; якщо ж вивідна протока збирає секрет з двох або більшого числа секреторних відділів, залоза вважається **розгалуженою**. Складні залози завжди розгалужені, тому що у кожен з їх численних вивідних проток відкривається кілька секреторних відділів. За формою секреторних відділів залози поділяють на трубчасті (кінцевий відділ має форму трубочки), ацинозні (кінцевий відділ має форму мішечка – ацинуса) та трубчасто-ацинозні.

За способом виділення секрету розрізняють наступні різновиди залоз (рис. 6.16): (1) **мерокринні** – виділення секрету здійснюється клітиною без порушення її цілості (шляхом екзоцитозу); більшість залоз в організмі людини виводить секрет за мерокринним типом; (2) **апокринні** – секреція здійснюється з відривом апікальної частини клітини; у людини апокринний тип секреції притаманний грудним та апокринним потовим залозам; (3) **голокринні** – після накопичення секрету клітина цілковито руйнується і її залишки включаються до складу секрету; у людини голокринними є сальні залози шкіри.

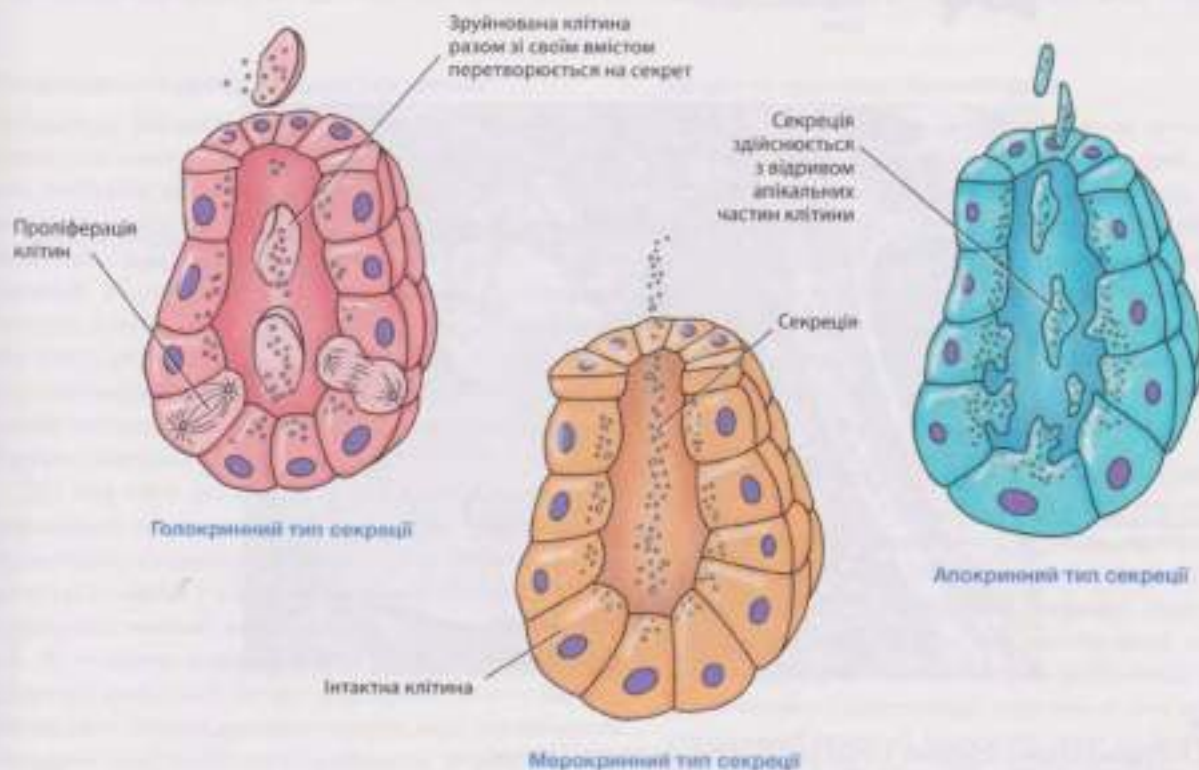


Рис. 6.16. Схематичне відтворення різних способів секреції: голокринного, мерокринного та апокринного

За хімічним складом секрету залози поділяють на слизові, білкові, білково-слизові, стероїдпродукую-

чі, сальні та потові. Мікроскопічну будову деяких типів залоз ілюструють рис. 6.12, 6.17, 6.18.

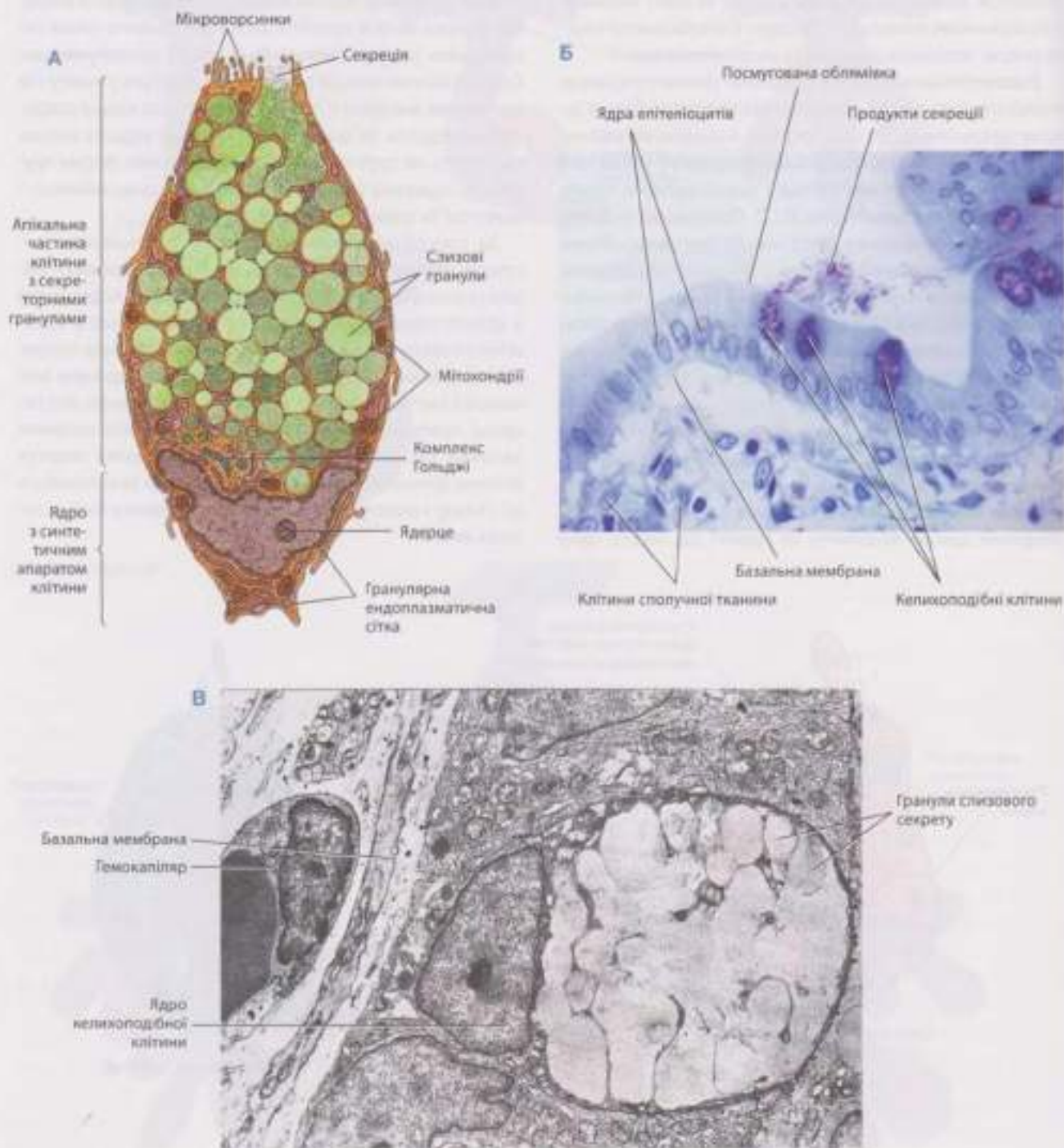


Рис. 6.17. Будова келихоподібних клітин (одноклітинні слизові залози):

А – схема ультраструктурної організації келихоподібної клітини; Б – світлова мікрофотографія келихоподібних клітин тонкої кишки, одна з яких зафіксована у момент виділення секрету; пізонткий зріз, забарвлення толуїдиновим синім, $\times 500$; В – електронна мікрофотографія келихоподібної клітини, $\times 7000$

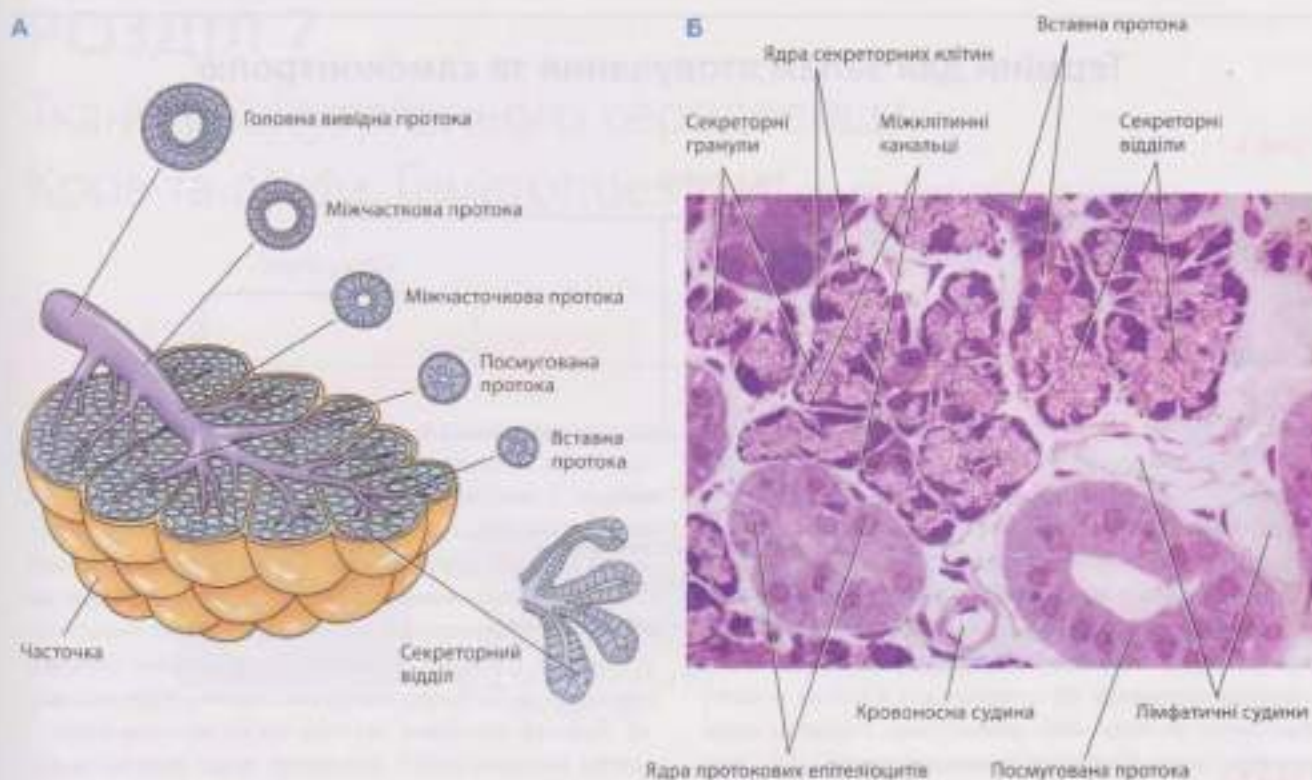


Рис. 6.18. Будова привушної слинної залози (складна альвеолярно-трубчаста залоза): А – схематичне відтворення структурної організації; Б – світлова мікрофотографія; півтонкий зріз, забарвлення толудиним синім, $\times 1250$

Особливості будови залозистих клітин

Переважає більшість залозистих клітин вирізняється наявністю секреторних гранул у цитоплазмі. Слід, однак, пам'ятати, що можлива ситуація, коли на час взяття матеріалу для дослідження залозиста клітина або виділила свій секрет, або ще не почала його синтез і накопичення. У цих випадках цитоплазматичні секреторні гранули будуть відсутні. У цитоплазмі залозистих клітин, які продукують білковий секрет, переважає гранулярна ендоплазматична сітка. У клітинах, що синтезують небілковий секрет (ліпіди, стероїди), краще розвинена гладка ендоплазматична сітка.

Для всіх типів залозистих клітин характерний добре виражений комплекс Гольджі, у якому здійснюється формування секреторних гранул, присутня значна кількість мітохондрій. У цих клітинах помітна полярність, яка зумовлена певною спрямованістю секреторних процесів. Як правило, екзокриноцити накопичують гранули секрету в апікальній частині, ендокриноцити – у базальній частині, ближче до гемокапілярів, куди спрямовують продукти своєї синтетичної діяльності. Форма залозистих клітин різноманітна і змінюється залежно від фази секреторного циклу. Ядра здебільшого великі, поверхня їх нерівна, покривна.

Поняття про секреторний цикл

Секреція – складний процес, який включає чотири фази: (1) поглинання залозистими клітинами через базальну поверхню з крові та лімфи хімічних речовин, необхідних для наступного синтезу секрету; (2) синтез і нагромадження секрету, що здійснюється у гранулярній або гладкій ендоплазматичній сітці; пакування секреторних продуктів у комплексі Гольджі; (3) виділення секрету, що здійснюється різними шляхами залежно від типу секретії – мерокринної, апокринної, голокринної; (4) відновлення вихідного стану залозистої клітини.

Якщо вищезначені фази повторюються у залозистих клітинах у певній послідовності, це дає підстави говорити про **секреторний цикл**. В інших випадках, якщо ці процеси здійснюються одночасно, має місце так звана постійна або ж **спонтанна секреція**. Якщо клітина виділяє секрет постійно, без накопичення секреторних продуктів та отримання нею додаткових сигналів із зовнішнього середовища, таке явище має назву **конститутивної секретії**. Екзоцитоз, який ініціюється дією електричного або хімічного сигналу, отримав назву **регульованої секретії**.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 6.1



Граф 6.2



РОЗДІЛ 7 Тканини та органи

Тканини внутрішнього середовища. Кров та лімфа. Гематопоез

Кров (лат. – *sanguis*, грец. – *гема*) – це рідка тканина організму, що циркулює у вигляді впорядкованого односпрямованого потоку у серцево-судинній системі. У людини кров становить 5–9 % маси тіла, тобто особа масою 70 кг має об'єм крові близько 5–5,5 л. Як і будь-яка інша тканина, кров є системою, в якій усі елементи пов'язані гістогенетично та функціонально і підкоряються загальним законам нейрорегуляції. Разом із лімфою і тканинною рідиною кров утворює внутрішнє середовище організму.

Кров виконує низку життєво важливих функцій. Завдяки функції крові зумовлена забезпеченням клітинного та гуморального імунітету на тканинному рівні. Дихальна функція полягає у забезпеченні тканин киснем і звільненні від вуглекислого газу як кінцевого продукту метаболізму. Завдяки трофічній і видільній функціям крові транспортуються як поживні речовини, так і продукти метаболізму. Разом із нервовою та ендокринною системами кров підтримує сталість внутрішнього

середовища організму, у тому числі – імунного гомеостазу, виконуючи гомеостатичну функцію.

Кров складається з рідкої частини – **плазми** (грец. *плазма* – утвір), яка становить 55–60 % об'єму крові, і **формених елементів**, загальний об'єм яких – 40–45 %. Співвідношення формених елементів крові до плазми має назву **показника гематокриту**. Він визначається шляхом центрифугування зразка гепаринізованої крові у капілярі гематокриту. До формених елементів крові належать еритроцити, лейкоцити та тромбоцити (рис. 7.1). Назву формених елементів вони отримали у зв'язку з тим, що повновартісними клітинами серед них є лише лейкоцити, тоді як еритроцити – без'ядерні постклітинні структури, а тромбоцити – фрагменти цитоплазми клітин червоного кісткового мозку мегакаріоцитів. Кров – рідка тканина організму, тому для її дослідження використовуються мазки, зафарбовані за методом Романовського або Райта.

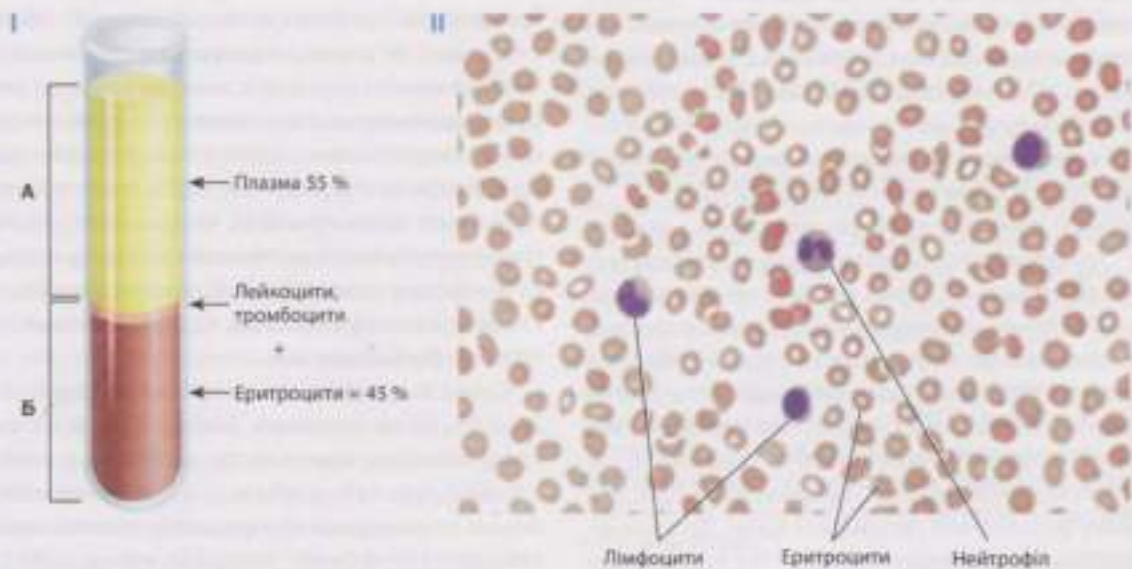


Рис. 7.1. Загальний план будови крові. I – пробірка з гепаринізованою кров'ю після центрифугування; співвідношення Б/А складає показник гематокриту; II – мазок крові, забарвлення за Романовським, $\times 400$



Дмитрій Романовскій

(Романовский Д. Л., 1861–1921) – російський лікар, у 1901 р. запропонував удосконалену методику шкарбування сьстєльовних проєкцій шкуренином, яка дотепер знаходиться широке використання для дослідження складу крові та бітєльового вонку (метод Романовського)

Розвиток

Розвиток крові як тканини починається у кінці другого – на початку третього тижня ембріогенезу з утворення у мезенхімі стінки жовткового мішка так званих **кровоїних острівців**. Поступово мезенхімні клітини на периферії кровоїного острівця втрачають зв'язок із центральними клітинами і перетворюються на **ангіобласти** – ендотеліальні клітини первинної кровоносної судини, а центральні клітини округляються і трансформуються у **гемоцитобласти** – поліпотентні (стовбурові) кровотворні клітини. На п'ятому тижні ембріогенезу стовбурові кровотворні клітини, які виселилися з жовткового мішка, формують центри кровотворення у печінці. Протягом четвертого – шостого місяців пренатального онтогенезу печінка є основним кровотворним органом плода; у цей же час кровотворення відбувається також у селезінці й тимусі. З четвертого місяця внутрішньоутробного розвитку кровотворення починається в червоному кістковому мозку; після сьомого місяця він стає основним органом кровотворення.

Усі форми елементи крові розвиваються з поліпотентних стовбурових кровотворних клітин, диференціація яких визначається двома основними чинниками: (1) мікрооточенням (ретиккулярною тканиною кровотворних органів); (2) гемопоетинами (стимуляторами гематопоезу). Утворення нових клітин крові та руйнування старих у фізіологічних умовах збалансоване, чим забезпечується підтримання сталості як кількісного, так і якісного складу клітин крові. Вищезначені процеси мають назву фізіологічної регенерації крові. Детальніше характеристика кровотворення у пре- і постнатальному періодах онтогенезу розглянута у другій частині цього розділу, а також у розділі 13 "Система органів кровотворення та імунного захисту".

Плазма крові

Плазма крові є водним розчином, що містить речовини з низькою та високою молекулярною масою, а саме: 90–93% води, 7–10% сухого залишку, який складається з органічних і неорганічних речовин. Органічні речовини представлені головними білками плазми. Вони включають: (1) альбуміни (4%) – зв'язують і переносять з кров'ю низку речовин, відіграють основну роль у підтримці осмотичного тиску крові; (2) глобуліни (1,1–3,1%) – поділяються на альфа-, бета- і гамма-глобуліни, в останній фракції містяться антитіла; (3) фібриноген (0,2–0,4%) – водорозчинний білок, який за певних умов трансформується у нерозчинну форму (фібрин); завдяки цій властивості реалізується процес згортання крові. Плазма, з якої виділений фібриноген, називається сироваткою крові.

Плазма крові транспортує поживні речовини, переносить їх із тих місць, де вони всмоктуються або синтезуються, і розподіляє їх між різними ділянками організму. Також вона переносить залишкові продукти метаболізму, які видаляються з крові органами видільної системи. Як розподільник і переносник гормонів забезпечує обмін хімічними сигналами між органами, розташованими далеко один від одного, що сприяє нормальній їх функції. Крім цього, бере участь у регуляції температури тіла, а також кислотно-лужної та осмотичної рівноваги.

Еритроцити (червонокривці)

Еритроцити – високодиференційовані постклітинні структури, які у процесі розвитку втрачають ядро й усі цитоплазматичні органели; вони не здатні до активного руху і переміщуються у судинному руслі завдяки серцевим скороченням. Основна їхня функція – дихальна. Ця функція реалізується за участі гемоглобіну (складного білка, хромопротеїну), який містить залізо. Крім транспорту кисню і вуглекислого газу, еритроцити беруть участь у транспорті амінокислот, антитіл, токсинів і низки лікарських речовин, адсорбуючи їх на поверхні плазматичної мембрани.

Кількість еритроцитів в організмі дорослого сягає 25×10^{12} , об'єм становить близько 2 л. В одному літрі крові кількість еритроцитів наступна: у чоловіків – $3,9 \times 10^{12}$ – $5,5 \times 10^{12}$; у жінок – $3,7 \times 10^{12}$ – $4,9 \times 10^{12}$. Дещо більша концентрація еритроцитів у новонароджених дітей – $6,0 \times 10^{12}$ – $9,0 \times 10^{12}$, і літніх людей – до $6,0 \times 10^{12}$. Слід пам'ятати, що кількість еритроцитів у практично здорових людей може коливатися залежно від емоційного та фізичного навантаження, перебування у високогірних



Рис. 7.2. Еритроцити. А – скануюча електронна мікроскопія; Б – світлова мікроскопія еритроцитів мазка крові людини, $\times 1000$

умовах, при дії деяких гормонів та інших чинників. Підвищення кількості еритроцитів у одиниці об'єму крові позначається терміном **еритроцитоз**, або **поліцитемія**, а зниження – **еритроцитопенія**.

Більшість еритроцитів має форму двоувігнутих дисків; такі еритроцити отримали назву **дискоцитів** (рис. 7.2). Дискоцити в нормі становлять біля 80 % від загальної кількості еритроцитів. Дослідження під скануючим електронним мікроскопом виявили також існування низки інших форм еритроцитів: (1) **платоцити** – з плоскою поверхнею; (2) **стоматоцити** – куполоподібні; (3) **сідлоподібні** – двоямкові; (4) **сфероцити** – кулясті; (5) **ехіноцити** – з остистими відростками. Сфероцити й ехіноцити належать до старіючих еритроцитів. Таке різноманіття форм еритроцитів у фізіологічних умовах (коли їхня кількість не перевищує 20 %) має назву **фізіологічного пойкилоцитозу**. Перевищення 20 % межі вважається патологією і визначається як **патологічний пойкилоцитоз**.

Діаметр еритроцитів людини 7,1–7,9 мкм, товщина по краю 2,0–2,5 мкм, у центрі – 1 мкм. Заглибина в центрі еритроцита має назву **фізіологічної екскавації**; вона дозволяє збільшити площу поверхні еритроцита і прискорити його насичення киснем. У фізіологічних умовах вказані розміри мають близько 75 % еритроцитів – це так звані **нормоцити**. Окрім цього, трапляються ще **макроцити**, діаметр яких перевищує 8,0 мкм (хоча кількість у нормі 12,5 %), а також **мікроцити**, діаметром 6,0 мкм і менше (налічується 10,5 %). Якщо загальна кількість мікро- і макроцитів не перевищує 25 %, це явище має назву **фізіологічного анізоцитозу**; перевищення вмісту

називається **патологічним анізоцитозом**. Загальна площа поверхні одного еритроцита становить 125 мкм².

Плазматична мембрана еритроцита має товщину близько 20 нм. На її зовнішній поверхні локалізуються сіалові кислоти, антигенні детермінанти, адсорбовані білки. Сіалові кислоти надають поверхні еритроцитів від'ємний заряд; однойменно заряджені червонокривці взаємно відштовхуються у кровоплинні, що забезпечує їх від спонтанної аглютинації (склеювання). Олігосахаридні ланцюги поверхні еритроцитів відіграють роль антигенних детермінант. Найважливішими з них є антигени А і В, присутність і комбінація яких детермінує одну з чотирьох груп крові – А, В, АВ і 0 (див. рис. 2.7).

Кров осіб, у якій відсутні антигени А чи В, містить антитіла проти відсутніх антигенів (аглютиногени А і В відповідно); при переливанні таким особам несумісної крові (у якій присутні антигени), антитіла сироватки реципієнта викликають лізис (гемоліз) донорських еритроцитів. Окрім антигенів А і В, еритроцити понад 80 % людей експонують на своїй поверхні також антигенні детермінанти, які отримали назву **резус(Rh)-фактора**; такі особи вважаються **резус-позитивними (Rh⁺)**. У випадку народження **резус-негативною (Rh⁻)** жінкою **резус-позитивною (Rh⁺)** дитини можуть створюватися передумови для виникнення так званого **резус-конфлікту** при виношуванні наступних плодів.

На внутрішній поверхні плазматичної мембрани еритроцита містяться гліколітичні ферменти, Na⁺-K⁺-АТФ-ази. Будучи напівпроникною, оболонка еритроцита забезпечує активне перенесення через мембрану іонів

Na⁺, K⁺, молекул O₂ і CO₂, інших речовин. Форма двоувігнутаго диска підтримується завдяки наявності специфічного цитоскелета еритроцитів: інтегральних білків плазматичної мембрани глікофоринів, які за посередництва білка анкерину зв'язані з підмембранною гексагональною сіткою, утвореною цитоплазматичними білками спектрином, тропоміозином, актином та аддуцином.

Голоплазма еритроцита містить численні гранули гемоглобіну розміром 4–5 нм і складається на 60 % з води і на 40 % – із сухого залишку; 95 % сухого залишку становить гемоглобін і лише 5 % – інші сполуки. Гемоглобін (Hb) є складним білком, що побудований з чотирьох поліпептидних ланцюгів глобіну і залізовмісної групи – гема. Він утворює нестійкі сполуки з киснем – **оксигемоглобін**, і з вуглекислим газом – **карбгемоглобін**, забезпечуючи дихальну функцію. Сполука гемоглобіну з чадним газом (CO) – **карбоксигемоглобін** – стійка, а спорідненість гемоглобіну до чадного газу в 300 разів вища, ніж до O₂, що створює небезпеку ядухи в атмосфері з підвищеною концентрацією CO. Людина має два типи гемоглобіну: (1) HbA – характерний для дорослого; (2) HbF – переважає у крові плода. Спорідненість до кисню HbF значно вища, ніж HbA, що дозволяє забезпечити тканини плода киснем в умовах живлення змішаною кров'ю. В нормі у дорослих вміст HbA сягає 98 %, HbF – 2 %; на момент народження співвідношення протилежне: вміст HbF становить 80 %, а HbA – 20 %.

Тривалість життя еритроцита складає 120 днів: в організмі людини щодня руйнується близько 200 мільярдів еритроцитів. Руйнування супроводжується розщепленням Hb на білок глобін і залізовмісну гемінову групу. Залізо, що вивільнилося, використовується для синтезу гемоглобіну в нових еритроцитах. Глобін використовується печінкою для утворення жовчних кислот. У фізіологічних умовах поряд із зрілими еритроцитами у крові міститься 1–2 % молодих незрілих форм еритроцитів –

ретикулоцитів. Вони забарвлюються і кислими, і основними барвниками, тобто є поліхроматофільними; у цитоплазмі ретикулоцитів при спеціальному забарвленні виявляються зернисто-сітчасті структури (це залишки ендоплазматичної сітки, рибосом, а також мітохондрій). У ретикулоцитах у незначному обсязі відбувається синтез білка (глобіну), гема, фосфатидів і ліпідів.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Переливання крові. Хоча перші спроби врятувати життя шляхом переливання донорської крові були задокументовані ще у XVII столітті, однак аж до відкриття у 1901 р. Карлом Ландштейнером груп крові вони, як правило, здійснювались летально. Це було пов'язано з явищем гемолітичної аглютинації – оклеювання еритроцитів внаслідок взаємодії антигенних детермінант їхньої поверхні з аглютиногенами – антитілами, що присутні у крові антигеннесумісного реципієнта.

Анемія – зменшення числа еритроцитів, кількості гемоглобіну або об'єму еритроцитарної маси, яке розвивається при порушенні балансу між втратою (внаслідок кровотечі, прискореного руйнування) і утворенням червонокровців (дефіцит у раціоні заліза, вітаміну B₁₂, тощо).

Еритробластоз плода. При виношуванні і народженні резус-негативною матір'ю резус-позитивного плода відбувається її імунізація (вироблення антитіл) проти Rh-антигену крові плода. Упродовж наступної вагітності такі антитіла руйнують еритроцити плода – виникає резус-конфлікт, наслідком якого є гемолітична анемія (або еритробластоз плода), що супроводжується жовтяницею і пошкодженням нервової тканини новонародженого.

Порушення елементів цитоскелета еритроцитів призводить до зміни їхньої форми. Прикладами можуть служити **еліптоцитоз** (обумовлений дефектами синтезу спектрину та глікофорину), а також **сфероцитоз** (викликаний дефіцитом спектрину). Клінічними проявами обох патологічних станів є анемія, жовтяниця, спленомегалія (збільшення селезінки). Ці ознаки обумовлені підвищеним руйнуванням (гемолізом) еритроцитів.

Низка спадкових захворювань обумовлена дефектом генів, що кодують синтез поліпептидних ланцюгів гемоглобіну. Нині виявлено вже понад 150 видів аномальних гемоглобінів. **Таласемія** – група спадкових гемолітичних анемій, спільною ознакою яких є зниження швидкості синтезу одного або кількох ланцюгів гемоглобіну. Зокрема, при бета-таласемії порушується синтез його бета-ланцюгів. При гомозиготній формі таласемії у дорослого зберігається високий вміст HbF, а HbA відсутній.

Серпоподібноклітинна анемія – результат точкової мутації, внаслідок якої порушується синтез бета-ланцюга гемоглобіну, що призводить до утворення дефектного HbS. На тлі зниженого насичення киснем (наприклад, при підвищеному фізичному навантаженні) молекули HbS зазнають конформаційних змін, а еритроцити, відповідно, набувають форми серпа. Такі еритроцити легше піддаються гемолізу, що супроводжується підвищенням в'язкості крові та оклюзією судин.



Карл Ландштейнер

(Landsteiner K., 1868–1943) – австрійський патолог та імунолог; за відкриття у 1901 р. груп крові отримав АНВ відзначеної Нобелівською премією (1930)

Тромбоцити

Тромбоцити (рис. 7.3) – без'ядерні фрагменти цитоплазми, які відокремилися від гігантських поліплоїдних клітин кісткового мозку – мегакаріоцитів. Розміри тромбоцитів 2–4 мкм, кількість в 1 л крові – $180 - 320 \times 10^9$, тривалість життя – близько 10 дб. Функція тромбоцитів – участь у згортанні крові: при взаємодії з пошкодженим ендотелієм вони активуються і виділяють фермент тромбoplastин, який сприяє перетворенню розчинного фібриногену в нерозчинний фібрин. Активація тромбоцитів також супроводжується зміною їх форми, утворенням відростків; агреговані тромбоцити формують каркас тромбу, на якому осідають нитки фібрину (рис. 7.4). Продукований тромбоцитами фактор росту зумовлює проліферацію ендотеліальних клітин, гладких міоцитів, фібробластів та гліоцитів, що спрямовано на відновлення пошкодженої судинної стінки.

У складі тромбоцита розрізняють дві зони: периферичну – галомер та центральну – грануломер. Грануломер включає три види гранул: (1) альфа-гранули (містять фібриноген, тромбостарний фактор росту, тромбoplastин, фактори згортання крові); (2) дельта-гранули (містять електронно-щільну серцевину, накопичують серотонін, гістамін, Ca); (3) лямбда-гранули (лізосоми, містять гідролітичні ферменти). Окрім того, у грануломері присутні зерна глікогену, мітохондрії і пероксисоми. Галомер містить циркулярно орієнтовані пучки, що складаються з 10–15 мікротрубочок, а також актинові та

міозинові мікрофіламенти, які допомагають підтримувати форму тромбоцита. Оболонка тромбоцита формує відкриту систему каналців, на ній експоновані VIII та IX фактори згортання крові.

При забарвленні за методом Романовського виявляється п'ять різновидів тромбоцитів: (1) юні – з базофільним галомером і поодинокими азурофільними гранулами; (2) зрілі – зі слабоокисфільним галомером і вираженою азурофільною зернистістю; (3) старі – темні, синьо-фіолетового відтінку з темно-фіолетовою зернистістю; (4) дегенеративні – з сірчато-синюватим галомером і синювато-фіолетовою зернистістю; (5) гігантські форми (форми подразнення, розмір яких у два-три рази перевищує нормальні розміри) – мають рожево-бузковий галомер із фіолетовою зернистістю.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Тромбоцитопенія – патологічне зменшення кількості тромбоцитів, яке набуває загрозливого характеру при показниках менших від 50×10^9 тромбоцитів/л крові. Супроводжується генералізованими крововиливами з дрібних судин, що проявляється шкірними петехіями (плямками). Захворювання часто носить аутоімунний характер – це так звана аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура, при якій активність аутоантитіл спрямована проти тромбоцитів або мегакаріоцитів.

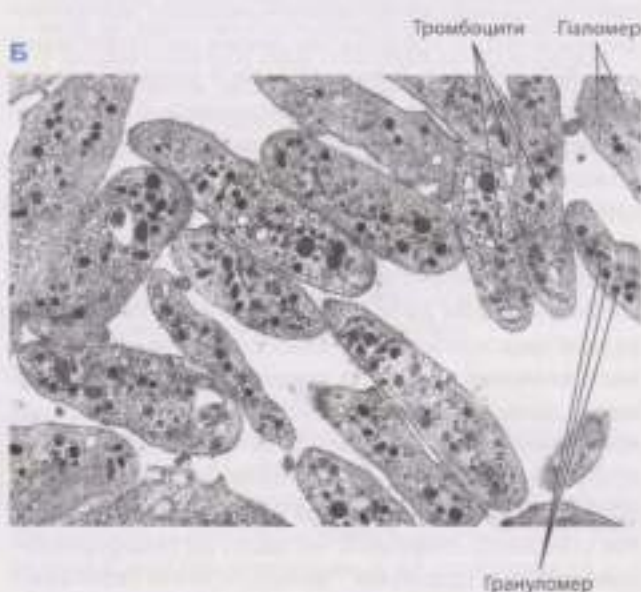
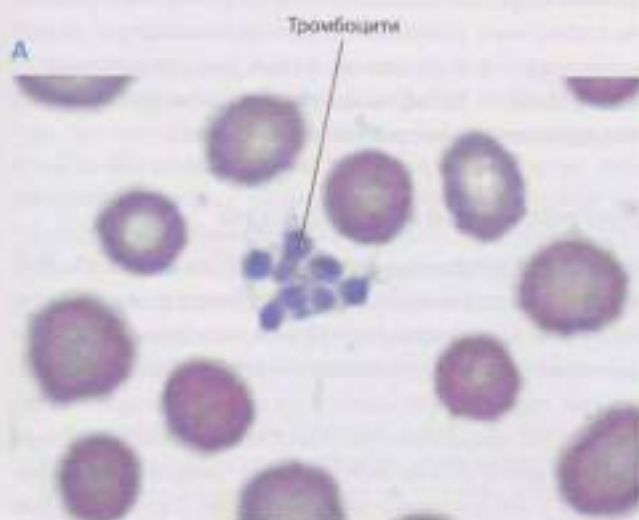


Рис. 7.3. Тромбоцити. А – світлова мікрофотографія тромбоцитів у мазку крові, $\times 1000$; Б – електронна мікрофотографія тромбоцитів, $\times 6000$

А НЕАКТИВОВАНИЙ ТРОМБОЦИТ



Б АКТИВОВАНИЙ ТРОМБОЦИТ



Рис. 7.4. Перебудова тромбоцитів при активації під час згортання крові (схематично). А – тромбоцит до активації; Б – активований тромбоцит

Лейкоцити

Лейкоцити – клітини білої крові; мають кулясту форму, містять ядро і всі цитоплазматичні органели; здатні виходити за межі судин і активно пересуватися шляхом утворення псевдоподій. Свою назву отримали у зв'язку з тим, що у нативному стані скупчення лейкоцитів (наприклад, у складі гнійних виділень, надосаду над еритроцитарною масою при диференційному центрифугуванні зразків крові) мають білуватий колір. У дорослої людини кількість лейкоцитів у 1 л крові становить $4-9 \times 10^9$, однак цей показник підлягає значним коливанням залежно від віку та фізіологічного стану організму. Збільшення кількості лейкоцитів має назву **лейкоцитоз**, зменшення – **лейкопенія**.

Усі види лейкоцитів – термінально диференційовані клітини, не здатні до поділу. Лейкоцити здатні виходити за межі кров'яного русла – через стінку гемокапілярів та посткапілярних венул – за допомогою механізмів, відомих як діapedез: шляхом адгезії до ендотеліальних клітин, проникнення між ними і подальшого просування у сполучну тканину. Цей процес забезпечує односпрямований потік гранулоцитів і моноцитів із крові у тканини. Виняток становлять лімфоцити, які здатні до рециркуляції – повернення у кровоплин. Тривалість життя переважної більшості лейкоцитів (за винятком окремих видів лімфоцитів – клітин пам'яті) становить кілька діб: вони гинуть у сполучній тканині шляхом апоптозу.

Класифікація лейкоцитів

Усі лейкоцити, залежно від наявності або відсутності цитоплазматичної зернистості, поділяються на **гранулоцити** (які містять специфічну зернистість) та **агранулоцити** (які такої зернистості не містять). З урахуванням тинкторіальних властивостей (кольору зернистості) та форми ядер гранулоцити поділяються на: **нейтрофільні**, серед яких розрізняють юні, паличкоядерні та сегментоядерні форми; **еозинофільні** (або **ацидофільні** чи **оксифільні**) та **базофільні**. Агранулоцити, у свою чергу, поділяються на **лімфоцити** та **моноцити**.

Нейтрофільні гранулоцити

Нейтрофільні гранулоцити (рис. 7.5) складають 65–70 % від загального вмісту лейкоцитів; діаметр у свіжій краплі крові 7–9 мкм, у мазку 10–12 мкм. Ці клітини здатні до активних переміщень; вони можуть мігрувати з кровеносних судин і пересуватися до джерела подразнення, володіють високими фагоцитарними властивостями. І. І. Мечников назвав нейтрофільні гранулоцити мікрофагами – на протилежність моноцитам, які отримали назву макрофагів. Нейтрофіли продукують кейлони – специфічні речовини, що пригнічують синтез ДНК у клітинах гранулоцитарного ряду і цим впливають на процеси проліферації та диференціації лейкоцитів. Тривалість життя нейтрофілів – близько 8 діб; у кров'яному рус-

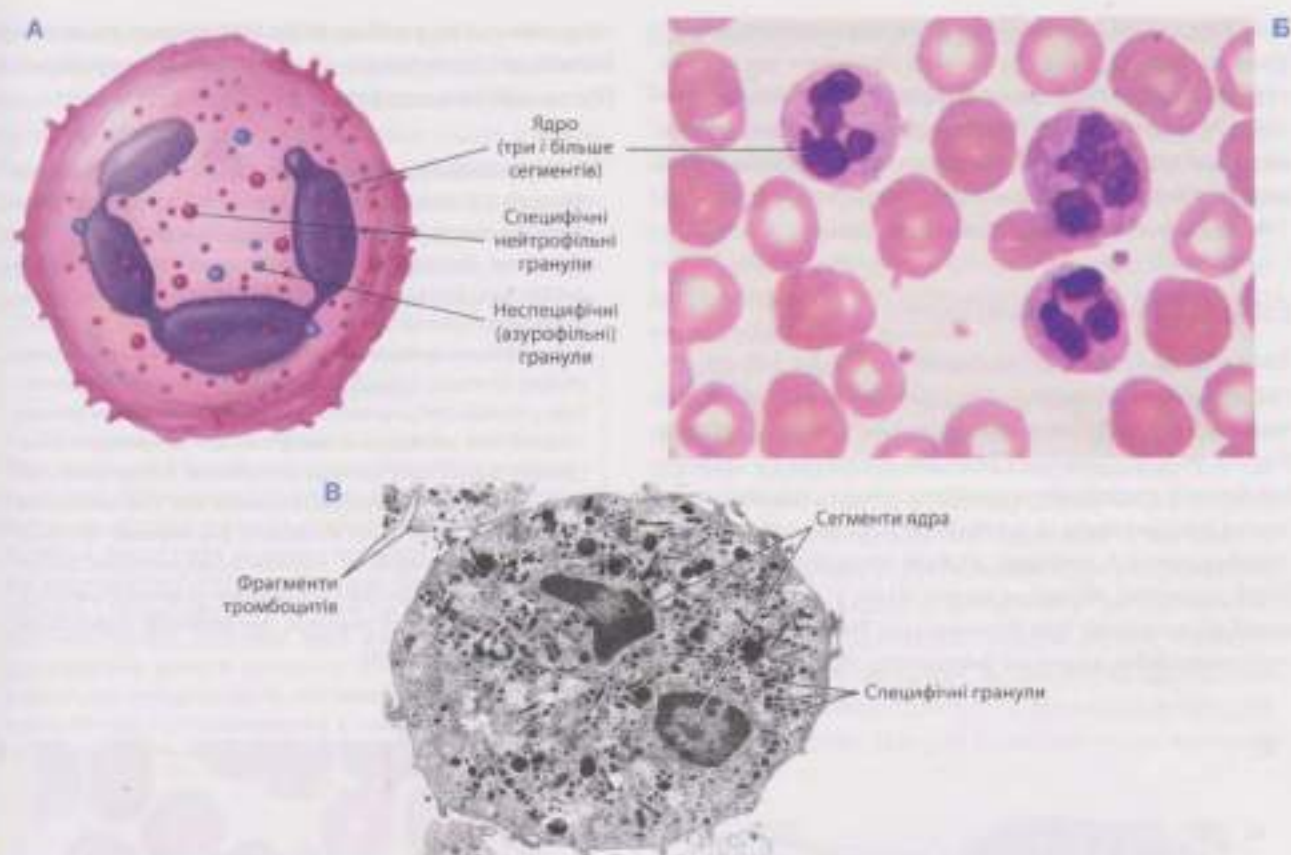


Рис. 7.5. Нейтрофіли. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія нейтрофіла в мазку крові, $\times 1000$; В – електронна мікрофотографія, $\times 6000$

лі вони знаходяться близько 8 годин, відтак виходять у сполучну тканину, де проявляється їхня максимальна функціональна активність.

Цитоплазма нейтрофілів містить дрібну зернистість: у кожній клітині може налічуватись від 50 до 200 гранул. При забарвленні за Романовським зернистість має рожево-фіолетовий колір. Зернистість займає не всю цитоплазму: вузька облямівка поверхневого шару залишається гомогенною і містить тонкі мікрофіламенти. Цей шар бере участь в утворенні псевдоподій, що забезпечують амебодний рух клітин. Залежно від будови та хімічного складу розрізняють два типи гранул: (1) неспецифічні азурофільні та (2) специфічні нейтрофільні.

Азурофільні гранули з'являються у процесі розвитку нейтрофіла раніше і тому отримали назву первинних. Їх більше у низькодиференційованих клітинах; у процесі спеціалізації (диференціації) їхня кількість зменшується і в зрілих клітинах сягає 10–20%. Розміри азурофільних гранул – від 0,4 до 0,8 мкм, вони мають круглу або овальну форму. Ці гранули є різновидом лізосом, про що свідчить наявність у них типових для лізосом гідролітичних ферментів (кисла фосфатаза).

Нейтрофільні гранули з'являються в процесі розвитку нейтрофіла пізніше, тому їх називають вторинними. Кількість цих гранул зростає в процесі спеціалізації клітини; у зрілому нейтрофілі вони становлять 80–90% від усієї кількості гранул. Зрілі нейтрофільні гранули мають діаметр 0,1–0,3 мкм, округлу або овальну, іноді неправильну форму. Вони містять лужну фосфатазу, основні катіонні білки, фагоцитини, лактоферин, лізоцим, амінопептидази. Окрім первинних і вторинних гранул, у цитоплазмі нейтрофільних гранулоцитів міститься незначна кількість мітохондрій, невеликий комплекс Гольджі, іноді трапляються редуковані елементи ендоплазматичної сітки; характерні включення глікогену, ліпідів тощо.

Ядра нейтрофільних лейкоцитів містять щільний хроматин, особливо на периферії, в якому важко розрізнити ядерця. Форма ядер неоднакова, тому нейтрофільні гранулоцити називають ще **поліморфноядерними**. Зрілі клітини мають сегментовані ядра, що складаються з 2–3 і більше сегментів, зв'язаних дуже тонкими, іноді непомітними, перетяжками. Це **сегментоядерні нейтрофіли**. Їх переважна більшість – 49–72%. У ядрах сегментоядер-

них нейтрофілів осіб жіночої статі можна виявити специфічні вирости у формі барабанної палички – так званий статевий хроматин (тільца Барра). У мазку периферичної крові міститься 1–6 % паличкоядерних нейтрофілів; ядра цих клітин мають вигляд підкови або літери S. Юні нейтрофільні гранулоцити трапляються ще рідше – до 1 %; для них характерні бобоподібні ядра.

Еозинофільні гранулоцити

Еозинофіли (рис. 7.6) складають від 0,5 до 5 % від загальної кількості лейкоцитів; діаметр у краплі свіжої крові – від 9 до 10 мкм, у мазку – 12–14 мкм. Ці клітини беруть участь у захисних реакціях організму на сторонній білок, в алергійних та анафілактичних реакціях; вони здатні фагоцитувати та інактивувати гістамін за допомогою ферменту гістамінази, а також адсорбувати його на своїй поверхні. Кількість еозинофілів у периферичній крові збільшується при гельмінтозах. Вони менш рухомі, ніж нейтрофіли; здатні до фагоцитозу, проте їхня актив-

ність нижча, ніж у нейтрофілів. Цитоплазма еозинофілів містить два типи гранул: (1) неспецифічні азурофільні та (2) специфічні ацидофільні.

Азурофільні гранули мають округлу форму, діаметр близько 0,5 мкм, гомогенну або зернисту ультраструктуру. За своєю природою це лізосоми, що містять гідролітичні ферменти, активність яких спрямована на деградацію паразитичних гельмінтів та гідроліз інтеркалізованих ацидофілами комплексів "антиген – антитіло". Ацидофільні гранули – овальної або еліптичної форми, розмір близько 0,5–1,5 мкм. Під електронним мікроскопом у складі специфічної зернистості ацидофілів деяких тварин, але не людини, виявляються характерні електронно-щільні кристалоїдні включення. Ацидофілія специфічних гранул зумовлена високим вмістом основного та катіонного білків, які володіють вираженою протипаразитарною активністю. Іншими компонентами специфічних гранул еозинофілів є ферменти арилсульфатаза, кисла фосфатаза, гістаміназа, фосфоліпаза, пероксидаза, нейротоксин тощо.

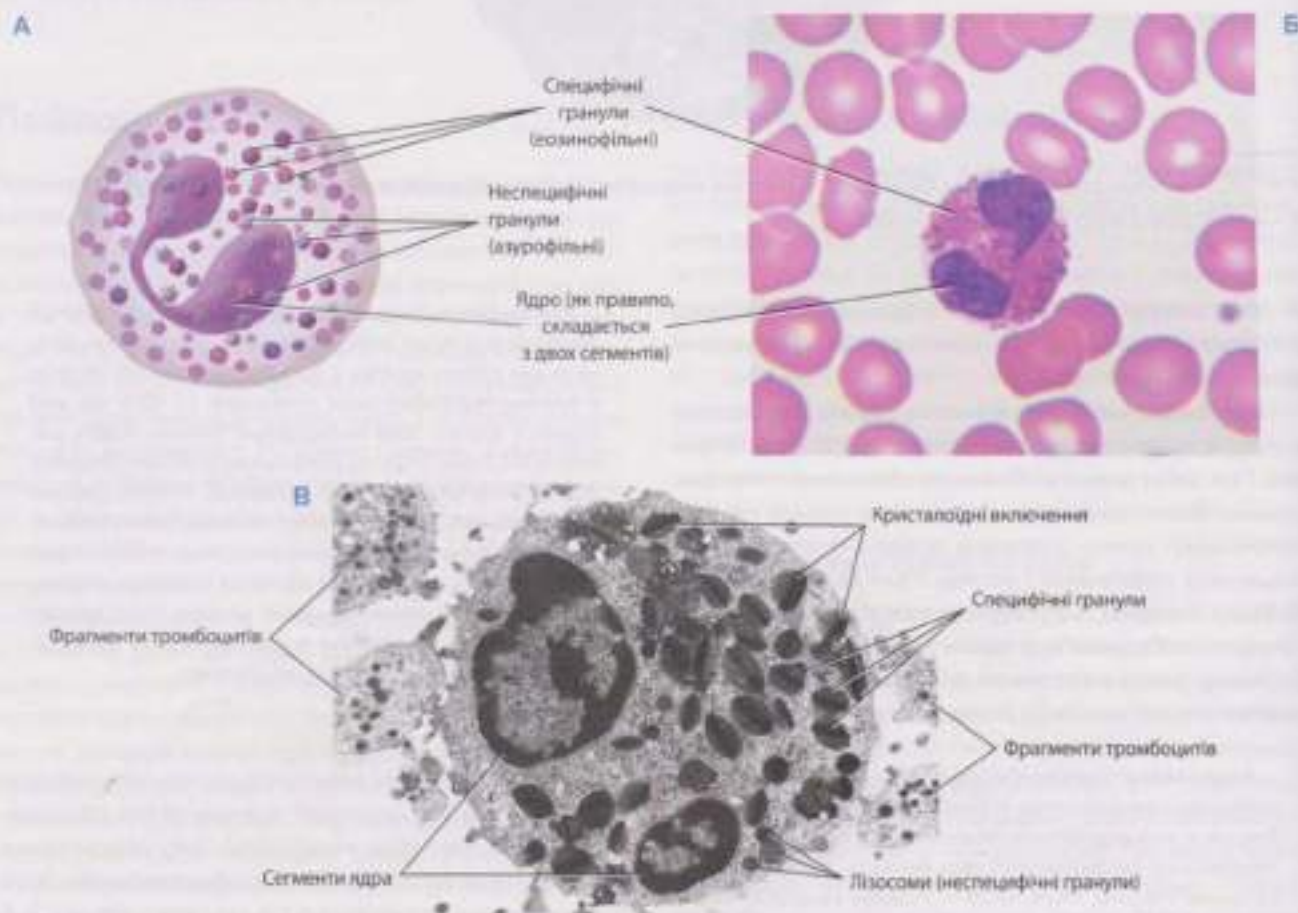


Рис. 7.6. Еозинофільні гранулоцити (ацидофіли). А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія еозинофіла в мазку крові, $\times 1000$; В – електронна мікрофотографія еозинофіла в оточенні тромбоцитів, $\times 6000$

У процесі диференціації клітини змінюється форма ядра, відповідно розрізняють: (1) сегментоядерні; (2) паличкоядерні; (3) юні еозинофіли. Ядро сегментоядерних еозинофілів, як правило, складається з двох (рідше з трьох) сегментів, поєднаних між собою тонкими перетяжками. Рідко в мазку периферичної крові трапляються паличкоядерні та юні форми, ядра яких схожі з ядрами нейтрофілів відповідних стадій. Ядра еозинофілів містять переважно гетерохроматин, ядерець ж у них в мазку не помітні.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Збільшення вмісту еозинофілів у крові – **еозинофілія** – пов'язане з алергічними реакціями або з інвазією гельмінтів. Еозинофіли продукують речовини, які впливають на запальні процеси, оскільки інактивують лейкоцитрици (метаболіти арахідонової кислоти) і гістамін, що виробляються іншими клітинами. Вони також фагоцитують і розщеплюють комплекси "антиген – антигло". Кортикостероїди (гормони кори надниркових залоз) спричинюють швидке зникнення кількості еозинофілів у крові, що, правдоподібно, пов'язано з блокуванням їхнього виходу з кісткового мозку в кровоплин.

Базофільні гранулоцити

Базофільні гранулоцити (рис. 7.7) в крові людини складають 0–1% від загальної кількості лейкоцитів; діаметр близько 9 мкм у краплі свіжої крові та близько 11–12 мкм – у мазку. Функції базофілів визначаються їх здатністю до метаболізму гістаміну та гепарину. Вони беруть участь у регуляції процесів зсідання крові (гепарин – антикоагулянт) і проникності судин (гістамін підвищує проникність останніх).

У цитоплазмі базофілів містяться великі, округлої або полігональної форми, специфічні **базофільні гранули**, діаметр яких коливається від 0,5 до 1,2 мкм. Гранули характеризуються **метахромазією**, яка зумовлена присутністю в їхньому складі кислого глікозаміноглікану гепарину. Метахромазія – це властивість гістологічних структур змінювати власний колір барвника (наприклад, з фіолетового на пурпурний). Окрім гепарину, базофільні гранули містять також гістамін. Гранули неоднорідні за щільністю, що відбиває різний ступінь їхньої зрілості та функціональний стан. Великі специфічні гранули базофілів часто маскують

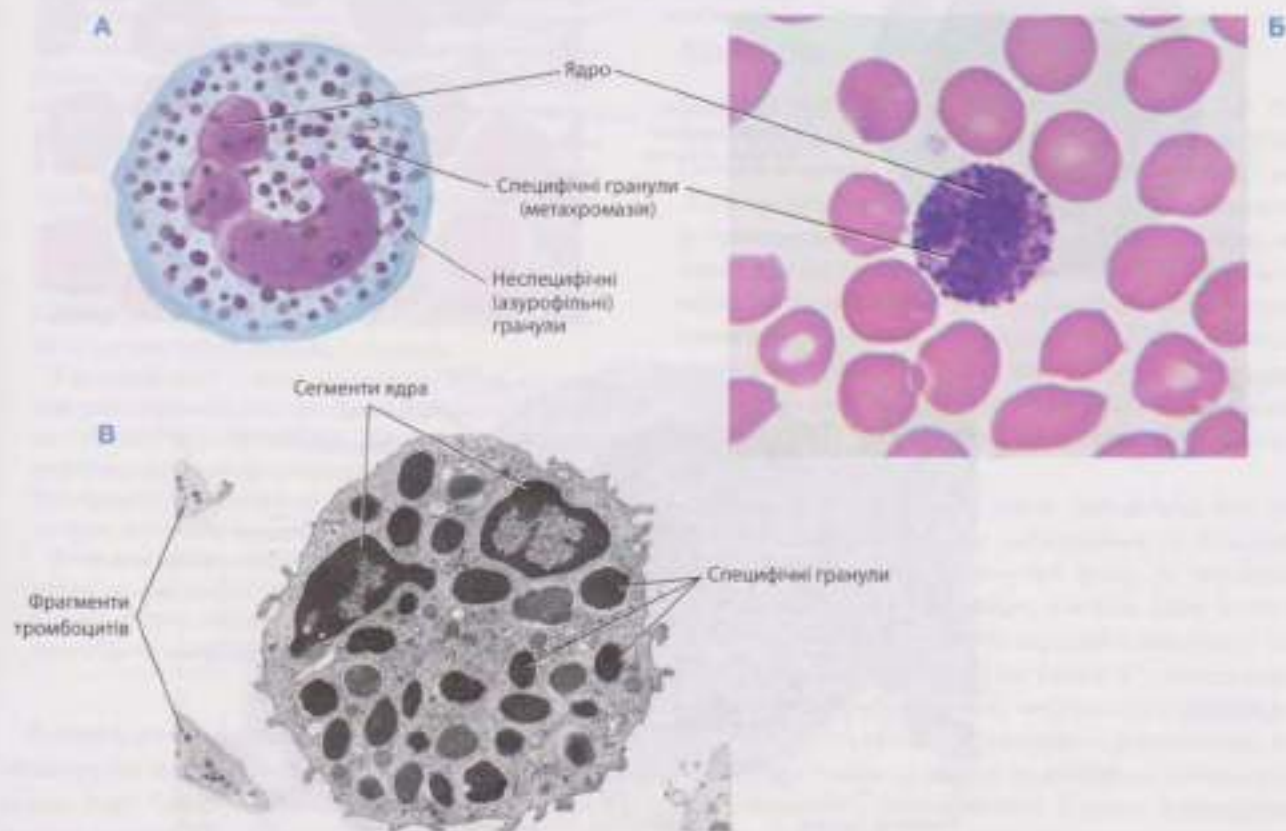


Рис. 7.7. Базофіли. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія базофіла в мазку крові, $\times 1000$; В – електронна мікрофотографія, $\times 6000$

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Алергічні та анафілактичні реакції. Завдяки наявності на поверхні базофільних гранулоцитів рецепторів до антитіл (IgE), вони здатні зв'язувати комплекси "антиген – антитіло". Зв'язування циркулюючих імунних комплексів супроводжується дегрануляцією – викидом у міжклітинний простір специфічних гранул, що містять гепарин та гістамін. Гістамін має властивість розширювати судини, підвищувати проникність судинної стінки та міжклітинної речовини, подразнювати нервові закінчення, чим викликає комплекс симптомів алергічної реакції (гіперемія, набряк, свербіж тощо). Крім того, гістамін обумовлює спазм гладких м'язів бронхів, що відіграє важливу роль у патогенезі бронхіальної астми. Одночасно з гістаміном базофіли виділяють фактор залучення еозинофілів: останні беруть участь в інактивації гістаміну, зменшуючи цим алергічні прояви.

ядро клітини. Подібно до інших гранулоцитів, базофіли містять також неспецифічні **азурофільні** гранули, які є лізосомами. Ядро базофілів найчастіше поділене на часточки, рідше – має сферичну форму; забарлюється менш інтенсивно, ніж ядра нейтрофілів чи еозинофілів.

Лімфоцити

Лімфоцити (рис. 7.8) становлять 19–38 % від загальної кількості лейкоцитів. Розміри цих клітин коливаються у доволі широких межах – від 6 до 12 мкм, у зв'язку із чим розрізняють малі (діаметр 6–8 мкм) та великі (діаметр 9–12 мкм) лімфоцити. Лімфоцити мають інтенсивно забарвлене ядро округлої або бобоподібної форми і відносно невеликий обідок базофільної цитоплазми. У деяких лімфоцитів цитоплазма містить невелику кількість азурофільних гранул – лізосом. Серед лімфоцитів,

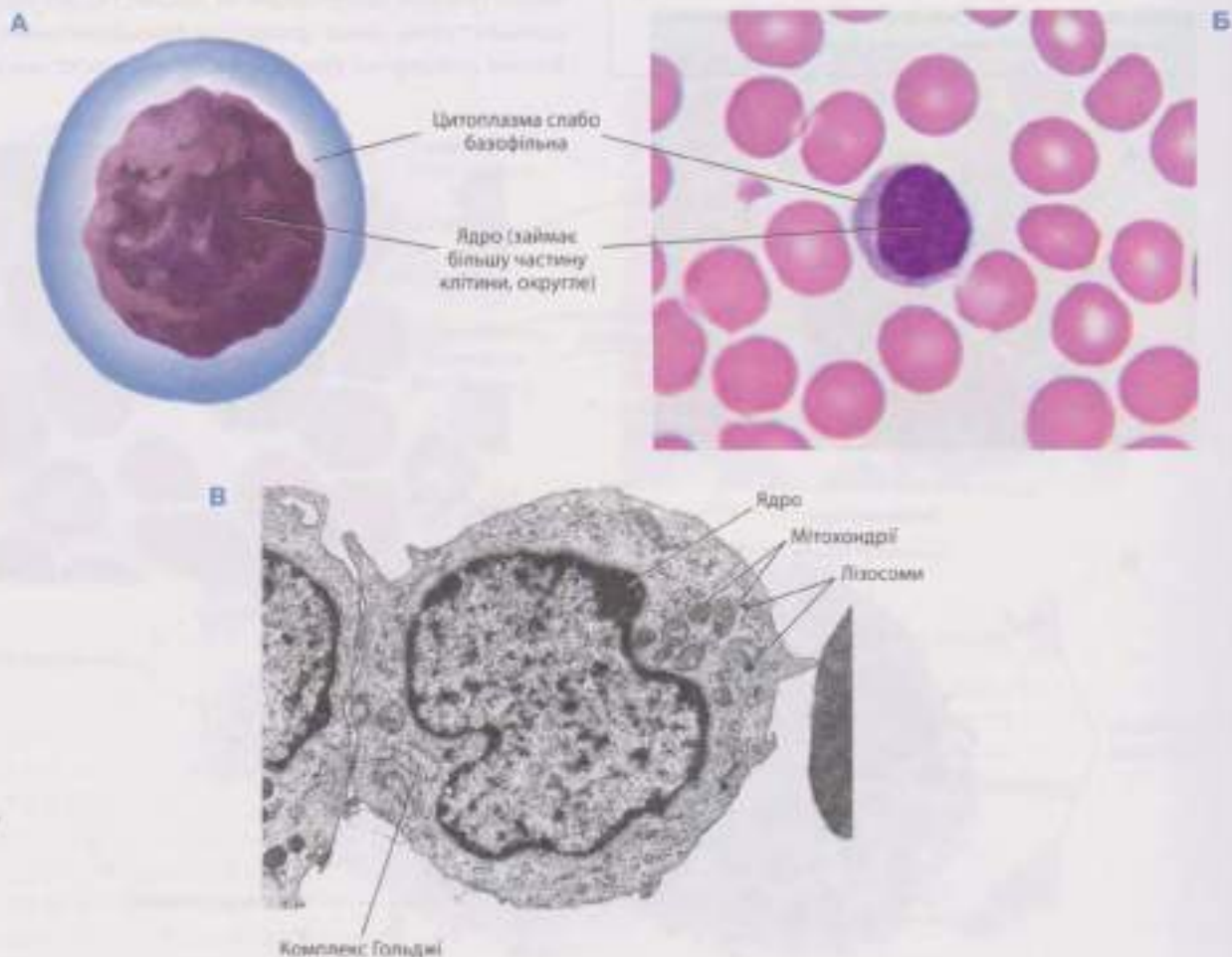


Рис. 7.8. Лімфоцити. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія лімфоцита в мазку крові, $\times 1000$; В – електронна мікрофотографія, $\times 6000$

з урахуванням шляхів їхнього розвитку та диференціації, ролі у захисних реакціях організму, розрізняють три основних типи: (1) Т-лімфоцити, (2) В-лімфоцити, (3) NK-клітини.

Т-лімфоцити (тимусзалежні) утворюються із стовбурових клітин кісткового мозку, дозрівають у тимусі та забезпечують реакції клітинного імунітету й регуляцію гуморального імунітету. Серед них є лімфоцити-довгожителі, які можуть жити кілька (навіть кілька десятків) років. У периферичній крові Т-лімфоцити становлять 70% усіх лімфоцитів. За функціональними ознаками у популяції Т-лімфоцитів розрізняють наступні різновиди клітин: (1) Т-кілери, котрі забезпечують реакції клітинного імунітету; (2) Т-хелпери, що регулюють гуморальний імунітет, діючи на В-лімфоцити; (3) Т-клітини пам'яті.

Т-кілери (або цитотоксичні Т-лімфоцити) є ефекторними клітинами клітинного імунітету, які забезпечують протипухлинний і трансплантаційний імунітет. Мають на своїй поверхні рецептори Т-клітин (скорочено ТСР+); розпізнають антигени, асоційовані з головним комплексом гістосумісності (скорочено МНС-I). Цитотоксична дія Т-кілерів може реалізуватися із залученням двох механізмів. Перший з них полягає у тому, що Т-лімфоцити прикріплюються до "чужих" (інфікованих вірусами або злоякісних) клітин і "вмонтовують" у їхню плазматичну мембрану білки перфорини, що підвищують проникність плазматичних мембран клітин-мішеней і зумовлюють у подальшому їх руйнування. Другий механізм пов'язаний з прикріпленням Т-кілерів до клітини та її знищенням шляхом залучення механізмів, що індуюють апоптоз.

Природні клітини-кілери (або NK-клітини, англ. *Natural Killer Cells*) не мають на своїй поверхні рецепторів Т-клітин (ТСР-); вони знищують інфіковані вірусами і пухлинні клітини без попередньої активації.

Т-хелпери (англ. *to help* – допомагати) відіграють важливу роль в імунних реакціях організму. Мають рецептори Т-клітин (ТСР+); продукують цитокини; забезпечують диференціацію В-лімфоцитів у плазмацити; стимулюють В-лімфоцити до вироблення антитіл; підвищують фагоцитарну активність макрофагів.

Т-клітини пам'яті зберігають інформацію про антиген, з яким раніше контактував організм. Мають рецептори Т-клітин (ТСР+), забезпечують швидшу та інтенсивнішу відповідь на повторну дію того ж антигену.

В-лімфоцити (бурсозалежні) утворюються у птахів зі стовбурових клітин кісткового мозку у фабриціві сумці (лат. *bursa Fabricii*) – звідки й походить їхня назва. За іншими даними – назва походить від лат. *bone marrow* (кістковий мозок).

У людини в ембріональному періоді В-лімфоцити утворюються в печінці, у дорослого – в кістковому мозку.

Функція В-лімфоцитів – забезпечення гуморального імунітету шляхом вироблення антитіл (імунoglobулінів); їхньою ефекторною формою є плазмацит. В-лімфоцити пам'яті забезпечують швидшу та інтенсивнішу відповідь на повторну дію того ж антигену. Мембрани В-лімфоцитів містять різноманітні поверхневі рецептори на антигени, які визначають гетерогенність популяції В-клітин. Кожний лімфоцит вирізняється специфікою і класом свого поверхневого імунoglobуліну. Під впливом специфічних агентів В-лімфоцити активуються, розмножуються мітозом, диференціюються в плазматичні клітини (плазмацити), які починають продукувати імунoglobуліни.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Однією з головних причин розвитку синдрому набутого імунodefіциту є знищення Т-хелперів при зараженні ретровірусом. У результаті цього ушкоджується імунна система пацієнтів, що робить їх сприйнятливими до інфекцій, які зазвичай не викликають захворювання у людей з нормальним імунітетом.

Моноцити

У краплі свіжої крові розмір моноцитів (рис. 7.9) становить 9–12 мкм, у мазку – 18–20 мкм, кількість коливається в межах 3–11%. Моноцити належать до макрофагічної системи організму, клітини якої походять із промоноцитів кісткового мозку і є пулом клітин, які через циркуляторне русло переходять з кісткового мозку до тканини (час перебування моноцитів у крові коливається від 36 до 104 годин). Після міграції через стінку капіляра або посткапілярної венули та переходу в сполучну тканину моноцити диференціюються в **макрофаги**. Їхня фагоцитарна активність визначається здатністю до адгезії.

Цитоплазма моноцитів менш базофільна, ніж цитоплазма лімфоцитів. При забарвленні за Романовським вона має блідо-блакитний колір, по периферії забарвлюється трохи темніше, ніж біля ядра, містить різну кількість дуже дрібних азурофільних гранул (лізосом). Формує пальцеподібні вирости – псевдоподії, містить фагоцитарні вакуолі, численні ліноцитозні везикули, короткі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, а також невеликі за розміром мітохондрії. Ядра моноцитів різноманітної форми: бобоподібні, підковоподібні, рідше – з численними виступами і заглибинами. Хроматин у вигляді дрібних зерен розпоширений по всьому ядру. В останньому помітні одне або кілька ядерців.

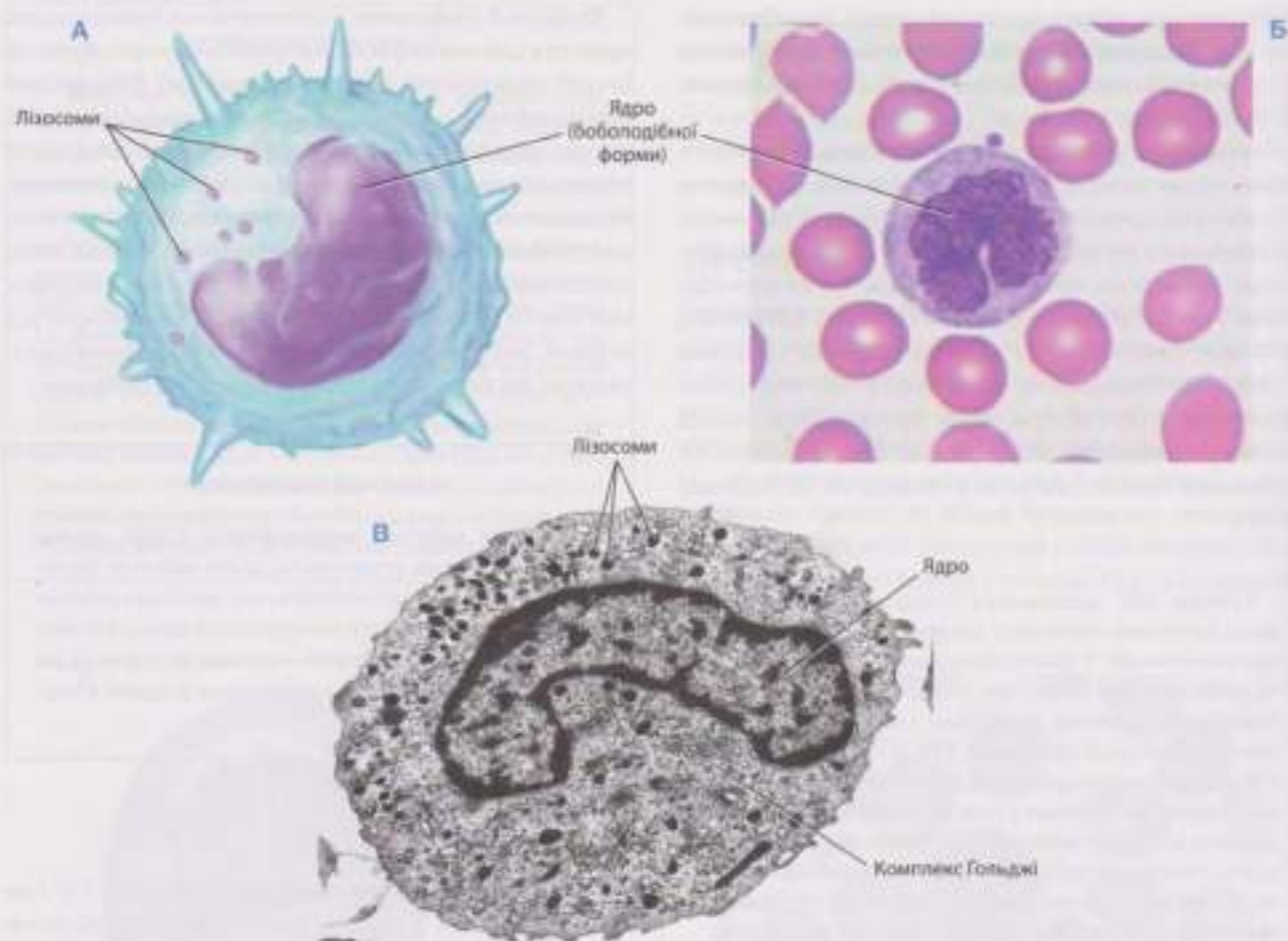


Рис. 7.9. Моноцити. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія моноцита в мазку крові, $\times 1000$; В – електронна мікрофотографія, $\times 6000$

Лейкоцитарна формула

Процентне співвідношення різних видів лейкоцитів у мазку периферичної крові має назву **лейкоцитарної формули**. Показники лейкоцитарної формули здорової людини подані у табл. 7.1.

Лейкоцитарна формула дітей характеризується мінливістю протягом перших 14–15 років. Процентні співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів зрівню-

ються у віці 5 днів та 5 років, що отримало назву **першого та другого фізіологічних перехресть**. Особливості лейкоцитарної формули дітей різного віку подані у табл. 7.2.

Гемограма

Кількісні співвідношення формених елементів крові мають назву **гемограми**. Показники гемограми здорової людини наведені у табл. 7.3.

Таблиця 7.1

		Гранулоцити			Агранулоцити	
Базофіли	Еозинофіли	Нейтрофіли			Лімфоцити	Моноцити
		юн	паличковдерні	сегментодерні		
0–1 %	0,5–5 %	0–1 %	1–6 %	47–72 %	19–37 %	3–11 %

Таблиця 7.2

Вид лейкоцитів	Вік дитини				
	1 день	8 днів	1 рік	5 років	14 років
Нейтрофільні гранулоцити	64 %	45 %	25 %	45 %	60 %
Лімфоцити	24 %	45 %	65 %	45 %	28 %

Таблиця 7.3

Показник	Кількість
Гематокрит (співвідношення "формені елементи/плазма")	45/55 – 40/60 %
Кількість еритроцитів	чоловіки – $3,9-5,5 \times 10^{12}/л$, жінки – $3,6-5,2 \times 10^{12}/л$
Кількість ретикулоцитів	до 20 на 1 тис. еритроцитів
Кількість лейкоцитів	$4-9 \times 10^9/л$
Кількість тромбоцитів	$150-400 \times 10^9/л$
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)	6–12 мм/год
Гемоглобін	чоловіки – 130–160 г/л, жінки – 120–150 г/л

Лімфа

Лімфа (лат. *lympha* – вода) – прозора жовтувата рідина з білковим вмістом, яка циркулює по лімфатичних судинах. Складається з лімфоплазми і формених елементів. Лімфа утворюється в лімфатичних капілярах тканин і органів, куди під впливом різних чинників, зокрема, осмотичного й гідростатичного тиску, з тканин постійно надходять різні компоненти лімфоплазми. Розрізняють: (1) периферичну лімфу – від тканин до лімфатичних вузлів; (2) проміжну – після проходження лімфатичних вузлів; (3) центральну – лімфа грудної і правої лімфатичної протоки.

Лімфоплазма за своїм складом близька до плазми крові, але містить менше білка. Білкові компоненти включають ферменти діастазу, ліпазу та ферменти гліколізу. Лімфоплазма містить також нейтральні жири, прості цукри, $NaCl$, Na_2CO_3 , а також сполуки, до складу яких входять кальцій, магній, залізо.

Формені елементи лімфи – це головним чином лімфоцити (до 98 %), а також моноцити.

Механізми реалізації захисних функцій крові

Кров є найважливішою захисною системою організму. Розрізняють специфічні та неспецифічні фактори захисту. До неспецифічних захисних механізмів крові належать неспецифічний клітинний і гуморальний імунітет. Неспецифічний клітинний імунітет зумовлений фагоцитарною активністю нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів.

Неспецифічний гуморальний імунітет пов'язаний з наявністю в крові та в інших рідинах організму природних антитіл і низки білкових систем. Розрізняють кілька захисних білкових комплексів. (1) **Лізозим**, білок, що характеризується ферментативною активністю і пригнічує розвиток бактерій і вірусів. Він міститься у гранулах гранулоцитів і макрофагоцитах легень. При їх руйнуванні виділяється в навколишнє середовище. (2) **Пропердин**, комплекс білковоподібних речовин. Бере участь у лізисі бактерій. (3) **Система комплементу**, комплекс з 11 білків плазми, що активується при імунологічних реакціях. Спільно з пропердином бере участь у лізисі бактерій. (4) **Інтерферон**, білок, що виробляється багатьма клітинами під час потрапляння до них вірусів. Починає виділя-

тися в кров до появи антитіл. Перешкоджає виробленню рибосомами уражених клітин вірусного білка.

Однією з найпоширеніших форм реагування організму на патогенні подразники є процес запалення – місцева захисно-приспосовувальна реакція організму на дію різноманітних ушкоджувальних чинників. Функції лейкоцитів при запальній реакції виявляються у наступній послідовності: (1) адгезія (приклеювання) до ендотелію судинної стінки травмованих тканин; (2) міграція через стінку судин у тканини; (3) хемотаксис; (4) фагоцитоз; (6) дегрануляція і "перетравлювання" поглинутого матеріалу.

Перший етап включає перекочування (**rolling**) нейтрофілів по поверхні ендотелію, який здійснюється за участі селектинів, та наступне утворення міцних адгезивних зв'язків між лейкоцитами й ендотеліальними клітинами за рахунок взаємодії з молекулами інтегринів. Селектини та інтегрини – білки надродини молекул клітинної адгезії, які експонуються на поверхні ендотеліальних клітин у відповідь на подразнення. Другий етап – проникнення нейтрофілів поміж клітинами ендотелію (транс-ендотеліальна міграція) – здійснюється під дією хемокінів. **Хемокіни** – група низькомолекулярних цитокінів, що індують процес міграції лейкоцитів із крові. Подальша міграція нейтрофілів у тканини обумовлена **хемотаксисом**. **Хемоатрактанти** для нейтрофілів існують в осередку запалення. До них належать фактор активації тромбоцитів, лейкотрієн, компоненти комплементу тощо.

Розпізнавання об'єкта фагоцитозу відбувається у кілька етапів. До найважливіших етапів належать: (1) розпізнавання поверхневих детермінант об'єкта фагоцитозу; (2) опсонізація (імунний фагоцитоз) – зв'язування антитіл з клітинною стінкою патогенного мікроорганізму з подальшим ефективним поглинанням утвореного комплексу фагоцитом; (3) адгезія фагоцита до об'єкта фагоцитозу; (4) експресія на поверхні фагоцита глікопротеїнів HLA I і II та молекул адгезії; (5) дегрануляція лейкоцитів і респіраторний вибух – проявляється різким підвищенням метаболічної активності лейкоцитів, внаслідок чого виділяються цитотоксичні метаболіти кисню (так звані активні форми кисню); (6) дегрануляція нейтрофілів, еозинофілів і базофілів, яка супроводжується вивільненням у міжклітинне середовище медіаторів запалення і активних форм кисню, що утворилися в результаті респіраторного вибуху. Руйнування об'єкта фагоцитозу – внутрішньоклітинне "перетравлювання" – реалізується внаслідок активації двох складних механізмів: кисень-залежного (респіраторний вибух) і кисеньнезалежного (цитотоксичність фагоцитів).

Основним чинником, що забезпечує розпізнавання генетично чужого (патогенного) матеріалу, є головний комплекс гістосумісності, MHC (англ. Major Histocompatibility Complex). Це велика ділянка геному або велика родина генів, що кодують білки, які локалізуються на поверхні плазматичної мембрани клітин. Вони забезпечують презентацію фрагментів антигенів мікроорганізмів, що потрапляють до організму, T-лімфоцитам, які знаходять заражені клітини або стимулюють інші клітини (B-лімфоцити і макрофаги) до пригнічення інфекції.

У людини головний комплекс гістосумісності знаходиться у 6-й хромосомі і має назву "людський лейкоцитарний антиген", HLA (англ. Human Leucocyte Antigen). Розрізняють два класи головного комплексу гістосумісності: MHC I та MHC II.

T-хелпери (CD4+ клітини) розпізнають чужий антиген, що презентується молекулами MHC II, а T-кілери (CD8+ клітини) розпізнають антиген, представлений молекулами MHC I (тобто функція T-хелперів детермінована молекулами MHC II класу, а функція T-лімфоцитів-кілерів – молекулами MHC I класу).

Специфічні захисні механізми включають специфічний клітинний і гуморальний імунітет. Специфічний клітинний імунітет забезпечують T-лімфоцити. При контакті з антигеном частина T-лімфоцитів проліферує. Одна частина дочірніх клітин, що утворилися, зв'язується з антигеном (бактеріями) і руйнує його. Інша частина дочірніх клітин перетворюється на T-клітини імунологічної пам'яті, які запам'ятовують структуру антигену. Вони мають велику тривалість життя. При повторному контакті T-клітин пам'яті з цим антигеном вони розпізнають його, починається їхня інтенсивна проліферація.

Специфічний гуморальний імунітет забезпечується B-лімфоцитами. При першому контакті з антигеном вони проліферують. Це явище називається початковою активацією, або сенсibiliзацією. Одна частина дочірніх клітин, що утворюються, перетворюється на клітини пам'яті, інша частина лімфоцитів осідає в лімфатичних вузлах, перетворюючись на плазматичні клітини, що виробляють антитіла. Вироблення антитіл-імуноглобулінів стимулюють T-хелпери. Багато імуноглобулінів протягом тривалого часу зберігаються в крові.

Кровотворення (гематопоез)

Як було зазначено вище, формені елементи крові мають обмежений термін життя: еритроцити – приблизно чотири місяці (120 днів), тромбоцити – до 10 днів; лейкоцити перебувають у складі циркулюючої крові 1–3 дні і мігрують в інші тканини.

Кровотворення (гематопоез, гемопоез) (грец. *гема* – кров + *поезіс* – творення) – процес постійного оновлення формених елементів крові – забезпечує сталість кількісного та якісного клітинного складу периферичної крові. Кровотворення можна розглядати як процес фізіологічної, а при крововтраті – репаративної регенерації крові.

Кровотворення відбувається в кровотворних органах (червоний кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли), а також у лімфоїдній тканині слизових

оболонки і шкіри. У червоному кістковому мозку здійснюється мієлопоез – процес утворення еритроцитів, гранулоцитів, моноцитів і тромбоцитів, внаслідок чого кровотворна тканина червоного кісткового мозку отримала назву мієлоїдної. Крім того, тут утворюються деякі види лімфоцитів. Отже, червоний кістковий мозок можна розглядати як універсальний кровотворний орган. У тимусі, селезінці та лімфатичних вузлах відбувається лімфопоез, тому їхню кровотворну тканину називають лімфоїдною.

Історична довідка

Питання щодо кількості родоначальних клітин, з яких утворюються ті чи інші формені елементи крові, довгий час дискутувалося. Поліфілетичні теорії, згідно з якими існують дві, три або більше родоначальних клітин, не витримали перевірки в експериментальних і клінічних дослідженнях. На противагу цим теоріям російський гістолог Александр Максимов обґрунтував основи унітарної теорії кровотворення: 1908 року на з'їзді гематологів у Берліні вчений запропонував термін "стовбурова клітина" для означення родоначальної клітини гемопоєзу (так званої гемоцитобласт Максимова). Він експериментально довів можливість диференціації стовбурової клітини крові в напрямку еритро-, грануло-, лімфо- і тромбоцитопоезу, чим заклав основи сучасної унітарної теорії кровотворення.

Результати досліджень канадських учених Джеймса Тіла та Ернеста Мак-Куллоха, опубліковані 1961 року, підтвердили правильність унітарної теорії Максимова. Означені вчені внутрішньовенно вводили клітини кісткового мозку мишей ізогенним смертельно опроміненим тваринам. Через деякий час у селезінці мишей-реципієнтів виникали колонії проліферуючих клітин. Результати дослідів можна було оцінити кількісно, оскільки було відомо, скільки клітин вводилося і скільки колоній утворилося. Таким шляхом було доведено, що кожна колонія виникає в результаті проліферації та диференціації однієї гемопоетичної стовбурової клітини.

Поняття про стовбурову кровотворну клітину

Стовбурова кровотворна клітина (СКК) має наступні характеристики: (1) поліпотентність – здатність диференціюватись у напрямку будь-яких формених елементів крові; (2) здатність до самопідтримання – кожний мітоз СКК є асиметричним, тобто тільки одна з дочірніх клітин починає диференціюватись, а друга залишається СКК; таких мітозів може бути понад 100, що забезпечує існування СКК протягом цілого життя індивіда; (3) здат-



Александр Максимов

(Максимов А. А., 1874–1928) – російський гістолог і ембріолог; автор унітарної теорії кровотворення; у 1908 р. запропонував термін "стовбурова клітина" для означення родоначальної клітини гемопоєзу.



Джеймс Тіл

(Till J., 1931), біофізик



Ернест Мак-Куллох

(McCulloch E., 1926–2011), клітинний біолог

Канадські вчені, з яких виникла "хрещеною батьками" сучасної клітинної теорії стовбурових клітин.

ність протягом тривалого часу перебувати у G_0 -фазі клітинного циклу; (4) здатність до репопуляції – тобто до постійної міграції з одних кровотворних органів до інших. Стовбурові кровотворні клітини виникають первинно в ембріональному періоді в стінці жовткового мішка, а відтак колонізують печінку та розселяються по всіх кровотворних органах.

За допомогою рутинних гістологічних методів ідентифікувати СКК неможливо, оскільки ці клітини мають морфологію малого лімфоцита і не відрізняються від клітин другого-третього класів гемопоєзу. Разом із тим, СКК мають різні імуноцитохімічні характеристики і тому можуть бути розділені на клони за допомогою моноклональних антитіл. Існує каталог, до якого внесені клітини (у тому числі й стовбурові), що експонують на своїй поверхні або в цитоплазмі специфічні антигенні детермінанти (епітопи), або кластери диференціації (англ. CD), за якими ці клітини можна розрізнити. Кожному епітопу

в каталозі присвоєний свій порядковий номер. Так, СКК людини експонують епітопи CD34 та CD90, однак вони не мають епітопу CD38 і специфічного для еритроцитів, мегакаріоцитів, гранулоцитів та агранулоцитів маркера Lin. Тобто, СКК людини можна ідентифікувати за такими ознаками: Lin⁻, CD34⁺, CD38⁻, CD90⁺.

Пренатальний гематопоез

У процесі пренатального (ембріонального і фетального) гематопоезу кров розвивається як тканина. Розрізняють три стадії пренатального гематопоезу: (1) позазародкова, або мезобластична (мегалобластична) стадія – кровотворення у жовтковому мішку; (2) гепато-тиміко-лієнальна стадія – кровотворення у печінці, тимусі та селезінці; (3) медуло-тиміко-лімфоїдна стадія – кровотворення у червоному кістковому мозку, тимусі, селезінці та лімфатичних вузлах (рис. 7.10).

Мезобластична (мегалобластична) стадія

На другому – третьому тижні ембріогенезу в стінці жовткового мішка зародка виникають ущільнені ділянки мезенхіми – **кров'яні острівці**. Клітини кров'яних острівців, розташовані на периферії (**ангіобласти**), набувають плоскої форми та сполучаються між собою, утворюючи стінку капілярів. Клітини середньої локалізації (**гемобласти**) округляються і перетворюються на СКК (відбувається інтраваскулярний гематопоез).

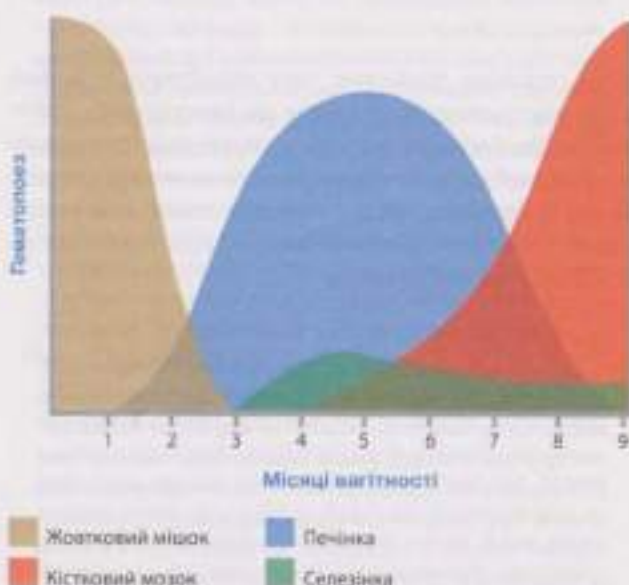


Рис. 7.10. Динаміка пренатального гематопоезу

У результаті асиметричних мітозів частина СКК диференціюється у великі клітини з базофільною цитоплазмою і добре помітними ядерецями. Ці клітини, мітотично розмножуючись, перетворюються у **первинні еритробласти (мегалобласти)**. Останні накопичують гемоглобін, трансформуючись в оксифільні еритробласти. Частина з них втрачає ядро і стає первинними еритроцитами – **мегалоцитами**. Деякі з первинних еритроцитів зберігають ядро. Одночасно з мегалобластичним гематопоезом у стінці жовткового мішка здійснюється еритропоез нормоцитів. Окрім того, екстравакулярно утворюється невелика кількість нейтрофілів та еозинофілів.

Існує також гіпотеза про те, що паралельно з жовтковим мішком СКК виникають також у парааортальному регіоні мезодерми – у так званій аорто-гонадо-мезонефральній зоні. Ці стовбурові кровотворні клітини забезпечують вторинну колонізацію печінки і беруть участь у печінковому гематопоезі.

Гепато-тиміко-лієнальна стадія

На п'ятому тижні ембріогенезу СКК, які виселилися з жовткового мішка, формують центри кровотворення у печінці. Тут екстравакулярно утворюються еритроцити, гранулоцити, еозинофіли, мегакаріоцити. Протягом четвертого – шостого місяців пренатального розвитку печінка є найбільшим кровотворним органом плода, незважаючи на те, що в цей же час відбувається кровотворення також у селезінці та тимусі, в якому перші лімфоцити виявляються наприкінці другого місяця ембріогенезу. Селезінка виконує роль універсального кровотворного органа від третього до п'ятого місяця внутрішньоутробного розвитку. Після цього терміну вона забезпечує лише лімфопоез.

Медуло-тиміко-лімфоїдна стадія

Із четвертого місяця внутрішньоутробного розвитку кровотворення починається в червоному кістковому мозку. Після сьомого місяця він стає основним універсальним органом кровотворення. У складі червоного кісткового мозку розрізняють два компартменти: (1) стромальний – включає фібробласти, адипоцити, макрофаги, ендотеліоцити – клітини, що продукують фактори росту – гемопоетини; (2) паренхіматозний – місце розвитку клітин еритроїдного, мієлоїдного, лімфоїдного та мегакаріобластного рядів гематопоезу. Детальніше будова червоного кісткового мозку розглянута у розділі "Система органів кровотворення". Поряд із червоним кістковим мозком, функції лімфопоезу у постнатально-

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Можливості клінічного використання СКК. В середині XX століття різними дослідниками було продемонстровано можливості практичного застосування СКК. 1956 року американський лікар Едвард Томас першим здійснив успішну трансплантацію кісткового мозку. Пізніше цей метод почав застосовуватися в клінічній практиці для лікування гострих лейкозів, імунodefіцітів, анемії, променевої хвороби, а Едвард Томас 1990 року отримав Нобелівську премію. Але складність підбору сумісного донора кісткового мозку та необхідність тривалої імуносупресивної терапії змусила шукати альтернативні джерела СКК.

За складом та властивостями стовбурових клітин таким джерелом виявилася пуповинна кров. Еру її практичного використання відкрила 1988 року французька дослідниця Еліан Глюкман, яка успішно виконала трансплантацію пуповинної крові дитині з анемією Фанконі. Відтоді пуповинна кров стала широко застосовуватися в клінічній практиці для лікування як гематологічних, так і негематологічних захворювань. На сьогодні, за даними Всесвітньої асоціації донорів кісткового мозку, пуповинна кров застосовується як джерело СКК у кожному п'ятому випадку. У 2009 році кількість трансплантацій пуповинної крові у США вперше перевищила кількість трансплантацій кісткового мозку. Пуповинна кров названа "рідким золотом" медицини і найбільшою історією успіху в галузі клітинних технологій.

му онтогенезі виконують також тимус, селезінка та лімфатичні вузли.

Постнатальний гематопоез

Згідно з сучасною схемою кровотворення, в усіх гістогенетичних рядах гематопоезу виділяють шість класів клітин (рис. 7.11): (1) плюрипотентні клітини – СКК; (2) частково детерміновані клітини-попередниці (інколи їх називають напівстовбуровими клітинами); (3) уніпотентні клітини-попередниці (можуть розвиватися лише в одному напрямку під впливом гематопоетинів, специфічних для кожного гістогенетичного ряду); (4) морфологічно розпізнавані клітини-попередниці, що мітотично діляться (бласти); (5) клітини, що втрачають здатність до поділу та дозрівають; (6) зрілі формені елементи крові.

Як уже зазначалося, СКК розрізняються імуногістохімічно за поверхневими антигенами. Те ж стосується і клітин 2–3-го класів гематопоезу. Бласти можна відрізнити за великими розмірами, крупним світлим ядром і світлою цитоплазмою. Диференціація клітин 5-го класу проявляється появою морфологічних особливостей, специфічних для кожного гістогенетичного ряду.

Регуляція гематопоезу забезпечується інтимними взаємодіями між кровотворними клітинами (в першу чергу – СКК) та їхнім мікрооточенням у кістковому мозку. Сигнальні молекули, що утворюються в кістковому мозку (а також у деяких інших органах), ініціюють у СКК внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що діють на синергічні та гальмівні білки, відомі як фактори транскрипції. Останні, контролюючи транскрипцію специфічних генів, викликають генетичні зміни, які визначають хід диференціації. Сьогодні охарактеризовано численні сигнальні молекули (табл. 7.4). Вони включають глікопротеїни, які діють як циркулюючі гормони і як місцеві медіатори, що регулюють гематопоез, зокрема, напрямки диференціації клітин різних типів. Зокрема, такі гормони, як **еритропоєтин** і **тромбопоєтин**, регулюють розвиток еритроцитів і тромбоцитів. Інші фактори, так звані **колонієстимулюючі фактори** (англ. CSF), поділені відповідно до конкретних клітин або груп клітин, на які вони впливають. Серед нещодавно ізольованих і найбільш відомих є кілька факторів, які стимулюють гранулоцито- і моноцитопоез (англ. G-CSF, GM-CSF), а також макрофагальний колонієстимулюючий фактор (англ. M-CSF).

Інтерлейкіни (англ. IL) виробляються лімфоцитами та деякими іншими клітинами, діють на інші лейкоцити та їх попередники (табл. 7.4). Будь-який цитокін може діяти на одну або кілька стадій гематопоезу, впливаючи на проліферацію, диференціацію або функціональну активність клітин. Описані фактори синтезуються різними типами клітин, включаючи клітини нирок, печінки, T-лімфоцити, ендотеліальні клітини, адвентиційні клітини червоного кісткового мозку, макрофаги. У дослідях із трансплантацією клітин кісткового мозку смертельно опроміненим мишам було встановлено, що СКК утворюють колонії, які можуть містити суміш різних формених елементів. Але деякі колонії складаються з формених елементів тільки одного виду. Клітини, з яких формуються такі колонії, називаються **колонієутворюючими клітинами** (КУК) або **колонієутворюючими одиницями** (КУО). Розрізняють колонієутворюючі одиниці еритроцитів (КУО-Е), мегакаріоцитів (КУО-МГЦ), моноцитів (КУО-М), базофілів (КУО-Б) тощо. КУО являють собою уніпотентні клітини-попередниці для кожного гістогенетичного ряду.

Таким чином, для кожного гістогенетичного ряду розвиток починається з СКК. Наступна стадія полягає в утворенні напівстовбурових клітин. Серед них розрізняють клітини-попередниці мієлопоезу та клітини-попередниці лімфопоезу. Далі розвиток продовжується з утворенням відповідних уніпотентних клітин-попередниць (КУО) та морфологічно розпізнаваних клітин 4-го класу. Розглянемо детальніше індивідуальні гістогенетичні ряди гематопоезу, починаючи з відповідних бластів.

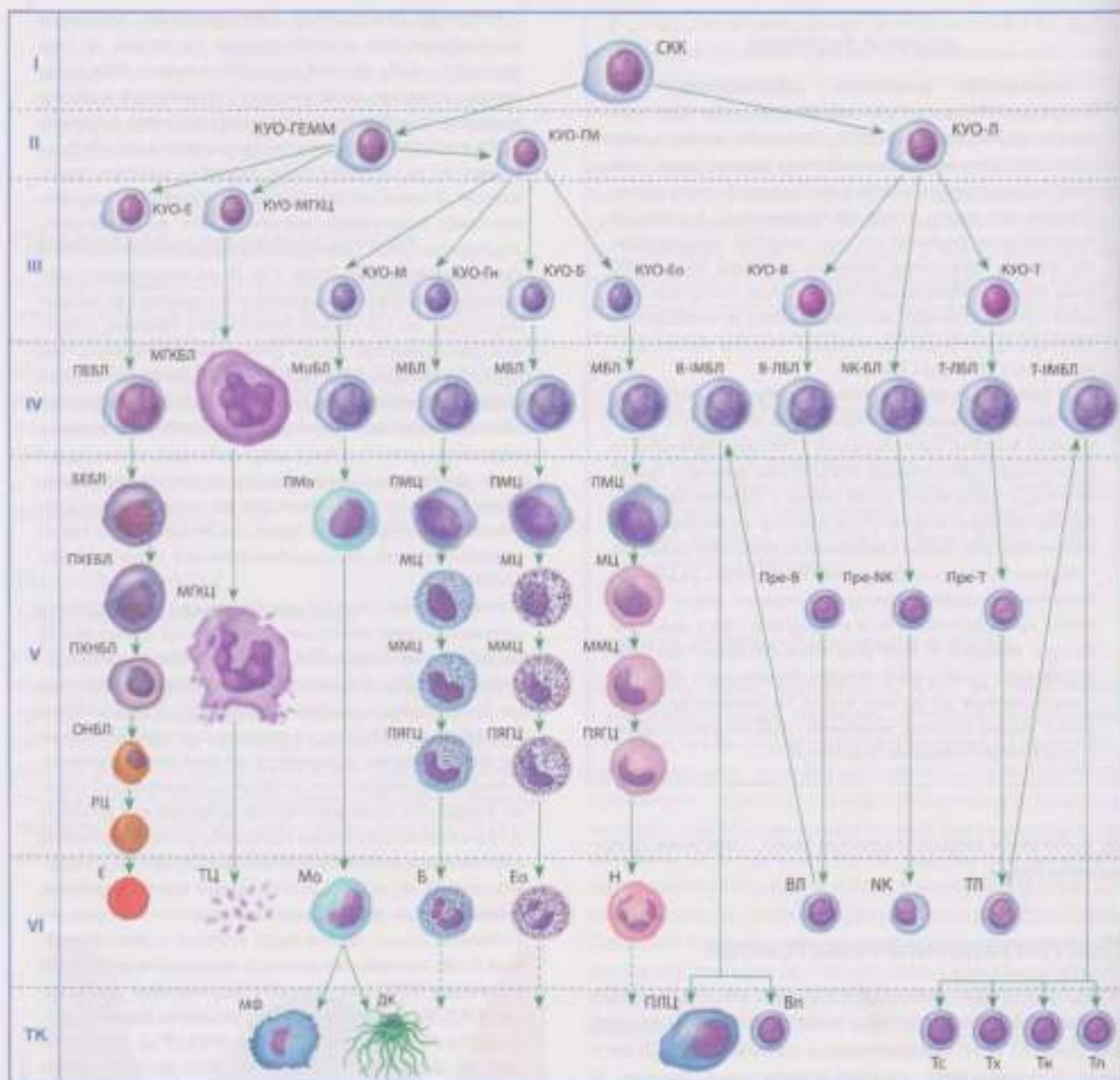


Рис. 7.11. Схема постнального гематопоєзу. Використані абрєвіатури: СКК – стовбурова кровотворна клітина; напівстовбурової клітини; КУО-ГЕММ – колонісуюча одиниця гранулоцитів, еритроцитів, мегакаріоцитів, моноцитів; КУО-Л – колонісуюча одиниця лімфоцитів, КУО-ГМ – колонісуюча одиниця гранулоцитів, моноцитів; уніпотентні клітини-попередники: КУО-Е – колонісуюча одиниця еритроцитів, КУО-МГКЦ – колонісуюча одиниця мегакаріоцитів, КУО-М – колонісуюча одиниця моноцитів, КУО-Гн – колонісуюча одиниця нейтрофілів, КУО-Б – колонісуюча одиниця базофілів, КУО-Ео – колонісуюча одиниця еозинофілів, КУО-В – колонісуюча одиниця В-лімфоцитів, КУО-Т – колонісуюча одиниця Т-лімфоцитів; клітини 4–6 класів і зрілі клітини в тканинах (ТК): ПЕБЛ – проеритробласт, БЕБЛ – базофільний еритробласт, ПХБЛ – поліхроматофільний еритробласт, ПХНБЛ – поліхроматофільний нормобласт, ОНБЛ – оксифільний нормобласт, РЦ – ретикулоцит, Е – еритроцит, МГБЛ – мегакаріобласт, МГЦ – мегакаріоцит, ТЦ – тромбоцит, МоБЛ – моноцитобласт, ПМО – промоноцит, Мо – моноцит, МФ – макрофаг, ДК – дендритна клітина, МБЛ – мієлобласт, ПМЦ – промієлоцит, МЦ – мієлоцит, ММЦ – метамієлоцит, ПЯГЦ – паличкоядерний гранулоцит, Н – нейтрофіл, Б – базофіл, Ео – еозинофіл, В-ЛБЛ – В-лімфобласт, ПреВ – пре-В-лімфоцит, ВЛ – В-лімфоцит, В-ИМБЛ – В-імунобласт, ПЛЦ – плазмоцит, Вл – В-клітина пам'яті, НК-БЛ – НК-бласт, Пре-НК – пре-НК-лімфоцит, НК – НК-лімфоцит, Т-ЛБЛ – Т-лімфобласт, Пре-Т – пре-Т-лімфоцит, ТЛ – Т-лімфоцит, Т-ИМБЛ – Т-імунобласт, Тх – Т-хелпер, Тк – Т-кілер, Тс – Т-супресор, Тл – Т-клітина пам'яті

Таблиця 7.4

Цитокін	Англomовна абрeвіатура	Джерело	Мішень
Колоністимулюючий фактор гранулоцита-макрофага	GM-CSF	T-лімфоцити, ендотеліоцити, фібробласти	Клітини попередничі гранулоцитів, моноцитів, еритроцитів, зрілі гранулоцити
Колоністимулюючий фактор гранулоцита	G-CSF	Ендотеліоцити, моноцити	Клітини попередничі гранулоцитів
Колоністимулюючий фактор макрофага	M-CSF	Ендотеліоцити, моноцити, макрофаги	Клітини попередничі моноцитів, зрілі моноцити, макрофаги, остеокласти
Еритропоетин	EPO	Нирка, печінка	Клітини попередничі еритроцитів
Тромбопоетин	TPO	Червоний кістковий мозок	Мегакаріоцити
Інтерферон-гамма	IF- γ	T-лімфоцити-хелпери, NK-клітини	T- і B-лімфоцити, NK-клітини, нейтрофіли, моноцити
Інтерлейкін 1	IL-1	Нейтрофіли, ендотеліоцити, моноцити, макрофаги	T-лімфоцити-хелпери, B-лімфоцити
Інтерлейкін 2	IL-2	T-лімфоцити-хелпери	T- і B-лімфоцити, NK-клітини
Інтерлейкін 3	IL-3	T-лімфоцити-хелпери	Клітини попередничі гранулоцитів, моноцитів, еритроцитів, зрілі гранулоцити
Інтерлейкін 4	IL-4	T-лімфоцити-хелпери, мастоцити	T- і B-лімфоцити, мастоцити
Інтерлейкін 5	IL-5	T-лімфоцити-хелпери	Клітини попередничі еозинофілів, зрілі еозинофіли, B-лімфоцити
Інтерлейкін 6	IL-6	T-лімфоцити, макрофаги, ендотеліоцити, нейтрофіли	T- і B-лімфоцити, макрофаги, гепатоцити
Інтерлейкін 7	IL-7	Адвентціальні клітини червоного кісткового мозку	Пре-T- і пре-B-лімфоцити
Інтерлейкін 8	IL-8	Макрофаги, ендотеліоцити	T-лімфоцити, нейтрофіли
Інтерлейкін 9	IL-9	T-лімфоцити-хелпери	T-лімфоцити-хелпери
Інтерлейкін 10	IL-10	T-лімфоцити, макрофаги	T- і B-лімфоцити, NK-клітини
Інтерлейкін 11	IL-11	Макрофаги	T- і B-лімфоцити, макрофаги, мегакаріоцити

Еритропоєз

Морфологічно розпізнаваною клітиною 4-го класу є **проеритробласт** (рис. 7.12А). Має округлу форму, діаметр 15–25 мкм. Цитоплазма забарвлюється базофільно. Характерною є наявність феритину (комплекс білка із залізом). Під час еритропоєзу відбувається інтенсивний синтез гемоглобіну. Для забезпечення цього процесу спочатку збільшується кількість РНК і рибосом, внаслідок чого цитоплазма бластів набуває інтенсивно базофільного забарвлення. Такі клітини отримали назву **базофільних еритробластів** (рис. 7.12Б). Надалі кількість гемоглобіну в цитоплазмі збільшується, й одночасно із базофільією вона набуває оксифільних властивостей. Ці

клітини отримали назву **поліхроматофільних еритробластів** (рис. 7.12В).

Останні по мірі подальшої диференціації перетворюються на **поліхроматофільні нормобласти**: кількість рибосом у них поступово знижується, а цитоплазма насичується гемоглобіном. В **оксифільних нормобластах** (рис. 7.12Г) цитоплазма забарвлюється виключно оксифільно. Після утворення певної кількості гемоглобіну розміри клітин зменшуються (до 10 мкм), ядро спочатку ущільнюється, а потім виштовхується з клітини (явище клазматозу), і оксифільні нормобласти перетворюються на **ретикулоцити**. Ці клітини не мають ядра, але частина їхньої цитоплазми зайнята залишками органел (ендоплазматичної сітки,

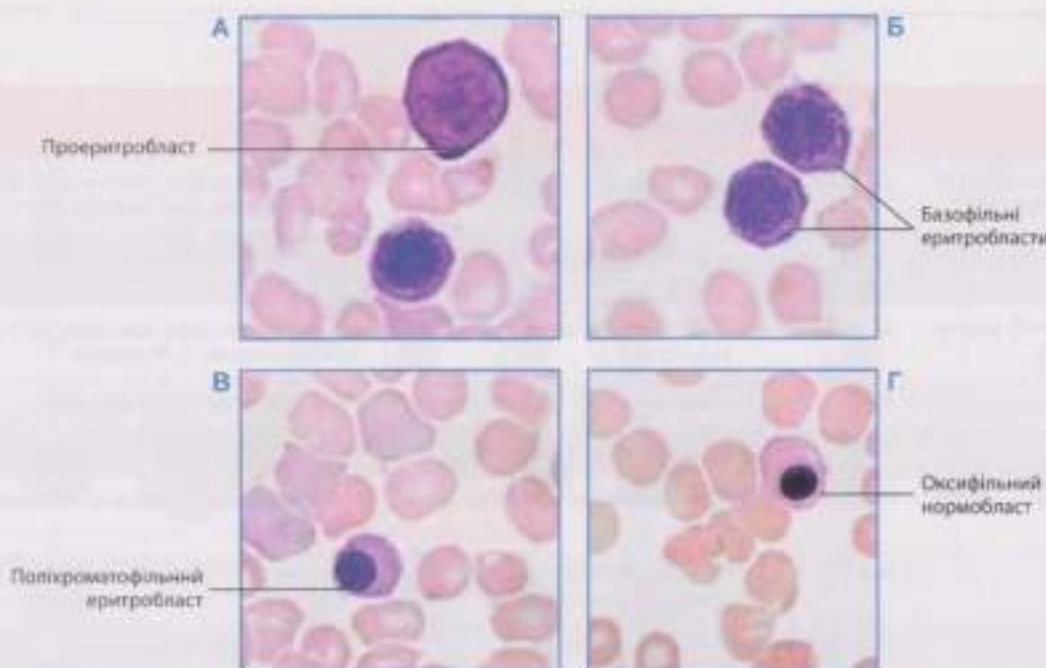


Рис. 7.12. Світлові мікрофотографії мазків кісткового мозку з демонстрацією перехідних клітинних форм еритропоєзу. $\times 1500$. А – проеритробласт; Б – базофільні еритробласти; В – поліхроматофільний еритробласт; Г – оксифільний нормобласт.

мітохондрій), тому містить менше гемоглобіну. Ретикулоцити здатні виходити з кісткового мозку в кров, їхня кількість у нормі не перевищує 2% від загальної кількості еритроцитів у периферичній крові. Звільняючись від усіх органел, ретикулоцити перетворюються на еритроцити.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У нормі потреба в еритроцитах забезпечується за рахунок диференціації поліхроматофільних еритробластів. Нестача кисню (гіпоксія) або зменшення числа циркулюючих еритроцитів (анемія) стимулює інтерстиціальні клітини нирки до синтезу та вивільнення еритропоєтину. Останній діє на КУО-Е червоного кісткового мозку, які починають активно проліферувати та диференціюватися у наступні клітинні елементи еритропоєзу.

Гранулоцитопоєз

Морфологічно розпізнаваною клітиною 4-го класу гранулоцитопоєзу є мієлобласт. Клітина має діаметр до 20 мкм, центральне розміщене ядро, базофільну цитоплазму. Перші клітини п'ятого класу – промієлоцити (рис. 7.13Б) – вже набувають у цитоплазмі азурофільної зернистості, яка утворена первинними гранулами (лізо-

сомами). Хоча розвиток іде за трьома напрямками (еозинофільні, нейтрофільні, базофільні), специфічних гранул ще немає, тому клітини не відрізняються одна від одної.

На стадії мієлоцитів (рис. 7.13А) у цитоплазмі, крім первинних азурофільних гранул, з'являються вторинні гранули, специфічні для кожного з трьох типів клітин – еозинофілів, нейтрофілів та базофілів. Ядра, як і раніше, округлі. На наступних стадіях розвитку змінюється форма ядра: у метамієлоцитів – на бобоподібну (ці клітини можуть виходити у кровоплин і тоді мають назву юних гранулоцитів), у паличкоядерних гранулоцитів – на С- або S-подібну, а у сегментоядерних гранулоцитів (зрілих клітин) ядро сегментується. Розміри зрілих клітин зменшуються (рис. 7.13Б, В, Г, 7.15).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Застосування колонієстимулюючих факторів. При використанні хімотерапії для лікування онкологічних захворювань у пацієнтів зменшується число нейтрофілів – розвивається нейтропенія. У таких випадках можливе застосування синтетичної форми колонієстимулюючого фактора G-CSF, який, діючи на відповідні колонієутворюючі одиниці, викликає дозозалежне збільшення числа нейтрофілів у крові.

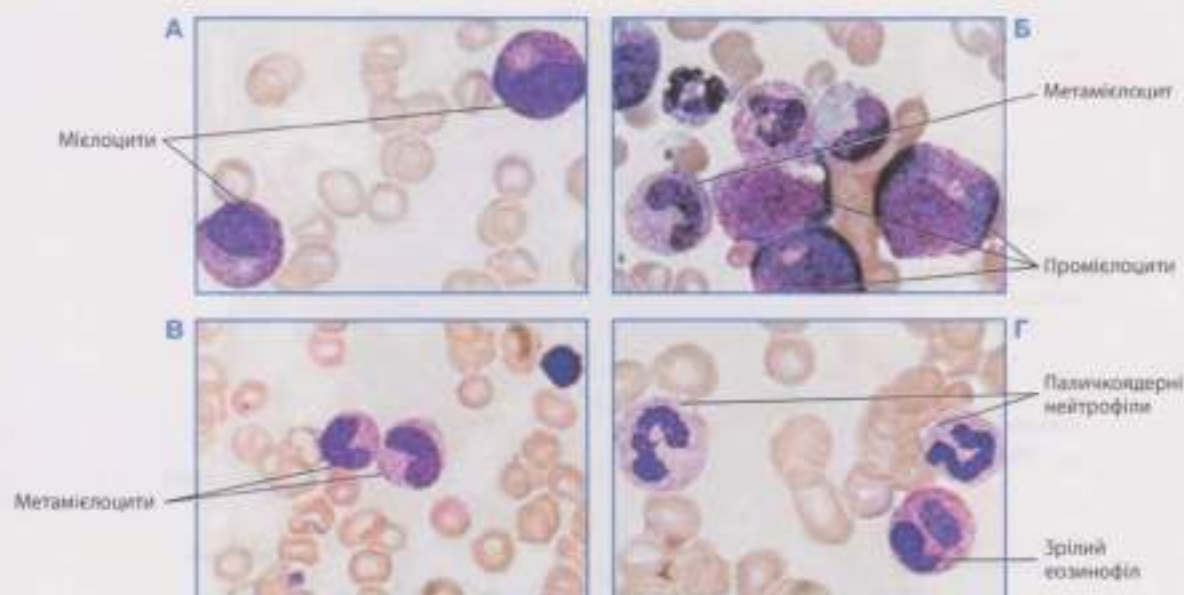


Рис. 7.13. Світлові мікрофотографії мазків кісткового мозку з проміжними клітинними формами мієлопоезу, $\times 1500$. А – мієлоцити; Б – промієлоцити та метамієлоцити; В – метамієлоцити; Г – паличкоядерні нейтрофіли та зрілий еозинофіл

Моноцитопоез

Морфологічно розпізнавана клітина цього гістогенетичного ряду – **моноцитобласт** – має діаметр до 22 мкм, кругле ядро і вузьку облямівку базофільної цитоплазми. У 5-му класі розрізняють тільки **промоноцити** – великі клітини з крупним ядром округлої форми. Цитоплазма позбавлена гранул. Промоноцити перетворюються на зрілі клітини – **моноцити**. Ядра останніх набувають бобоподібної форми, в цитоплазмі з'являється азурофільна зернистість. Із крові моноцити мігрують у різні органи і перетворюються на **гістіоцити-макрофаги** (дендритні клітини) (рис. 7.11).

Тромбоцитопоез

Морфологічно розпізнавані клітини – **мегакаріобласти** – сягають 25–40 мкм у діаметрі, мають ядро з рівномірним розподілом хроматину, базофільну цитоплазму. Особливості їхнього розвитку пов'язані з накопиченням великої маси цитоплазми, а власне тромбоцити утворюються шляхом її відщеплення. При подальшому розвитку мегакаріобласти втрачають здатність до мітозу і підлягають ендомітозу. Внаслідок цього утворюються **мегакаріоцити**, розміри яких сягають 100 мкм. Їхні ядра мають поліплоїдний набір хромосом і глибокі заглибини – **інвагінації**. На стадії утворення тромбоцитів (6-й клас) у мегакаріоцитах формується демаркаційна мембранна система, що поділяє цитоплазму на фраг-

менти (рис. 7.14). Зовнішні фрагменти цитоплазми проникають у щілини між ендотеліоцитами капілярів червоного кісткового мозку і відокремлюються, утворюючи тромбоцити.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Роль тромбопоєтину. Тромбоцити здатні захоплювати з циркулюючої крові та деградувати тромбопоєтин, який виробляється клітинами печінки і діє на КУО-МГЦ. Цей процес забезпечує авторегуляцію тромбоцитопоезу. У випадку його порушення виникає або тромбоцитопенія, або тромбоцитоз, що спричиняє відповідно гіпо- або гіперкоагуляцію крові.

Лімфоцитопоез

Поділ лімфопоєзу на шість класів дещо умовний, тому що розвиток В- і Т-лімфоцитів відбувається складніше, ніж інших елементів крові. Він включає два етапи: антигеннезалежну і антигензалежну диференціацію та подальше дозрівання. Антигеннезалежна диференціація генетично запрограмована і відбувається в центральних органах кровотворення та імуногенезу (кістковий мозок, тимус) під впливом специфічних факторів, що виробляються клітинами мікрооточення. Морфологічно розпізнавані В- і Т-лімфобласти перетворюються на **пре-В-** і **пре-Т-лімфоцити**. При цьому

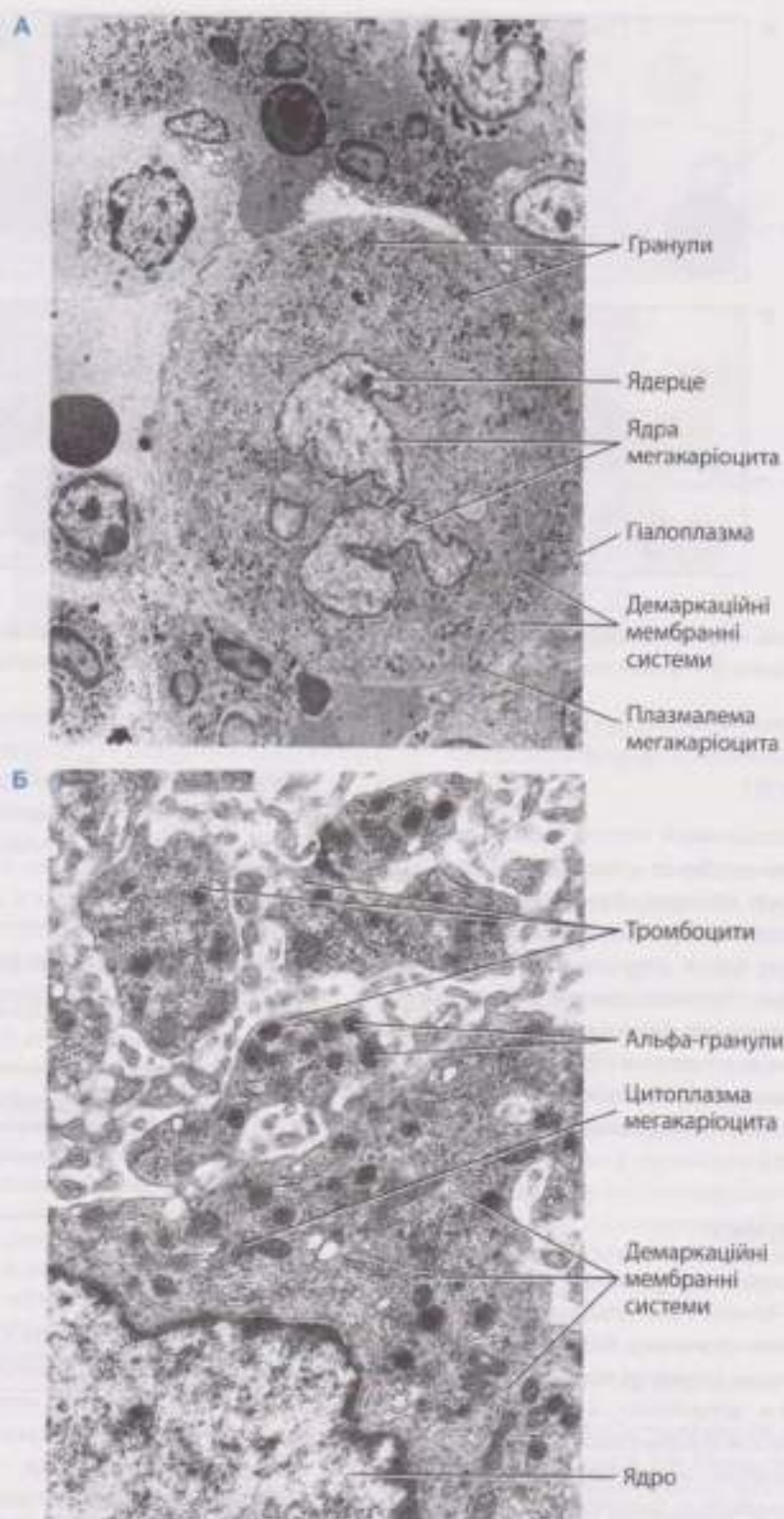


Рис. 7.14. Електронна мікрофотографія мегакаріюцита з прилеглими острівцями еритропоезу (А), $\times 2000$; ділянка мегакаріюцита, від якої відшаровуються тромбоцити (Б), $\times 6000$

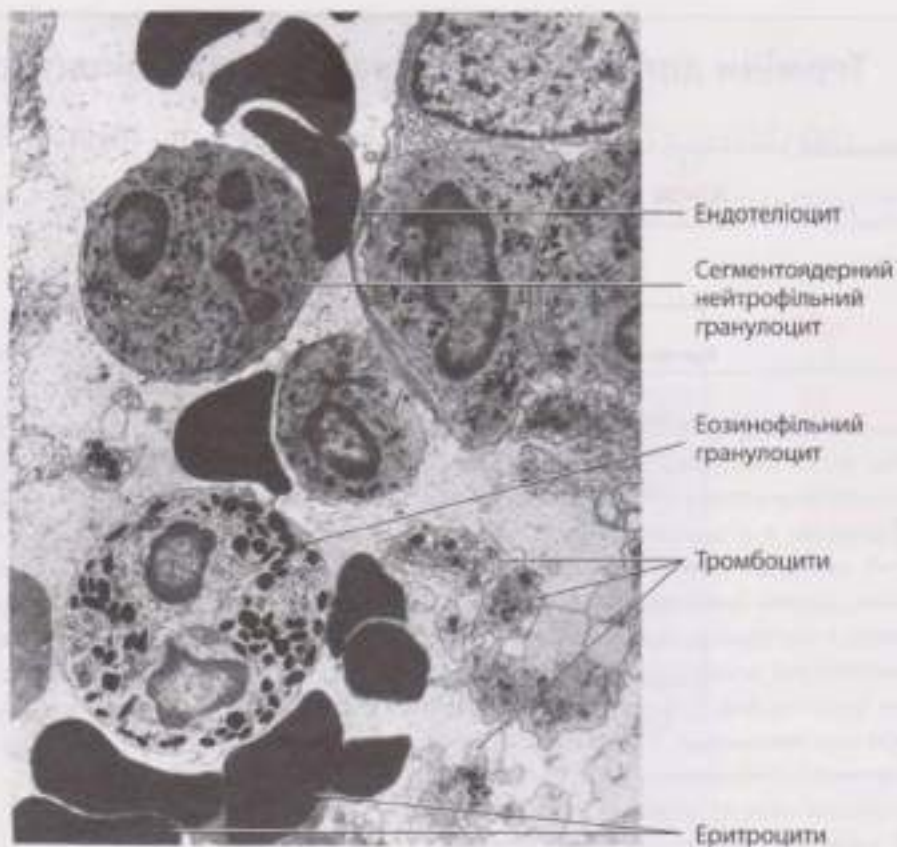


Рис. 7.15. Електронна мікрофотографія формених елементів крові на виході з червоного кісткового мозку, $\times 5000$

останні полишають червоний кістковий мозок і мігрують до тимуса, де проходять подальшу диференціацію, перетворюючись на Т-лімфоцити. Пре-В-лімфоцити перетворюються на В-лімфоцити у червоному кістковому мозку.

Антигензалежна проліферація та диференціація Т- і В-лімфоцитів відбувається при їхній зустрічі з антигенами в периферичних лімфодних органах, де утворюються імунобласти, а з них – ефektorні клітини і клітини пам'яті. Таким чином, особливістю лімфоцитопоезу є здатність зрілих клітин (Т- і В-лімфоцитів) дедиференціювати-

ся у бластні форми. При цьому з Т-імунобластів формуються Т-хелпери, Т-кілери, Т-супресори і Т-клітини пам'яті, а з В-імунобластів (плазмобластів) – плазмацити і В-клітини пам'яті (рис. 7.11). Менше відомо про розвиток NK-лімфоцитів. Правдоподібно, що у червоному кістковому мозку NK-лімфобласти перетворюються у пре-NK-лімфоцити. Останні, набуваючи ефektorних властивостей (здатності до секреції інтерферону та цитотоксичності), перетворюються у зрілі NK-лімфоцити.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 7.1



Граф 7.2



РОЗДІЛ 8

Сполучні тканини. Власне сполучні тканини. Сполучні тканини зі спеціальними властивостями

Сполучні тканини (лат. *textus connectivus*) – велика група тканин внутрішнього середовища організму, які є похідними мезенхіми (ембріональної сполучної тканини), представлені різноманітними клітинними диференціями (гістогенетичними рядами клітин) і великою кількістю міжклітинної речовини. Сполучні тканини у своїй сукупності складають більше половини маси тіла людини: вони утворюють скелет, входять до складу всіх органів – формують їхню строму, забезпечують трофіку і підтримку цілісності, супроводжують кровоносні та лімфатичні судини тощо.

Розвиток

Сполучні тканини розвиваються в основному з середнього зародкового листка – мезодерми, в результаті диференціації якої утворюються клітинні елементи ембріональної сполучної тканини – мезенхіми. У формуванні мезенхіми беруть участь також клітини екто- та ендодерми. Мезенхіма представлена малодиференційованими клітинами зір-

частої або веретеноподібної форми з численними розгалуженими відростками, що формують сітку (рис. 8.1).

Про високий рівень синтетичної активності мезенхімних клітин свідчить наявність в них еухроматинізованих ядер з добре вираженими ядерцями. Клітини занурені в гелеподібний міжклітинний матрикс, який є продуктом їхньої життєдіяльності і складається з основної речовини та невеликої кількості волокон. Для гістогенезу мезенхіми характерні асинхронність диференціації та високі темпи проліферації клітин. У подальшому, при формуванні власне сполучних тканин, мезенхімні клітини диференціюються в напрямку фібробластичного гістогенетичного ряду: з'являються фібробласти, які синтезують білки (колаген і еластин), необхідні для побудови волокнистих структур, та інші органічні компоненти основної міжклітинної речовини (глікозаміноглікани, протеоглікани). Синтез означених речовин починається на другому місяці внутрішньоутробного розвитку.

При гістогенезі скелетних сполучних тканин (хрящових та кісткових) мезенхімні клітини перетворюються

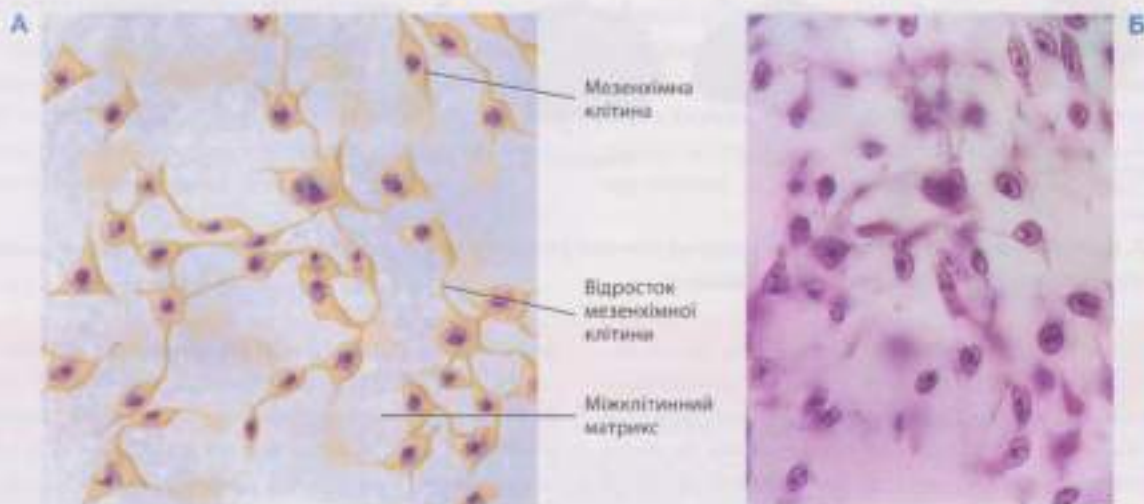


Рис. 8.1. Мезенхіма. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 400$

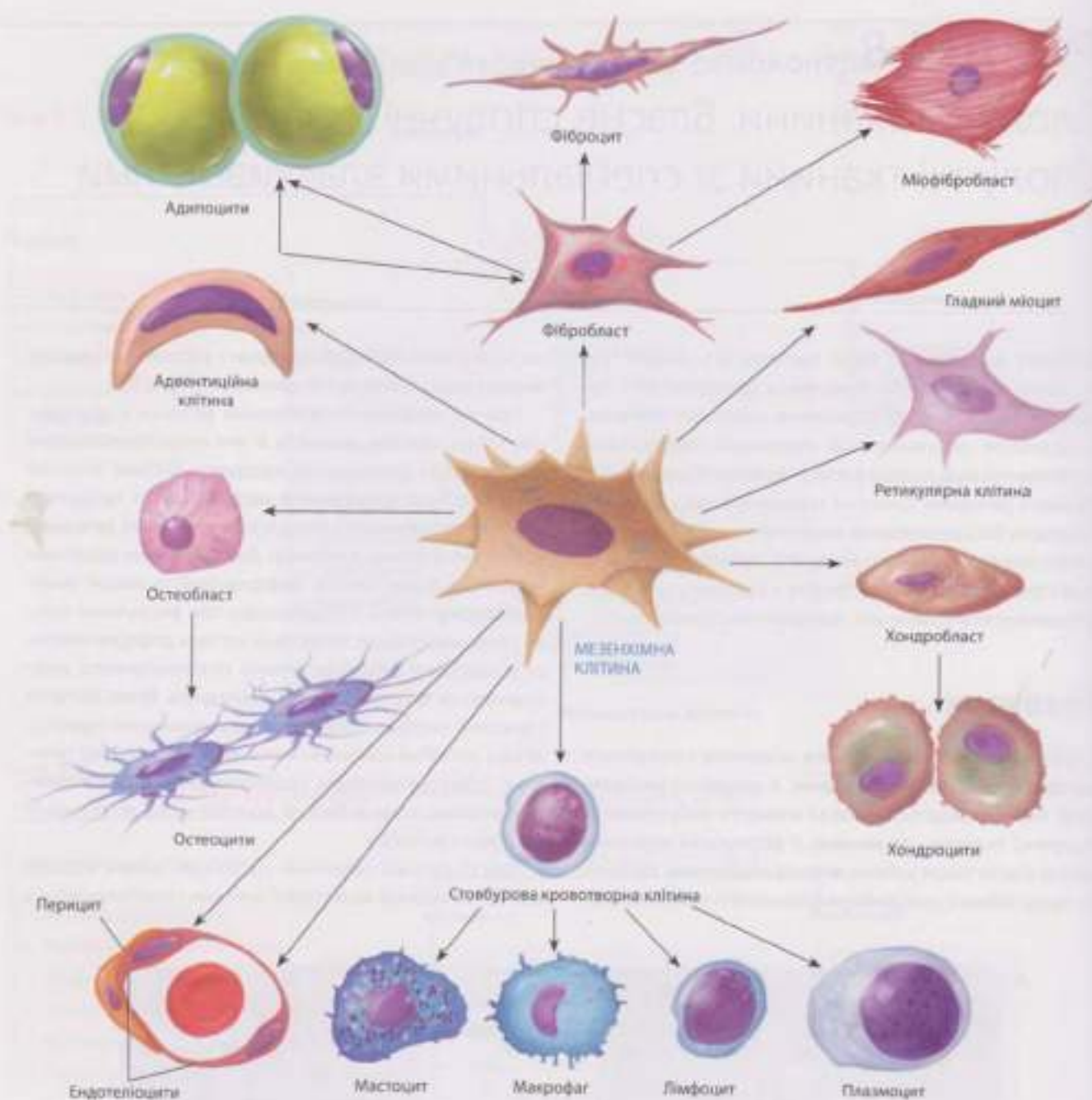


Рис. 8.2. Схематичне відтворення ембріональних джерел розвитку клітин сполучної тканини та похідних мезенхіми (співвідношення розмірів клітин не дотримано)

відповідно на хондробласти та остеобласти, які синтезують специфічні для цих тканин органічні компоненти міжклітинної речовини. Перебудова усіх різновидів сполучних тканин реалізується шляхом апоптозу та новоутворення клітинних елементів, що супроводжується реорганізацією міжклітинного матриксу.

Мезенхіма існує лише в ембріональному періоді розвитку. Після народження в організмі людини малодифе-

ренційовані (поліпотентні) адвентиційні клітини зберігаються в складі пухкої волокнистої сполучної тканини. Вони можуть диференціюватися в різних напрямках у межах певної тканинної системи. Крім клітин сполучної тканини, з мезенхіми розвиваються клітини крові, ендотеліальні клітини та гладкі міоцити (рис. 8.2).

Постембріональний гістогенез відбувається повільніше і спрямований на проліферацію малодиференці-

йованих клітин для заміни відмираючих. Клітини сполучної тканини беруть участь у підтримці тканинного гомеостазу шляхом синтезу і виділення складних полімерних речовин, призначених для формування волокнистих структур та основної міжклітинної речовини. Упродовж життя міжклітинна речовина постійно оновлюється.

Загальна характеристика сполучних тканин

Функції сполучних тканин

Сполучні тканини виконують низку функцій, завдяки яким формується внутрішнє середовище організму та підтримується його сталість: (1) трофічна функція полягає в забезпеченні живлення тканинних структур, участі в обміні речовин і підтримці гомеостазу; (2) транспортна – в забезпеченні транспорту води, солей, молекул поживних речовин, газів, регуляторних речовин; (3) опорна функція реалізується завдяки наявності волокон і мінералізації міжклітинної речовини; (4) пластична – виражається в адаптації до умов існування та забезпеченні регенерації органів після ушкодження; (5) захисна функція пов'язана з захистом від механічних впливів (кісткова і хрящова тканини) та знешкодженням сторонніх речовин (імунні реакції); (6) морфогенетичною функцією забезпечується структуризація органів, регуляція проліферації і диференціації клітин різних тканин; (7) депонуюча функція сполучних тканин полягає у створенні енергетичних запасів організму (накопичення і зберігання жиру).

Визначальні риси сполучних тканин

Структурно-функціональними особливостями сполучних тканин є: (1) розвиток зі спільного зачатка – мезенхіми; (2) внутрішнє розташування в організмі; (3) значне різноманіття клітинних форм; (4) переважання кількості міжклітинної речовини над клітинами.

Загальні принципи організації сполучних тканин: (1) клітинні елементи – здатні до синтезу і виділення органічних речовин для підтримки кількісного та якісного складу міжклітинної речовини; (2) волокнисті структури – представлені колагеновими, ретикулярними та еластичними волокнами, співвідношення яких у різних тканинах неоднакове; (3) основна міжклітинна речовина – відіграє роль наповнювача та метаболічного середовища, утворюється за рахунок діяльності клітин і з плазми крові.

Класифікація сполучних тканин

Класифікація сполучних тканин ґрунтується на особливостях складу і співвідношення клітинних елементів, організації волокон та фізико-хімічних властивостях основної речовини (табл. 8.1).

Характеристика окремих різновидів сполучних тканин

Власне сполучні тканини

Пухка сполучна тканина

Пухка сполучна тканина (лат. *textus connectivus laxus*) – найпоширеніший різновид сполучних тканин, який характеризується різноманітним клітинним складом, незначним вмістом різнонаправлених волокон і відносно великим об'ємом основної міжклітинної речовини, яка оточує клітинні елементи і волокнисті структури (рис. 8.3).

Ця тканина виконує трофічну, метаболічну, пластичну, захисну, гомеостатичну, опорну та депонуючу (накопичення води, ліпідів, вітамінів, гормонів) функції. Вона міститься в усіх органах людини і тварин; заповнює простори між структурно-функціональними елементами інших тканин, супроводжує нерви і судини, входить до складу шкіри, власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи органів травного і сечостатевого

Таблиця 8.1. Класифікація сполучних тканин

Сполучні тканини			
Власне сполучні	Зі спеціальними властивостями	Скелетні тканини	
		Хрящові	Кісткові
1. Пухка 2. Щільна: а) неоформлена б) оформлена	1. Слизова 2. Ретикулярна 3. Жирова: а) біла б) бура	1. Галінова 2. Еластична 3. Волокниста	1. Грубоволокниста 2. Пластинчаста: а) компактна б) губчаста

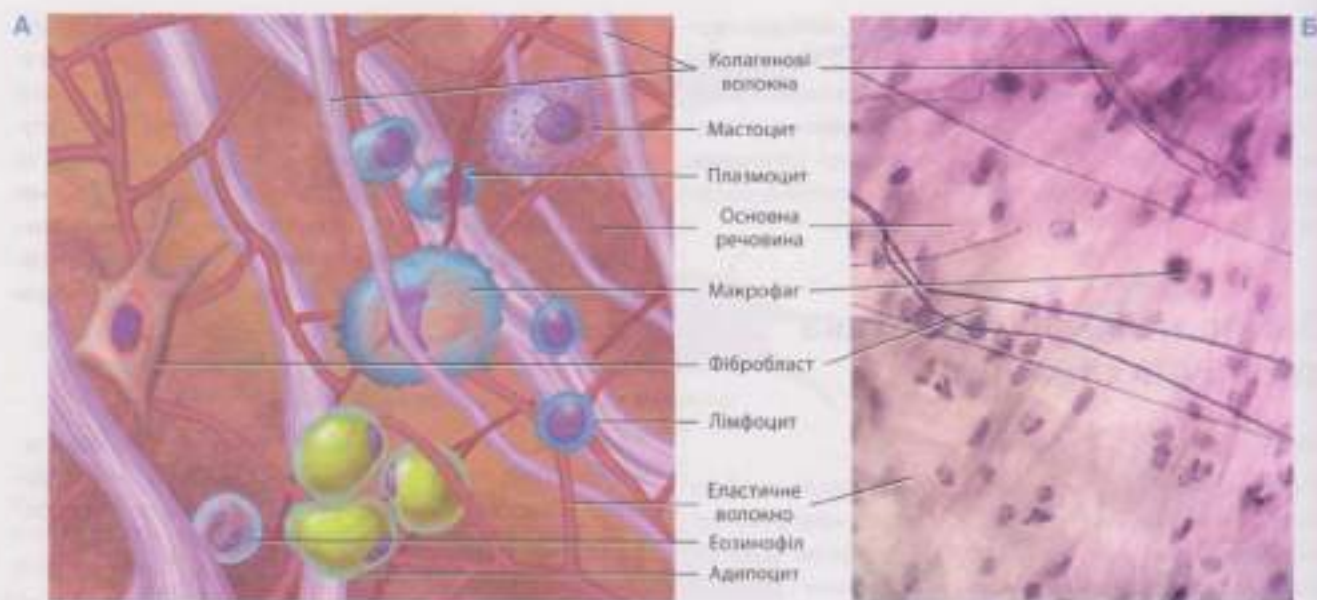


Рис. 8.3. Пухка волокниста сполучна тканина. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 400$

трактів, повітряних шляхів, утворює струму паренхіматозних органів тощо.

Клітинний склад

Клітинні елементи пухкої сполучної тканини представлені складною гетерогенною популяцією морфологічно та функціонально спеціалізованих клітин, серед яких розрізняють: фібробласти, фіброцити, міофібробласти, ретикулярні клітини, адипоцити, макрофагоцити, мастоцити, плазмоцити, пігментоцити, ендотеліоцити, перицити та адвентиційні клітини, а також нейтрофіли, еозинофіли та лімфоцити, що мігрували у сполучну тканину із судин мікроциркуляторного русла. Умовно означені клітинні елементи можна об'єднати в декілька груп.

За ознакою постійної чи непостійної присутності у складі сполучної тканини клітинні елементи поділяють на: резидентні (осілі, фіксовані), які утворюються і постійно перебувають у цій тканині (фібробласти, фіброцити, адвентиційні клітини, адипоцити); мігранти (блукуючі клітини) – рухливі клітинні елементи, що потрапляють у сполучну тканину з крові (всі види лейкоцитів); кількість цих клітин змінюється при імунних реакціях і запаленні.

З урахуванням джерел розвитку розрізняють наступні групи клітин: клітини лінії механоцитів – розвиваються зі стовбурової клітини цього гістогенетичного ряду (адвентиційні клітини, фібробласти, фіброцити, адипоцити); клітини-нащадки стовбурової клітини крові – макрофаги, плазмоцити, мастоцити, всі різновиди

лейкоцитів); клітини нейрального походження – (хві попередники виселяються з нервового гребеня зародка (пігментоцити).

Залежно від функціональної спеціалізації клітини поділяють на: відповідальні за синтез міжклітинної речовини та підтримку цілісності тканин (фібробласти); відповідальні за накопичення та метаболізм жирів (адипоцити); клітини з захисними функціями (мастоцити, макрофаги, плазмоцити, лейкоцити).

Фібробласти (рис. 8.2) – найчисленніші клітини пухкої сполучної тканини. До функцій фібробластів належать: продукція всіх компонентів міжклітинної речовини; підтримка структурної організації і хімічного гомеостазу міжклітинної речовини; регуляція діяльності інших клітин сполучної тканини і вплив на інші тканини. Джерелом розвитку фібробластів упродовж ембріогенезу служать клітини мезенхіми. У зрілому організмі цю функцію пов'язують з адвентиційними клітинами, або перицитами, котрі супроводжують гемо- та лімфокапіляри.

Фібробластиний гістогенетичний ряд (диферон) включає: стовбурову клітину – напівстовбурові клітини-попередниці – малоспеціалізовані (юні) фібробласти – диференційовані (зрілі) фібробласти – фіброцити (дефінітивні клітини), а також міофібробласти, які займають проміжне положення між фібробlastами і міоцитами. Клітинами фібробластиного ряду представлено до 75 % клітинних елементів пухкої сполучної тканини.

Стовбурова клітина і напівстовбурові клітини-попередниці фібробластів – нечисленні камбальні (резервні) клітини, які є найбільш ранніми елементами гістогенетичного ряду фібробластів. Стовбурові клітини стійкі до пошкоджувальних впливів, рідко діляться і утворюють популяцію, що самопідтримується. Напівстовбурові клітини мають високу мітотичну активність, морфологічно вони подібні до адвентиційних клітин і перицитів.

Малодиференційований (юний) фібробласт – клітина з невеликою кількістю відростків, має велике ядро округлої або овальної форми. Цитоплазма базофільна, багата на РНК, містить велику кількість вільних рибосом. Ендоплазматична сітка і мітохондрії розвинені слабо. Апарат Гольджі представлений зкупченнями коротких трубочок і вакуоль. На цій стадії розвитку фібробласти мають низький рівень синтезу і секреції білка. Юні фібробласти активно розмножуються мітотичним шляхом. Рецептори плазмалемі фібробласта сприймають молекули хемотаксичних речовин, що виділяються макрофагами, Т-лімфоцитами, тромбоцитами. Сигнали передаються на скоротливі міофіламенти, забезпечуючи здатність фібробластів до спрямованої міграції. Означені чинники за-

безпечують також проліферацію юних фібробластів та їх диференціацію у зрілі форми.

Зрілий (диференційований) фібробласт (рис. 8.4) – велика клітина (розмір 40–50 мкм) полігональної або веретеноподібної форми з відростками, характеризується високою синтетичною активністю, рухливістю і здатністю змінювати свою форму. У складі цитоплазми фібробласта розрізняють внутрішню навколоядерну зону – **ендоплазму** (містить органели синтетичного апарату, лізосоми, мітохондрії) – і периферичну зону, яка утворює відростки, – **ектоплазму** (заповнена елементами цитоскелета).

В ектоплазмі фібробласта цитоплазми локалізуються мікрофіламенти, що містять білки типу актину і міозину. Завдяки зв'язуванню цих білків з опорними фібрилярними структурами сполучної тканини (за посередництва білка фібронектину, що його синтезують самі фібробласти) відбувається переміщення цих клітин у просторі. Периферична зона цитоплазми фібробласта має незначну товщину, внаслідок чого під світловим мікроскопом

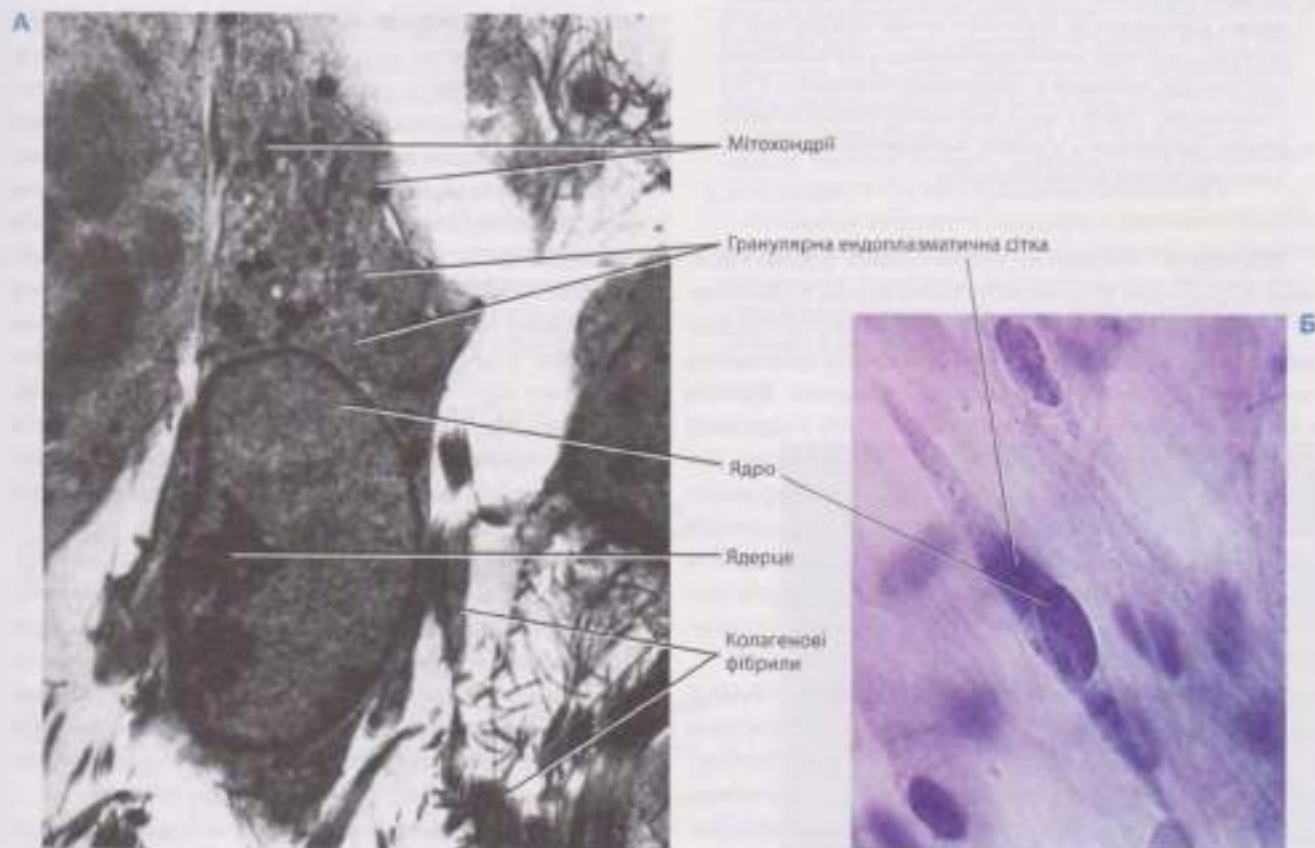


Рис. 8.4. Фібробласти. Б – світлова мікрофотографія, $\times 1000$; А – трансмісійна електронна мікроскопія фібробласта підшкірної сполучної тканини, $\times 3000$

краї клітини набувають нечіткого, "розмитого" вигляду. Ядро фібробласта світле (еухроматинізоване), що свідчить про високу інтенсивність синтетичних процесів.

Плазмалема фібробластів містить рецептори до різноманітних регуляторних чинників, що продукуються макрофагами, Т-лімфоцитами, тромбоцитами та епітеліальними клітинами. Активація фібробластів супроводжується накопиченням глікогену і підвищеною активністю гідролітичних ферментів. Біосинтез компонентів, необхідних для формування основної міжклітинної речовини і волокон, посилюється в умовах зниженої концентрації кисню з використанням енергії, вивільненої при метаболізмі глікогену. При синтезі колагену стимуляторними чинниками служать іони заліза, хрому, міді та аскорбінова кислота.

Функції аріліх фібробластів полягають у забезпеченні збалансованих процесів продукції, перебудови і часткового руйнування міжклітинної речовини. Фібробласти продукують цитокіни, зокрема, колонієстимулюючий фактор гранулоцитів і макрофагів (*GM-CSF*), колонієстимулюючий фактор гранулоцитів (*G-CSF*) та колонієстимулюючий фактор макрофагів (*M-CSF*). Окрім того, фібробласти кісткового мозку синтезують низку інших біологічно активних речовин, серед яких інтерлейкін 3 (*IL3*), стимулює проліферацію і диференціацію проміжних клітин-попередниць та диференціації ліній клітин-попередниць у мегакаріоцити, гранулоцити, моноцити й еритроцити; інтерлейкін 7 (*IL7*), стимулює ріст пре-B- і пре-T-лімфоцитів). Більшість фібробластів руйнується у процесі життєдіяльності, частина з них перетворюється на фіброцити.

Фіброцити – клітини веретеноподібної форми з довгими відростками та великим щільним ядром. У цитоплазмі містять невелику кількість мітохондрій та слабо розвинений синтетичний апарат. Синтез речовин у фіброцитах, порівняно з фібробластами, різко знижений. Функція цих клітин полягає в регуляції метаболізму і підтримці стабільності міжклітинної речовини. При загоєнні ран фіброцити можуть активуватись, набувати морфологічних ознак фібробластів (ядро округляється, збільшується кількість цистерн ендоплазматичної сітки і мітохондрій) та посилювати синтетичну діяльність. Фіброцити мають тривалий життєвий цикл, не здатні до розмноження і є кінцевою формою розвитку фібробластів.

Міофібробласти – клітини, які за будовою і функціями займають проміжне положення між фібробластами і гладкими міоцитами. Морфологічно для міофібробластів характерні зірчаста форма і активне ядро. У цитоплазмі містять добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі. Особливістю цих клітин є значний ступінь розвитку та організація цитоскелета, представленого пучками паралельно орієнтованих мікрофіламентів, що отримали назву стресорних волокон.

Міофібробласт функціонує не як окрема одиниця, а як частина єдиної системи пов'язаних між собою клітин і елементів міжклітинного матриксу. Активація міофібробластів відбувається при пошкодженні сполучної тканини. Вони беруть участь у репаративних процесах: скорочуючись, стягують краї рани та зменшують її розміри, синтезують колаген, який заповнює і зв'язує пошкоджені ділянки тканин. У зв'язку зі згаданими функціями, міофібробласти виявляються в молодій регенеруючій тканині, рубцях, постінфарктному міокарді, матці при вагітності, вогнищах запалення. Джерелом утворення міофібробластів служать фібробласти та перицити.

Ретикулярні клітини (рис. 8.2) – клітини великих розмірів із численними довгими відростками, що контактують між собою та з ретикулярними волокнами, утворюючи сітчасту (ретикулярну) строму кровотворних органів – червоного кісткового мозку, лімфовузлів, селезінки. Мають округлої форми ядро з 1–2 ядерцями, розташоване в центрі клітини. Цитоплазма слабо базифільна, містить мітохондрії, ендоплазматичну сітку, комплекс Гольджі та елементи цитоскелета. Ретикулярні клітини синтезують колаген III типу, з якого формуються ретикулярні волокна. У селезінці та лімфовузлах ці клітини беруть участь в захисних реакціях, забезпечуючи розпізнавання та обробку антигенів. Серед ретикулярних клітин розрізняють малодиференційовані, фібробластоподібні та клітини з фагоцитарною активністю.

Адіпоцити (жирові клітини) – великі (до 120 мкм у діаметрі) клітини кулястої форми, у цитоплазмі яких нагромаджується значна кількість ліпідних включень (рис. 8.2, 8.14). Упродовж ембріогенезу розвиваються з преадипоцитів, котрі, у свою чергу, походять від ембріональних стовбурових клітин мезенхіми. У ранньому фетальному періоді, під впливом низки регуляторних чинників, у цитоплазмі преадипоцитів навколо центрального ядра накопичуються дрібні крапельки ліпідних включень. Так виникають **бурі адипоцити**, які дають початок **бурій жировій тканині**. Цей різновид жирової тканини добре розвинений у плодів і дітей раннього віку; у дорослих він поступово редукується.

У пізньому фетальному періоді, внаслідок злиття ліпідних включень, у цитоплазмі преадипоцитів формується одна велика крапля, що відтіснила на периферію ядро і залишки цитоплазми. Так утворюються **білі адипоцити**, скупчення яких дають початок **білій жировій тканині**. У дорослому організмі джерелом фізіологічної регенерації і новоутворення білих адипоцитів служать малодиференційовані адвентиційні клітини, а також юні фібробласти.

Жири в адипоцитах належать до класу нейтральних і складаються з тригліцеридів; при температурі тіла вони перебувають у стані рідкої олії і слугують джерелом висококалорійного запасного матеріалу. Адипоцити беруть участь у трофіці, енергоутворенні, метаболізмі води

і депонуванні жиророзчинних вітамінів. Розташовуються поодинокі або ж групами, частіше поблизу судин мікроциркуляторного русла. Жирові клітини мають тривалий час життя і в організмі дорослої людини не поділяються.

Макрофаги (макрофагоцити) (рис. 8.2, 8.5) – гетерогенна популяція клітин захисної системи організму. Уперше захисні властивості клітин фагоцитарної системи були виявлені й описані українським ученим Іллею Мечниковим, за що він був відзначений Нобелівською премією 1908 р.

Макрофаги виявлені в усіх тканинах і органах, вони належать до довгоживучих клітин. Серед макрофагів розрізняють резидентні ("сплячі") та рухливі ("мандрівні") форми. Сплячі макрофаги перебувають у складі нормальних тканин (за відсутності в них патологічного процесу) у неактивному стані. Мандрівні макрофаги – це популяція клітин, що мають здатність до міграції з однієї тканини чи органа в інш.

Макрофаги фагоцитують загиблі клітини, пошкоджені або віджилі еритроцити, екзогенні частинки, беруть участь в регуляції гемопоезу, реорганізації тканин і загосні рян, в імунних і запальних реакціях, проявляють бактерицидну і протипухлинну активність. Найбільша кількість макрофагів локалізується в печінці (56%), легенях (15%), селезінці (15%) та перитонеальній порожнині (8%). Вони синтезують і виділяють у міжклітинне середовище близько 100 різних біологічно активних речовин, тому їх можна вважати також секреторними клітинами.

За сучасними уявленнями, макрофаги є поліфункціональними клітинами. Їхні функції можна поділити на наступні групи: 1) неспецифічний захист – розпізнавання, поглинання і перетравлення клітин (пошкоджених, інфікованих, злоякісних, загиблих) та компонентів міжклітинної речовини й екзогенних структур; 2) специфічний



Ілля Мечников

(1845–1916) – український бактеріолог, імунолог, еволюціоніст, автор фагоцитарної теорії імунітету, лауреат Нобелівської премії 1908 р.

або імунний захист – участь в індукції імунних реакцій унаслідок захоплення, переробки (процесингу) і передачі антигенів лімфоцитам; 3) регуляція діяльності фібробластів, мастоцитів, лімфоцитів, ендотеліоцитів.

Макрофаги мігрують за градієнтом концентрації чинників, які продукуються активованими Т-лімфоцитами та нейтрофілами у вогнищі запалення. Чинниками хемотаксису для макрофагів слугують компоненти комплементу C5a, C3 і лейкотрієн LTB₄, бактеріальні продукти, лімфокіни з активованих лімфоцитів, фрагменти фібронектину. Останній зв'язується з макрофагом і фіксує його в зоні запалення. Зв'язування з фібронектином також посилює експонування поверхневих рецепторів (для Fc і C3b) моноцитів і макрофагів, що беруть участь у фагоцитозі, та індукуює секрецію речовин, необхідних для фагоцитозу (див. розділ 13 "Система органів кровотворення").

Активовані макрофаги продукують ферменти (гіалуронідазу, еластазу, колагеназу), що руйнують міжклітинний матрикс. Вони також виділяють ростові чинники, які стимулюють проліферацію епітеліальних клітин, проліферацію й активацію фібробластів, синтез фібробласта-

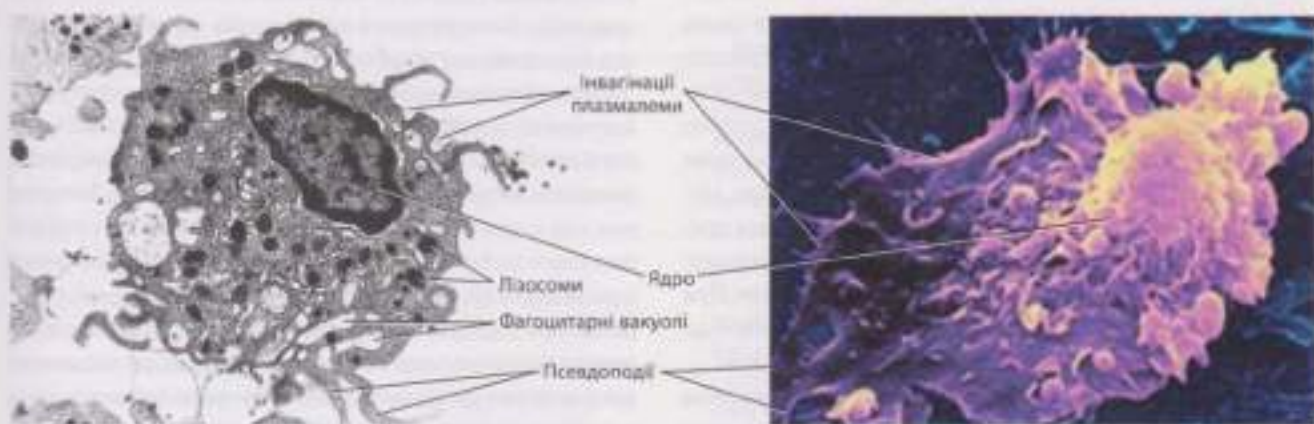


Рис. 8.5. Макрофагоцити в активному стані. А – трансмісійна електронна мікроскопія, $\times 5000$; Б – сканована електронна мікроскопія, $\times 3000$

ми колагену, новоутворення кровоносних судин. Таким чином, макрофаги беруть участь у процесах перебудови та регенерації пошкоджених тканин (загоєнні ран).

Макрофагічна система (система фагоцитуючих мононуклеарів) об'єднує фагоцитарні клітини різних тканин і органів за трьома критеріями: 1) мають морфологію макрофагів; 2) походять з моноцитів або їхніх попередників; 3) їхня фагоцитарна активність модулюється імуноглобулінами.

Відповідно до структурно-функціональних параметрів клітини макрофагічної системи поділені на два класи: (1) антигенпереробляючі ("професійні") фагоцити, головна роль яких полягає в усуненні корпскулярних антигенів; (2) антигенпрезентуючі дендритні клітини, що беруть участь в реалізації імунної відповіді.

Клас антигенпереробляючих макрофагів включає: макрофаги пухкої сполучної тканини (макрофаги-гістіоцити); зірчасті клітини синусоїдів печінки (клітини Купфера); макрофаги кровотворних органів (кісткового мозку, селезінки, лімфатичних вузлів); альвеолярні макрофаги (пушкові клітини) легень; перитонеальні і плевральні макрофаги серозних порожнин; остеокласти кісткової тканини; велетенські багатоядерні клітини сторонніх тіл; гліальні макрофаги (мікроглія) нервової тканини; клітини Гофбауера плаценти. До антигенпрезентуючих макрофагів належать дендритні та інтердигітуючі клітини лімфоїдних органів та клітини Лангерганса шкіри, специфічна функція яких полягає у захопленні, переробці та передачі антигенів лімфоцитам.

Макрофаги пухкої сполучної тканини є другими за чисельністю (після фібробластів) клітинами цієї тканини (становлять до 15–20 % її клітинних елементів). Належать до гістогенетичного ряду нащадків стовбурової клітини крові і утворюються з моноцитів після міграції останніх із кровоносних судин у сполучну тканину. Тривалість життя цього різновиду макрофагів може сягати кількох років. Морфологічні ознаки залежать від їхньої функціональної активності.

Макрофаги в стані спокою – дрібні клітини (розмір 10–30 мкм) овальної або відростчастої форми з чіткими контурами. Мають темне, невеликих розмірів ядро. Цитоплазма містить слабо розвинені органели. Клітини прикріплені до колагенових волокон. Під впливом мікроорганізмів та низки цитокінів можлива їхня активація. При втраті активності і рухливості вони знову фіксуються до колагенових волокон і повертаються до стану спокою.

Активовані макрофаги характеризуються підвищеною рухливістю і мінливою формою. Мають нерівні, але чітко окреслені краї. Ядро світліше порівняно з клітинами, що перебувають у стані спокою. Цитоплазма містить численні лізосоми, крупні фаголізосоми, розвинені елементи цитос-

келета, інші органели розвинені помірно (рис. 8.5). Особливістю активованих макрофагів є присутність на їхній поверхні численних складок, інвагінацій і псевдоподій, які забезпечують клітинам можливість пересування та захоплення різноманітних частинок. На поверхні плазмалемі містяться рецептори цитокінів, гормонів і молекули адгезії, які забезпечують контактні взаємодії макрофагів з іншими клітинами та компонентами міжклітинної речовини.

Ендотеліоцити (рис. 8.2) – клітини полігональної форми, як правило, з плоским профілем, які вистеляють кровоносні та лімфатичні судини, камери серця, відмежовуючи кров і лімфу від підендотеліальної сполучної тканини. Електронномікроскопічно в кожному ендотеліоциті розрізняють три зони: ядерну, зону органел та периферичну зону, а також три поверхні – люменальну (обернену до кровоплину), базальну і контактну. На люменальній поверхні містяться мікрворсинки. Органели розвинені слабо, в цитоплазмі зустрічаються піноцитозні пухирці. Ендотеліоцити розташовуються суцільним пластом на базальній мембрані, забезпечуючи обмін газами, поживними речовинами та метаболітами між кров'ю і тканинами, що оточують мікросудини.

Ендотеліоцити мають дуалістичну природу: враховуючи мезенхімне походження, їх відносять до клітинних елементів сполучної тканини, а з урахуванням будови – розглядають як типовий приклад одношарового плоского епітелію. Детальніше будову та функції ендотеліоцитів розглянуто в розділах 12 "Серцево-судинна система" та 6 "Епітеліальна тканина".

Перицити (рис. 8.2) – клітини відростчастої форми, розташовані навколо капілярів (у розщепленнях базальної мембрани). Для перицита характерна наявність дископодібного ядра, помірно розвинених органел, мультивезикулярних тілець, мікротрубочок і включень глікогену. Біля ядра та у відростках присутні скорочувальні білки. Перицити виконують транспортну, скорочувальну, фагоцитарну і регуляторну функції, здійснюють контроль за утворенням і ростом мікросудин.

Скорочуючись під впливом ангіотензину II, серотоніну, ацетилхоліну, АТФ, ендотеліну-1, перицити регулюють діаметр просвіту судин. За певних умов вони здатні перетворюватись на інші різновиди клітин (зокрема, при загоєнні ран – на гладкі міоцити). Перицити беруть участь у синтезі компонентів базальної мембрани капілярів та фагоцитозі її залишків. Впливають на проліферацію, міграцію і диференціацію ендотеліальних клітин, що відображається на темпах росту і галуженні судин. Окремі автори вважають, що у дорослому організмі перицити виконують роль малодиференційованих стовбурових клітин сполучної тканини, прирівнюючи їх до адвентиційних клітин.

Адвентиційні клітини (клітини Маршана) – малодиференційовані клітинні елементи веретеноподібної



Фелікс Маршан

(Marchand F., 1846–1926) – німецький патолог, чияв уривається швидко акрифтациї клітин



Пауль Ерліх

(Ehrlich P., 1854–1915) – німецький лікар і бактеріолог, автор теорії гуморального імунітету, лауреат Нобелівської премії 1908 р.

форми з темним овальним ядром. Цитоплазма слабо базофільна, містить незначну кількість органел. Адвентиційні клітини можуть диференціюватись у фібробласти та адипоцити. Локалізуються навколо гемо- та лімфокапілярів.

Мастоцити (клітини Ерліха, лаброцити, тканинні базофіли, тучні клітини, опасисті клітини) (рис. 8.2, 8.6) – постійні клітинні елементи пухкої сполучної тканини, описані Паулем Ерліхом у 1877 році. В людини мастоцити локалізуються переважно групами навколо судин мікроциркулярного русла. Особливо численні мастоцити у власній пластинці слизових оболонок травної, дихальної і сечостатевої систем, стромі молочних залоз і тимуса, дермі шкіри. Ці клітини належать до нащадків стовбурової клітини крові, але остаточну диференціацію вони проходять у сполучній тканині. Тривалість їхнього життя складає від кількох тижнів до кількох місяців.

Мастоцити виконують низку важливих функцій: (1) регуляція гомеостазу сполучної тканини (за рахунок виділення біологічно активних речовин, здатних впливати на проникність і тонус судин) та підтримка балансу рідин у тканинах; (2) запобігання згортанню крові (результат дії гепарину); (3) захисна роль (виділення медіаторів запалення і хемотаксичних чинників, забезпечення мобілізації клітин для участі в запальних та імунних реакціях); (4) участь у розвитку алергічних реакцій (за рахунок наявності на плазмалемі рецепторів до імуноглобулінів класу E).

Мастоцити – клітини округлої форми; нерівна поверхня з відростками і виростами свідчить про їхню здатність до амебоїдних рухів. Ядра порівняно невеликі, зазвичай округлої або овальної форми, зі щільно упакованим хроматином. Цитоплазма містить помірно розвинені органели, елементи цитоскелета, ліпідні краплі, заповнена специфічними електронно-щільними гранулами (рис. 8.5). Гранули мастоцитів за будовою

і хімічним складом подібні до гранул базофілів крові, мають дещо дрібніші розміри та більш численні. Вони забарвлюються метакроматично і є модифікованими лізосомами. Мастоцити синтезують і накопичують в гранулах біологічно активні речовини, медіатори і ферменти: гістамін, гепарин, дофамін, хемотаксичні чинники еозинофілів і нейтрофілів, хондроїтинсульфати, гіалуронову кислоту, протеази, глікопротеїни та фосфоліпіди.

Гістамін викликає швидке розширення кровоносних капілярів і підвищення їх проникності, що проявляється в появі локальних набряків тканин. Має виражену гіпотензивну дію, стимулює секрецію слизу, бронхоспазм і є важливим медіатором запалення. Дія гістаміну реалізується за рахунок H_1 - та H_2 -рецепторопосередкованого впливу на гладкі м'язи, ендотелій і нервові волокна. **Гепарин** зв'язує антитромбін III, що циркулює в крові, різко знижуючи цим здатність крові до згортання. Зменшує проникність міжклітинної речовини, має протизапальний вплив. Гістамін і гепарин є антагоністами.

При активації мастоцитів виділення синтезованих ними речовин відбувається шляхом екзоцитозу гранул – дегрануляції (рис. 8.6А). Дегрануляція опосередковується імуноглобуліном E (IgE), оскільки на поверхні мастоцитів містяться рецептори до Fc-фрагментів IgE. Зв'язування алергену з молекулою IgE супроводжується активацією мастоцитів та екзоцитозом гранул.

У ролі чинників дегрануляції можуть виступати субстанція P, гастрин, соматостатин, нейротензин, ендорфін, інтерлейкіни (IL2, IL3, IL8) та інші. Клінічними проявами масивної дегрануляції мастоцитів є бронхоспазм, гострий риніт, набряки, свербіння шкіри, падіння кров'яного тиску аж до анафілактичного шоку і смерті.

Кількість мастоцитів змінюється залежно від фізіологічного стану організму. Зокрема, вона зростає при підвищенні функціональної активності органів: у матці при вагітності, при гіперфункції щитоподібної залози,

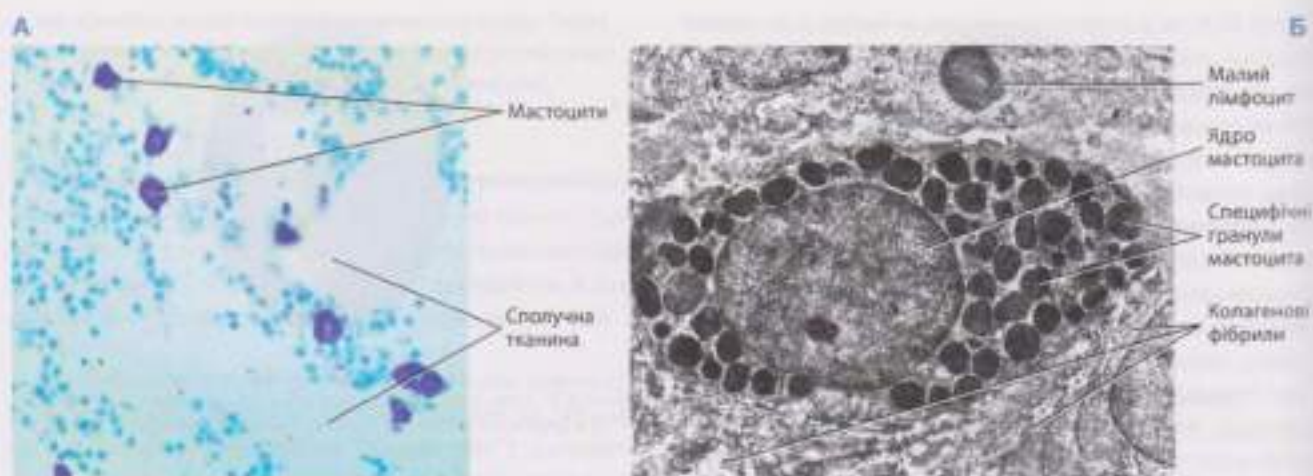


Рис. 8.6. Мастоцити. А – світлова мікрофотографія групи мастоцитів сполучної тканини лімфовузла, забарвлення толюїдиновим синім, $\times 400$; Б – електронна мікрофотографія мастоцита і малого лімфоцита, $\times 5000$

в лактуючій молочній залозі, у шлунку, кишці, печінці – при травленні. Ідентифіковано збільшення кількості мастоцитів і при хронічних запальних процесах та в пухлинах.

Плазмоцити (плазматичні клітини, клітини Унни) (рис. 8.2, 8.7) – ефektorні клітини гуморального імунітету, що продукують імуноглобуліни. Утворюються з В-лімфоцитів при дії на них антигенних чинників. За морфологією подібні до лімфоцитів, однак мають певні особливості будови. Ядро округлої форми, розташоване ексцентрично. Гетерохроматин виявляється у вигляді пірамід, звернених до центру гострою вершиною,

тому ядро плазмоцита порівнюють з "колесом зі спицями". Еухроматин займає меншу частину ядра (з ним пов'язують транскрипцію генів, що кодують імуноглобуліни). Відношення об'єму ядра до об'єму цитоплазми коливається від 2:1 до 1:1.

Цитоплазма різко базofilна за рахунок гранулярної ендоплазматичної сітки, зі світлим парануклеарним "двориком", у якому локалізуються цистерни комплексу Гольджі. Плазматичні клітини рідко зустрічаються в периферичній крові, вони присутні головним чином у кістковому мозку, лімфатичних вузлах, селезінці та у власній пластинці слизових оболонок. Кількість плазмоцитів зростає при інфекційних та запальних про-



Рис. 8.7. Плазмоцити. А – світлова мікрофотографія, $\times 1000$; Б – електронна мікрофотографія, $\times 5000$



Пауль Унна

(Пауль Р., 1858-1920) - німецький дерматолог, уперше виявив і описав лейкоцити у інфільтратній гранульозі (1888 р.)

цесах в організмі. Тривалість їхнього життя становить 4-5 діб.

Лейкоцити – клітинні елементи, які мігрували з кровоносного русла до пухкої сполучної тканини. При запальних станах кількість лімфоцитів і нейтрофілів різко збільшується (відбувається лімфоцитарна або нейтрофільна інфільтрація) сполучної тканини. Ці клітини виконують захисну функцію. Зокрема, при гострому запаленні в інфільтратах переважають нейтрофільні гранулоцити, а при хронічному – лімфоцити, плазматичні клітини і макрофаги. Лімфоцити здатні до рециркуляції – зі сполучної тканини через лімфу знову потрапляти в кров.

Пігментні клітини (пігментоцити) – клітини, які є нащадками нейробластів нервового гребеня. Розрізняють два види пігментоцитів: меланоцити, які безпосередньо виробляють пігмент, та хроматофороцити, які його накопичують. **Меланоцити** – відростчасті клітини, що мають видовжене ядро, в цитоплазмі містять добре розвинений синтетичний апарат і велику кількість специфічних гранул – меланосом. Меланоцитам властива здатність до синтезу меланіну, колір якого коливається від коричнево-чорного до жовто-коричневого. **Хроматофороцити** – видовжені або відростчасті клітини зі слабкорозвиненим синтетичним апаратом і значним вмістом у цитоплазмі зрілих меланінових гранул. Вони не здатні до синтезу меланіну, а поглинають гранули, виділені меланоцитами.

Синтезуючи і накопичуючи меланін, пігментні клітини перешкоджають проникненню ультрафіолетового випромінювання в організм людини. Підвищений вміст пігментоцитів характерний для райдужки та судинної оболонки ока, дерми шкіри деяких ділянок тіла (калітка, соски, періанальна ділянка), а також родимок. Кількість пігментних клітин різко збільшується при захворюваннях шкіри, пов'язаних з утворенням ділянок гіперпігментації.

Міжклітинна речовина

Міжклітинна речовина забезпечує архітектоніку, фізико-хімічні та механічні властивості сполучних тканин, створює оптимальне мікрооточення для життєдіяльності клітин. Вона об'єднує клітини в єдину систему і регулює їх функції (проліферацію, диференціацію, синтетичну, секреторну і рухову активність). Міжклітинна речовина представлена волокнистими структурами і основною речовиною, які утворюються завдяки діяльності клітин сполучної тканини.

Волокнисті структури

У складі сполучних тканин розрізняють три основних типи волокон, а саме: колагенові, еластичні та ретикулярні. Кожен з означених типів волокон характеризується морфологічними, механічними, біохімічними особливостями і виконує в тканині певні функції.

Колагенові волокна свою назву отримали завдяки здатності утворювати при варінні клей (грец. *кола* – клей). Характеризуються високою міцністю і незначною здатністю до розтягу. Сукупність таких волокон з поперечним перерізом 1 мкм² може витримати навантаження до 500 кг, тобто вони міцніші від сталі. Колагенові волокна не галузяться, мають різну товщину і білий колір (рис. 8.3). Характеризуються властивістю набрякати у воді (товщина волокна при цьому збільшується до 50%). У кислотах і лугах волокна збільшуються в об'ємі до 10 разів і стають майже утрічі коротшими. Здатність колагенових волокон до депонування води використовується при крововтратах для відновлення об'єму рідини в організмі.

Колагенові волокна забезпечують високі механічні властивості; визначають архітектоніку сполучних тканин; створюють середовище для взаємодії між клітинами і міжклітинною речовиною; впливають на проліферацію, диференціацію, функціональну активність та міграцію клітин. Волокна складаються з двох хімічних компонентів: фібрилярного білка колагену та вуглеводного компонента – глікозаміногліканів і протеогліканів.

Колаген – основний структурний білок міжклітинного матриксу, становить близько 30% від загальної кількості білка в організмі (до 6% маси тіла). Залежно від порядку розташування амінокислот у поліпептидних ланцюгах та від ступеня їх гідроксилювання і якості вуглеводного компонента, розрізняють понад 20 типів колагену, що по-різному розподіляються в органах і тканинах. Характеристика основних типів колагену подана в таблиці 8.2.

Як видно з таблиці, виробляють колаген клітини різних видів сполучних тканин: фібробласти, остеобласти, хондробласти, дентинобласти, цементобласти, ретику-

Таблиця 8.2. Характеристики основних типів колагену

Тип колагену	Локалізація	Світлова мікроскопія	Електронна мікроскопія	Клітини, що його синтезують	Взаємодія з глікозаміногліканами	Основна функція	Молекулярна організація
I	Дерма, сухожилля, кістки, волокнистий хрящ, роговівка, склера, артерії	Товсті, посмуговані, не апрофільні	Щільно упаковані товсті варіабельні за діаметром мікрофібрили	Фібробласти, дентинобласти, остеобласти, хондробласти	Слабка, переважно з дерматансульфатом	Протидія розтягненню	Утворює фібрили
II	Галіновий і волокнистий хрящ, міжреброві диски, ослизне тіло ока	Пухкі пучки фібрил, видимі у поляризованому світлі	Тонкі мікрофібрили, занурені в основну речовину	Хондробласти	Висока взаємодія з хондроїтинсульфатом	Протидія тиску	Утворює фібрили
III	Гладкі м'язи, ретикулярна сполучна тканина, кровоносні судини, дерма плода	Тонкі, попереково-посмуговані, апрофільні	Нещільно упаковані тонкі мікрофібрили однакового діаметра	Гладкі міоцити, ретикулярні клітини, нейроектоцити	Помірна з гепарансульфатом	Підтримання структури органів; що розтягується	Утворює фібрили
IV	Базальні мембрани, капсула кришталика ока	Тонкі, PAS-позитивні, апрофільні	Мікрофібрили відсутні	Ендотеліоцити, епітеліоцити, міоцити, нейроектоцити	Помірна з гепарансульфатом	Підтримання структури, фільтрація	Утворює сітку
V	Дерма, сухожилля, кістки, волокнистий хрящ	Подібні до колагену I типу	Товсті мікрофібрили	Фібробласти	Незначна	Подібні до колагену I типу	Утворює фібрили
VI	Дерма	Невидимі	Видимі мікрофібрили	Фібробласти	Незначна	Зв'язок клітин з елементами міжклітинної речовини	Яскравий колаген
IX	Галіновий хрящ, ослизне тіло ока	Невидимі	Тонкі мікрофібрили	Хондробласти	Незначна	Більше зв'язування фібрил	Асоційований з фібрилами колагену II типу
XI	Галіновий хрящ, міжреброві диски	Подібні до колагену II типу	Тонкі мікрофібрили	Хондробласти	Незначна	Подібні до колагену II типу	Утворює фібрили
XII	Дерма, плацента, сухожилля	Невидимі	Тонкі мікрофібрили	Хондробласти, фібробласти	Незначна	Більше зв'язування фібрил	Взаємодія з фібрилами колагену I типу

лярні клітини. Колагени базальних мембран синтезуються клітинами, що контактують з ними: епітеліоцитами, адипоцитами, гладкими міоцитами та кардіомиоцитами. Молекули колагену здатні збиратися у філаменти, фібрили, волокна, а також взаємодіяти з іншими білками міжклітинної речовини.

Схема синтезу фібробластом білкових і вуглеводних компонентів колагенових волокон з подальшим їх виділенням у міжклітинне середовище для організації у волокна представлена на рис. 8.8.

Послідовні етапи утворення колагенового волокна I. Внутрішньоклітинний етап (синтез проколагену):

У гранулярній ендоплазматичній сітці: (1) синтез пептидних ланцюгів проколагену. На відміну від зрілого тропоколагену, вони утримують на кінцях додаткові послідовності амінокислот (кінцеві пептиди), що перешкоджають об'єднанню молекул проколагену і формуванню волокон всередині клітини; (2) гідроксидування залишків лізину і проліну в пептидних ланцюгах проколагену; (3) об'єднання ланцюгів у потрійну спіраль (триплет пептидів) проколагену.

У комплексі Гольджі: (1) глікозування проколагену (приєднання олігосахаридних ланцюгів); (2) упаковка продуктів синтезу в транспортні вакуолі і виділення їх шляхом екзоцитозу в міжклітинну речовину.

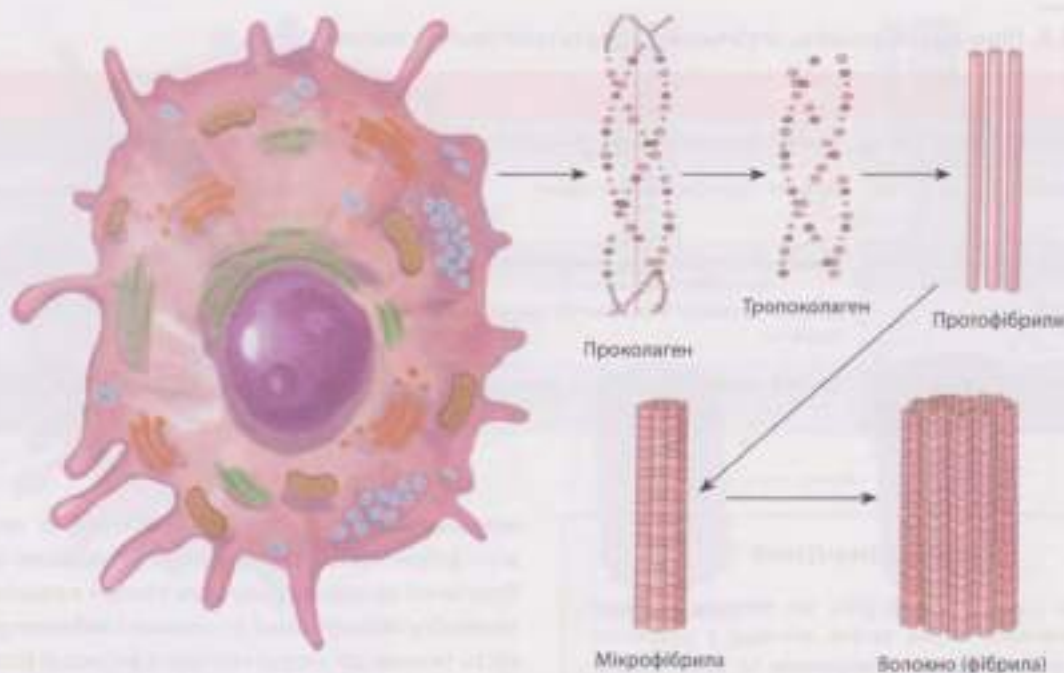


Рис. 8.8. Схема утворення колагенових волокон

II. Позаклітинний етап (дозрівання колагену і формування волокон): (1) відщеплення кінцевих пептидів проколагенпептидазами і перетворення проколагену в тропоколаген; (2) окислення лізілоксидазою в молекулах тропоколагену залишків лізину і гідроксилізину, що надає їм здатності утворювати ковалентні зв'язки; (3) у молекулах тропоколагену замикаються водневі і ковалентні зв'язки, внаслідок чого молекули об'єднуються у протофібрили; (4) протофібрили скріплюються за допомогою протеогліканів і глікопротеїнів та об'єднуються у фібрили і волокна.

Таким чином, у структурній організації колагенового волокна виділяють п'ять рівнів (рис. 8.8, 8.10): (1) поліпептидні ланцюги проколагену, до складу яких входять амінокислоти пролін, гліцин, лізин; (2) молекули тропоколагену, кожна з яких утворена трьома закрученими в спіраль поліпептидними ланцюгами; (3) протофібрили, які складаються з кількох поздовжньо орієнтованих молекул колагену, сполучених між собою водневими зв'язками; (4) мікрофібрили, що складаються з 5–6 протофібрил, поєднаних бічними ланцюгами; (5) колагенове волокно (фібрила), утворене кількома мікрофібрилами, котрі сполучені за посередництва глікозаміногліканів і протеогліканів.

Під електронним мікроскопом колагенові волокна мають характерну поперечну посмугованість (чергування електронно-щільних та електронно-прозорих ділянок

з періодичністю 67 нм), виникнення якої зумовлене впорядкованим розташуванням поліпептидних ланцюгів у молекулі колагену та амінокислот у поліпептидних ланцюгах. Індивідуальні колагенові волокна за участю вуглеводних компонентів поєднуються у пучки (рис. 8.10).

При недостатньому надходженні в організм вітаміну С синтез колагену загальмовується. В умовах зниженої концентрації кисню колагеногенез, навпаки, стимулюється. Поряд із синтезом колагену, фібробласти руйнують близько 2/3 кількості цього білка (завдяки ферменту колагенази), запобігаючи передчасному склерозу тканин. При порушенні синтезу колагену виникають різноманітні форми патології (табл. 8.3).

Еластичні волокна утворені трьома білками – еластином, фібриліном і еміліном. Менш поширені, ніж колагенові, мають жовтуватий колір, варіабельну товщину, галузяться, анастомозують одне з одним, утворюючи тривимірні сітки. Стійкі до дії кислот і лугів, кип'ятіння і гниття, при зануренні у воду не набрякають. Еластичні волокна присутні в органах, що піддаються деформації і зміні форми: еластичному хрящі, шкірі, легенях, кровоносних судинах.

Еластин – головний білковий компонент еластичних волокон. Представлений молекулами, що мають у стані спокою форму скручених ниток, які при розтягуванні розправляються, а після припинення дії навантаження – знову скручуються. Еластин синтезується в канальцях гранулярної ендоплазматичної сітки фібробластів, глад-

Таблиця 8.3. Приклади порушень, спричинених дефектами синтезу колагену

Порушення	Дефект	Симптоми
Синдром Елерса – Данло IV типу	Дефект транскрипції або трансляції колагену III типу	Ушкодження аорти та/або вищок
Синдром Елерса – Данло VI типу	Дефект гідроксилування лізину	Зміна еластичності шкіри, ушкодження очного яблука
Синдром Елерса – Данло VII типу	Зниження активності проколагенпептидази	Зниження рухомості суглобів, часті вивихи
Цинга (скорбут)	Дефіцит вітаміну С (кофактор гідроксилування проліну)	Виразки ясен, кровотечі
Незвершений остеогенез	Дефект одного нуклеотиду в генах колагену I типу	Складані переломи кісток, серцеві недостатність

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Фіброз – патологічний стан, що виникає в різних органах (печінка, нирки, легені, міокард) у результаті порушення балансу між утворенням та руйнуванням колагену. Супроводжується надмірним відкладанням колагенових волокон і, як наслідок, порушенням функціонування органа. **Келоїдні рубці** – результат надмірного накопичення колагену в ділянках пошкодження шкіри.

ких міоцитів, хондробластів і хондроцитів. До його складу входять амінокислоти лізін, пролін, гліцин, лейцин. Еластичність білка зумовлена наявністю похідних амінокислот – десміну та ізодесміну.

У комплексі Гольджі відбувається упаковка поліпептидних ланцюгів у секреторні гранули та виділення їх у міжклітинне середовище. Молекули еластину зв'язуються між собою та утворюють ланцюги – еластинові протофібрили. Окремі протофібрили, взаємодіючи між собою, формують пружну тривимірну сітку, яка локалізується у внутрішній частині еластичного волокна і сприймається як його аморфний компонент (рис. 8.9–8.10).

Фібрилін – фібрилярний компонент еластичних волокон – за своєю природою є глікопротеїном, при зв'язуванні якого з еластичними протофібрилами утворюються мікрофібрили. Мікрофібрили формують каркас волокна. перехідними (незрілими) формами розвитку еластичних волокон є окситаланові та елаунінові волокна: окситаланові волокна містять лише фібрилярний компонент, до складу елаунінових волокон входить рівна кількість аморфного і фібрилярного компонентів (рис. 8.9).

Емілін – глікопротеїн, який забезпечує зв'язування фібрилінових мікрофібрил з аморфним компонентом еластичних волокон.

Зріле еластичне волокно організоване таким чином, що центральна його частина представлена аморфним

компонентом (молекулами еластину), а периферична – фібрилярною сіткою (мікрофібрилами) (рис. 8.10). Еластичні волокна сполучних тканин визначають архітектуру міжклітинної речовини і забезпечують здатність тканин до зворотної трансформації (повернення до початкової форми) після припинення дії навантаження.

Послідовні етапи синтезу компонентів і утворення еластичного волокна:

- I. **Внутрішньоклітинний етап (синтез еластину і фібриліну):** (1) у гранулярній ендоплазматичній сітці відбувається синтез білків еластину, фібриліну й еміліну; (2) у комплексі Гольджі здійснюється упаковка поліпептидів у секреторні гранули та їх виведення за межі клітини.
- II. **Позаклітинний етап (формування еластичних волокон):** (1) лізил-оксидаза забезпечує формування зв'язків між молекулами еластину та їх з'єднання в ланцюжки з утворенням еластинових протофібрил; (2) приєднання фібриліну до еластинових протофібрил за посередництва еміліну та утворення мікрофібрил, з яких формуються окситаланові волокна; (3) у товщі окситаланових волокон, як на матриці, відкладаються молекули еластину; коли вміст еластину сягає 50%, волокна отримують назву елаунінових; (4) еластин продовжує накопичуватися у волокні, наповнюючи аморфний компонент, і відтісняє фібрилінові мікрофібрили на периферію; утворюються зрілі еластичні волокна, де на частку еластину припадає до 90% білка.

Ретикулярні волокна – продукт синтетичної діяльності ретикулярних клітин. Вони входять до складу ретикулярної тканини і виявляються при імпрегнації солями срібла, тому отримали назву аргірофільних. Складаються з волокон різного діаметра (побудованих з колагену III типу) та неколагенового компонента, представленого аморфною речовиною (містить близько 92% білків та по 4% вуглеводів і ліпідів).

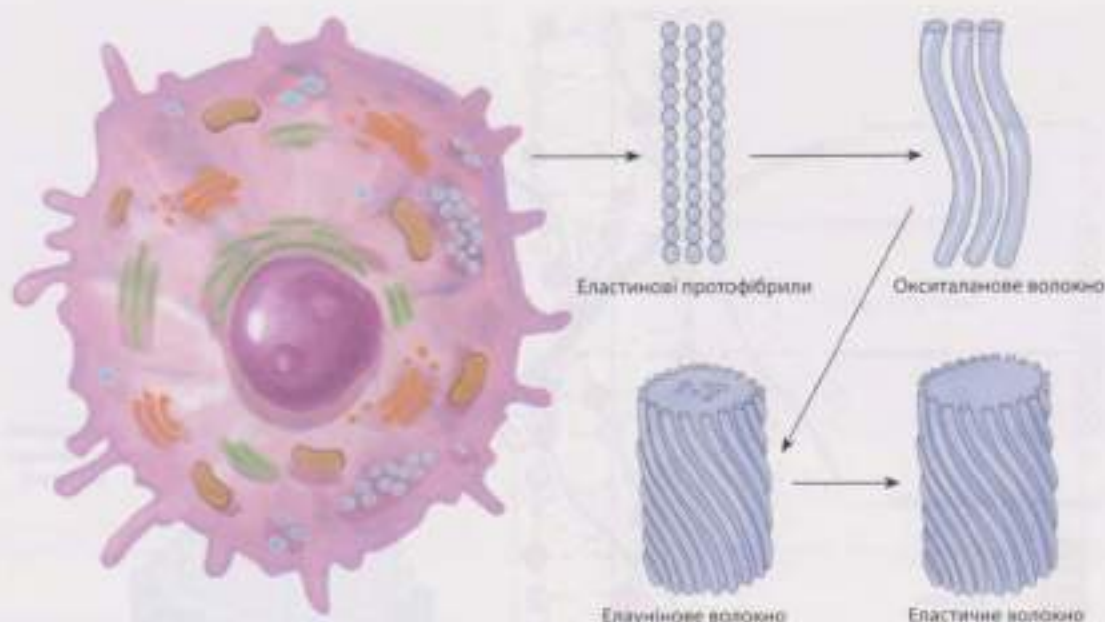


Рис. 8.9. Схема утворення еластичного волокна

Розрізняють преколагенові (початкова стадія) та власне ретикулярні волокна (кінцева стадія розвитку). Ретикулярні волокна порівняно з колагеновими мають високий вміст сірки, ліпідів і вуглеводів. Ці волокна стійкі до дії слабких кислот та лугів і не перетравлюються трипсином. По здатності до розтягу займають проміжне положення між колагеновими та еластичними волокнами. Основна функція ретикулярних волокон – опорна. Вони виявляються в усіх типах сполучної тканини, формуючи підтримувальний каркас для клітин (особливо у м'ясоїдній та лімфоїдній тканинах). Найкраще розвинена сітка ретикулярних волокон у лімфатичних вузлах.

Основна речовина

Основна речовина заповнює проміжки між волокнистими структурами і клітинами, має прозору аморфну консистенцію, характеризується базофілією і низькою електронною щільністю. Вона має складну організацію, складається з макромолекулярних гідратованих комплексів протеогліканів і структурних глікопротеїнів.

Протеоглікани (рис. 8.11) – високомолекулярні сполуки (молекулярна маса від десятків тисяч до мільйонів дальтон), що складаються з білкового компонента (5–10 %) і глікозаміногліканів (90–95 %). Синтезуються у гранулярній ендоплазматичній сітці та комплексі Гольджі фібробластів, виділяються в міжклітинний простір шляхом екзоцитозу. Можуть скла-

дати до 30 % сухого залишку тканини. Руйнуються протеоглікани лізосомальними ферментами клітинних елементів сполучної тканини. Виконують наступні функції: 1) взаємодія з молекулами колагену і вплив на формотворення колагенових волокон; 2) забезпечення зв'язку між поверхнею клітин і компонентами міжклітинного матриксу; 3) сприяння транспорту електrolітів і води; 4) зв'язування, накопичення і виділення факторів росту.

Декорини – родина протеогліканів з молекулярною масою близько 50 кілодальтон, які відіграють важливу роль у формуванні колагенових волокон. **Синдекани** – трансмембранні протеоглікани, за посередництва яких клітини зв'язуються з елементами міжклітинного матриксу. Молекули синдеканів відіграють також рецепторну функцію, фіксуючи до поверхні фібробластів фактори росту цих клітин. **Версикан** належить до групи великих агрегантних протеогліканів. Має широке розповсюдження в організмі: присутній у пухкій сполучній тканині, хрящах, нервовій системі, епідермісі, стінці судин. Синтезується переважно гладкими м'язцями. Найбільшими серед протеогліканів вважаються **агрекани**, молекулярна маса яких сягає 3 мільйонів дальтон і які здатні утворювати з гіалуроновою кислотою макромолекулярні комплекси молекулярною масою порядку сотень мільйонів дальтон (рис. 8.11). Цими комплексами багата пухка сполучна тканина і хрящ; саме вони забезпечують високий ступінь гідратації та гелеподібну консистенцію міжклітинної речовини цих тканин.

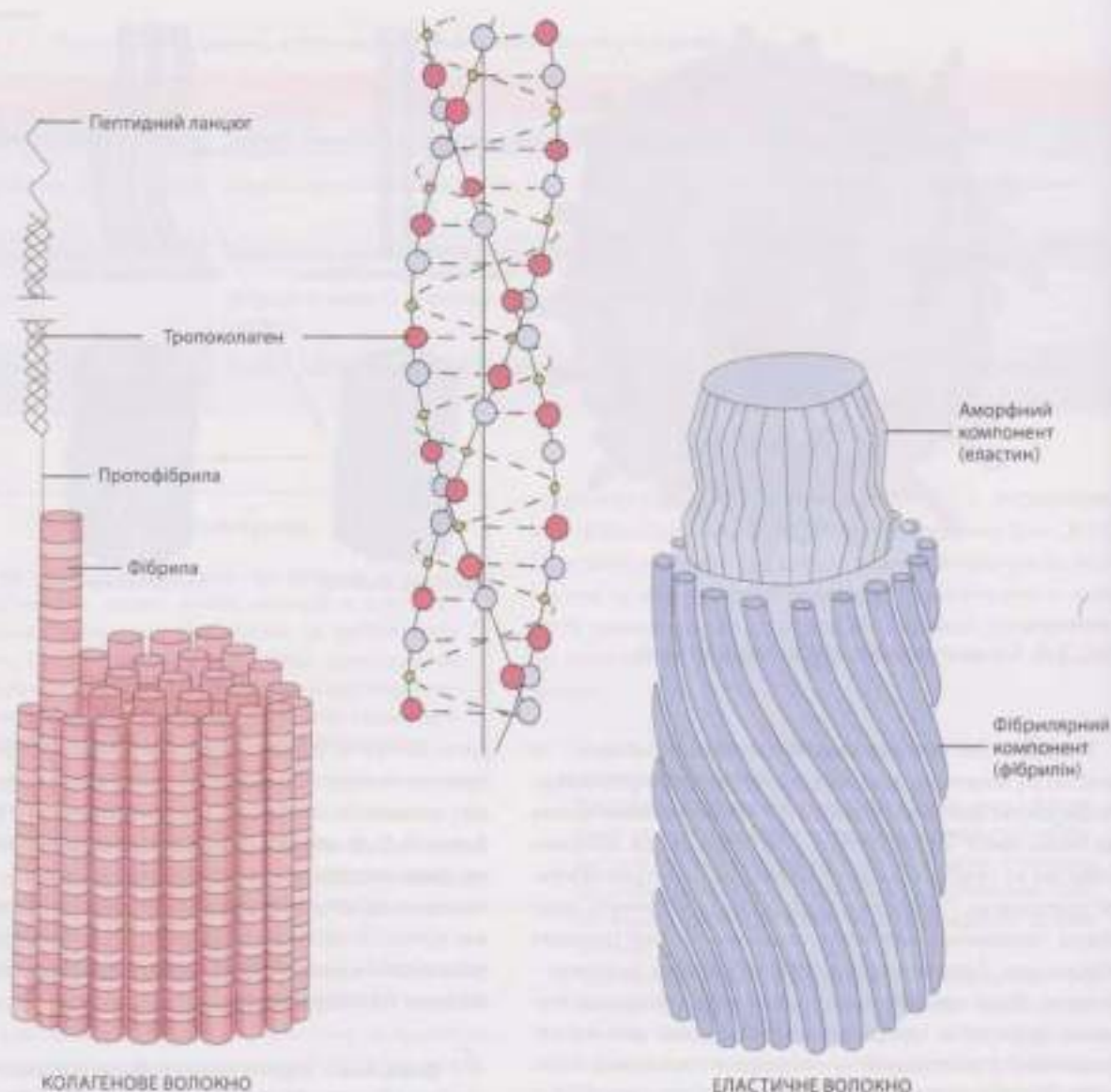


Рис. 8.10. Порівняльна мікроморфологія колагенового та еластичного волокон

Глікозаміноглікани (ГАГ) – гідрофільні полісахаридні молекули. Утворені дисахаридними одиницями, що повторюються, одним із складників яких є уронева кислота, другим – аміносахарид. До найпоширеніших глікозаміногліканів належать: галуронова кислота, хондроїтинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат і гепарин. Присутність певних типів ГАГ у різних тканинах визначає властивості їх міжклітинної речовини.

Функції, які виконують глікозаміноглікани: 1) беруть участь в організації міжклітинного матриксу і підтримують структурну цілісність тканин, виконуючи роль основної скріплювальної речовини; 2) взаємодіють з клітинними мембранами, забезпечуючи міжклітинні

комунікації; 3) спільно з протеогліканами утворюють гелеподібне середовище, в яке занурені фібрилярні й адгезивні білки; 4) зв'язують велику кількість води – маючи високий ступінь гідrataції, надають міжклітинному матриксу високу пружність і в'язкість.

Галуронова кислота міститься у великій кількості в лухкій сполучній тканині, склистому тілі ока, хрящах і шкірі; до її складу входять численні дисахариди, що повторюються, які складаються з N-ацетилглюкозаміну і D-глюкуронової кислоти. Галуронова кислота активно продукується при регенерації тканин, створюючи опору для фібробластів і виростаючих кровоносних

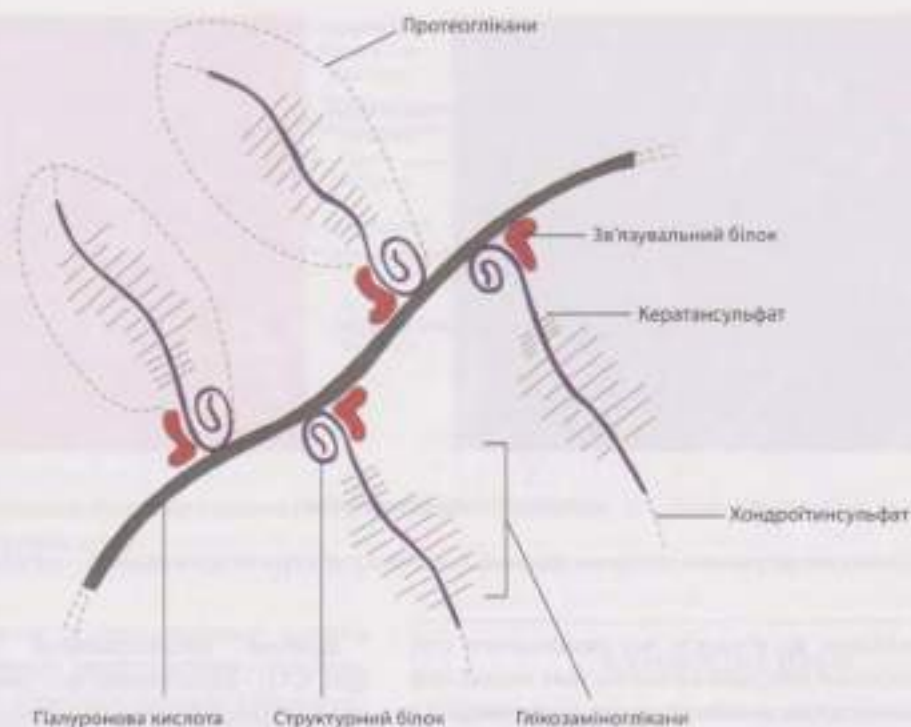


Рис. 8.11. Схема молекулярної організації протеогліканового комплексу агреканів

судин. Кератансульфат побудований із залишків галактози і сульфатованого N-ацетил-глюкозаміну; ним багаті рогівка ока і хрящова тканина. Хондроїтинсульфат містить дисахаридні субодиниці, побудовані з N-ацетил-галактозаміну та D-глюкуронової кислоти; у великій кількості присутній в хрящах, кістках, шкірі і рогівці. Дерматансульфат складається з субодиниць, що містять N-ацетил-галактозаміну-4-сульфат і L-ідуронову кислоту; присутній в стінці кровоносних судин, сухожиллях, шкірі. Гепарансульфат і гепарин містять N-ацетил-глюкозамін, D-глюкуронову кислоту, рідше – ідуронову кислоту. Гепарансульфат входить до складу базальних мембран, присутній на поверхні багатьох клітин. Гепарин синтезується і накопичується в секреторних гранулах мастоцитів, при зв'язуванні у циркулюючій крові з антитромбіном III різко посилює його протизгортальну активність.

Глікопротеїни складаються з поліпептидних ланцюгів, сполучених з розгалуженими олігосахаридами. Вони забезпечують зв'язування клітин з міжклітинним матриксом, беруть участь в утворенні базальних мембран, формуванні волокон. Розрізняють глікопротеїни, що мають фібрилярну будову (фібронектин, фібрилін), та нефібрилярні білки (ламінін, тенасцин).

Фібронектин – поверхневий глікопротеїн фібробластів; бере участь в адгезії клітин, зв'язуючи їх з компонентами

міжклітинного матриксу – колагеном і глікозаміногліканами; впливає на спеціалізацію, ріст і рухливість клітин. У ембріогенезі та при загоєнні ран фібронектин утворює шляхи для міграції клітин. Аналогами фібронектину у хрящовій та кістковій тканинах є відповідно хондронектин та остеонектин. **Фібрилін** – важливий структурний протеїн, що формує мікрофібрили і посилює зв'язки між позаклітинними компонентами; входить до складу еластичних волокон, забезпечуючи впорядковане розміщення еластичних протофібрил. **Ламінін** – основний глікопротеїн базальних мембран, що розмежовують епітеліальні і сполучні тканини, оточують нерви, жирові клітини, гладкі міоцити і кардіоміоцити; сприяє проліферації, диференціації, росту, адгезії і міграції клітин. **Ентактин** (син. **нідоген**) зв'язує ламінін з колагеном IV типу, забезпечуючи утворення тривимірних сіток колагенових волокон. **Тенасцин** у внутрішньоутробному періоді міститься в тканинах ембріона; у дорослих виявляється в сухожиллях, гладком'язовій тканині та в місцях з'єднань сухожиль і м'язів.

До складу основної речовини, крім вищезазначених, також можуть входити наступні компоненти: 1) білки, що надходять із плазми крові: альбумін (до 60 % всього альбуміну організму) і глобуліни; 2) деякі метаболіти; 3) неорганічні іони, які транспортуються до клітин або виділяються з них.

Гелеподібна консистенція основної речовини дозволяє переміщення в ній окремих молекул і клітинам. Швид-



Рис. 8.12. Щільна неоформлена сполучна тканина. А – схема структурної організації; Б – світлова мікрофотографія, $\times 400$

кість руху залежить від в'язкості, яка визначається ступенем полімеризації глікозаміногліканів: чим вищий цей ступінь, тим вища в'язкість міжклітинного середовища. Існують чинники, які регулюють стан основної міжклітинної речовини. Зокрема, збільшення активності ферменту гіалуронідази призводить до зниження в'язкості середовища та підвищення його проникності для різних сполук.

У новонароджених та дітей раннього віку протеогліканові комплекси основної міжклітинної речовини сполучної тканини характеризуються високим ступенем гідратації. Колагенові волокна тонкі, містять колаген і проколаген, еластичні волокна добре розвинені. У дітей основна речовина та волокнисті компоненти сполучної тканини обумовлюють пружність і еластичність шкіри. З віком вміст глікозаміногліканів і води зменшується; колагенові волокна розростаються і утворюють товсті грубі пучки; еластичні волокна поступово руйнуються, внаслідок чого шкіра літніх людей втрачає еластичність і стає в'ялою, обвислою.

Щільна сполучна тканина

Щільна сполучна тканина (*lat. textus connectivus compactus*) характеризується наступними ознаками: 1) високим вмістом волокон, що складають переважну частину об'єму тканини; 2) незначною кількістю основної речовини; 3) низьким вмістом клітинних елементів; 4) переважанням одного типу клітин (фіброцитів) над іншими. Головною властивістю цієї тканини є її висока механічна міцність, обумовлена значною кількістю колагенових волокон. Залежно від орієнтації волокон розрізняють щільну сполучну тканину неоформлену (з неупорядкованим розташуванням волокон) та оформлену (волокна орієнтовані в одному напрямі).

Щільна неоформлена сполучна тканина (рис. 8.12) – характеризується тим, що пучки колагенових волокон розташовуються в трьох різних площинах. Формується тривимірна сітка, чим забезпечується міцність тканини при дії на неї деформуючих сил. Вміст основної речовини незначний, клітини (фіброцити і фібробласти) малочисельні, іноді зустрічаються мастоцити, макрофаги, лейкоцити. Прикладами цієї тканини можуть служити сітчастий шар дерми, капсули органів, періост, охрястя.

Щільна оформлена сполучна тканина – містить товсті пучки колагенових волокон, орієнтовані паралельно один одному (у напрямку дії вектора навантаження). Між волокнами міститься невелика кількість клітин (фіброцитів) та основної речовини. У свою чергу, щільна волокниста оформлена сполучна тканина може бути колагеново-волокнистою (сухожилля, зв'язки, фіброзні мембрани) та еластичною (вийна зв'язка). У тканині колагеново-волокнистого типу присутні в основному колагенові волокна, в тканині еластичного типу – еластичні та колагенові.

Сухожилки (*лат. tendo*) (рис. 8.13) – подовжені циліндричні структури, які зв'язують посмуговані соматичні м'язи з кістками. Представлені паралельними пучками колагенових волокон, між якими розташовані ряди фіброцитів (сухожильних клітин, або **тендиноцитів**). Сухожилок як орган включає: 1) пучки колагенових волокон з розташованими між ними фіброцитами (**тендиноцитами**); 2) прошарки пухкої та щільної неоформленої сполучних тканин із кровоносними судинами і нервами.

У сухожилку розрізняють наступну ієрархічну організацію: (1) первинні пучки (пучки першого порядку) – кожен пучок колагенових волокон відокремлений від сусіднього пучка шаром фіброцитів (тендиноцитів);

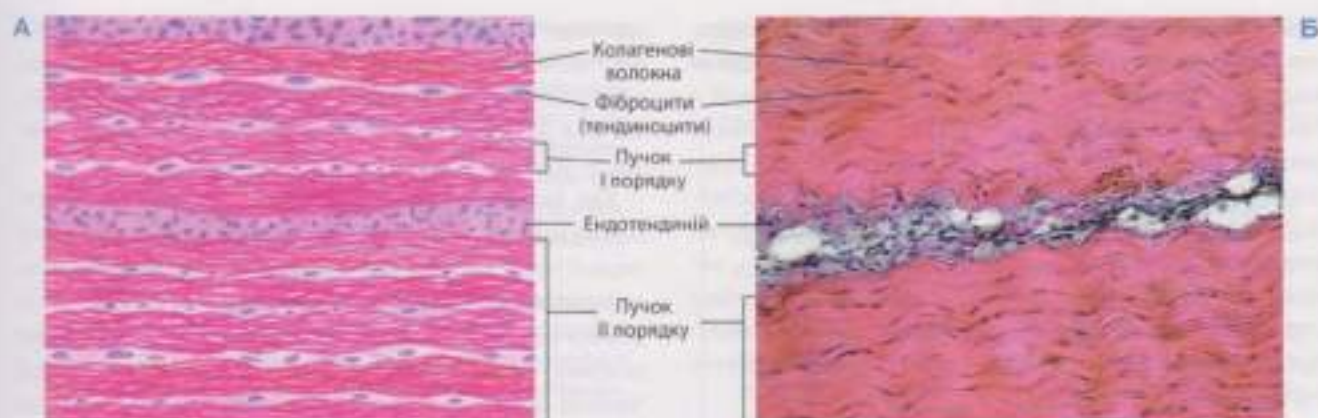


Рис. 8.13. Щільна оформлена сполучна тканина (подовжній зріз сухожилка). А – схема структурної організації; Б – світлова мікрофотографія, $\times 400$

(2) вторинні пучки (пучки другого порядку) – група первинних пучків, оточених ендотендієм – прошарком пухкої волокнистої сполучної тканини з кровоносними і лімфатичними судинами та нервовими волокнами; (3) третинні пучки (пучки третього порядку) – складаються з вторинних пучків, оточених зовні перитендієм – оболонкою зі щільної неоформленої сполучної тканини. Сухожилок, як правило, є третинним пучком; в окремих випадках може складатися з кількох третинних пучків, оточених загальною оболонкою – епітендієм.

Зв'язки – сполучають кістки між собою. Будовою схожі на сухожилки, відрізняються менш упорядкованим розташуванням колагенових волокон. Розрізняють також еластичні зв'язки (зокрема, голосові), у яких головними функціональними елементами слугують товсті пучки еластичних волокон, розділені тонкими прошарками колагенових волокон і рядами фіброцитів.

Фіброзні мембрани. До цього різновиду щільної оформленої сполучної тканини належать фасції, апоневрози, сухожилльні центри діафрагми, капсули деяких органів, тверда мозкова оболонка, склера, окрястя, окістя, білкові оболонки яєчника і яєчка. Фіброзні мембрани майже не розтягуються. Пучки колагенових волокон і фіброласти та фіброцити, що залягають між ними, розташовуються кількома шарами один над одним. У кожному шарі хвилеподібно вигнуті пучки колагенових волокон лежать паралельно один до одного в напрямі, що не співпадає з напрямом волокон у сусідніх шарах. Окремі пучки волокон переходять з одного шару в інший, зв'язуючи їх між собою. Окрім колагенових волокон, у складі фіброзних мембран містяться також еластичні волокна.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Склероз – патологічний стан, що розвивається при заміщенні омертвілих функціональних елементів органів сполучною тканиною (зазвичай фіброзною), наслідком чого є ущільнення та порушення функцій органів.

Колагенози – хвороби, що характеризуються дифузним ураженням сполучної тканини і судин (ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, дерматомиозит).

Сполучні тканини зі спеціальними властивостями

До сполучних тканин зі спеціальними властивостями належать слизова, ретикулярна і жирова тканини. Ці тканини виконують ряд важливих спеціалізованих функцій та характеризуються наявністю переважно одного виду клітин, з якими пов'язана назва тканини.

Жирова тканина

Жирова тканина (лат. *textus adiposus*) – різновид сполучної тканини, основний об'єм якої становлять жирові клітини – **адипоцити**. Жирова тканина доволі поширена в організмі людини і в нормі складає близько 15–20% маси тіла у чоловіків та 20–25% – у жінок.

Жирова тканина виконує наступні функції: 1) енергетичну – накопичення ліпідів як резервного джерела енергії; 2) опорну, захисну і пластичну – повністю або частково оточує різні органи і заповнює простори між ними (захищає від механічних травм, служить опорними

і фіксуючими елементами, заміщає тканини деяких органів після інволюції); 3) термоізоляторну – перешкоджає надмірній втраті тепла організмом; 4) теплопродукції – частина енергії, утвореної внаслідок окислення молекул жирів, перетворюється на тепло; 5) регуляторну – адипоцити входять до складу строми червоного кісткового мозку, створюючи мікрооточення для формених елементів крові, що розвиваються; 6) депонуючу – накопичує жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К) та стероїдні гормони (особливо естрогени); 7) ендокринну – синтезує естрогени і лептин – гормон, який пригнічує відчуття голоду.

Розрізняють два види жирової тканини – білу і буру, які відрізняються кольором, будовою адипоцитів, розподілом в організмі, метаболічною активністю та ступенем кровопостачання (рис. 8.14).

Біла жирова тканина – є переважаючим різновидом жирової тканини з нерівномірним розподілом в організмі людини. При поверхневому розташуванні (у вигляді підшкірної жирової клітковини – гіподерми) виявляється в нижній частині черевної стінки, на сідницях і стегнах. Глибокі скупчення визначаються в ділянці сальника, брижі, в заочеревинному просторі. Розрізняють два типи відкладень жиру: центральний і периферичний. При центральному типі жир відкладається в основному в ділянці живота. При периферичному – адипоцити накопичуються рівномірно під шкірою.

Жирова тканина побудована з часточок (скупчень адипоцитів), розділених тонкими прошарками пухкої сполучної тканини з кровоносними судинами і нервами. Адипоцити досить близько прилягають один до одного, між ними містяться тонкі колагенові волокна. Хоча

адипоцити є основними клітинними елементами жирової тканини, на них припадає лише 20–60 % усіх клітин, решту складають преадипоцити, макрофаги і лейкоцити. Біла жирова тканина на 60–85 % складається з ліпідів, 5–30 % становить вода, і 2–3 % – білки.

Білі (однокоміркові) адипоцити (рис. 8.14А) – найбільші клітини сполучної тканини (діаметр до 120 мкм); окремі представники цієї популяції клітин можуть сягати розмірів до 1000 мкм. Мають сферичну форму, цитоплазму заповнює одна велика жирова крапля, що займає основну частину її об'єму. Решта цитоплазми у вигляді тонкого обідка оточує ліпідну краплю. Ядро відтиснуто жировою краплею на периферію клітини і має витягнуту форму. При виготовленні рутинних гістологічних препаратів (зафарбовуванні гематоксиліном і еозином) ліпідні включення з цитоплазми екстрагуються, тому білий адипоцит має характерний вигляд "персія з печаткою".

Цитоплазма білих адипоцитів містить розвинену гладку ендоплазматичну сітку, невеликий комплекс Гольджі, численні ліноцитозні везикули та незначну кількість мітохондрій. На поверхні плазмалемі локалізовані рецептори до нейромедіаторів та гормонів. Нейральна регуляція діяльності клітин здійснюється за участю нор-адреналіну. Гормональна – відбувається за посередництва гіпофізарних гормонів (тиротропіну, лютропіну, соматотропного гормону, адренокортикотропіну, меланоцитостимулюючого гормону, ліпотропіну), глюкокортикоїдних гормонів наднирників, а також тиреоїдних гормонів щитоподібної залози.

Ліпогенез (нагромадження жирів) – відбувається в адипоцитах шляхом накопичення ліпідів, представлених триліцидами (90–99 %), які є ефірами жирних кислот

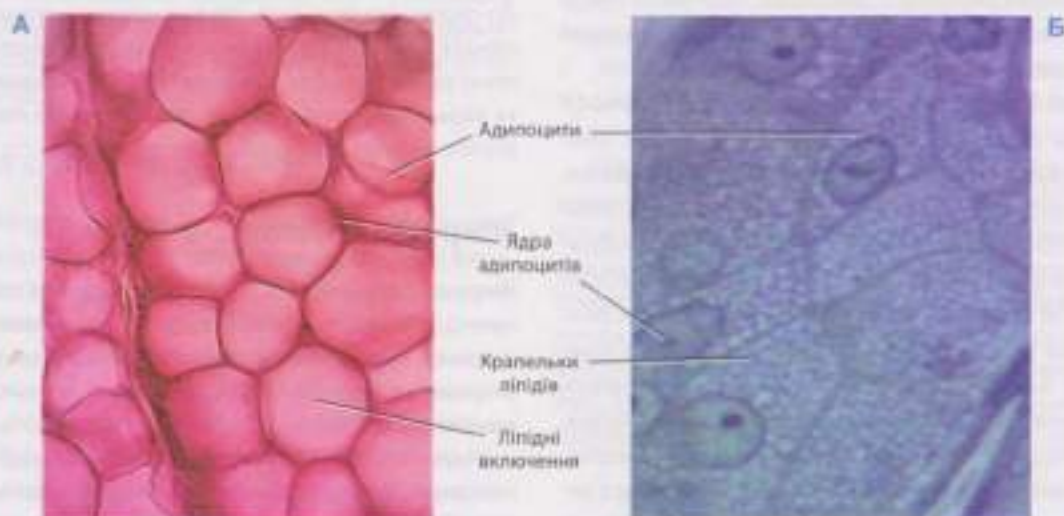


Рис. 8.14. Світлові мікрофотографії білої (А) та бруї (Б) жирової тканини, $\times 200$ (А), $\times 1000$ (Б)

і гліцерину. Джерела оновлення ліпідів жирової тканини: 1) хіломікрони – частинки, що утворюються в ентероцитах тонкої кишки після всмоктування продуктів розщеплення жирів (транспортується в лімфу і в плазму крові); 2) ліпопротеїни низької щільності – синтезуються клітинами печінки і транспортуються сироваткою крові; 3) тригліцериди – синтезуються з вуглеводів самими адипоцитами. Надмірне накопичення білої жирової тканини в організмі призводить до розвитку ожиріння.

Ліполіз (мобілізація жирів) – реалізується за участю нейрального і гуморального механізмів, у результаті поєднаної дії яких відбувається виділення жирних кислот і гліцерину в кров. Розщеплення жирів забезпечується гормонзалежною ліпазою.

Ендокринна функція жирової тканини полягає у виробленні біологічно активних речовин (адипоцитокінів). Жирова тканина синтезує жіночі статеві гормони, які слугують головним джерелом естрогенів у чоловіків та у жінок похилого віку. Специфічними (характерними тільки для жирової тканини) адипоцитокінами є лептин і адіпонектин. **Лептин** (білковий гормон) був ідентифікований у 1994 році. Ген, що кодує продукцію цього гормону, має назву "гена ожиріння". У головному мозку рецептори до лептину містять головним чином нейросекреторні клітини аркуатного і вентромедіального ядер гіпоталамуса, де знаходяться центри голоду, насичення і терморегуляції. Основна дія лептину – пригнічення апетиту і збільшення енергетичних витрат – здійснюється через зниження продукції нейролептину-Υ в аркуатному ядрі гіпоталамуса. **Адипонектин** у здорових людей запобігає виникненню судинних і метаболічних розладів.

Бура жирова тканина – міститься в організмі людини у невеликій кількості. Зосереджена лише в окремих ділянках тіла (між лопатками, в пахових западинах, на ший). Добре розвинена у плодів і новонароджених. З віком її вміст поступово знижується, невелика кількість залишається в ділянці нирок і цитоподібної залози. Утворена бура жирова тканина часточками, що складаються з багатокоміркових адипоцитів, серед яких зустрічаються також поодинокі однокоміркові клітини. Сполучнотканинні прошарки між часточками тонкі. Адипоцити густо обплетені гемокапілярами. Бурий колір тканини пов'язаний з підвищеним рівнем її кровопостачання та високою концентрацією залізовмісних білків (цитохромів) у мітохондріях.

Бурі (багатокоміркові) адипоцити (рис. 8.14Б) істотно відрізняються від білих адипоцитів. Вони мають дещо менші розміри і полігональну форму. Цитоплазма містить численні жирові крапельки, невеликий комплекс Гольджі, слабо розвинену ендоплазматичну сітку, окремі рибосоми і включення глікогену. Значну частину цитоплазми займають мітохондрії. Ядро бурого адипоцита розташоване в центрі клітини (а не зміщене до периферії, як у білого

адипоцита). Основною функцією бурої жирової тканини є термогенез – утворення значної кількості тепла.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ожиріння – порушення балансу жиру в організмі людини через надмірне його відкладання. Можливі два шляхи розвитку ожиріння: 1) гіпертрофічний тип – внаслідок накопичення надмірної кількості ліпідів у цитоплазмі білого адипоцита; розмір клітини при цьому може збільшуватися до чотирьох разів; 2) гіперцелюлярний тип – внаслідок зростання числа адипоцитів; цей тип ожиріння небезпечніший.

Пухлини жирової тканини можуть бути доброякісними або злоякісними: доброякісні пухлини мають назву **ліпом**, злоякісні – **ліпосарком**. Останні найчастіше уражують нижні кінцівки та ретроперитонеальні тканини. Пухлинні клітини будовою нагадують білі або бурі адипоцити.

Ретикулярна тканина

Ретикулярна тканина (лат. *textus reticularis*) – спеціалізована сполучна тканина, яка має тривимірну сіткоподібну структуру. Складається з відростчастих ретикулярних клітин і ретикулярних (аргірофільних) волокон (рис. 8.15). Серед ретикулярних клітин розрізняють малодиференційовані, фібробластоподібні клітини та фагоцити. Ретикулярні волокна синтезуються ретикулярними клітинами. Вони включають преколагенові (незрілі) і власне ретикулярні волокна, утворені колагеном III типу. Ретикулярна тканина формує строму кровотворних органів (крім тимуса) і створює мікрооточення для клітин крові, що розвиваються.

Слизова (мукоїдна) тканина

Слизова тканина (лат. *textus mucosus*) – спеціалізована сполучна тканина зі значним кількісним переважанням основної міжклітинної речовини. Волокнистий компонент розвинений слабо, основна речовина драглистоподібної консистенції. Серед клітин виділяють фіброласти, міофіброласти та гладкі міоцити, які вирізняються здатністю синтезувати білки віментин, десмін, актин, міозин. Багатовідростчасті клітини слизової тканини нагадують мезенхіми і в поєднанні з тонкими колагеновими волокнами формують тривимірну сітку. Слизова тканина не містить кровоносних і лімфатичних судин та нервових волокон.

Слизова тканина виявляється в ембріональному періоді у плодів (формує пупковий канатик) і відома під назвою вартонових драглів (рис. 8.16). Між клітинними елементами є значний вміст гіалуронової кислоти, яка

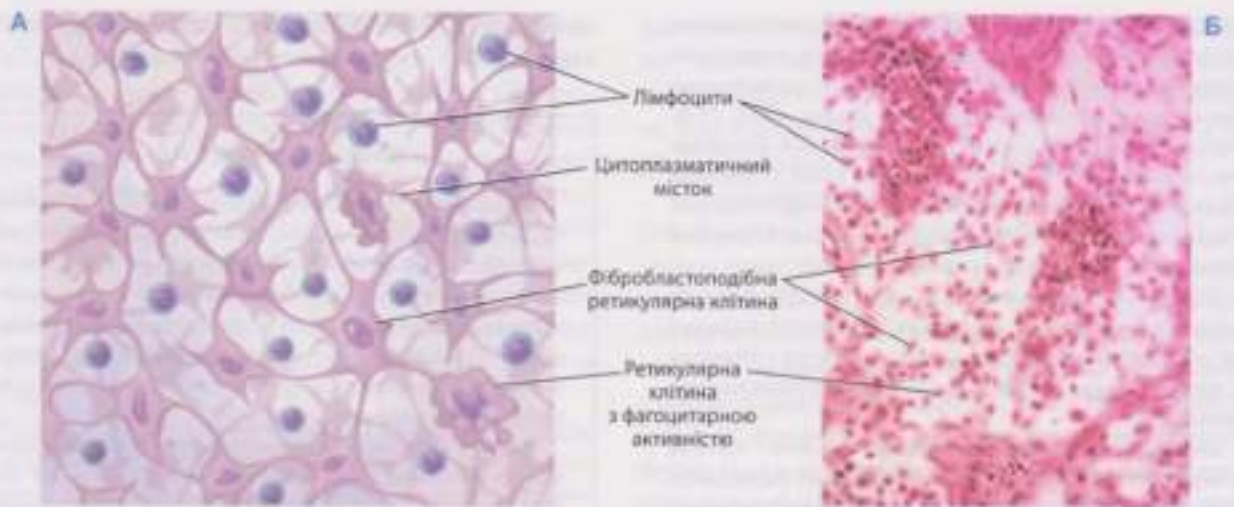


Рис. 8.15. Ретикулярна тканина. А – схема структурної організації; Б – світлова мікрофотографія ретикулярної тканини лімфатичного вузла, $\times 100$

зв'язує молекули води та зумовлює гелеподібну консистенцію основної речовини. Велика кількість води (до 99 %) забезпечує пружність (тургор), що запобігає перетисканню судин пупкового канатика та порушенню плацентарного кровоплину. Синтезовані фібробластами фібрилярні білки з'являються лише на пізніх стадіях розвитку зародка і плода. У дорослих близьку до слизової тканини будову має склисте тіло очного яблука.

Взаємодія клітин крові та сполучної тканини при запаленні

Запалення – патологічний процес, що виникає як відповідь організму на появу ознак пошкодження клітин або їх компонентів. У процесах запалення задіяні клітини крові та сполучної тканини.

- 1. Нейтрофіли** першими надходять у вогнище запалення. Їхні функції наступні:
 - відмежування вогнища запалення;
 - локалізація і знищення патогенного чинника;
 - створення кислого середовища за рахунок виділення гідролаз.
- 2. Макрофаги** – належать до головних клітин, що визначають перебіг запальних реакцій:
 - виявляють антигенну природу патогенного чинника;
 - індують імунні реакції;
 - забезпечують міжклітинні взаємодії з нейтрофілами, лімфоцитами, моноцитами, фібробластами;
 - забезпечують фагоцитоз ушкоджувальних агентів, нейтралізацію токсинів;
 - взаємодія макрофагів і фібробластів спрямована на стимуляцію утворення колагену і фібрил.
- 3. Моноцити** циркулюють із кровоплином; після виходу з судинного русла у вогнище запалення, трансформуються в макрофаги.

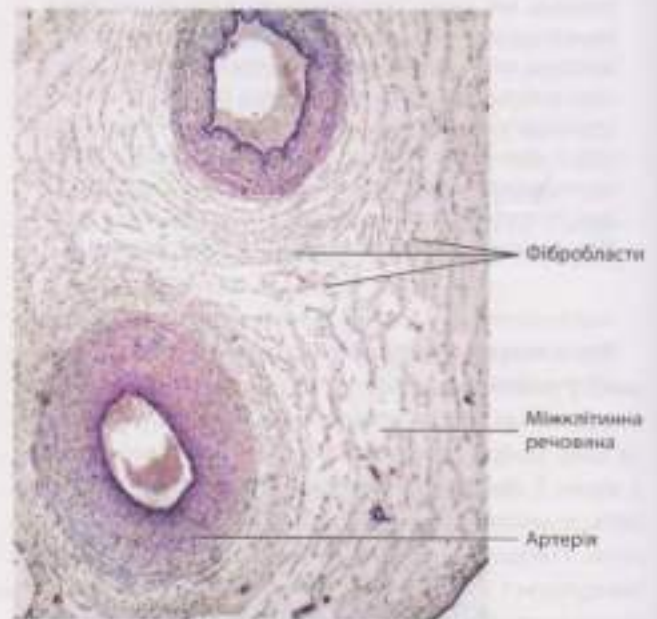


Рис. 8.16. Світлова мікрофотографія слизової сполучної тканини пупкового канатика, $\times 400$

- 4. Клітини імунної системи** – Т- і В-лімфоцити, плазмоцити:
 - субпопуляції Т-лімфоцитів визначають активність імунної реакції;
 - Т-кілери забезпечують знищення патогенних чинників біологічного походження, мають цитолітичну активність стосовно ушкоджених власних клітин організму;

- плазмоцити беруть участь у виробленні специфічних антитіл, що забезпечують ліквідацію антигенів.
- 5. **Фібробласти** – основні продуценти колагену й еластину – білків, котрі становлять основу сполучної тканини; з'являються під впливом цитокінів макрофагів, забезпечуючи відновлення пошкоджених тканин.
- 6. **Мастоцити і базофільні гранулоцити** – виділяють низку речовин, які відіграють важливу роль у розвитку судинних реакцій. Продуковані цими клітинами біологічно активні речовини забезпечують післязапальні репаративні процеси, стимулюють

ріст і дозрівання сполучної тканини у вогнищі запалення.

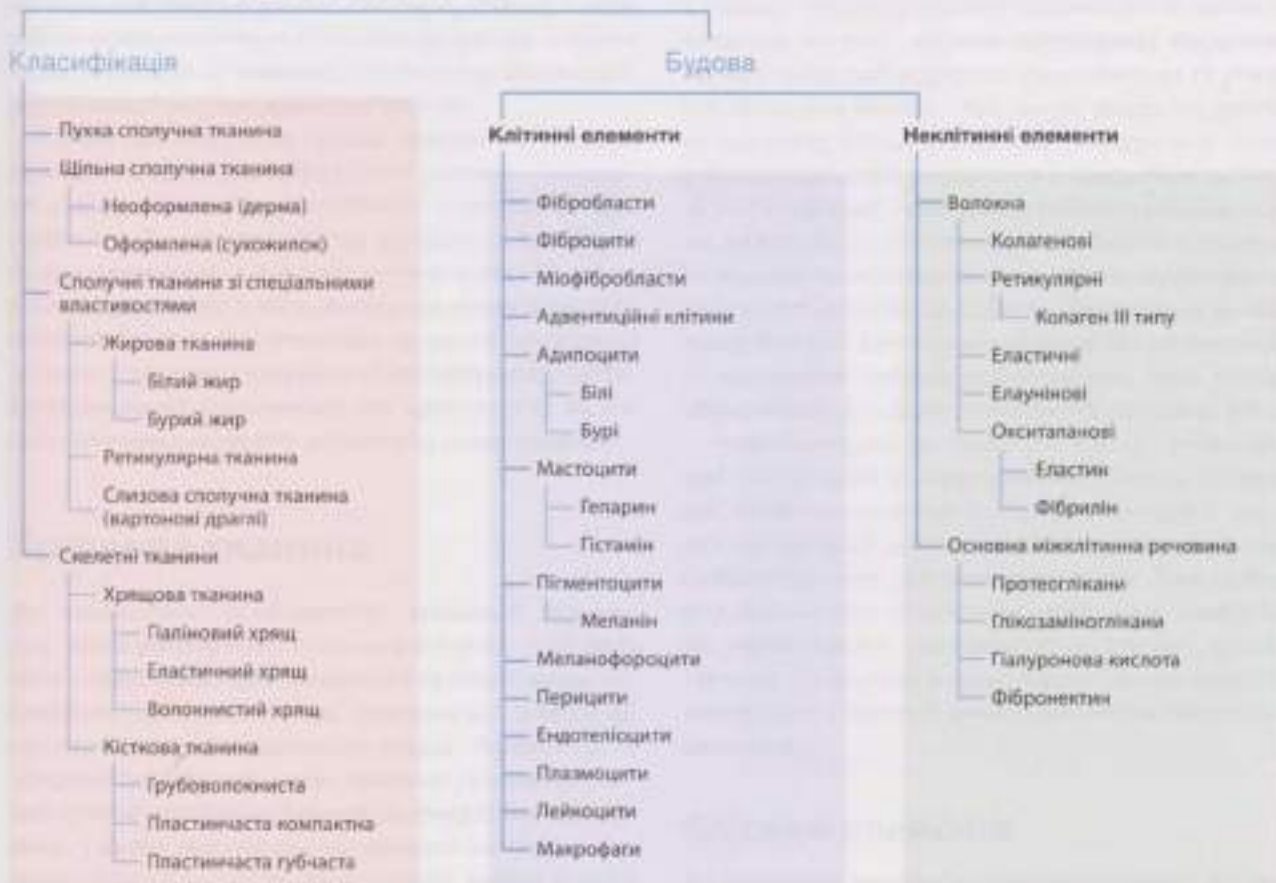
- 7. **Еозинофіли** – інактивують гістамін, забезпечують нейтралізацію і зв'язування гепарину, беруть участь в ушкодженні клітин деяких паразитів.

Перераховані вище клітини та компоненти міжклітинної речовини взаємодіють між собою завдяки численним активним речовинам – цитокінам і чинникам росту. Реагуючи з рецепторами клітин і позаклітинним матриксом, останні активують або пригнічують функції клітин, що беруть участь у запальних процесах.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

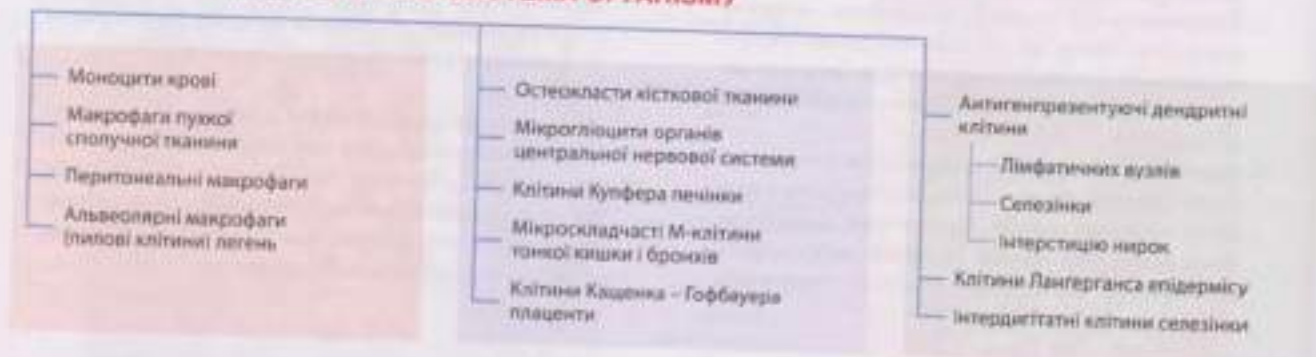
Граф 8.1

СПЛУЧНІ ТКАНИНИ



Граф 8.2

МАКРОФАГІЧНА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ



РОЗДІЛ 9

Скелетні тканини: хрящова та кісткова

Хрящова і кісткова тканини, які належать до групи сполучних тканин організму, виконують головним чином опорно-механічну функцію. Характерною особливістю клітинних елементів цих тканин є здатність продукувати компоненти міжклітинної речовини, які забезпечують її тверду консистенцію. По мірі накопичення міжклітинної речовини навколо клітин, останні втрачають можливість до переміщення і замуруються у специфічних порожнинах – лакунах. Як хрящова, так і кісткова тканини тісно пов'язані з м'язовою системою, спільно з якою забезпечують виконання локомоторної функції. Завдяки високій міцності ці тканини забезпечують також механічний захист життєво важливих органів.

Обидві тканини мають спільне походження – розвиваються з ембріональної сполучної тканини – мезенхіми – та характеризуються подібністю початкових стадій гістогенезу. Важливою деталлю, що свідчить про тісний зв'язок цих тканин, є той факт, що переважна більшість довгих кісток скелета розвивається на основі хрящових моделей. Разом із тим, специфіка продуктів синтетичної активності клітинних елементів обумовлює низку морфофункціональних відмінностей між хрящовою та кістковою тканинами, які будуть розглянуті у цьому розділі.

Хрящова тканина

До характерних особливостей хрящової тканини (лат. *textus cartilagineus*) належить високий – до 80 % маси – вміст води, яка, зв'язуючись із гігантськими молекулами протеогліканових комплексів, забезпечує пружно-еластичні властивості хряща. Близько 15 % хрящової тканини складають органічні речовини, 5 % – неорганічні солі. Хрящ – єдиний різновид сполучної тканини, у якому відсутні судини: поживні речовини надходять всередину цієї тканини шляхом дифузії з судин периферії хряща – перихондрію. Клітинними елементами є хондробласти та хондроцити. Назва цих клітин, рівно ж як і низки інших термінів, що стосуються хрящової тканини, походить від грецького терміноелемента

хондрос, що означає "хрящ". Між клітинами міститься велика кількість міжклітинної речовини – матриксу, збагаченого протеогліканами, колагеновими й еластичними волокнами.

Розвиток

Джерелом утворення хрящової тканини в онтогенезі слугує мезенхіма – ембріональна сполучна тканина. У процесі хондрогістогенезу частина клітин мезенхіми ембріона, а саме – клітини-попередниці хондрогенезу, втрачають свої відростки, округлюються та утворюють хрящовий зачаток – так званий центр хондрогенезу (хондроїд, хрящову бластему). Хондрогенні клітини у його складі диференціюються в хондробласти. Відтак, на наступній стадії утворення первинної хрящової тканини, внаслідок перетворення хондробластів у хондроцити, посилюється синтез колагену; при цьому формуються колагенові волокна, які надають міжклітинній речовині ознак оксифілії. Дозрівання хондроцитів супроводжується посиленням синтезу протеогліканів, котрі, навпаки, обумовлюють базофілію міжклітинної речовини хряща.

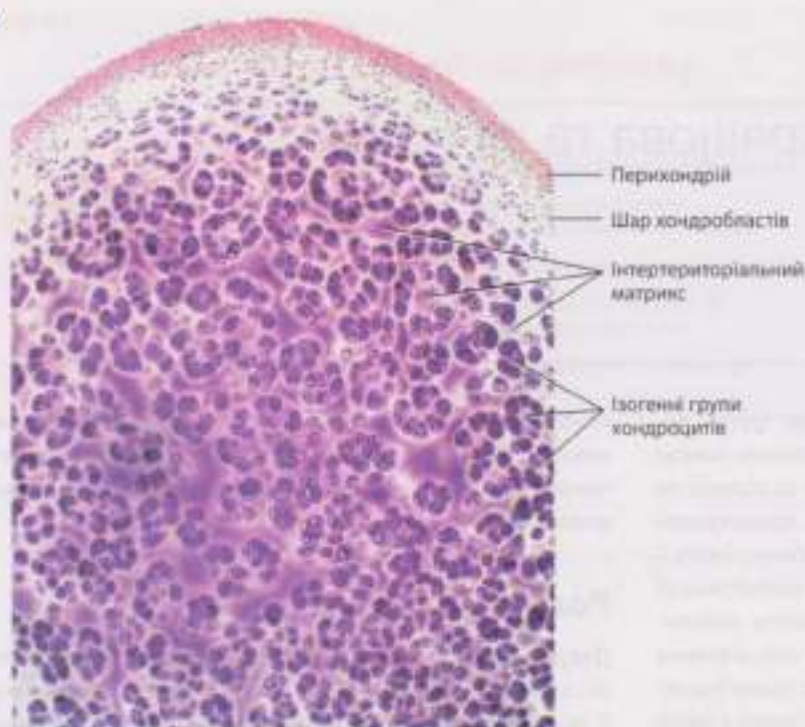
Розрізняють два способи росту хряща – інтерстиційний (внутрішній) та аппозиційний (шляхом накладання). Інтерстиційний ріст хряща реалізується в результаті проліферації (розмноження) молодих хондроцитів і утворення ними ізогених груп клітин. Аппозиційний ріст відбувається за рахунок проліферації хондробластів перихондрію – периферичної ділянки хрящової тканини; він полягає у перетворенні хондробластів на хондроцити і секреції ними компонентів міжклітинної речовини.

Клітинні елементи

До клітинних елементів хрящової тканини належать хондроцити і хондробласти (рис. 9.1, 9.2).

Хондробласти – малодиференційовані клітини неправильної витягнутої форми, здатні до проліферації та синтезу міжклітинної речовини хряща. Розвиваються

А



Б

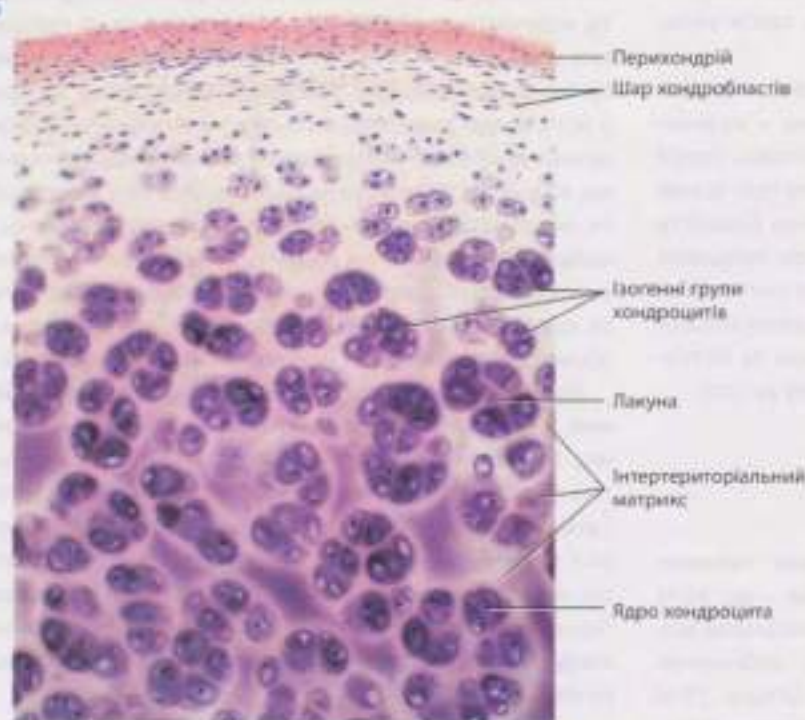


Рис. 9.1. Світлові мікрофотографії гіалінового хряща, $\times 80$ (А) та $\times 400$ (Б)

вони з клітин-попередниць хондрогенезу, які походять від стовбурових клітин мезенхіми. Цитоплазма хондробластів містить добре розвинені гранулярну ендоплаз-

матичну сітку та елементи комплексу Гольджі, численні секреторні везикули; високий вміст РНК свідчить про інтенсивний перебіг синтетичних процесів і зумовлює базофілію цитоплазми. У дорослому організмі хондробласти разом із клітинами-попередницями хондрогенезу локалізуються у глибокому клітинному шарі перихондрію.

Хондроцити – клітини неправильної округлої або полігональної форми діаметром від 10 до 30 мкм, які залягають у порожнинах міжклітинного матриксу – **лакунах** (лат. *lacuna* – озерце, затока). Хондроцити можуть бути розміщені ізольовано або групами з 2–4 чи більшої кількості клітин; останні мають назву **ізогенних груп**, оскільки утворюються шляхом розмноження однієї материнської клітини. Хондроцити містять велике ядро з добре вираженим ядерцем; у цитоплазмі виявляються всі органели, притаманні клітинам з інтенсивним білковим синтезом (рис. 9.2).

Для молодих, малодиференційованих хондроцитів характерна блідозабарвлена цитоплазма з численними мітохондріями, розвинутою гранулярною ендоплазматичною сіткою та елементами комплексу Гольджі, значними включеннями глікогену та ліпідів; розмір ліпідної краплі часто перевищує розмір ядра клітини (рис. 9.2б). У цитоплазмі старіючих хондроцитів вміст органел редукований, однак залишається високий вміст вільних рибосом, що свідчить про можливість їхнього повернення до стану активного синтезу білка. У сформованому, рівно ж як і у росточому хрящі, міжклітинний матрикс перебуває у стані постійного оновлення, тому функціонування хряща значною мірою залежить від життєздатності хондроцитів і хондробластів.

Хондрокласти – виконують функцію резорбції (розсмоктування) зв'язаної хрящової тканини, зокрема, при розвитку кістки

на місці хряща. Це великі багатоядерні клітини моноцитарного генезу, які за своєю морфологією ідентичні остеокластам кісткової тканини (див. нижче).

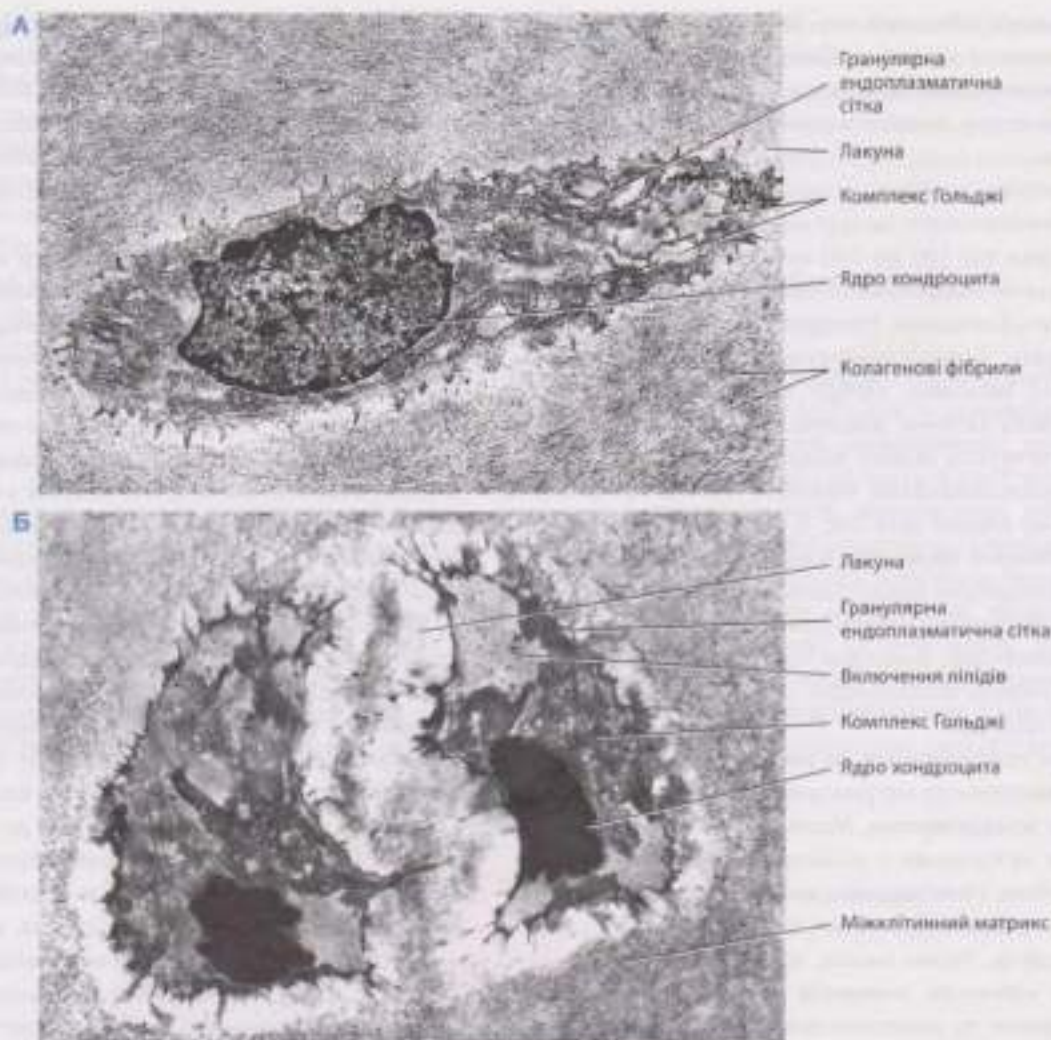


Рис. 9.2. Електронні мікрофотографії хондроцитів. А – молодиференційований хондроцит у лакуні, $\times 16\,000$; Б – ізогенна група старіючих хондроцитів, $\times 5\,000$

Міжклітинний матрикс

Міжклітинний матрикс хряща включає волокнисті структури та основну міжклітинну речовину. Розрізняють територіальний матрикс, який оточує кожну лакуну, та інтертериторіальний (міжтериторіальний) матрикс. **Територіальний матрикс** має товщину близько 50 мкм; він збагачений хондроїтинсульфатами, які зумовлюють його базофілію, однак бідний на колаген. Ізогенну групу хондроцитів з прилеглим до неї територіальним матриксом вважають морфофункціональною одиницею хрящової тканини і визначають терміном **хондрон**, або **клітинна територія**. **Інтертериторіальний матрикс** заповнює проміжки між хондронами; від територіального матриксу відрізняється вищим вмістом колагену і нижчим вмістом протеогліканів. Збагачений волокнистими

структурами тонкий (1–3 мкм) шар матриксу, що безпосередньо прилягає до лакуни, отримав назву навколклітинної **періцелюлярної капсули**. Вважають, що остання забезпечує хондроцити від механічних пошкоджень.

Залежно від хімічного складу міжклітинного матриксу і особливостей будови розрізняють три види хряща – гіаліновий, еластичний та волокнистий. У гіаліновому хрящі волокна побудовані з колагену II типу; еластичний хрящ містить колагенові (II тип колагену) та еластичні волокна; волокнисті структури матриксу волокнистого хряща утворені колагеном I типу. Орієнтація волокон визначається впливом силових ліній, які виникають у процесі функціонування органа. Основна міжклітинна речовина хрящової тканини містить білки, ліпіди, глікозаміноглікани та протеоглікани. До найважливіших

компонентів міжклітинного матриксу хряща належать протеоглікани **агрекани**. Серед них знайдені гігантські макромолекулярні комплекси з молекулярною масою порядку сотень мільйонів дальтон, довжина яких сягає 3–4 мкм.

Агреканові комплекси складаються з довгої нитки гіалурунової кислоти, до якої нековалентними зв'язками приєднано від 100 до 200 молекул агреканів: з поліпептидними ланцюгами останніх зв'язана велика кількість сульфатованих глікозаміногліканів (хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, гепарансульфату). Численні негативні заряди агреканового комплексу притягають катіони, зокрема, іони Na^+ , котрі, у свою чергу, зв'язують велику кількість молекул води. Загалом протеоглікановий комплекс можна представити як гілочку ялинки (див. рис. 8.11), від ступеня гідратації якої залежить пружність хряща та здатність витримувати компресійні навантаження. Протеоглікани здатні також утворювати електростатичні зв'язки з колагеновими волокнами, внаслідок чого міжклітинний матрикс хряща набуває властивостей суцільної тривимірної сітчастої структури.

Окрім протеогліканів, не менш важливим компонентом міжклітинного матриксу хряща є адгезивний глікопротеїн **хондронектин**. Молекули цього білка містять ділянки зв'язування з колагеном II типу, хондроїтинсульфатами, гіалуруновою кислотою, а також інтегринами – трансмембранними білками хондробластів та хондроцитів. Таким чином, хондронектин забезпечує зв'язок клітинних елементів хряща з волокнистими структурами та компонентами основної міжклітинної речовини.

Характеристика різновидів хрящової тканини

Гіаліновий хрящ

Цей вид хрящової тканини (лат. *cartilago hyalina*) локалізований у стінках трахеї, бронхів, у місцях з'єднань ребер з грудниною, на суглобових поверхнях і в метаепіфізарних пластинках росту кісток. У пренатальному періоді онтогенезу з гіалінового хряща побудована переважна більшість елементів скелета; з віком відбувається їх поступове заміщення кістковою тканиною.

У нативному стані гіаліновий хрящ має світло-блакитний колір, напівпрозорий. Мікроскопічно у його складі розрізняють периферичну зону – перихондрій – та власне хрящ (рис. 9.1). Перихондрій включає поверхневий волохистий шар, утворений переважно колагеновими

волокнами та фібробластими, і глибокий клітинний шар, у якому містяться хондробласти та хондрогенні клітини. Поверхневий шар перихондрію має багато судин, які забезпечують трофіку хряща. За рахунок глибокого клітинного шару відбувається фізіологічна регенерація та аппозиційний ріст хряща. Перихондрій відсутній у суглобових та епіфізарних хрящах.

Власне гіаліновий хрящ складається з ізогенних груп хондроцитів з прилеглим до них міжклітинним матриксом (хондронів), а також молодих хондроцитів, які лежать ізольовано в оточенні міжклітинного матриксу. Матрикс, розміщений навколо молодих хондроцитів зафарбовується оксифільно; той, що лежить навколо більш диференційованих клітин ізогенних груп, а також інтертериторіальний матрикс, набуває властивостей базифілії. Волокнисті структури гіалінового хряща побудовані з колагену II типу. Це єдиний вид хрящової тканини, який підлягає звапнуванню (кальцифікації).

Морфологічною особливістю гіалінового хряща суглобів є відсутність перихондрію. Хондроцити в глибині суглобового хряща мають округлу форму і розташовані рядами, що орієнтовані перпендикулярно до суглобової поверхні. Поверхневі хондроцити сплюснені та не формують ізогенних груп. Колагенові волокна в глибині хряща орієнтовані перпендикулярно до суглобової поверхні, ближче до поверхні вони набувають паралельної орієнтації (див. рис. 9.16). Між суглобовими поверхнями знаходиться синовіальна рідина, що виділяється у суглобову порожнину клітинами синовіального шару суглобової капсули. Синовіальний шар є особливим різновидом сполучної тканини, яка пристосована до постійного розтягування, зміщення й тиску під час рухів у суглобах.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гіаліновий хрящ підлягає дегенеративним змінам при гіпертрофії та загибелі хондроцитів, звапнуванні міжклітинного матриксу. Означені явища несуть фізіологічний характер при так званому ендохондральному остеогенезі, або розвитку кістки на місці хряща (див. нижче). Вони також супроводжують природний процес старіння, часто зумовлюючи біль та обмеження мобільності у суглобах.

Хрящова тканина, за винятком дитячого організму, погано регенерує. Хондрогенні клітини потрапляють у зону дефекту з перихондрію і відновлюють ушкоджену ділянку. Оскільки суглобовий і волокнистий хрящ не мають перихондрію, вони не здатні до регенерації. При значних розмірах дефекту на місці втраченого хряща формується щільна сполучна тканина, або сполучнотканинний рубець.

Еластичний хрящ

Еластичний хрящ (лат. *cartilago elastica*) міститься у вухній раковині, слуховій трубці, зовнішньому слуховому ході, різкоподібних і клиноподібних хрящах гортані. Його характерною особливістю є жовтуватий колір, здатність розтягуватися. Еластичний хрящ не підлягає звалюванню. Серед волокнистих структур переважають еластичні волокна, які формують капсули навколо хондроцитів, а також влітають у перихондрій (рис. 9.3). Колагенових волокон небагато, вони побудовані з колагену II типу.

Волокнистий хрящ

Із волокнистого хряща (лат. *cartilago fibrosa*) побудовані фіброзні кільця міжхребцевих дисків, симфізи лобкових кісток, диски у складі нижньощелепних і меніски у складі колінних суглобів; він також локалізується у місцях переходу сухожилля у гіалінову хрящову тканину. Хондроцити у волокнистому хрящі розміщені у вигляді специфічних рядів – клітинних стовпчиків (рис. 9.4), розмежованих товстими паралельними пучками колаге-

нових волокон (колаген I типу). Своєю будовою волокнистий хрящ нагадує сухожилля, однак, на відміну від фіброцитів останнього, хондроцити залягають у лакунах і формують невеличкі клітинні колонки. Від гіалінового та еластичного хряща волокнистий хрящ відрізняється відсутністю перихондрію.

Регенерація та вікові зміни хрящової тканини

Фізіологічна регенерація хрящової тканини відбувається завдяки діяльності хондроцитів та хондробластів – секретії ними компонентів міжклітинного матриксу. З віком у хрящовій тканині редується вміст клітинних елементів і зростає кількість міжклітинного матриксу. При цьому у міру постаріння хондроцитів у міжклітинному матрику хряща знижується кількість протеогліканів, хондромукоїд замінюється альбумоїдом, збільшується вміст колагенових волокон. Останні мають здатність зв'язувати солі кальцію і піддаватися звалюванню. Усі означені зміни призводять до зменшення ступеня гідратації, втрати пружності і збільшення ламкості хрящової



Рис. 9.3. Світлова мікрофотографія еластичного хряща, забарвлення орсеїном, $\times 200$

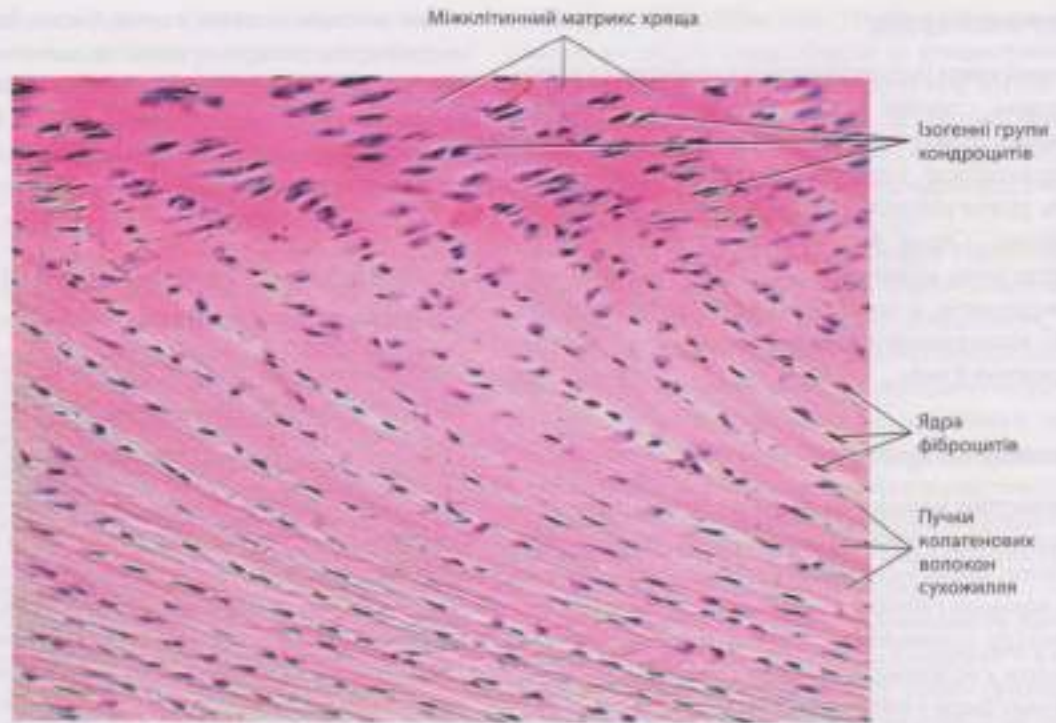


Рис. 9.4. Світлова мікрофотографія волокнистого хряща, ділянка переходу сухожилля у волокнистий хрящ, $\times 200$

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Із волокнистої хрящової тканини побудоване фіброзне кільце міжхребцевого диска; в центральній частині кожного диска містить драглисте ядро, що складається з клітинних елементів – похідних ното хорди ембріона, і збагаченого гіалуроновою кислотою гелеподібного матриксу. Пучки колагенових волокон фіброзного кільця натягнуті вертикально між суміжними хребцями; вони створюють опору і мікрооточення для драглистого ядра. Структура фіброзного кільця обумовлює резистентність до розтягу, тоді як драглисте ядро має стійкість до стиснення.

Термін "гриза диска" означає розрив фіброзного кільця міжхребцевого диска, через який просочилася речовина його драглистого ядра. Найчастіше означена патологія уражує задню ділянку дисків нижньогрудної або поперекової частини хребта, де вона може супроводжуватися зміщенням, або "зісковзуванням" диска з його природного положення. Зміщений диск викликає інтенсивний біль у нижній частині спини та кінцівок, оскільки перетискає нижні спинномозкові нерви.

тканини. Спостерігаються також вrostання у зв'язкований хрящ кровоносних судин і трансформація хрящової тканини на кісткову.

Кісткова тканина

Основна роль кісткової тканини (лат. *textus osseus*) – опорно-механічна: завдяки значній міцності кістки забезпечують захист життєво важливих органів від механічних ушкоджень, опору, а також переміщення тіла у просторі. Губчаста кісткова тканина створює каркас і мікрооточення для клітин крові у складі червоного кісткового мозку. Кісткова тканина служить також депо кальцію і фосфору в організмі.

Кісткова тканина серед інших тканин організму вирізняється надзвичайно високим (до 65 %) вмістом фосфорноокислого кальцію. Солі кальцію у формі кристалів гідроксиапатиту $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ зв'язані з колагеновими волокнами (колаген I типу). Ефект зв'язування – адгезії солей кальцію до органічного матриксу кістки – забезпечують специфічні білки кісткової тканини **остеоонектин**, **остеокальцин** та **кістковий сіалопротейн**. Незв'язаний органічний кістковий матрикс має назву **остеоїду**; він складає 35 % від сухої маси кістки. Синтез як колагену, так і неколагенових білків здійснюють клітини **остеобласти**. Іншими клітинними елементами, які забезпечують життєздатність і постійну перебудову кісткової тканини, є **остецити** та **остеокласти**. Грецький терміноелемент **остеон**, що в перекладі означає "кістка", служить

основою численних термінів, які використовуються для опису кісткової тканини.

Розвиток

Розрізняють два способи розвитку кісткової тканини – безпосередньо з мезенхіми (**перетинчастий остеогенез**) і на місці хрящового зачатка (**ендохондральний, або хрящовий остеогенез**). Перетинчастий остеогенез характерний для перших тижнів ембріонального розвитку, хрящовий остеогенез – для пізніших етапів ембріогенезу та постнатального онтогенезу. Оскільки для правильного розуміння обох способів остеогенезу необхідно мати уявлення про основи гістофізіології як клітинних елементів кісткової тканини, так і її міжклітинного матриксу, ці процеси будуть розглянуті нижче – після характеристики усіх компонентів кістки.

Клітинні елементи

Остеобласти – клітини неправильної кубоїдної або полігональної форми розміром близько 15–20 мкм, які у вигляді пласта залягають у місцях утворення кісткової тканини (рис. 9.5, 9.6). Цитоплазма остеобластів внаслідок високого вмісту РНК має ознаки базофілії, містить добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку та елементи комплексу Гольджі. Це відносно малодиференційовані одноядерні клітини, які є продуцентами органічних компонентів міжклітинного кісткового матриксу, а саме – колагену і типу, протеогліканів та низки неколагенових білків (остеонектину, остеокальцину, остеопонтину, кісткового сіалопротеїну, фактора стимуляції макрофагів).

Остеобласти розвиваються з **клітин-попередниць остеогенезу**, які у дорослого залягають в глибоких шарах періосту (окістя), у складі ендосту та вистеляють канали остеонів (див. нижче); їхня диференціація в остеобласти відбувається під впливом кісткового морфогенетичного протеїну (BMP) та бета-трансформуючого фактора росту. Клітини-попередниці остеогенезу можна виявити над шаром остеобластів у місцях новоутворення, перебудови чи регенерації кісткової тканини (рис. 9.6A). Остеобласти формують короткі відростки, за посередництва яких утворюють щільні контакти з сусідніми остеобlastами, та довгі відростки, якими вони контактують з остеоцитами. Поступово, по мірі нагромадження навколо остеобластів продуктів їхньої секреторної діяльності (кісткового матриксу), ці клітини ізольовуються у лакунах і перетворюються на остеоцити.

Остеоцити розвиваються з остеобластів. В 1 мм² кісткової тканини налічується від 20 000 до 30 000 остеоцитів. Це вискодиференційовані одноядерні клітини

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У складі плазматичної мембрани остеобластів у великій кількості міститься ензим лужна фосфатаза. Під час активації остеобластів цей ензим потрапляє у кров, що використовується в клініці для моніторингу за перебігом остеогенезу.

втягнутої веретеноподібної форми розміром близько 15 × 45 мкм, які залягають у **лакунах** у складі звалюваного кісткового матриксу (рис. 9.5, 9.6). Цитоплазма остеоцитів слабо базофільна, комплекс Гольджі редукований, що свідчить про зниження рівня синтетичних та секреторних процесів порівняно з остеобlastами. Від тіл остеоцитів відходять розгалужені відростки, які лежать у **каналцях**, що пронизують міжклітинну речовину, та утворюють щільні контакти з відростками сусідніх остеоцитів та остеобластів. Простір між плазматичною мембраною остеоцитів, стінкою лакун та каналців – так званий **періостеоцитний простір** – заповнений рідиною. Підраховано, що в організмі дорослої людини об'єм цієї рідини, якій належить важлива роль у підтриманні кальцієвого гомеостазу, складає близько 1,3 літра.

Через каналці до остеоцитів надходять поживні речовини, метаболіти, транспортуються продукти секреції – цАМФ, остеокальцин та інсуліноподібний фактор росту, які виділяються остеоцитами у відповідь на дію механічних подразнень. Означені біологічно активні речовини індукують перетворення клітин-попередниць на остеобlastи та стимулюють продукцію останніми міжклітинного матриксу. Таким чином, внаслідок дії механічних навантажень перебудова кісткової тканини триває упродовж усього життя індивіда. Стовбурові мезенхімні клітини, клітини-попередниці остеогенезу, остеобlastи та остеоцити утворюють гістогенетичний ряд (диферон) клітин кісткової тканини.

Остеокласти – великі багатоядерні клітини неправильної округлої або витягнутої форми, які є похідними клітин-попередниць моноцитів-макрофагів кісткового мозку. Основна функція остеокластів – резорбція (розсмоктування) кісткової тканини. Діаметр цих клітин досягає 150 мкм, вони можуть мати від 3 до 50 ядер; цитоплазма оксифільна, містить значну кількість лізосом і мітохондрій (рис. 9.5, 9.7). На поверхні плазматичної мембрани остеокластів локалізовані рецептори для остеопротегерину, фактора стимуляції остеокластів, остеокальцину, кальцитоніну, вітаміну D₃, а також низки інших регуляторних чинників, продукованих остеобlastами та стромальними клітинами кісткового мозку.

Остеокласти лежать у заглибках на поверхні кісткового матриксу, що мають назву **лакун Гаушіпа**.

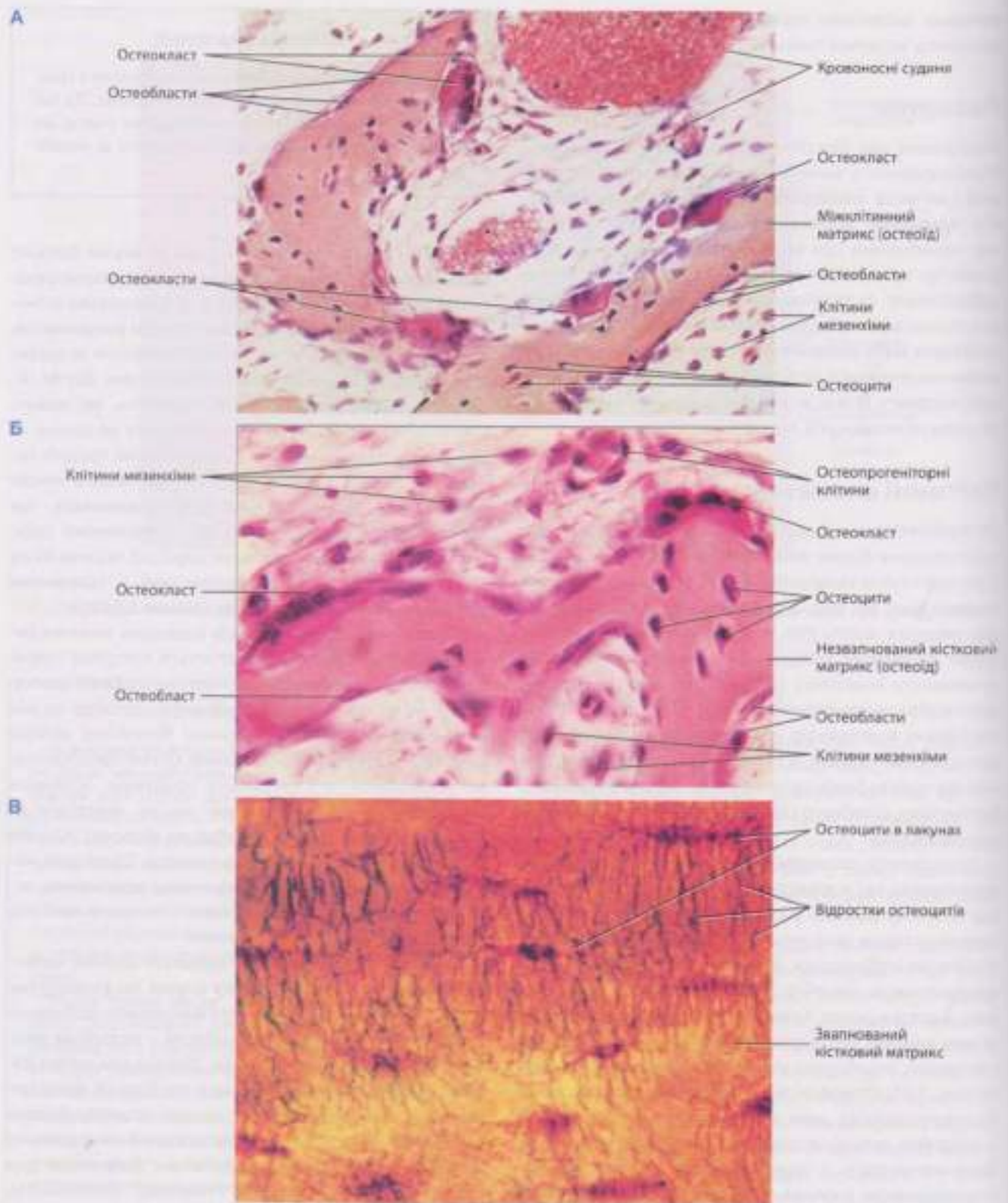


Рис. 9.5. Світлові мікрофотографії кісткової тканини. Кісткові трабекули у процесі їх формування з мезенхіми, $\times 400$ (А) та $\times 800$ (Б); В – остеоцити в лакунах, оточені зв'язаним кістковим матриксом, забарвлення: тіонін – пікринова кислота, $\times 1200$



Рис. 9.6. Електронні мікрофотографії структурних компонентів кісткової тканини. А – остеобласти на поверхні остеоїду, $\times 2500$; Б – остеоцит у лакуні, $\times 4000$

На поверхні остеокласта, що прилягає до місця руйнування кістки, розрізняють дві зони: покриту складками плазмалеми зону резорбції (так звану **гофровану облямівку**), і замикальну зону, яка ізолює ділянку резорбції від прилеглої кісткової тканини. Механізм резорбційної дії остеокластів пов'язують з поглинанням цими клітинами вуглекислого газу, з якого під впливом ферменту карбоангідази утворюється вугільна кислота, що дисоціює на іони бікарбонату HCO_3^- та протони H^+ . Останні протонною помпою плазматичної мембрани остеокластів активно переносяться в ділянку, яка підлягатиме резорбції. Туди ж транспортуються хлорид-іони. Протони з хлорид-іонами утворюють хлорну кислоту, яка витісняє кальцій із солей слабшої кислоти – фосфорної, відтак кальцій переходить у кров'яне русло. У зону резорбції остеокластами виділяється також катепсин К, який розчиняє органічні компоненти декальцинованого кісткового матриксу.

Утворення і функціонування остеокластів регулюється низкою чинників, продукованих остеобlastами, цитоподібною та прицитоподібними залозами. Так, клітини-попередниці остеокластів під впливом продукованого остеобlastами **фактора стимуляції макрофагів** проліферують і у кістковому мікрооточенні відбувається їхнє злиття з утворенням багатоядерних остеокластів. Цей процес відбувається під контролем двох інших продукованих остеобlastами сигнальних молекул: **RANKL** (ліганду до рецептора активації ядерного фактора κB), який активує процес формування остеокластів, та

остеопротегерину, який чинить протилежний, інгібіторний вплив. **Остеопонтин** індукуює утворення замикальної зони між поверхнею остеокласта та кістковим матриксом, ізолюючи резорбційний компартмент. **Фактор стимуляції остеокластів**, що його продукують остеобlastи під впливом **паратиреоїдного гормону** прицитоподібних залоз, активує процес резорбції кістки. Інгібіторний вплив на резорбційну функцію остеокластів чинить продукований парафолікулярними клітинами щитоподібної залози гормон **кальцитонін**.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Остеопетроз – генетична аномалія, при якій остеокласти не здатні утворювати гофровану облямівку. Такі клітини не здійснюють притаманну їм функцію – резорбцію кісткової тканини, внаслідок чого збільшується щільність та маса кісток. Уражені остеопетрозом особи можуть потерпати від анемії внаслідок зменшення об'єму кісткового мозку, а також втрати зору, слуху та ушкодження черепних нервів через звуження отворів, через які ці нерви проходять.

Остеопороз – патологічне зменшення маси кісткової тканини, що призводить до збільшення ламкості кісток. Спостерігається у людей похилого віку, коли резорбційна дія остеокластів починає переважати над секреторною активністю остеобlastів. Жіночі статеві гормони естрогени стимулюють секрецію остеобlastами компонентів кісткового матриксу. Тому жінки після настання менопаузи, коли продукція естрогенів знижується, складають групу ризику стосовно розвитку остеопорозу.

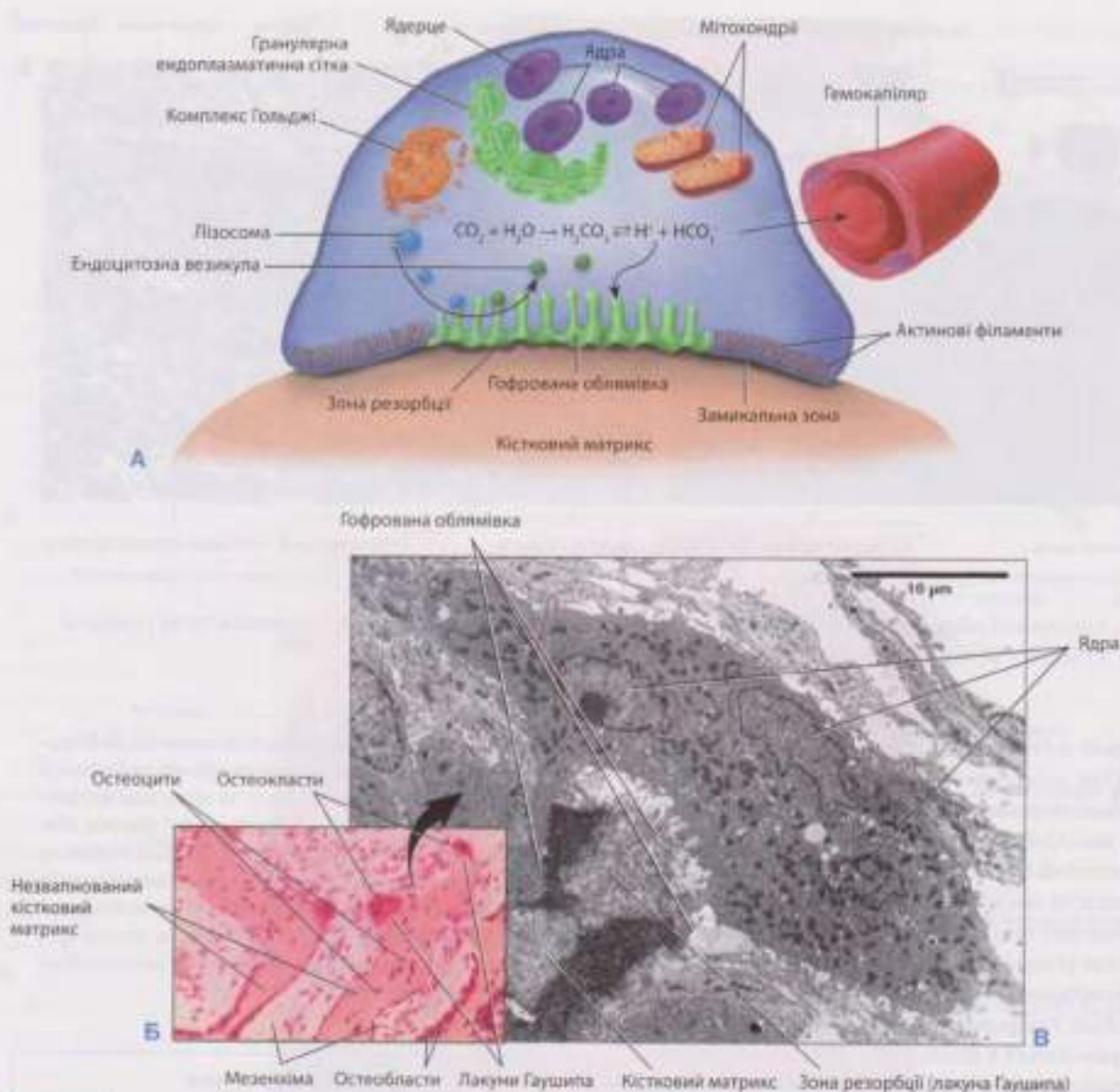


Рис. 9.7. Остеокласти. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 800$; В – електронна мікрофотографія, $\times 3300$



Джеймс Гаушпер

(Howship J., 1783–1841) – англійський хірург і патолог; у 1820 р. вперше описав резорбційні лакуни кістки

Міжклітинний матрикс. Класифікація кісткової тканини

Органічний компонент кісткового матриксу складає приблизно 35% від сухої маси кістки, з яких 80–90% представлені колагеном I типу. Колагенові волокна формують пучки діаметром 50–70 нм з характерною 67-нм-періодичністю. Залежно від організації пучків колагенових волокон та їх орієнтації у просторі розрізняють три типи кісткової тканини: (1) **грубоволокнисту**, яка побудована з товстих різнонаправлених пучків колагенових волокон; (2) **пластинчасту компактну** і (3) **пластинчасту губчасту**.

В основі будови як компактною, так і губчастою кістковою тканиною лежать кісткові пластинки. Останні є структурними елементами кісткової тканини, які представлені пластинками з паралельно орієнтованих колагенових волокон, з'єднаних основною речовиною, у яку вкраплені кристали мінеральних солей, головним чином гідроксоапатиту кальцію; товщина кісткової пластинки становить від 4 до 15 мкм. У компактній кістковій тканині пластинки мають паралельну орієнтацію, а в губчастій – формують кісткові перекладки – **трабекули**, або голкоподібні утвори – **спікули**, які розміщені під кутом одна до одної, що надає тканині на розрізах характерної губчастої структури.

Грубоволокниста кісткова тканина характерна для ембріона і плода, тому вона отримала назву **первинної**. Утворюється вона безпосередньо із мезенхіми шляхом перетинчастого остеогенезу. Грубоволокниста кісткова тканина локалізується переважно у скелеті зародка, а в дорослому організмі – лише в ділянці швів черепа та у місцях прикріплення сухожиль до кісток. Пластинчаста кісткова тканина утворюється шляхом перебудови грубоволокнистої кістки або внаслідок розвитку кістки на місці хряща (хрящового остеогенезу). Відтак пластинчаста кісткова тканина отримала назву **вторинної**; з неї побудована переважна більшість кісток скелета дорослого організму. Із компактною кістковою тканиною побудовані діяфізи трубчастих кісток, з губчастою – плоскі кістки, епіфізи трубчастих кісток.

Неколагенові компоненти кісткового матриксу представлені протеогліканом **агреканом**, який був схарактеризований вперше при розгляді хрящової тканини, а також специфічними продуктами секреції остеобластів – білками остеонектин, остеокальцином, кістковим сіалопротеїном, фактором стимуляції моноцитів, остеопротегерином, остеопонтином, фактором стимуляції остеокластів та ін.

Остеонектин забезпечує зв'язування солей кальцію з колагеновими волокнами. **Остеокальцин** пригнічує функцію остеобластів та регулює процес мінералізації. **Кістковий сіалопротеїн** за посередництва інтегринів плазматичної мембрани остеобластів обумовлює зв'язування цих клітин з елементами кісткового матриксу. Хоча тонкі механізми закріплення кісткової тканини залишаються до кінця не з'ясованими, доведена важлива роль, яку відіграють у цьому процесі усі три вищезначені білки, а також деякі протеоглікани міжклітинного матриксу. Інші продукти синтетичної діяльності остеобластів, що забезпечують утворення та регуляцію активності остеокластів, були розглянуті раніше при характеристиці останніх.

Будова кістки як органа

Трубчасті кістки складаються з центральної частини – діяфіза, та двох периферичних закінчень – епіфізів (рис. 9.8А). Ділянка переходу між діяфізом та епіфізом має назву **метафіза**. **Діяфіз** укритий **періостом** (або **окістям**), який складається з поверхневого волокнистого шару, утвореного різнонаправленими пучками колагенових волокон, та глибокого остеогенного шару, в якому залягають остеобласти та їхні попередники (рис. 9.8Б). За рахунок судин періосту здійснюється живлення кісткової тканини; клітинні елементи глибокого остеогенного шару періосту забезпечують ріст кістки у товщину, її фізіологічну та репаративну регенерацію.

Під періостом залягає компактна кісткова тканина, у якій розрізняють три шари: (1) шар зовнішніх обвідних пластинок; (2) остеонний шар; (3) шар внутрішніх обвідних пластинок (рис. 9.8Б, 9.9). **Шар зовнішніх обвідних пластинок** розміщений безпосередньо під періостом. Кісткові пластинки цього шару охоплюють кістку іззовні, однак замкнених кілець вони не утворюють, перекриваючись суміжними шарами. Основна товща діяфіза представлена шаром остеонів. Кожен **остеон** являє собою кісткову трубочку діаметром від 150 до 400 мкм, у центральному каналі якої (**каналі Гаверса**) проходить живильна судина і локалізовані остеобласти та остеокласти. Навколо каналу Гаверса концентрично нашаровані від 5 до 20 кісткових пластинок. Пучки колагенових волокон у сусідніх пластинках орієнтовані під кутом один до одного, що сприяє зміцненню остеона і кістки в цілому.

У лакунах між кістковими пластинками остеона залягають тіла остеоцитів, які анастомозують своїми відростками, що розміщені у кісткових каналцях. Кожен остеон обмежує тонка **цементна лінія**, яка складається



Альфред Фольцманн

(Volkmann A., 1806-1877) – німецький анатом і фізіолог; показав Фольцманн з'єднують між собою канали остеонів у компактній речовині кістки, орієнтовані перпендикулярно до подовженої осі кістки, містять продримі живильні судини і нерви

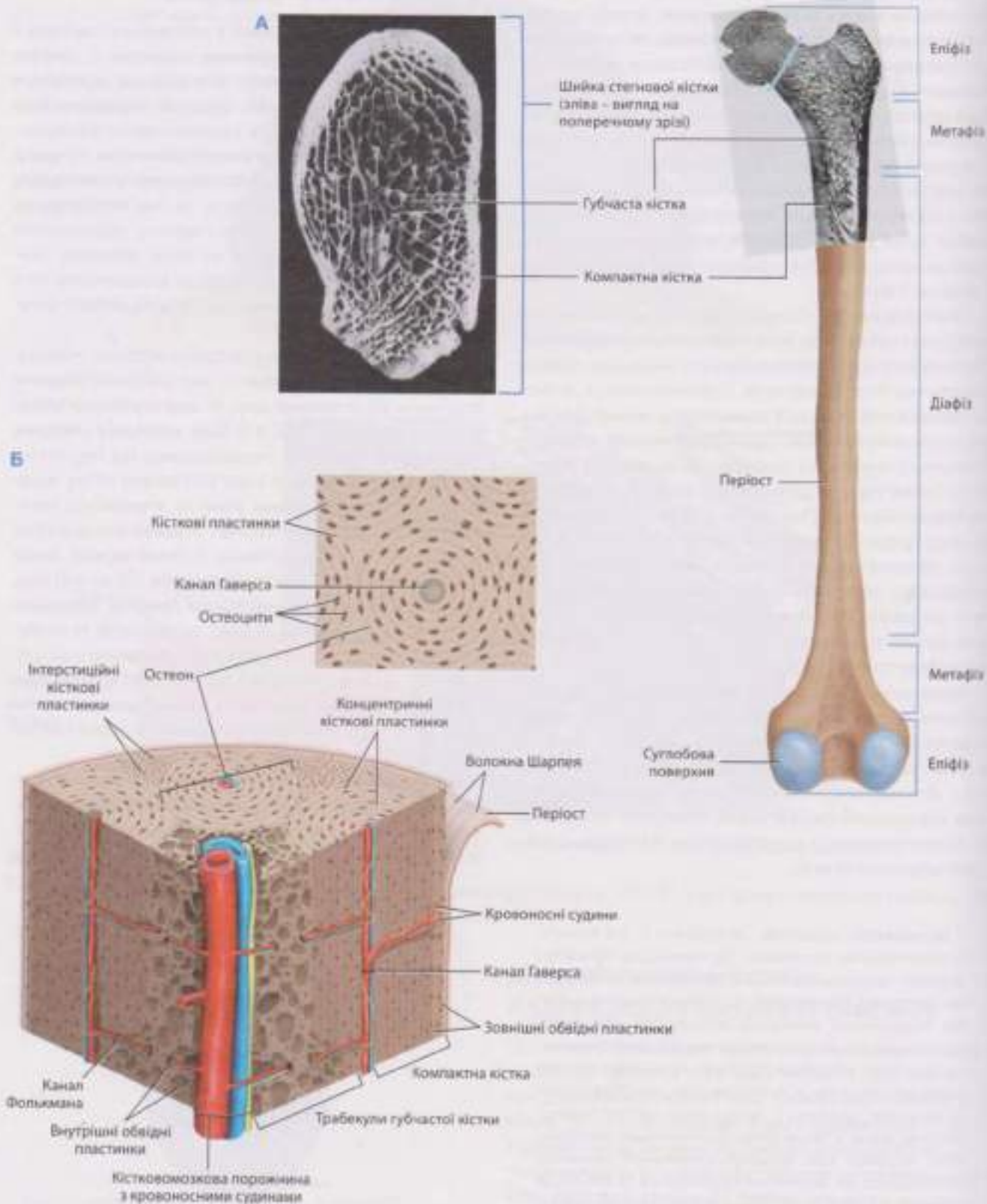


Рис. 9.8. Будова трубчастої кістки. А – анатомічні сегменти та їхня структурна організація; Б – схематичне відтворення мікроморфології діафіза

головним чином з кальцинованої основної міжклітинної речовини з невеликим вмістом колагенових волокон. Проміжки між остеонами заповнені вставними, або інтерстиційними кістковими пластинками. Від окістя до остеонного шару надходять живильні судини, а також пучки колагенових волокон (так звані проривні волокна Шарпея). Шар внутрішніх обвідних пластинок відокремлює остеонний шар від ендосту.

Ендост – тонковолокниста сполучна тканина, яка вкриває поверхню діафіза зсередини. Ендост обмежує

кістковомозкову порожнину, тому його вважають капсулою кісткового мозку. Поверхня ендосту збагачена остеобластами та їхніми попередниками, а також остеокластами. Гаверсові канали сполучаються між собою, з поверхнею кістки та кістковомозковою порожниною за допомогою системи поперечних каналів (канали Фолькмана).

Епіфіз трубчастої кістки утворений губчастою кістковою тканиною. Поверхнево він вкритий періостом, під яким залягає шар зовнішніх обвідних пластинок. Кістко-

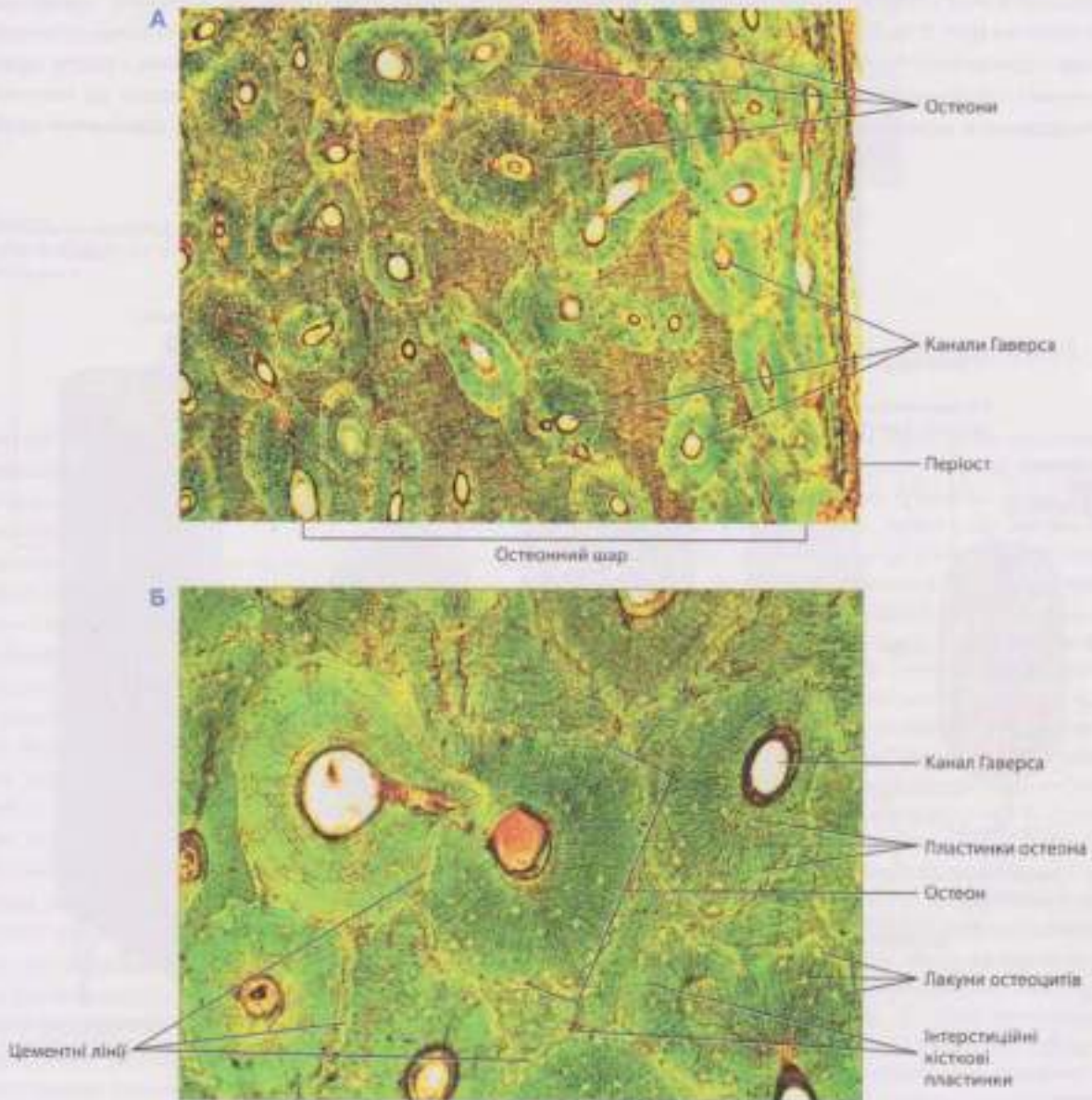


Рис. 9.9. Світлові мікрофотографії поперечного шліфу діафіза трубчастої кістки, забарвлення: тіонін – пікринова кислота, $\times 80$ (А) та $\times 200$ (Б)

ві пластинки у товщі епіфіза формують систему орієнтованих під кутом одна до одної трабекул, порожнини між якими заповнені кістковим мозком – ретикулярною тканиною з острівцями гемопоєзу. Подібну будову мають плоскі кістки скелета.

Перетинчастий (мембранозний) остеогенез

Терміном "перетинчастий остеогенез" окреслюють процеси розвитку кісткової тканини безпосередньо з мезенхіми, внаслідок яких утворюється первинна, або грубоволокниста кістка (рис. 9.10, 9.11).

У ході перетинчастого остеогенезу розрізняють чотири етапи: (1) формування у складі мезенхіми так званого первинного остеогенного центра, або кісткової

бластими. Під час цього етапу відбувається локальне розмноження мезенхімних клітин з вrostанням в остеогенний центр кровоносних судин; (2) **остеоїдний етап** супроводжується виділенням остеобластами у міжклітинний простір колагену I типу з формуванням колагенових волокон, а також високомолекулярних біополімерів (глікопротеїнів, протеогліканів, ліпідів) міжклітинного матриксу (остеоїду); (3) **утворення грубоволокнистої кістки** завершується відкладанням солей кальцію – зв'язуванням остеоїду. Хоча тонкі механізми цього процесу залишаються остаточно не з'ясованими, достеменно відомо, що ключова роль в ініціації зв'язування остеоїду належить продукованим остеобластами лужній фосфатазі та білка остеоонектину. Останній визначає місце утворення і росту кристалів гідроксиапатиту та їхнє прикріплення до колагенових волокон кісткового матриксу; (4) **заміщення грубово-**

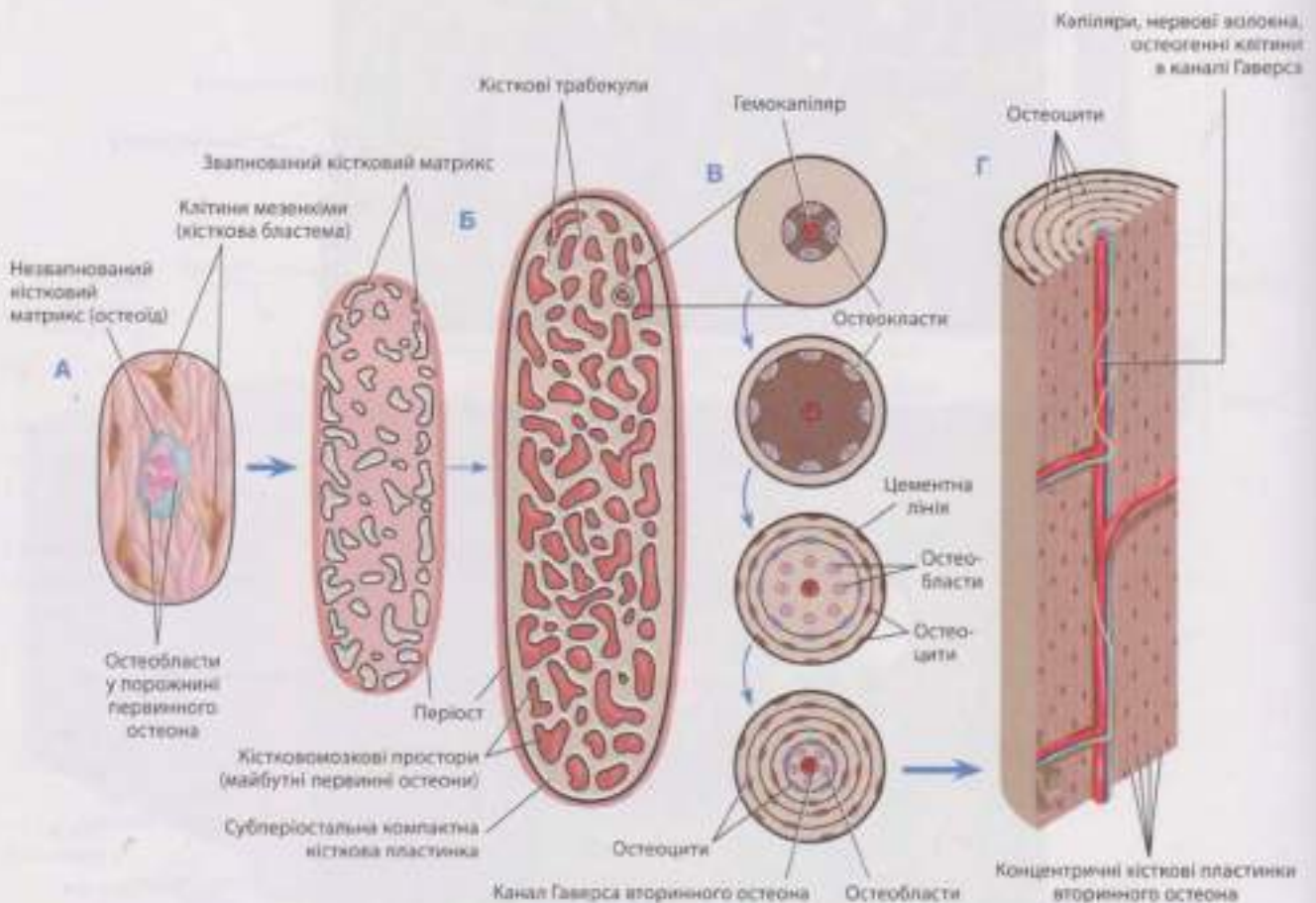


Рис. 9.10. Схематичне відтворення процесів остеогенезу та ремоделювання кісткової тканини. А – формування первинної кісткової тканини з мезенхіми; Б – ранні стадії формування плоских кісток шляхом перетинчастого остеогенезу; В – послідовні стадії формування остеонів при перетворенні губчастої трабекулярної кісткової тканини на компактну; Г – вторинний остеон, утворений шістьма концентричними кістковими пластинками

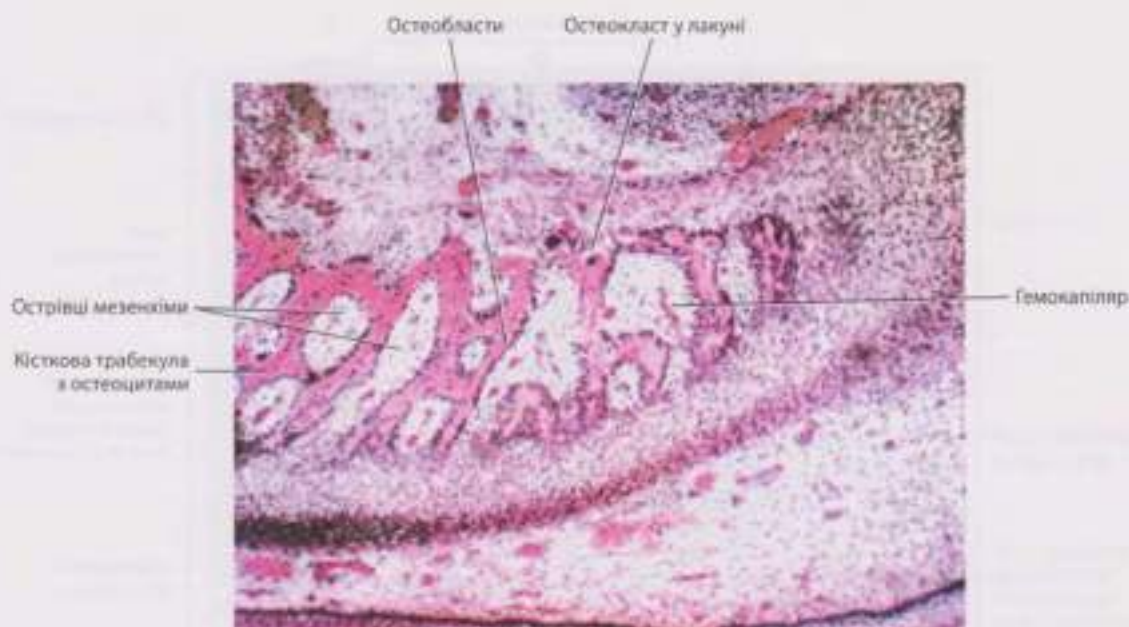


Рис. 9.11. Світлова мікрофотографія ділянки перетинчастого остеогенезу, $\times 120$

локнистої кісткової тканини пластинчастою пов'язане з резорбційною активністю остеокластів і заміною різнонаправлених товстих пучків колагенових волокон на кісткові пластинки.

Шляхом перетинчастого остеогенезу утворюється переважна більшість плоских кісток скелета. При цьому спікули і трабекули, які формуються з продукованого остеобластами міжклітинного матриксу, поступово організуються у губчасту кісткову тканину, а васкуляризована мезенхіма між ними перетворюється на кістковий мозок. Великі кістки черепа утворюються в результаті злиття кількох остеогенних центрів; м'яку ділянку, які виявляються між кістками черепа плода або немовляти і які відповідають зонам незавершеного остеогенезу або незлитих остеогенних центрів, отримали назву **тім'ячок** (лат. *fonticuli* – джерельця). Незвапнована поверхнева мезенхіма навколо новоутворених плоских кісток трансформується у **періост** та **ендост**. У глибоких шарах періосту та ендосту з компактною кістковою тканиною формуються відповідно **зовнішня** та **внутрішня пластинки**, простір між якими заповнений губчастою кістковою тканиною – так званою **диплоє** (грец. *диплоє* – складка).

Ендохондральний (хрящовий) остеогенез

Ендохондральний остеогенез передбачає розвиток кісткової тканини на місці хрящового зачатка. Таким способом розвивається переважна більшість кісток скелета, зокрема, довгі кістки кінцівок, кістки таза і хребта. У процесі хрящового остеогенезу розрізняють декілька фаз, три з яких мають першорядне значення: (1) формування з гіалінового хряща мініатюрної моделі; (2) збільшення розмірів хрящового зачатка, який слугуватиме шаблоном для розвитку майбутньої кістки; (3) наступна резорбція хряща та його заміщення кістковою тканиною (рис. 9.12–9.13).

Третя фаза хрящового остеогенезу розпочинається з перихондрального скостеніння середньої зони діяфіза: внаслідок її васкуляризації хондрогенні клітини поверхні хрящової моделі трансформуються в остеогенні клітини, перихондрій перетворюється на періост. Відбувається інтенсивна продукція остеобластами кісткового матриксу з подальшим його звалпнуванням, внаслідок чого навколо хряща формується **навколохрящове кісткове кільце**, або так звана **кісткова манжетка**, яка перешкоджає дифузії поживних речовин і кисню до гіпертрофованих хондроцитів. Останні синтезують колаген X типу, який підлягає звалпнуванню, продукують фактор росту судинного ендотелію, що стимулює вросання кровоносних судин, індукують перетворення клітин перихондрію на остеобласти, відтак гинуть шляхом апоптозу. Таким чином утворюються великі лакуни, при злитті яких у центрі хрящової моделі формуватиметься зачаток кістковомозкової порожнини.



Рис. 9.12. Схема послідовних етапів ендохондрального остеогенезу: синім кольором показано хрящову тканину, коричневим кольором – кісткову. А – формування хрящової моделі кістки; Б – проростання судин у серединній ділянці діафіза; В – формування діафізарної кісткової манжетки; Г – загибель хондроцитів, утворення кісткомозкових лакун в ділянці діафіза, формування епіфізарних центрів скостеніння; Д – формування звалпованих хрящово-кісткових комплексів в епіфізарних ділянках; Е – метаепіфізарна ділянка росту кістки у збільшеному вигляді

Через отвори, що утворилися в результаті резорбційної активності остеокластів, всередину діафіза хрящової моделі від кісткової манжетки врастають **остеогенні бруньки**, котрі включають кровоносні судини у супроводі клітин-попередниць остеогенезу та гематопоезу. Так відбувається утворення **діафізарного центру скостеніння**. За рахунок діяльності остеобластів на поверхні звалпованого хряща спершу накопичується кістковий матрикс, а відтак утво-

рюється звалпований хрящово-кістковий комплекс. На гістологічних препаратах звалпований хрящ має базofilні властивості, тоді як звалпована кісткова тканина зафарбовується оксифільно. Поступово субперіостальна кістка потовщується і розростається у довжину, хондрокласти та остеокласти резорбують кальциновані хрящово-кісткові комплекси, внаслідок чого діафізарний хрящ цілковито замінюється кістковою тканиною.

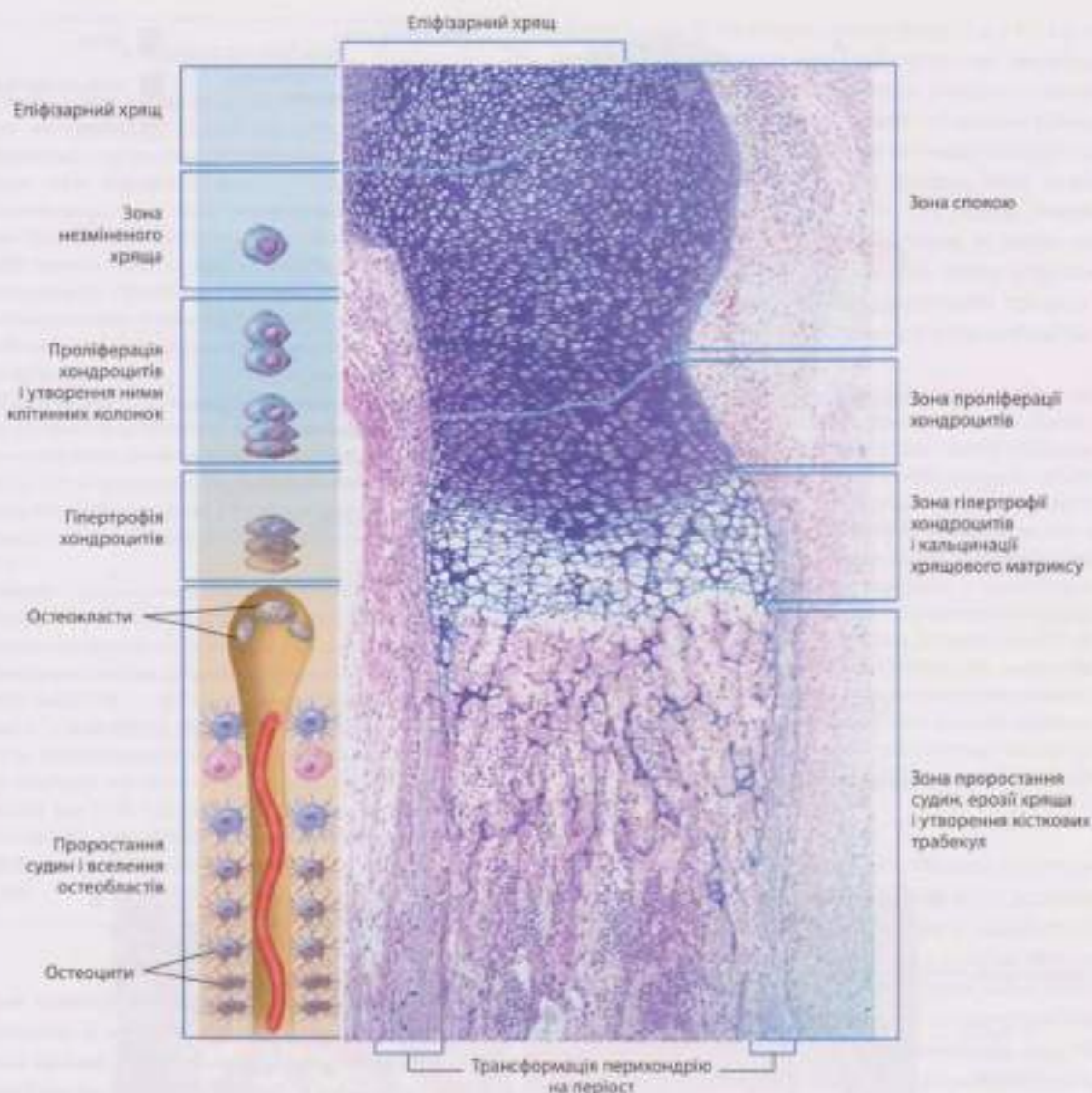


Рис. 9.13. Світлова мікрофотографія ділянки заміщення хрящової моделі кістковою тканиною; у лівій частині рисунка схематично представлено трансформацію клітинних елементів

Наступний етап хрящового остеогенезу полягає у вросанні в епіфізарну частину хрящової моделі кровоносних судин та утворення епіфізарного центру скостеніння. Між епіфізарним і діафізарним центрами скостеніння формується метаепіфізарна пластинка росту. У ній розрізняють шість зон з різними морфофункціональними характеристиками (рис. 9.13–9.14): (1) найвіддаленіша від діафізарного центру скостеніння **зона спокою**, або зона незміненого хряща; (2) ближче до діафіза локалізується **зона проліферації**, за рахунок розмноження клітин якої здійснюється ріст кістки у довжину; хондроцити у складі цієї зони розміщені паралельними стовпчиками – так званими **клітинними колонками**; (3) ще ближче до діафізарного центру скостеніння розміщена **зона гіпертрофії хондроцитів**; для неї характерне поступове посилення процесів дистрофії та апоптозу хондроцитів; (4) із зоною гіпертрофії межує **зона кальцинації хряща**; у цій зоні, крім звалювання, відбуваються процеси резорбції хряща та утворення хрящових трабекул; (5) **зона ерозії** збагачена хондрокластами, в результаті резорбційної активності яких формуються ерозійні лакуни; (6) **зона скостеніння** характеризується проростанням кровоносних судин та утворенням на місці резорбованого хряща первинних і вторинних кісткових трабекул.

ми – так званими **клітинними колонками**; (3) ще ближче до діафізарного центру скостеніння розміщена **зона гіпертрофії хондроцитів**; для неї характерне поступове посилення процесів дистрофії та апоптозу хондроцитів; (4) із зоною гіпертрофії межує **зона кальцинації хряща**; у цій зоні, крім звалювання, відбуваються процеси резорбції хряща та утворення хрящових трабекул; (5) **зона ерозії** збагачена хондрокластами, в результаті резорбційної активності яких формуються ерозійні лакуни; (6) **зона скостеніння** характеризується проростанням кровоносних судин та утворенням на місці резорбованого хряща первинних і вторинних кісткових трабекул.

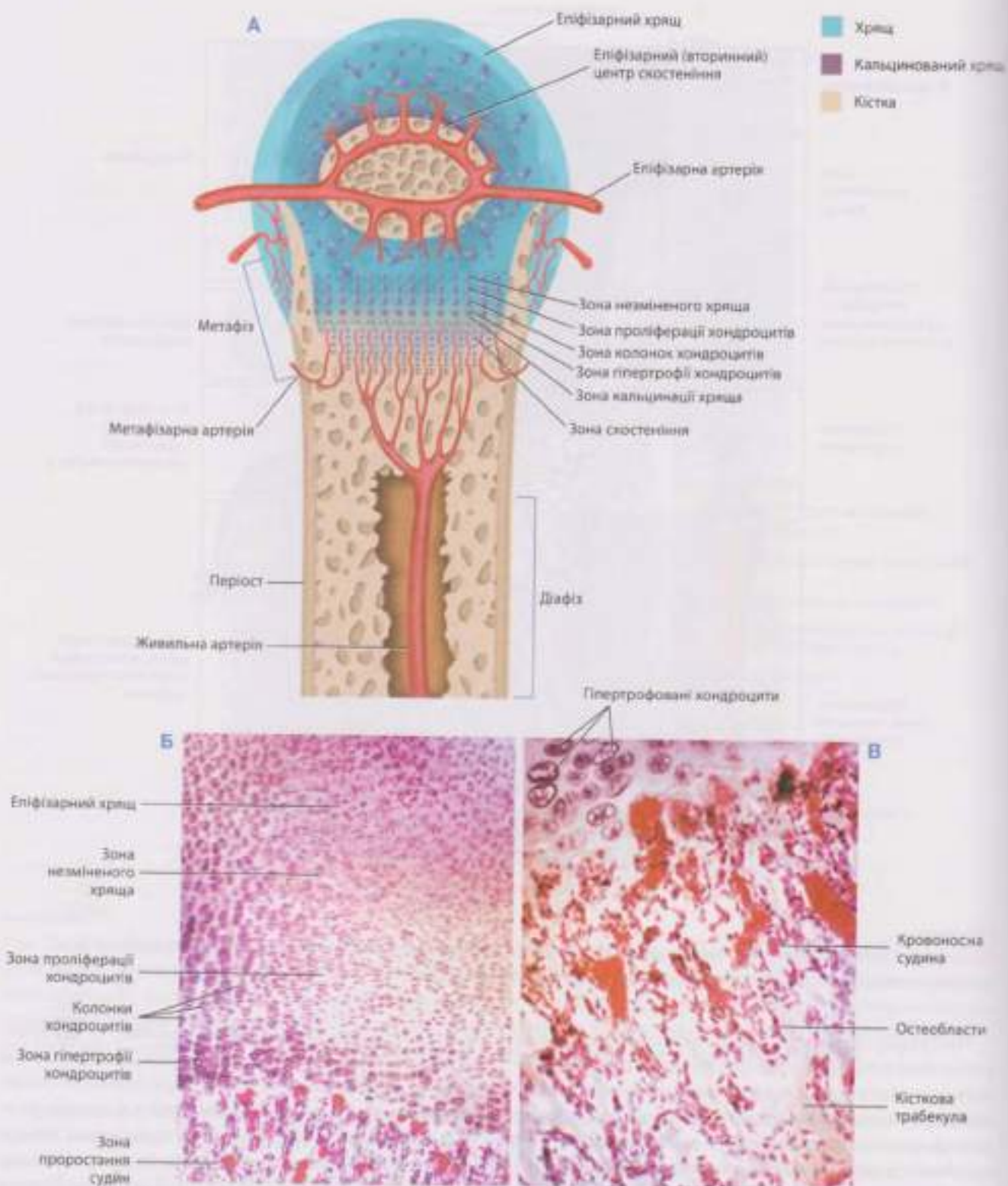


Рис. 9.14. Мікроморфологія метаепіфізарної пластинки росту. А – схема топографії та структурної організації; Б – світлова мікрофотографія, $\times 80$; В – зона проростання судин і формування кісткових трабекул, $\times 400$

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Рахіт – захворювання дітей, обумовлене порушеннями мінералізації кісткової тканини. Найчастіше зумовлюється порушеннями гомеостазу вітаміну D, внаслідок чого блокується синтез ентероцитами білка кальбайндину, що, у свою чергу, призводить до порушень засвоєння у кишечнику іонів кальцію. Причинами рахіту можуть також слугувати недостатність у дієті фосфатів кальцію, гормональні або інші порушення кісткового метаболізму. Уражені діти мають викривлені кістки, особливо нижніх кінцівок, оскільки останні не витримують ваги тіла.

Остеомаліяція, або рахіт дорослих – неадекватна або сповільнена мінералізація остеїду в зрілій кістці, як правило, спричинена хронічним дефіцитом вітаміну D. Часто виникає упродовж вагітності, оскільки розвиток скелета плода супроводжується засвоєнням кальцію, котрий виключається з материнського організму.

Цинга – патологічний стан, що розвивається внаслідок дефіциту в їжі вітаміну C, до проявів якого належать порушення синтезу колагену. Супроводжується сповільненням остеогенезу, затримкою загоєння ран.

Акромегалія – хронічне захворювання дорослих людей, спричинене надмірною секрецією гормону росту. Супроводжується непропорційним збільшенням окремих частин скелета, особливо носа, щелеп, пальців рук і ніг, розладами кальцієвого і кісткового метаболізму. Зумовлене збільшенням продукції кісткової тканини, котре не збалансовується резорбцією кістки.

Після зникнення метаепіфізарної зони проліферації хондроцитів, зі злиттям епіфізарних та діафізарних центрів скостеніння, ріст кістки у довжину припиняється. Це зазвичай відповідає вікові 15–16 років у жінок і 18–19 років у чоловіків. Ріст кістки у товщину здійснюється за рахунок проліферації і синтетичної активності остеобластів глибокого остеогенного шару періосту. Це обумовлено тим, що, на відміну від хряща, ріст кісткової тканини здійснюється лише шляхом аппозиції – накладанням новоутвореної кісткової тканини на вже наявну. Слід зазначити, що високий рівень оксигенації (насичення киснем) є важливим чинником утворення кісткової тканини, оскільки процеси васкуляризації (проростання судин) завжди передують початкові остеогенезу в хрящовій тканині.

Ремоделювання та вікові зміни кісткової тканини

В осіб молодого віку швидкість утворення нової кісткової тканини перевищує швидкість резорбції існуючої –

організм росте. Після досягнення зрілості (у 15–19 років), у зв'язку із зникненням метаепіфізарної пластинки росту, ріст кісток у довжину припиняється, а процес утворення кісткової тканини збалансовується з процесом її резорбції. Фізіологічне ремоделювання кісткової тканини відбувається упродовж усього життя індивіда; воно охоплює періост, остеонний шар, ендост, структурні елементи плоских кісток і полягає у заміні старих кісткових пластинок новоутвореними, формуванні нових остеонів на місці резорбованих. Ці взаємопротилежні процеси забезпечуються діяльністю остеокластів і остеобластів.

Точні механізми ремоделювання кісткової тканини дотепер остаточно не з'ясовані, однак низка дослідників вважає, що в основі перебудови кістки лежить так званий п'єзоелектричний ефект: постійна зміна напрямку дії вектора сили на кістку зумовлює генерацію різниці потенціалів на увігнутій та опуклій поверхнях кісткових пластинок; концентрація остеобластів і процеси аппозиційного остеогенезу пов'язані з від'ємними зарядами, а концентрація остеокластів і процеси резорбції – з позитивними зарядами на поверхні кісткових пластинок. Доведено також, що активний вплив на кісткове ремоделювання чинять біологічно активні речовини кістковомозкового походження (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, колонієстимулюючий фактор-1, остеопротектерин, трансформуючий фактор росту-бета), паратиреоїдний гормон, кальцитонін, естрогени, а також вітаміни D і C.

Вікові зміни кісткової тканини полягають у поступовій втраті неорганічного матриксу кістки після досягнення двадцятирічного віку. Характерно, що у чоловіків втрата мінеральних компонентів кістки є сталим процесом протягом усього життя; щорічна втрата ними неорганічного матриксу кісткової тканини складає приблизно 0,4 % маси. У жінок після настання менопаузи, внаслідок дефіциту естрогенів, має місце наростання процесів демінералізації, сягаючи щорічно рівня 1–1,5 %.

Регенерація кістки після пошкодження

Перелом кістки обумовлює руйнування кісткового матриксу, загибель клітинних елементів, розриви періосту та ендосту; кровотеча з розірваних судин призводить до формування у травмованій ділянці кров'яного згустку. У зв'язку з локальним припиненням кровопливу зона загибелі клітинних елементів кістки розширюється. Поступово у кров'яний згусток з прилеглої сполучної тканини врастають гемокапіляри, разом з якими вселяються фібробласти; утворюється **грануляційна тканина**. З боку кісткового мозку та ендосту у кров'яний згусток врастають клітини-попередниці остеогенезу та мультипотентні клітини, які протягом перших трьох годин трансформуються в остеобласти і до кінця першого тижня після травми шляхом перетинчастого остеогенезу формують **внутрішню мозолю** (рис. 9.15).

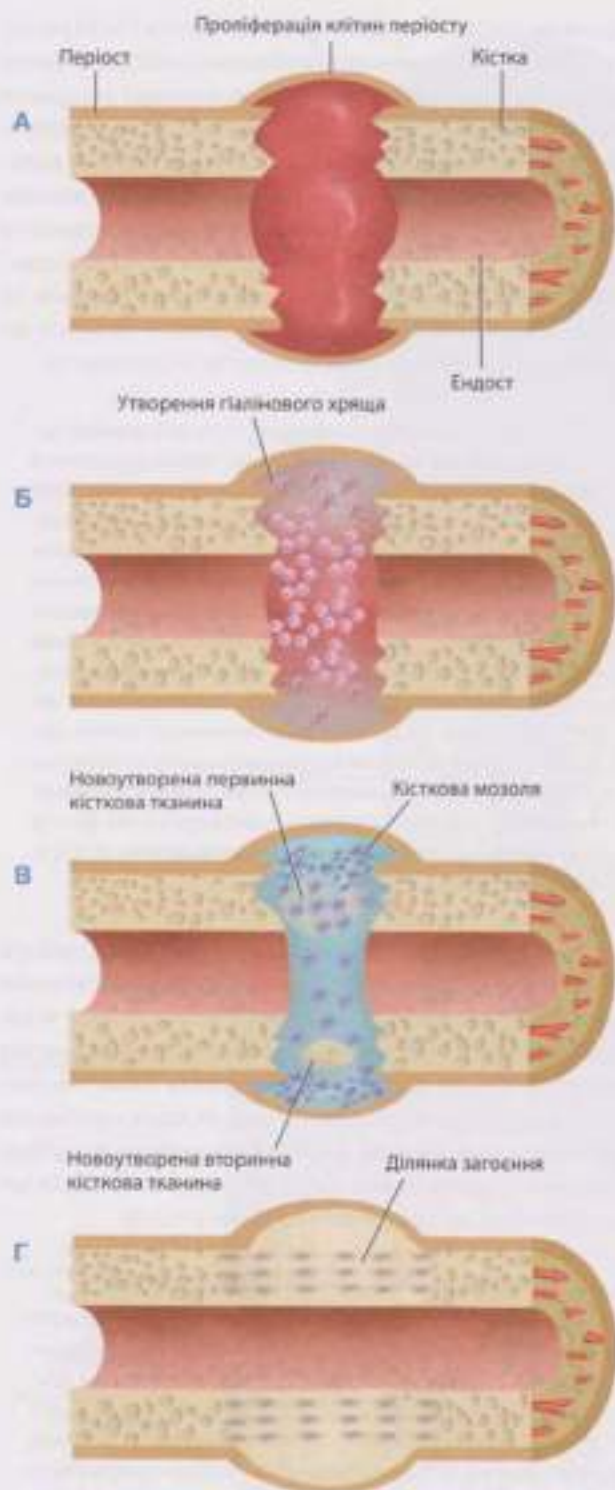


Рис. 9.15. Послідовність процесів регенерації кістки після перелому

Частина клітин-попередниць всередині зони регенерації на тлі низького насичення киснем трансформуються у хондробласти і продукує хрящовий матрикс. У зоні

дефекту утворюється консолююча зовнішня мозоля, яка включає три взаємопов'язаних шари: внутрішній і зовнішній кістковий та середній – хрящовий. Хрящова тканина кісткової мозолі підлягає звалнюванню і шляхом ендохондрального остеогенезу заміщається первинною губчастою кістковою тканиною. Мертвий кістковий матрикс ділянки uszkodження і кісткова мозоля поступово резорбуються і також заміщаються новоутвореною кістковою тканиною; первинна кісткова тканина остаточно заміщається на вторинну. Таким чином, регенерація кістки після uszkodження перебігає з утворенням гіалінового хряща та із залученням як перетинчастого, так і ендохондрального остеогенезу.

У тих випадках, коли окремі сегменти кістки втрачені або їхнє uszkodження настільки серйозне, що вони мають бути видалені, поєднання упаків шляхом утворення кісткової мозолі неможливе і необхідна пересадка кісткової тканини. Від 1970 р. у багатьох країнах функціонують банки кісткових трансплантів: для збереження остеогенних клітин фрагменти кісток інкубують у живильному середовищі, заморожують, після чого вони можуть використовуватися хірургами-ортопедами. Автогенні транспланти дають найкращі результати приживлення, оскільки їх забирають і пересаджують одній і тій самій особі. Алотранспланти пересаджують від одного індивіда іншому: такі тканини можуть бути відторгнуті через індивідуальну імунологічну несумісність. Ксенотрансплантація передбачає пересадку тваринних матеріалів: їхня сумісність ще нижча, хоча було показано, що кісткова тканина телят після заморожування втрачає частину антигенних детермінант і може бути використана для трансплантації людині.

Будова суглоба

Переважаюча більшість з'єднань між кістками кінцівок передбачає їхню значну рухомість і представлена суглобами (рис. 9.16, 9.17). Епіфізарні відростки цих кісток утворені гіаліновим хрящем, який у зв'язку з певними особливостями будови отримав назву **суглобового хряща**. Зв'язки утримують кістки у певному положенні в межах **суглобової капсули**. Остання включає зовнішній **волокнистий шар**, утворений щільною сполучною тканиною, котра зрощена з періостом кісток, та внутрішній **синовіальний шар**, який вкриває всі внутрішні поверхні суглоба. У складі синовіального шару розрізняють два типи клітин: **синовіоцити I типу** належать до гістіоцитарного ряду макрофагів, які забезпечують видалення з суглоба продуктів тканинного розпаду; **синовіоцити II типу** є видозміненими фібробластами, яким належить важлива роль у продукуванні **синовіальної рідини**. Останній притаманний високий вміст **гіалуронової кислоти** та **глікопротеїну любрицину** у поєднанні з компонентами плазми крові. Означені складники полегшують і амортизують рухи в суглобах.

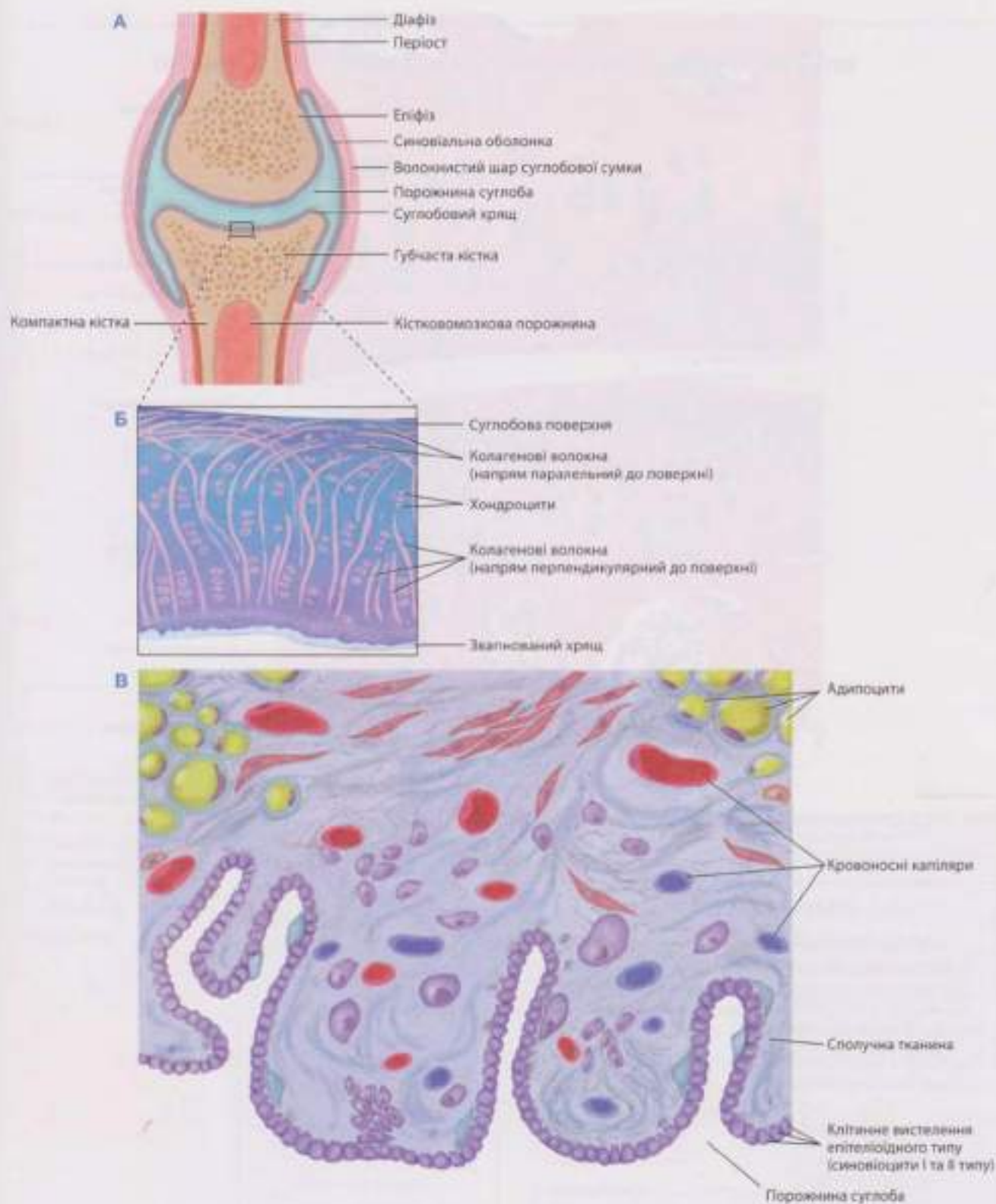


Рис. 9.16. Схема будови суглоба (А) з відтворенням мікроструктури суглобового хряща (Б) та синовіальної оболонки (В)

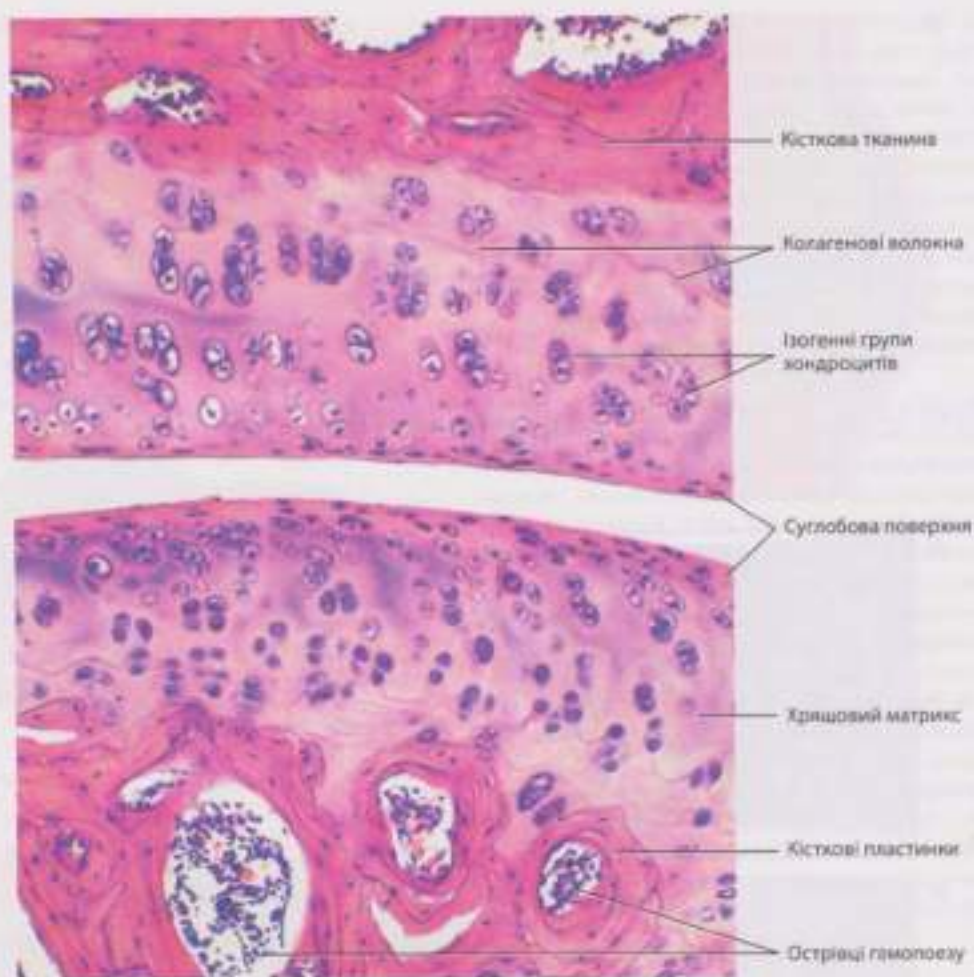


Рис. 9.17. Світлова мікрофотографія суглобової ділянки, $\times 200$

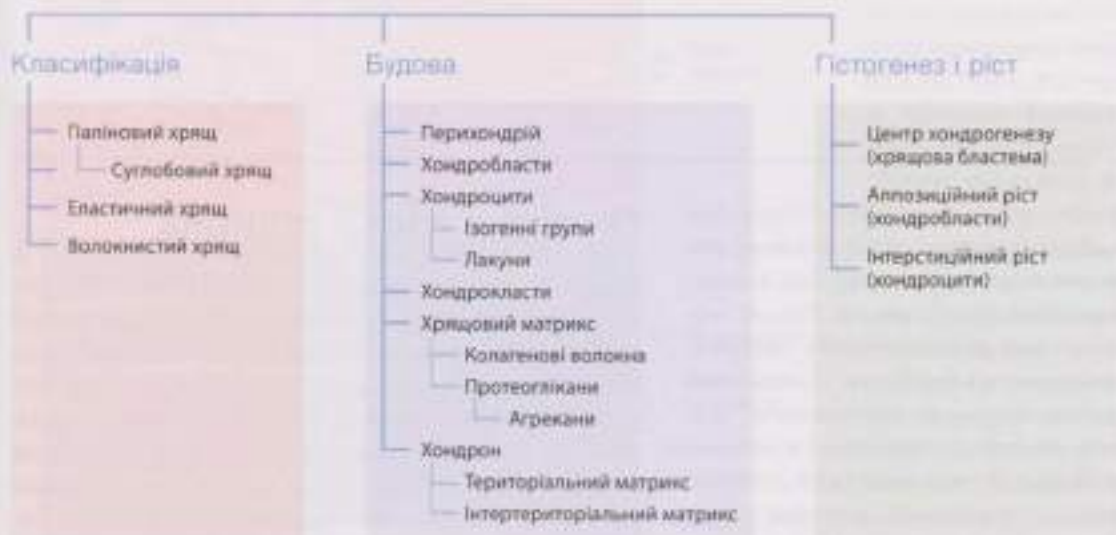
КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У складі синовіальної оболонки суглоба міститься багато стовбурових клітин, які після відповідної диференціації і проліферації у лабораторних умовах можуть бути використані для клітинної терапії, зокрема, заміщення ушкодженого суглобового хряща.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 9.1

ХРЯЦОВА ТКАНИНА



Граф 9.2

КІСТКОВА ТКАНИНА



РОЗДІЛ 10

М'язові тканини

М'язова тканина (лат. *textus muscularis*). В організмі людини існує кілька різновидів м'язової тканини, але характерною особливістю для всіх є те, що їхні основні структурні елементи здатні до скорочення. Процес скорочення в м'язових тканинах забезпечують органили спеціального призначення – міофібрили, основу яких складають актинові та міозинові міофіламенти. Взаємодія міофіламентів забезпечує скорочення міофібрил і структур м'язових тканин. Це лежить в основі виконання рухових процесів – переміщення організму і його частин, крово- та лімфообігу, пересування їжі в травній системі, повітря у дихальних шляхах тощо.

Класифікація та розвиток м'язової тканини

Існують дві класифікації м'язової тканини – морфофункціональна та гістогенетична. Згідно з морфофункціональною класифікацією м'язові тканини за особливостями будови та функції поділяють на гладку та пошмуговану. Остання, у свою чергу, поділяється на скелетну і серцеву (рис. 10.1). У зв'язку з тим, що скелетна м'язова тканина представлена також у нутрощах (як-от пошмуговані м'язи стравоходу, зовнішній та внутрішній сфінктери сечівника), у найновішій редакції Міжнародної гістологічної термінології скелетна м'язова тканина отримала назву пошмугованої несерцевої м'язової тканини.

Згідно з гістогенетичною класифікацією, яку запропонував Н. Г. Хлопін, м'язові тканини за їхнім походженням поділяються на п'ять типів: (1) соматичний тип (походить із міотомів мезодерми) – це скелетна м'язова тканина; (2) целомічний тип (походить із вентральної мезодерми) – це серцева м'язова тканина; (3) вісцеральний тип (походить із мезенхіми) – це гладка м'язова тканина внутрішніх органів; (4) невральний тип (походить із нервової трубки) – до цього типу належать гладкі міоцити райдугонової оболонки ока; (5) епідермальний тип (походить із шкірної ектодерми) – цей тип включає міоепітеліальні кошикоподібні клітини потових, молочних, слинних та слізних залоз.

Гладка м'язова тканина

Гладка м'язова тканина (лат. *textus muscularis levis*) є різновидом м'язової тканини, що входить до складу стінок порожнистих внутрішніх органів (травний тракт, повітроносні, сечовивідні, статеві шляхи, судини), у шкірі, капсулах та стромі селезінки, лімфатичних вузлів тощо. Джерелом розвитку гладкої м'язової тканини слугує мезенхіма, тобто цей різновид м'язової тканини має спільне походження з тканинами внутрішнього середовища, до яких і належить гістогенетично.

Структурною і функціональною одиницею гладкої м'язової тканини є **гладкий міоцит**, або **лейоміоцит** – клітина веретеноподібної форми, розміри якої залежать від її функціонального стану і коливаються в межах 20–100 мкм (довжина) та 3–20 мкм (діаметр). У матці під час вагітності довжина гладких міоцитів сягає 500 мкм. В ендокарді, аорті, сечовому міхурі, матці м'язові клітини набувають відростчастої форми.

Мікроскопічна будова гладких міоцитів має особливості. На поздовжніх зрізах ядра клітин видовжені, паличкоподібної форми; вони лежать у центральній, потовщеній частині цитоплазми клітин і забарвлюються помірно базофільно. Цитоплазма клітин забарвлюється



Ніколай Хлопін

(Хлопкин Н. Г., 1897–1961, російський гістолог) – один із засновників сучасної гістології; запропонував гістогенетичну класифікацію тканин, згідно з якою м'язова тканина за походженням ділиться на п'ять типів

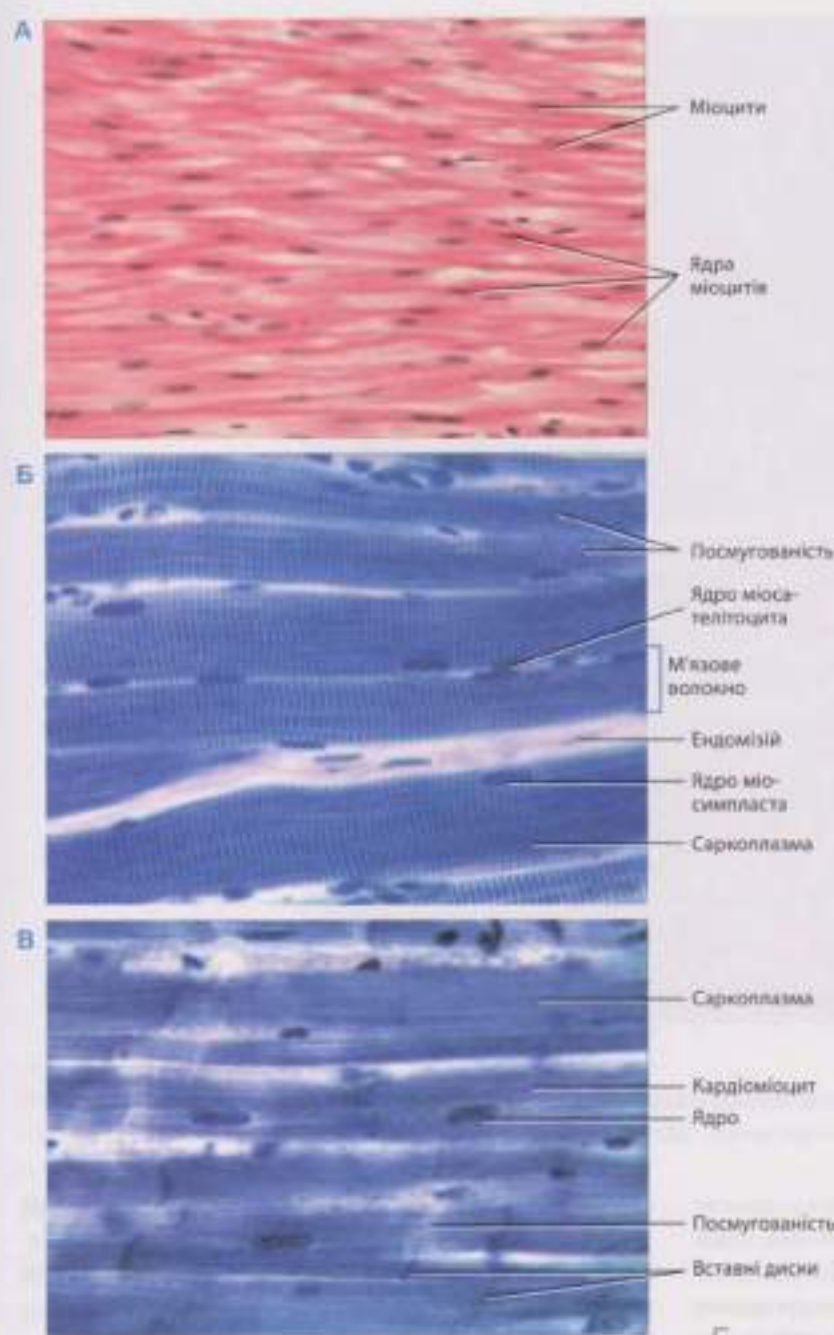


Рис. 10.1. Структурна організація різних видів м'язових тканин (поздовжні зрізи). А – гладка, забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 400$; Б – скелетна посмугована, забарвлення залізним гематоксиліном, $\times 800$; В – серцева посмугована, забарвлення залізним гематоксиліном, $\times 800$

ся оксифільно. При скороченні міоцита ядро вигинається і навіть закручується у формі спіралі (рис. 10.2).

Електронномікроскопічно в гладких міоцитах чітко контуруються видовжені ядра, каріоплазма яких містить переважно еухроматин та невеликі грудочки гетерохроматину, наявні невеликі ядерця (рис. 10.3А). У цитоплазмі виявляються органили загального призначення. Невеликі мітохондрії розташовуються групами переважно біля полюсів ядра. Ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі розвинені слабо, наявні лізосоми, вільні рибосоми та полірибосоми, вуглеводні та невеликі жирові включення.

Плазматична мембрана нерівна, утворює численні вигинання – кавеоли; при відокремленні кавеол від плазмалемми утворюються піноцитозні везикули (рис. 10.3Б). З їхньою допомогою здійснюється ендоцитоз і в цитоплазму гладких міоцитів надходять, зокрема, іони кальцію.

Більшу частину цитоплазми лейо-міоцитів займають тонкі актинові та товсті міозинові філаменти, які мають переважно поздовжню орієнтацію та лежать неупорядковано. Внаслідок цього у гладких міоцитах відсутня посмугованість. Актинових міофіламентів міститься більше і вони, крім поздовжнього напрямку, орієнтовані під кутом до осі клітин, утворюючи сітку. Окрім актинових та міозинових філаментів, у гладких міоцитах присутні також проміжні філаменти.

Актинові міофіламенти фіксуються до цитолемми або одна до одної за допомогою щільних тілець, які побудовані з білка альфа-акініну. Міжмолекулярна взаємодія з міозиновими філаментами забезпечує пересування актинових філаментів назустріч один одному. Тяга передається на плазмалему, внаслідок чого міоцит скорочується. У механізмі скорочення гладких міоцитів значну роль відіграє процес фосфорилування міозину, який залежить від концентрації іонів кальцію. У свою чергу, регуляція концентрації цих іонів реалізується за участю спеціального білка, що зв'язує кальцій – кальмодуліну. Кальмодулін у комплексі з кальцієм активує фермент, що фосфорилує міозин. У фосфорильованому стані міозин здатний до взаємодії з актином.

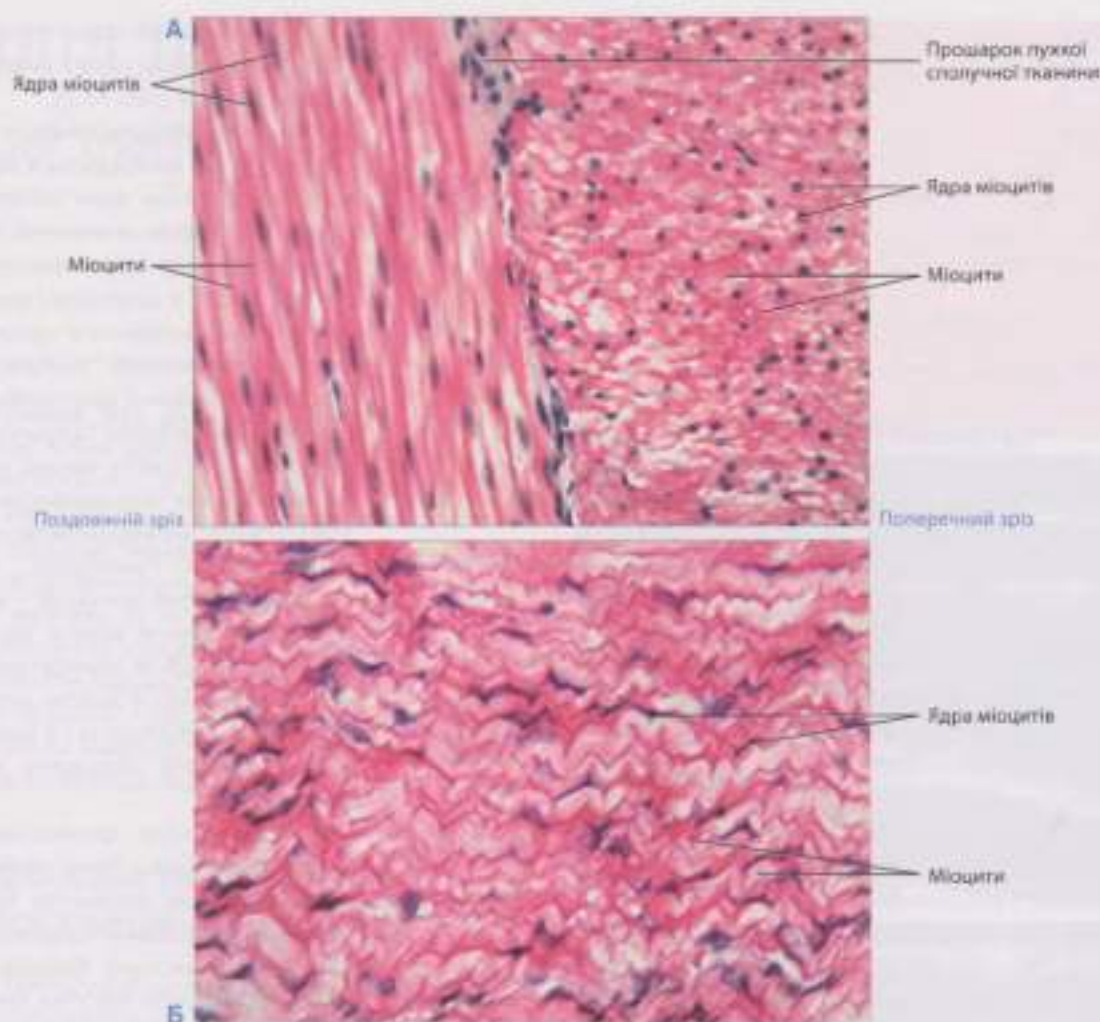


Рис. 10.2. Гладка м'язова тканина. А – світлова мікрофотографія гладких міоцитів стінки товстої кишки в стані релаксації; Б – гладка м'язова тканина в стані скорочення. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 200$

Клітинна оболонка кожного міоцита оточена тонкою базальною мембраною. Базальна мембрана має отвори, в ділянці яких клітини контактують одна з одною за участю щільних контактів – нексусів. Тонкі прошарки пухкої сполучної тканини навколо м'язових клітин, що включають еластичні, тонкі колагенові та ретикулярні волокна, утворюють ендомізій, який поєднує сусідні міоцити. Групи з 10–12 м'язових клітин об'єднуються у м'язові пласти, між якими лежить пухка сполучна тканина з кровоносними судинами та нервами.

Скорочується гладка м'язова тканина ритмічно, повільно, але здатна тривалий час перебувати в такому стані, не виснажуючись. Такий тип її скорочень зумовлений повільним циклом взаємодії актинових та міозинових міофіламентів. Гладкі м'язи здатні до значної сили скорочень (наприклад, м'язова оболонка матки вагітної жінки при пологах). Тип скорочення, властивий гладким

м'язам, має назву тонічного; він є мимовільним, тобто не піддається контролю свідомості. Крім скоротливої функції, гладкі міоцити беруть участь у синтезі компонентів колагенових та еластичних волокон.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Атрофія гладких міоцитів у м'язовій оболонці стінки товстої кишки призводить до порушень скоротливої функції кишки, що обумовлює хронічні закрепи, зокрема, у дітей. При цьому порушується пропульсивна діяльність сигмоподібної кишки і розвивається *доліхосигма* (надмірно довга сигмоподібна кишка).

Лейоміома – доброякісна пухлина, що розвивається з гладких міоцитів. Найбільше поширення мають лейоміоми матки, однак зустрічаються також судинні та шкірні лейоміоми.

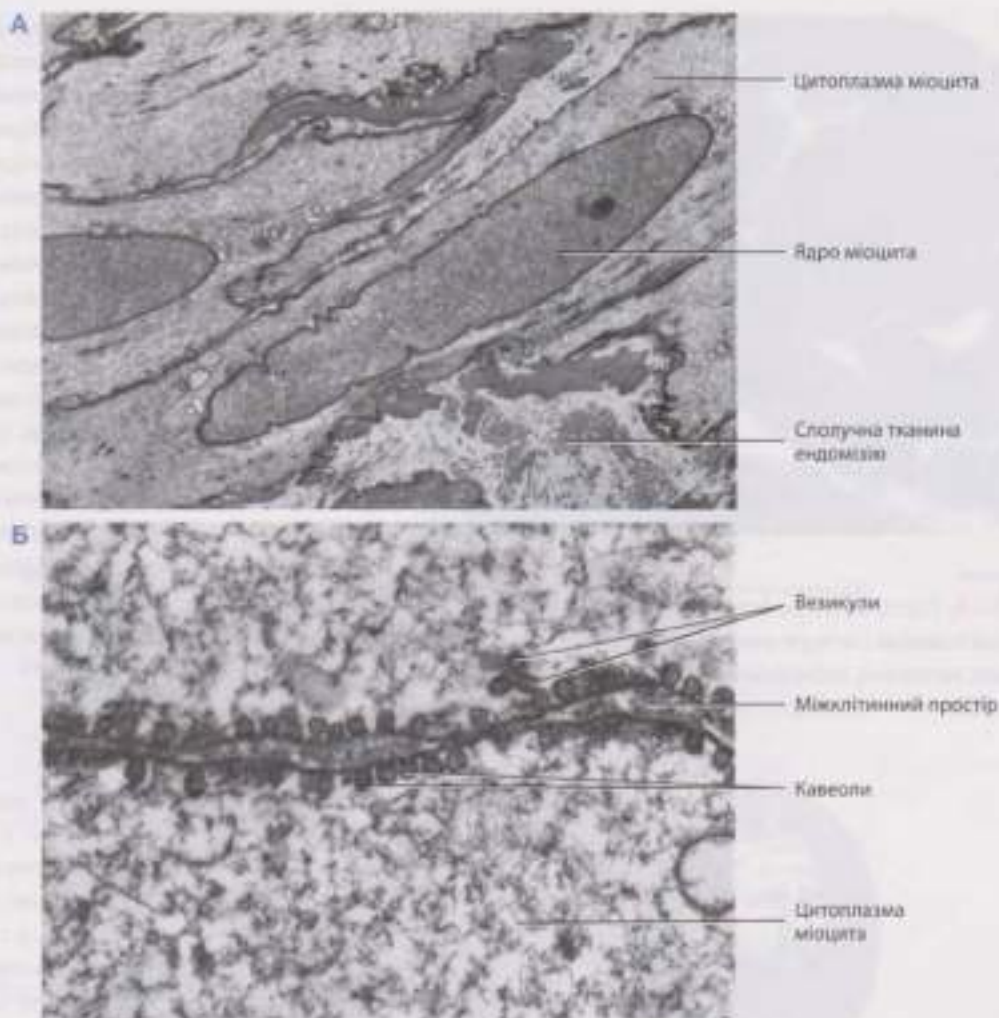


Рис. 10.3. Електронна мікрофотографія гладких міоцитів. А – поздовжній зріз, $\times 7000$; Б – фрагменти двох суміжних клітин, $\times 50000$

Посмугована м'язова тканина

Посмугована м'язова тканина (лат. *textus muscularis striatus*) включає скелетну (несерцеву) та серцеву м'язові тканини.

Скелетна (несерцева) посмугована м'язова тканина

Скелетна (несерцева) посмугована м'язова тканина (лат. *textus muscularis striatus non cardiacus*) є різновидом м'язової тканини і становить 42 % маси тіла дорослої людини. В ембріогенезі джерелом розвитку скелетної посмугованої м'язової тканини служать міобласти міотомів дорзальної мезодерми. Диференціація міобластів відбувається у двох напрямках. Частина клітин

зливається з утворенням м'язових трубочок, з яких відтак формуються дефінітивні структури – міосимпласти. Друга частина міобластів диференціюється у міосателітоцити. Структурно-функціональною одиницею скелетної м'язової тканини є м'язове волокно, яке складається з міосимпласта і міосателітоцитів, оточених базальною мембраною (рис. 10.1, 10.4).

М'язові волокна мають циліндричну форму. Діаметр волокна може складати від 9 до 150 мкм (9 мкм у новонародженій дитині, 40–50 мкм у дорослих, 150 мкм у спортсменів). Довжина м'язових волокон коливається у значних межах: залежить від розмірів м'яза і часто дорівнює його довжині. Наприклад, у кравецькому м'язі людини м'язові волокна сягають довжини 12–13 см.

Кожний міосимпласт оточений сарколемою (грец. *sarkos* – м'ясо, *lema* – оболонка), а все волокно – ба-

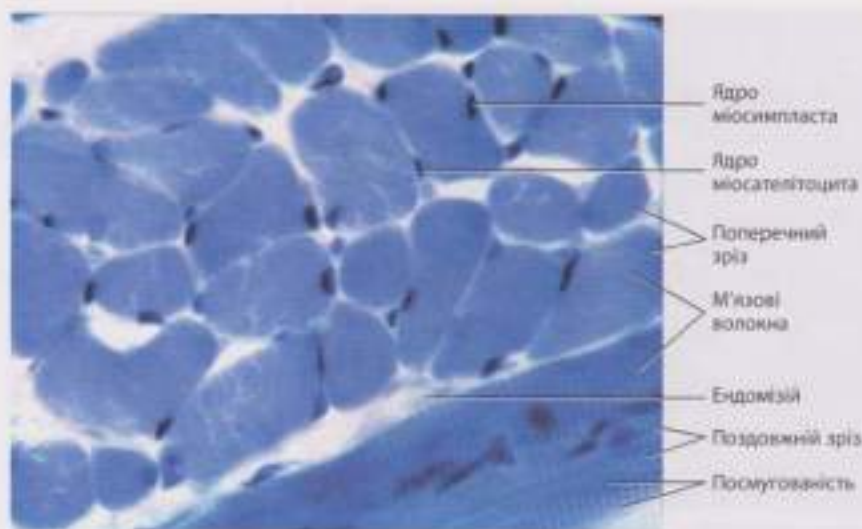


Рис. 10.4. Світлова мікрофотографія скелетної м'язової тканини (поперечний та поздовжній зрізи м'язових волокон), забарвлення залізним гематоксиліном, $\times 800$



Петро Перезько

(1880–1966, український біолог) – вчений і перший керівник кафедри гістології, ембріології та порівняльної анатомії Київського університету (1929–1966). У своїй докторській дисертації описав клітини міосателітоцити і з'ясував їхню роль у процесах розвитку та регенерації пошкоджених м'язових волокон.

зальною мембраною, яка зв'язана з тонкими колагеновими та ретикулярними волокнами пухкої сполучної тканини, що оточує м'язове волокно. Плазмалема міосимпласта бере участь у проведенні імпульсів, які стимулюють м'яз.

До складу міосимпласта входять численні ядра та цитоплазма, яка отримала назву саркоплазми. Ядра локалізуються переважно під плазмалемою, мають видовжену, овальну форму. В каріоплазмі наявні грудочки гетерохроматину та ядерця. Саркоплазма містить органили спеціального призначення – міофібрили, загальні органили, а також вуглеводні та жирові вклю-

чення. Загальні органили розташовані у саркоплазмі переважно біля ядер, а численні мітохондрії – ще й між міофібрилами. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки мають незначний розвиток, проте гладка ендоплазматична сітка (саркоплазматична сітка, або ретикулум) розвинена добре.

Між базальною мембраною і плазмалемою міосимпласта розташовані однопідклетинні – міосателітоцити. Це стовбурові (камбіальні) елементи м'язового волокна, за рахунок яких здійснюються процеси росту і регенерації. Ядра міосателітоцитів дрібніші та кругліші, ніж ядра симпласта, і забарвлюються світліше. Цитоплазма цих клітин включає органили загального призначення і не містить спеціальних органел.

Будова міофібрил

Міофібрили – спеціальні органили скелетних м'язових волокон, побудовані з паралельно орієнтованих актинових і міозинових філаментів, взаємне зміщення яких лежить в основі механізму м'язових скорочень. Міофібрили мають у саркоплазмі поздовжню орієнтацію; їхня довжина співпадає з довжиною м'язового волокна, а товщина становить 1–2 мкм. Характерною особливістю будови міофібрил є поперечна посмугованість – чергування світлих і темних смуг. Це зумовлено впорядкованим розташуванням актинових і міозинових філаментів, що надає ділянкам міофібрил різні оптичні властивості. Світлі та темні смуги всіх міофібрил окремо взятого м'язового волокна лежать на одному рівні, тому й волокно в цілому під світловим і електронним мікроскопом набуває характерної поперечної посмугованості (рис. 10.15, 10.4, 10.5).

У міофібрилі послідовно розташовані темні анізотропні диски (диски А) і світлі ізотропні (диски І). Анізотропні диски забарвлюються інтенсивніше, ніж ізотропні. У поляризованому світлі диски А мають подвійне променезаломлення, тобто є анізотропними; світлі смуги є однопроменезаломлювальними – ізотропними. Всередині кожного І-диска міститься тонка темна лінія, яка має назву **телофрагми (Т)**, або **лінії Z**. У центрі диску А можна спостерігати світлішу ділянку – **Н-зону**, або **смужку Гензена**, всередині якої локалізується темна лінія М, або **мезофрагма** (рис. 10.6).

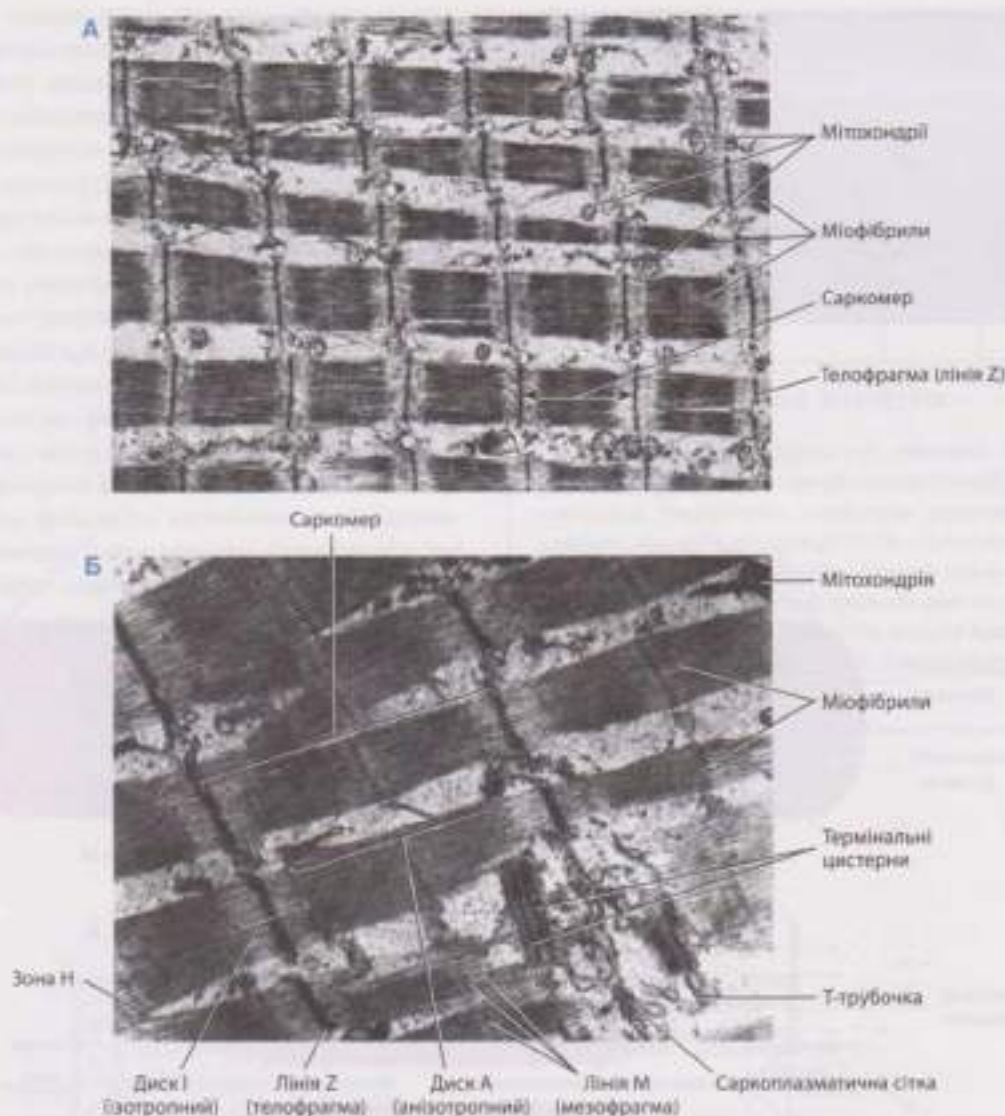


Рис. 10.5. Електронні мікрофотографії скелетних м'язових волокон. А – фрагмент саркоплазми з міофібрилами, $\times 6000$; Б – ультраструктура міофібрил, $\times 15\,000$

Ділянка між двома телофрагмами є структурно-функціональною одиницею міофібрили і отримала назву **саркомера** (грец. *саркос* – м'ясо, *мерос* – частина). У складі телофрагм міститься багато глікозаміногліканів, тому при мацерації (вимочуванні в розчинах кислот) міофібрили мають здатність розпадатися на окремі саркомери. Довжина саркомера становить 2–3 мкм. Структуру саркомера можна описати наступним чином: $T (Z) + \frac{1}{2} I + \frac{1}{2} A + \frac{1}{2} H + M + \frac{1}{2} H + \frac{1}{2} A + \frac{1}{2} I + T (Z)$.

Саркомери – це елементарні скоротливі одиниці міофібрил поперечнопосмугованих м'язових волокон. При скороченні вони можуть зменшувати свою

довжину приблизно удвічі. Механізм цього процесу пов'язаний з особливістю ультраструктурної організації саркомерів. Електронномікроскопічно у складі саркомера розрізняють поздовжньо орієнтовані філаменти (від лат. *filum* – нитка) двох типів – тонкі і товсті. **Товсті філаменти** розташовані у середній частині саркомера, вони побудовані з білка **міозину**. **Тонкі філаменти** розташовані в I-смугі і частково заходять у проміжки між товстими філаментами, досягаючи зони H. Одним кінцем вони прикріплюються до телофрагми, а другий їх кінець вільний; у товстих філаментів вільні обидва кінці. Тонкі філаменти побудовані з білка **актину**, вони поєднані з **тропоміозин-тропоніновими**

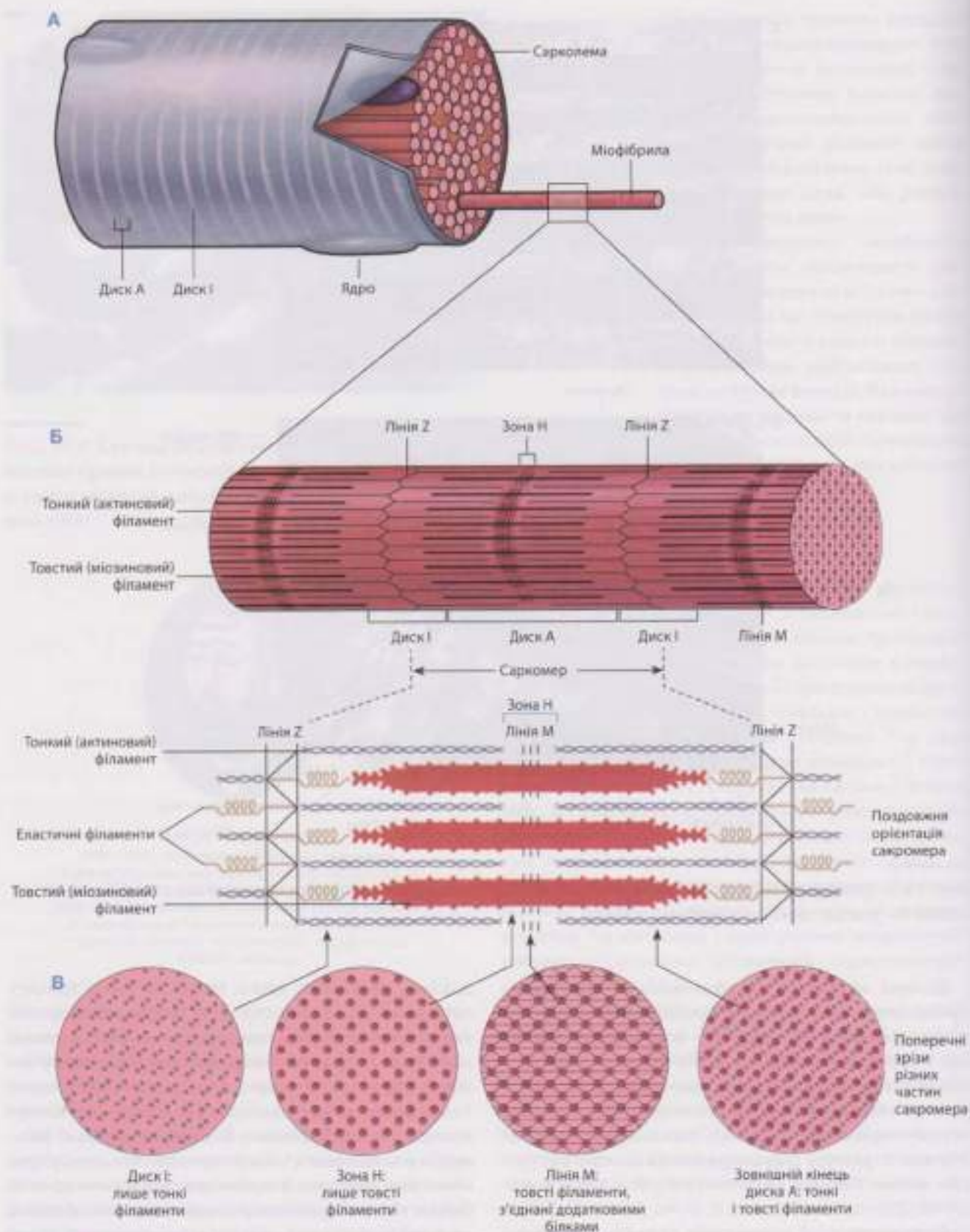


Рис. 10.6. Схема структурної організації скелетного м'язового волокна (А), міофібрили (Б), саркомера (В)

комплексами, стабілізовані білком **небуліном**. Діаметр тонких актинових філаментів – 5 нм. Товсті міозинові філаменти мають діаметр 10–12 нм і довжину 1,5 мкм; вони стабілізовані у просторі білком **тїтином**.

Кількісне співвідношення міозинових філаментів до актинових становить 1:2 (тобто на один міозиновий філамент припадає два актинових), а взаємне просторове розміщення їх гексагональне: на поперечному розрізі тонкі філаменти утворюють шестикутник, у центрі якого розташований товстий філамент (рис. 10.68). Саркомер у стані релаксації (розслаблення) включає добре виражені темні частини – зони перекриття, тобто ті частини диска А, в яких присутні товсті й тонкі філаменти. Зона Н видається світлішою, тому що складається лише з товстих (міозинових) філаментів. При скороченні саркомера актинові філаменти заглиблюються у проміжки між міозиновими, а при повному скороченні – їхні вільні кінці майже сходяться біля серединної лінії М (рис. 10.7).

Z-лінія служить не лише зоною розмежування суміжних саркомерів, але також є місцем стабілізації у про-

сторі як положення актинових міофіламентів у межах саркомера, так і міофібрил у складі м'язового волокна. Поперечна "зшивка" актинових міофіламентів забезпечується білком **альфа-актиніном**. Функцію поперечного зв'язування міофібрил та їхньої фіксації до сарколеми виконують побудовані з білка **десміну** проміжні філаменти, які формують щось на зразок сітки. Просторова стабілізація десмінових філаментів забезпечується білком **плектином**; ділянки прикріплення десмінових філаментів до сарколеми отримали назву **костамерів**.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Серед хвороб скелетних м'язів – **міопатій** – найпоширенішими є **м'язові дистрофії** (міодистрофії). Це група спадкових захворювань, клінічними проявами яких є слабкість, атрофія і деструкція м'язів, підвищений рівень у сироватці крові ферментів м'язової тканини. Зокрема, пов'язана з аномаліями X-хромосоми міодистрофія Дюшенна обумовлена дефіцитом синтезу **дистрофіну** – білка, що забезпечує механічну стабілізацію м'язових скорочень.

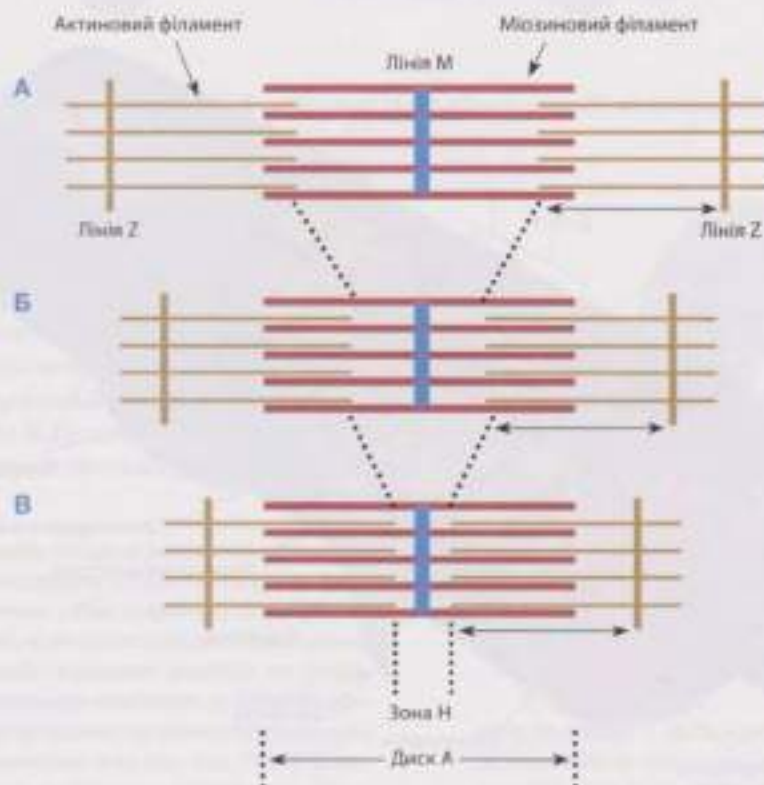


Рис. 10.7. Схематична будова саркомера при різних функціональних станах, А – розслаблення; Б – часткового скорочення; В – повного скорочення

Саркоплазматична сітка і Т-система

Саркоплазматична сітка (саркоплазматичний ретикулум) – це система трубочок та сплюснених цистерн, які оточують міофібрили та утворюють навколо саркомера своєрідну манжету. Вона сполучається з порожнинами манжет того ж рівня навколо сусідніх міофібрил. Тому на будь-якому рівні м'язового волокна усі саркомери міофібрил оточені єдиною системою манжетів саркоплазматичної сітки (рис. 10.8).

Кожну манжету складають три компоненти: (1) термінальні цистерни (плоскі утвори по краях манжети); (2) саркотубули (трубочки, що відходять від термінальних цистерн і йдуть назустріч одна одній); (3) центральна частина, у якій саркотубули утворюють численні анастомози, що нагадують мереживо. Така ультраструктурна організація саркоплазматичної сітки надає їй вигляд мереживної манжети. У ссавців термінальні цистерни проходять на межі А- та І-дисків саркомерів, і тому в одному саркомері розташований один цілий елемент (манжета) на рівні диска А і половини двох сусідніх. Таким чином, елементи саркоплазматичної сітки, що оточують А-диски, чергуються з елементами, що оточують І-диски. Елементи навколо І-диска охоплюють кінцеві ділянки суміжних саркомерів.

Між двома сусідніми термінальними цистернами саркоплазматичної сітки розташована поперечна трубочка (лат. *tubulus transversus*) – Т-трубочка, або Т-система. Т-трубочки утворюють систему вузьких каналців, які відходять від сарколеми углиб м'язового волокна (як її інвагінації) у поперечному напрямку на приблизно рівних відстанях. Всередині м'язового волокна Т-трубочки розгалужуються. У м'язах ссавців гілки двох Т-трубочок оточують кожний саркомер на межі між А- та І-дисками і контактують, як уже було згадано, з двома термінальними цистернами саркоплазматичної сітки, утворюючи при цьому так звану тріаду. Остання включає одну трубочку і дві цистерни саркоплазматичної сітки (рис. 10.8).

По Т-системі нервові імпульси від сарколеми проникають углиб м'язового волокна, охоплюючи усі міофібрили. Нервовий імпульс (у вигляді хвилі деполаризації мембрани) викликає зміну проникності мембран саркоплазматичної сітки і вихід внаслідок цього іонів кальцію в саркоплазму, де вони ініціюють скорочення міофібрил. Під час релаксації (розслаблення) м'яза за участі ферменту АТФ-ази та білка кальсеквестрину іони кальцію депонуються у саркоплазматичній сітці.

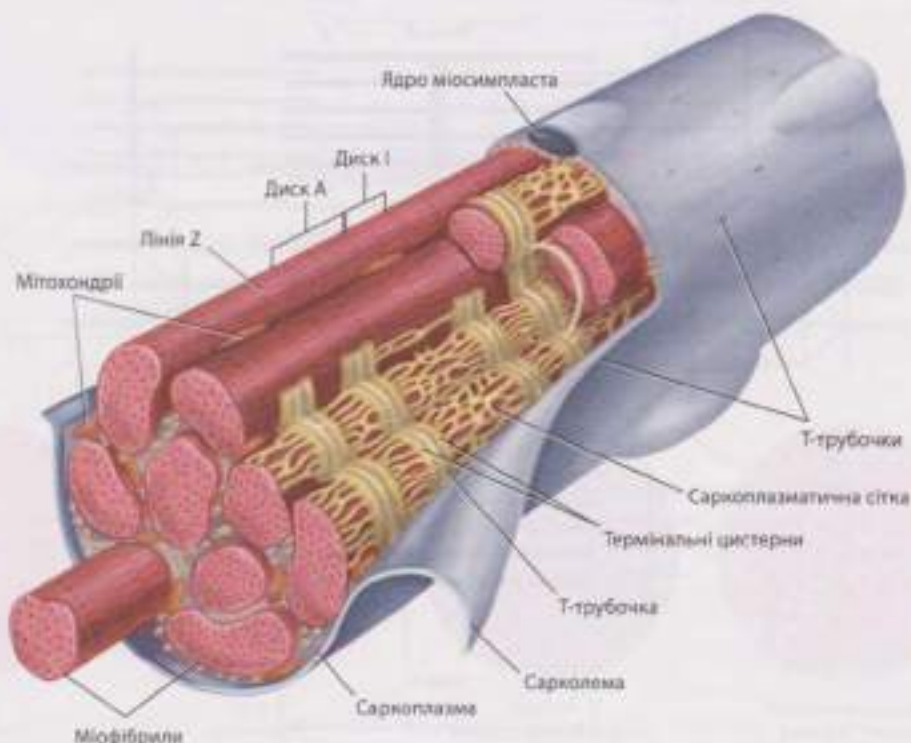


Рис. 10.8. Схематичне відтворення структурної організації міосимпласта з демонстрацією саркоплазматичної сітки і системи Т-трубочок

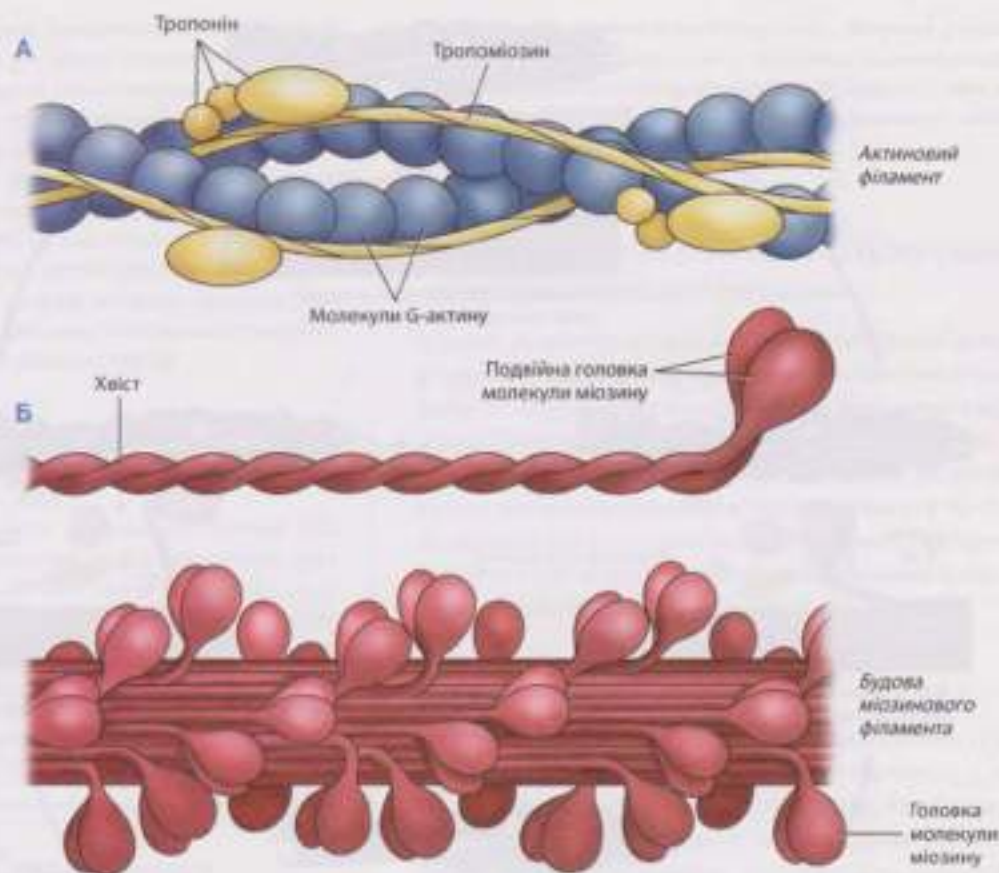


Рис. 10.9. Схема молекулярної організації актинових (А) та міозинових (Б) міофіламентів

Молекулярні механізми скорочення м'язового волокна

В основі сучасних уявлень про механізм скорочення м'язового волокна лежить теорія "ковзних ниток" (а точніше, взаємного зміщення актинових та міозинових філаментів), яка була сформульована англійськими фізіологами Ендрю та Х'ю Гакслі та базується на даних електронномікроскопічних досліджень і рентгеноструктурного аналізу.

Щоб з'ясувати механізм взаємодії актинових і міозинових філаментів, необхідно розглянути їхню молекулярну будову. Тонкий філамент являє собою подвійну спіраль, побудовану з двох ланцюжків молекул глобулярного білка актину (G-актину). У поздовжніх спіральних жолобках по обидва боки від актинових ланцюжків локалізуються молекули тропоміозину. До молекул останнього на певних відстанях одна від одної приєднані молекули тропоніну (рис. 10.9А). Тропоміозин разом із тропоніном відіграють провідну роль у регуляції взаємодії актину з міозином.

Товсті міофіламенти складаються з молекул міозину. Кожна молекула має подвійну головку і довгий хвіст; вона



Ендрю Гакслі

(Huxley A., 1917–2012, англійський фізіолог і клітинний біолог) – описав ультраструктуру міофібрил, автор теорії м'язового скорочення (1957), лауреат Нобелівської премії (1988)

може згинатися у двох місцях, внаслідок чого головка і проксимальна частина хвоста здатні повертатись, як на шарнірах (рис. 10.9Б–10.10). У товстому філаменті молекули міозину лежать антипаралельно, утворюючи пучок: половина їх звернена головками до одного кінця філамента, а друга – до іншого. Молекули міозину децю зсунуті одна

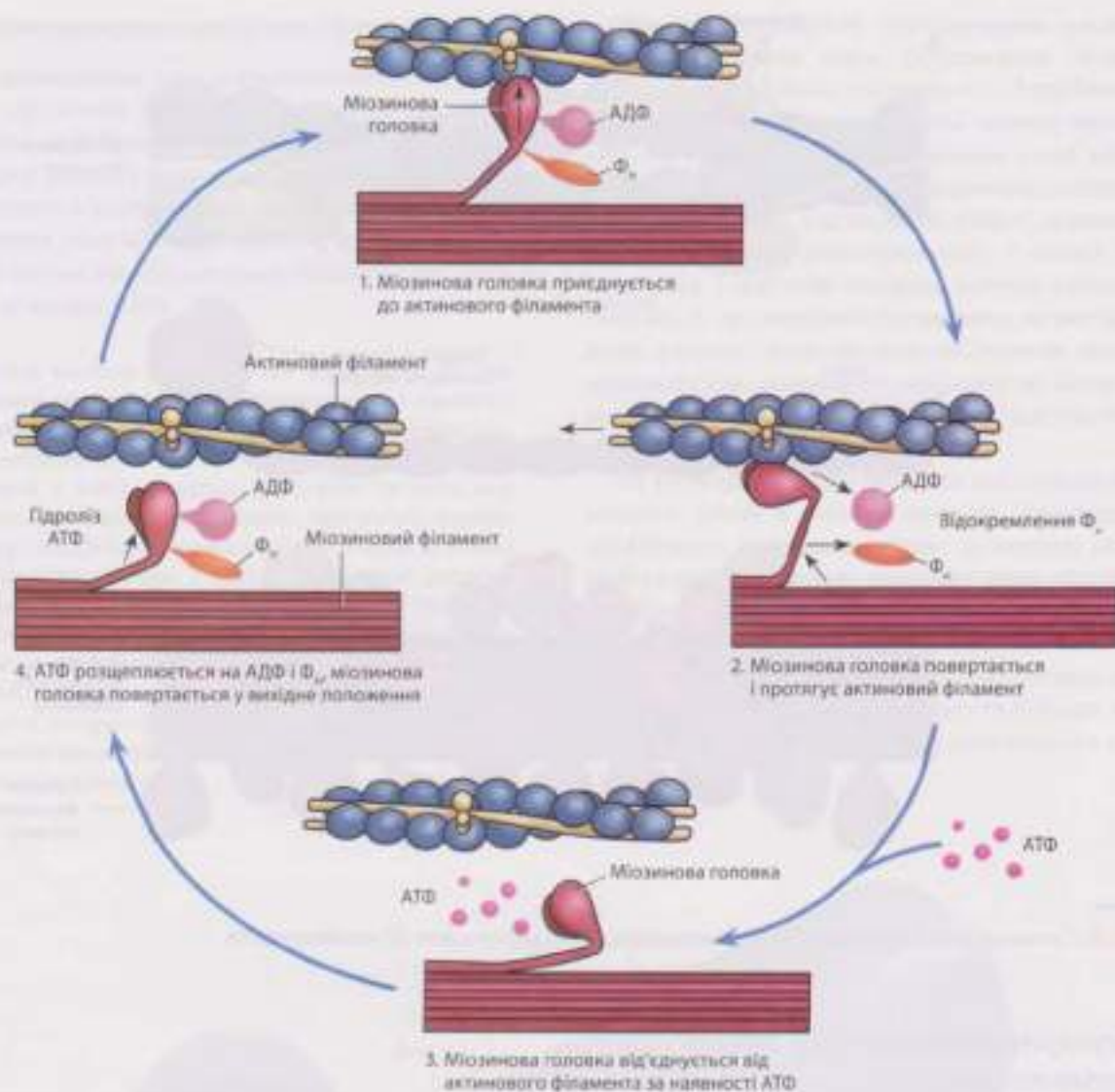


Рис. 10.10. Схема взаємодії актинових та міозинових філаментів під час м'язового скорочення (P_i – неорганічний фосфат)

відносно іншої і їхні головки розташовуються вздовж товстого філамента, за винятком його середньої частини, де головки відсутні.

Середина частина товстого філамента містить лише хвостові частини міозинових молекул. На електронних мікрофотографіях головкам молекул міозину відповідають вищезгадані поперечні містки, які під час скорочення м'язового волокна утворюють численні сполучення між товстими і тонкими філаментами. Головки міозину розташовуються по спіралі, утворюючи шість поздовжніх рядів. Кожний ряд головок лежить точно проти одного з шести тонких філаментів, які оточують один товстий філамент. Під час скорочення головки міозину приєднуються до молекул актину в сусідньому тонкому філаменті.

Комплекси тропоніну і тропоміозину діють як своєрідний молекулярний "замикальний пристрій", який під час розслаблення м'язового волокна не дає молекулам актину взаємодіяти з міозиновими головками товстих філаментів. "Відмикають" актин іони кальцію, які вивільнюються з порожнин саркоплазматичної сітки при надходженні нервового імпульсу по системі Т-трубочок. Після припинення дії стимулу іони кальцію швидко транспортуються у зворотному напрямку – від міофібрил до саркоплазматичної сітки, де їх утримує білок хальсеквестрин. Тоді актин знову замикається і скорочення припиняється. Механізм, за допомогою якого іони кальцію "відмикають" актин, пов'язаний з їхнім приєднанням до тропоніну; молекули тропоміозину при цьому зсуваються і відкривають ділянки актину, здатні взаємодіяти з головками міозину.

Енергію, необхідну для скорочення м'язів, дає АТФ. Головки міозину здатні зв'язувати молекули АТФ і мають АТФ-азну активність (здатні розщеплювати АТФ). Енергія, що вивільняється при цьому, використовується на з'єднання молекул міозину в "шарнірних" ділянках. Їхнє приєднання до актинових філаментів і просування останніх уздовж міозинових. Комплекс актину з міозином і АТФ нестабільний, він швидко розпадається на актин і міозин-АТФ. Очевидно, поперечні містки відокремлюються у той момент, коли головки міозину зв'язують молекули АТФ. Згідно з розрахунками, цей цикл повторюється з величезною швидкістю – 50–100 разів на секунду.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Після смерті, внаслідок припинення синтезу АТФ, у м'язах не лишається молекул, які б забезпечували відокремлення міозину від актину, і актин-міозиновий комплекс стабілізується (філаменти фіксуються у з'єднаному положенні). Цей стан має назву **трупного одубіння**. Максимальної вираженості воно набуває через 12–24 години після смерті; зберігається до розвитку аутолітичних змін, після чого м'язи набувають здатності до пасивного розслаблення.

Червоні та білі м'язові волокна

У саркоплазмі м'язових волокон міститься розчинний пігментний білок міоглобін. За своєю хімічною будовою цей білок дуже близький до гемоглобіну крові і теж здатний зв'язувати кисень та віддавати його при необхідності. Міоглобін забарвлює м'язові волокна у червоний колір. Залежно від вмісту міоглобіну, товщини і ферментного складу, м'язові волокна традиційно поділяють на червоні та білі. М'язи людини здебільшого містять обидва типи волокон, але їхнє співвідношення залежить від функції того чи іншого м'яза.

Червоні волокна мають невелику товщину, значний вміст міоглобіну в саркоплазмі, численні мітохондрії, багаті на цитохроми. Білі волокна товстіші, вони містять менше міоглобіну та мітохондрій. М'язи, у яких багато червоних волокон, здатні до тривалішої неперервної активності, аніж м'язи, в яких переважають білі волокна, оскільки їхня саркоплазма добре пристосована до забезпечення енергетичних потреб. Білі волокна здатні скорочуватися швидше від червоних, але вони й швидше втомлюються, тому що не можуть тривалий час отримувати достатню кількість енергії.

Новітня класифікація скелетних м'язів людини виділяє п'ять їх різновидів, а саме: 1, 2a, 2b, 2c, 2d (2x). При цьому беруться до уваги як тип важких міозинових ланцюгів, так і функціональні особливості – процеси мета-

болізму та характеристика скорочень. Зокрема, розрізняють м'язи з повільними і швидкими скороченнями; м'язи повільні і стійкі до стомлювання; швидкі і стійкі до стомлювання; швидкі і схильні до стомлювання; м'язи плода і новонародженого.

Функціональні особливості посмугової несерцевої м'язової тканини

Із цього різновиду м'язової тканини побудовані довільні м'язи скелета людини, скорочення яких залежать від свідомості, на відміну від мимовільного скорочення гладких м'язів. Скелетним м'язам властивий тетанічний тип скорочення, для якого характерні такі ознаки: скорочення сильні, швидкі (скорочення м'язових волокон у 10–25 разів швидше, ніж гладких міоцитів), нетривалі. Посмуговані скелетні м'язи швидше втомлюються і не можуть перебувати у стані скорочення так довго, як гладкі.

Будова м'яза як органа

В організмі людини окремі посмуговані скелетні м'язові волокна поєднуються зі сполучною тканиною і утворюють орган, який називається **м'язом**. Тонкі прошарки пухкої сполучної тканини між м'язовими волокнами отримали назву **ендомізію**. Колагенові та ретикулярні волокна ендомізію поєднуються з волокнами сарколеми. Пучки м'язових волокон розмежовані прошарками сполучної тканини – **перимізієм**, зовні м'яз оточує **епімізія** (рис. 10.11).

На кінці кожного м'язового волокна сарколема утворює вузькі глибокі інвагінації, в які проникають колагенові та ретикулярні волокна. Вони пронизують базальну мембрану й утворюють петлю, яка фіксується до сарколеми саме в тому місці, де з нею контактують актинові нитки саркомерів. Після виходу за межі базальної мембрани ретикулярні волокна переплітаються з колагеновими, а останні переходять у сухожилля.

Кожне м'язове волокно оточене сіткою гемокапілярів і має самостійну іннервацію. Комплекс м'язових волокон, які іннервуються одним нервовим волокном, із прилеглими до них елементами пухкої сполучної тканини є структурно-функціональною одиницею скелетного м'яза і має назву **міона**.

Серцева м'язова тканина

Серцева м'язова тканина (лат. *textus muscularis striatus cardiacus*) побудована з клітин циліндричної форми – **кардіоміоцитів**, які є її структурно-функціональними одиницями. Кардіоміоцити мають циліндричну форму (довжина 50–150 мкм, товщина 15–20 мкм); іззовні їхню

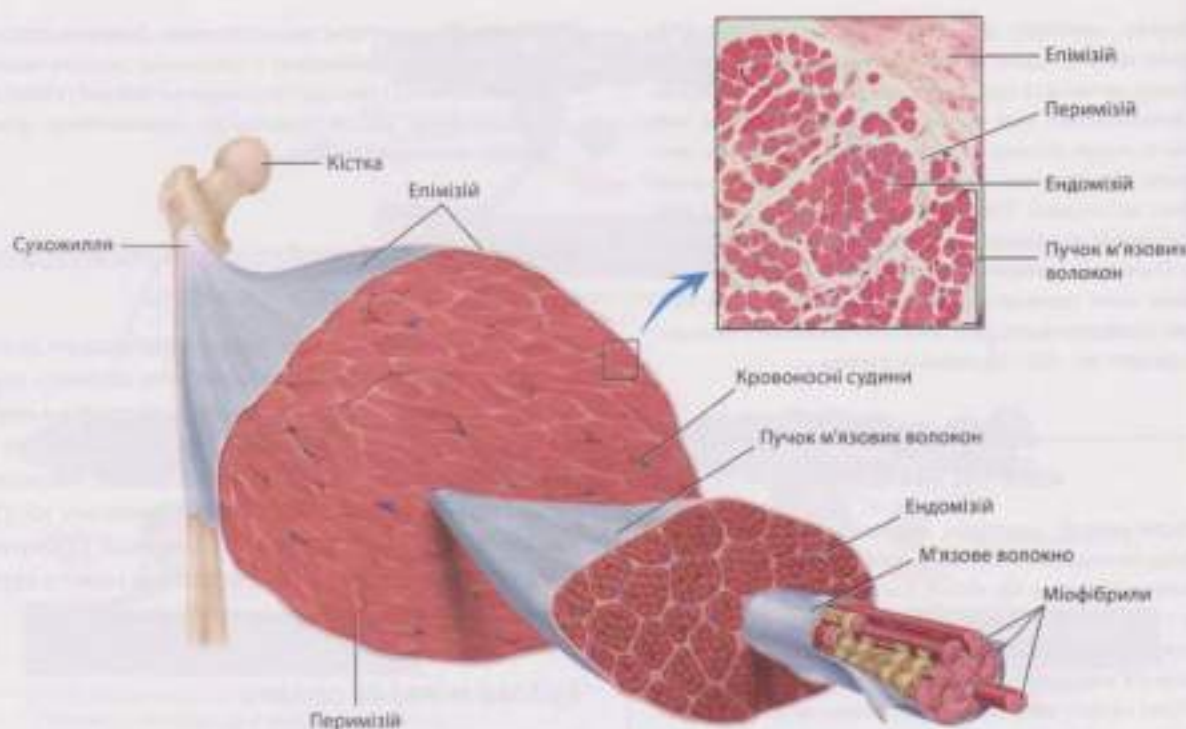


Рис. 10.11. Схема будови м'яза як органа

плазмалемі оточує базальна мембрана. Овальне ядро кардіоміоцита розташоване в центральній частині клітини (рис. 10.12А). У саркоплазмі містяться органели спеціального призначення – міофібрили, між якими упорядковано лежать мітохондрії, що мають численні кристи. У перинуклеарних ділянках саркоплазми (рис. 10.12Б) локалізуються також комплекс Гольджі, включення глікогену та ліпідів.

Кардіоміоцити сполучаються між собою "кінець в кінець" ділянками плазматичної мембрани з утворенням вставних дисків, внаслідок чого формуються м'язові волокна міокарда. Вставні диски мають звивисту конфігурацію: у їхніх поперечних ділянках суміжні кардіоміоцити контактують з утворенням демосом і смужок злипання, у поздовжніх ділянках – формують щільні контакти (нексуси) (рис. 10.12В).

Структурна організація міофібрил і саркомерів кардіоміоцитів та скелетних м'язових волокон в цілому подібна, однак існують певні відмінності: (1) Т-трубочки і короткі відрізки саркоплазматичної сітки формують діади (на відміну від триад у скелетному м'язовому волокні); (2) діади локалізуються на рівні лінії Z, а не на рівні сполучення дисків А та І (рис. 10.12Г). Механізм скорочення кардіоміоцитів аналогічний такому у скелетних м'язових волокнах.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При гіпертрофії серцевого м'яза кількість м'язових волокон не збільшується, натомість кардіоміоцити видовжуються і потовщуються. При ушкодженні серцевого м'яза кардіоміоцити не регенерують – місце омертвілих клітин заповнює волокниста сполучна тканина. Відсутність іонів Ca^{2+} у міжклітинному середовищі зумовлює зупинку серцевого м'яза упродовж 1 хвилини, тоді як скорочення скелетних м'язів у тій же ситуації може тривати протягом кількох годин.

У процесі філогенезу кардіоміоцити, крім скоротливої функції, набули ще двох важливих морфофункціональних особливостей: (1) здатності до генерації та проведення електричних імпульсів – такі клітини отримали назву збуджувальних (пейсмейкерних) та провідних кардіоміоцитів (волокон Пуркіньє); (2) здатності до синтезу і секреції біологічно активних речовин гормональної природи – так звані секреторні кардіоміоцити передсердь. Детальніше ці аспекти будови серцевої м'язової тканини розглянуто у розділі 12 "Серцево-судинна система".

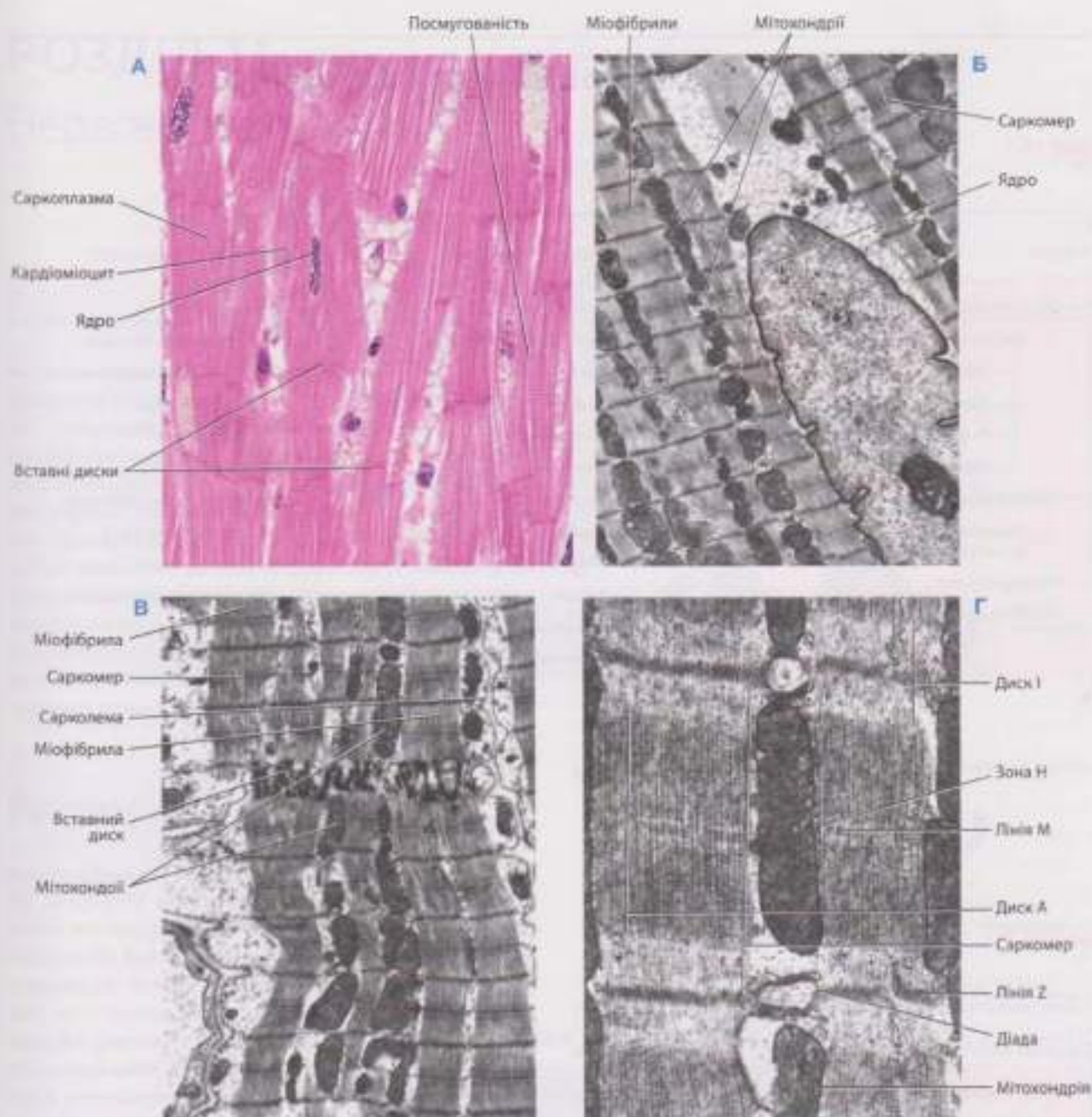
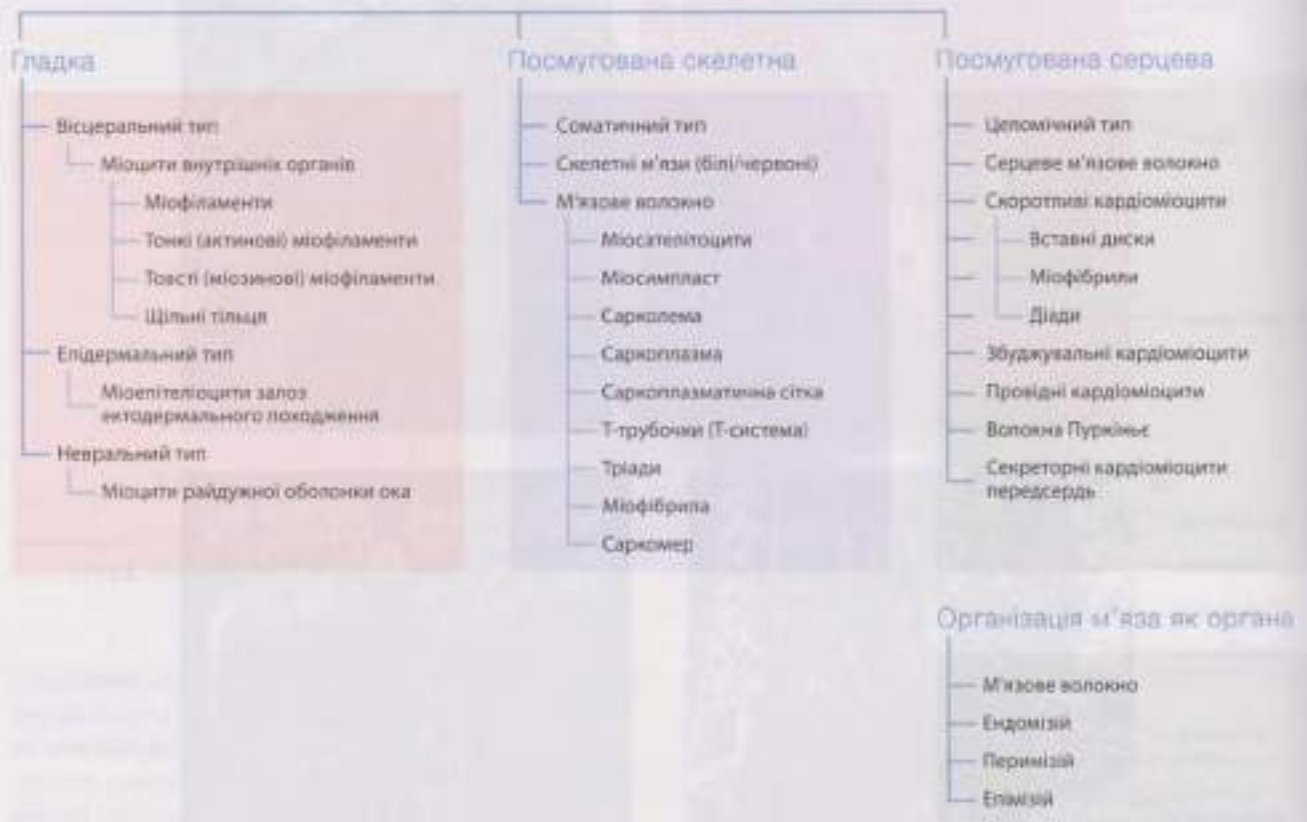


Рис. 10.12. Серцева м'язова тканина. А – світлова мікрофотографія поздовжньо зрізаних скоротливих кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 600$; Б–Г – електронні мікрофотографії: ядра і перинуклеарної ділянки кардіоміоцита, $\times 4000$ (Б); ділянки вставного диска, $\times 5000$ (В); саркомерів двох суміжних міофібрил $\times 20\,000$ (Г)

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

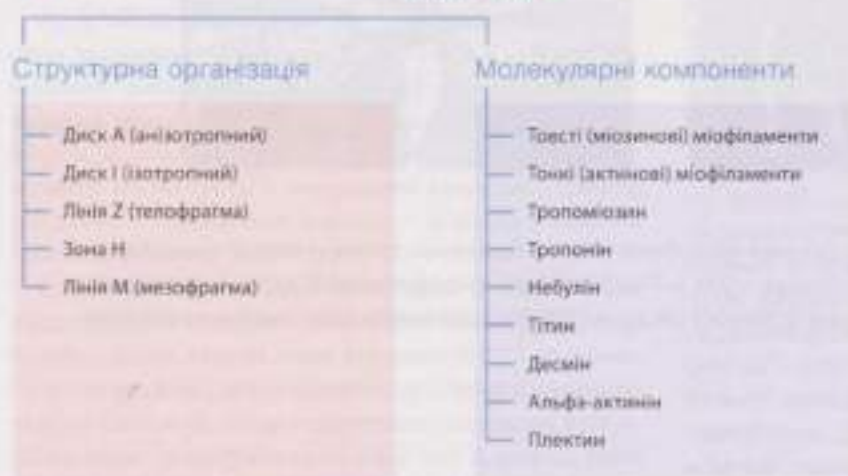
Граф 10.1

М'ЯЗОВІ ТКАНИНИ



Граф 10.2

САРКОМЕР



РОЗДІЛ 11

Нервова тканина

Нервова тканина (лат. *textus nervosus*) – це система взаємопов'язаних **нервових клітин (нейронів)** і **клітин глії (нейроглії)**, що забезпечують специфічні функції сприйняття подразнень, збудження, вироблення нервового імпульсу та його передачі. Завдяки цим властивостям нервова тканина забезпечує інтеграцію клітин, тканин, органів і систем багатоклітинного організму в єдине ціле, а також його адекватну взаємодію із зовнішнім середовищем. **Нервові клітини** – основні структурно-функціональні елементи нервової тканини, здатні генерувати та проводити нервові імпульси, а **нейроглія** забезпечує функціонування нервових клітин, здійснюючи опорну, трофічну, розмежувальну, секреторну та захисну функції.

Розвиток

Нервова тканина розвивається з дорсальної ектодерми. На 22–23 добу ембріогенезу людини під дією продукованих нотохордою індукційних чинників ектодерма по середній лінії "спини" зародка диференціюється і потовщується, формуючи **нервову пластинку**, латеральні краї якої, потовщуючись і випинаючись над поверхнею зародка, формують **нервові валики**, між якими утворюється **нервовий жолобок**. Латеральні краї нервових валиків продовжують підніматися і ростуть медіально до тих пір, доки не зустрінуться і не зіллються по середній лінії в **нервову трубку**, яка відокремлюється від шкірної ектодерми, що лежить над нею (рис. 11.1).

Порожнина нервової трубки зберігається у дорослих у вигляді системи шлуночків головного мозку і центрального каналу спинного мозку. Частина клітин нервової пластинки, що не увійшла до складу нервової трубки, утворює скупчення по обидва боки від нервової трубки, які зливаються в пухкий тяж, що розташовується між нервовою трубкою і шкірною ектодермою, – так званий **нервовий гребінь (або гангліозна пластинка)**. Процес формування нервової пластинки і нервової трубки має назву **нейруляції**.

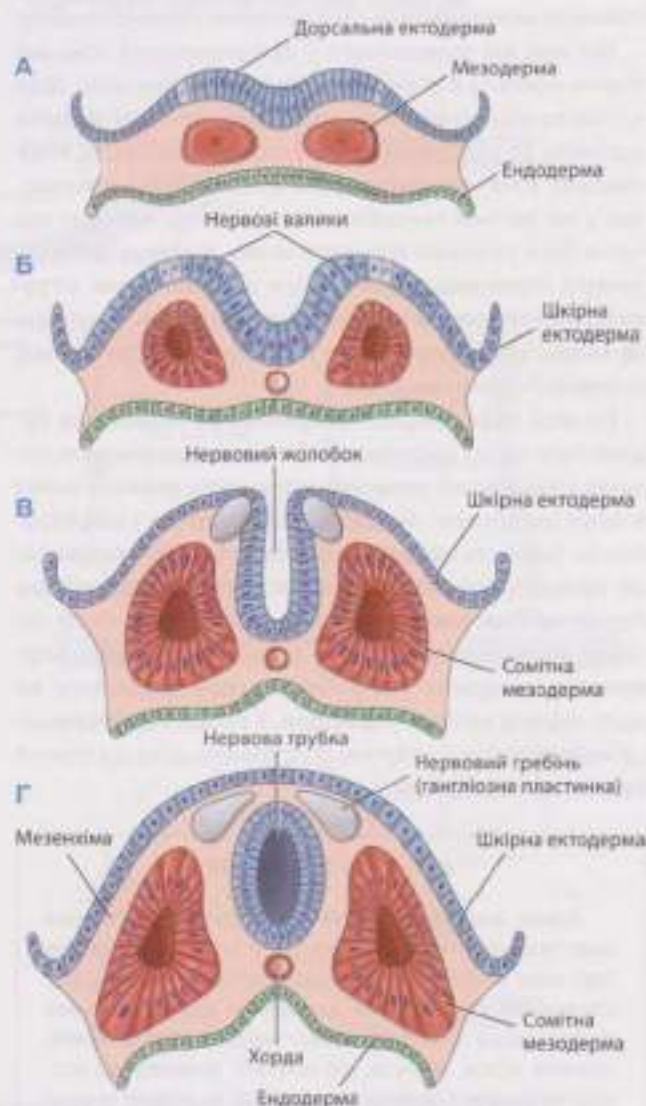


Рис. 11.1. Схема формування нервової трубки та нервових гребенів. А – стадія нервової пластинки; Б, Г – стадія нервового жолобка; В – стадія нервової трубки

Нервова трубка на ранніх стадіях ембріогенезу являє собою *нейроепітелій*, у якому розрізняють три концентричних зони: (1) внутрішню – **вентрикулярну** (епендимну); (2) проміжну – **мантійну** (плащову); (3) зовнішню – **маргінальну** (крайову). Клітини вентрикулярної зони інтенсивно проліферують і диференціюються у нейробласти, гліобласти і клітини епендими. Відтак нейробласти і гліобласти *мігрують у мантійну зону, збільшуючи товщину нервової трубки і зменшуючи просвіт нервового каналу*. Згодом нейробласти втрачають здатність до поділу і диференціюються у нейрони, а гліобласти – в астроцити і олігодендроцити. Із клітин мантійної зони утворюються сіра речовина спинного мозку і частина сірої речовини головного мозку.

Клітини, які залишаються у вентрикулярній зоні, диференціюються в епендимоцити (епендимну глію). Шар клітин епендими до пізніх стадій ембріогенезу зберігає здатність до утворення нейробластів і гліобластів. Маргінальна зона нервової трубки формується з ростаючих у неї аксонів нейробластів і макроглії: вона дає початок білій речовині спинного мозку. У деяких ділянках зачатка головного мозку клітини плащової зони мігрують далі, утворюючи **кортикальні пластинки** – скупчення клітин, з яких формується кора (тобто сіра речовина) головного мозку і мозочка.

По мірі диференціації **нейробластів** змінюється будова їхніх ядер і цитоплазми. Специфічною ознакою початку спеціалізації нервових клітин слід вважати появу в їхній цитоплазмі пучків нейрофіламентів і мікротрубочок. Кількість нейрофіламентів у процесі спеціалізації збільшується. Тіло нейробласта поступово набуває грушоподібної форми, а від його загостреного кінця починає випинатися відросток – аксон. Дещо пізніше формуються дендрити. Нейробласти перетворюються на зрілі нервові клітини – **нейрони**. У процесі диференціації нейробластів у нейрони розрізняють домедіаторний і медіаторний періоди.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Дефект закриття нервової трубки зумовлює вроджені вади розвитку. Найчастіше зустрічається **щільна хребта** (лат. *spina bifida*) – неповне закриття хребтового каналу, спричинене незрошенням дорсальних ділянок нервової трубки. Через означений дефект назовні може випинати спинний мозок. Важкість цієї патології залежить від розміру незрошеної ділянки. Незрошення на всьому протязі нервової трубки має назву **храніорахісцизу** – розщеплення черепа у поєднанні з щільною хребта. Порушення нейроліції переднього сегмента нервової трубки у найважчій формі призводить до **аненцефалії** – відсутності головного мозку – стану, несумісного з життям. У 50–75 % випадків запобігти дефектам нервової трубки зародка дозволяють харчові добавки фолієвої кислоти до раціону вагітної жінки.

Між нейронами встановлюються контакти – **синапси**. За даними різних авторів, число нейронів у головному мозку людини складає астрономічну цифру – від десятків мільярдів до одного трильйона (10^9 – 10^{12}); підрахунки свідчать, що протягом пренатального періоду щохвилини повинно утворюватися приблизно 2,5 мільйона нейронів. Значний відсоток цих клітин, у тому випадку, якщо вони *своєчасно не сформували синаптичні контакти з сусідніми нейронами*, гине шляхом апоптозу.

Нейрони

Будова

Нейрон – високоспеціалізована клітина нервової системи, здатна генерувати і проводити електричні імпульси. У складі нейрона розрізняють ядро, тіло (перикаріон) і відростки – аксон та дендрити (рис. 11.2). Розміри нейронів характеризуються значною варіабельністю: зокрема, діаметр клітин-зерен кори мозочка становить 4–6 мкм, а гігантських пірамідних нейронів рухової зони кори великого мозку – 130–150 мкм. Таким чином, серед нейронів можна відшукати як найбільші, так і найменші клітини людського організму.

Плазмалема нейрона (**нейролема**) забезпечує генерацію і проведення електричних (нервових) імпульсів, тобто є збудливою плазматичною мембраною. Її інтегральними білками є білки, що функціонують як селективні іонні канали, а також рецепторні білки, котрі зумовлюють реакцію нейронів на специфічні стимули. У відповідь на надходження збуджувального імпульсу відбувається часткова **деполяризація** плазмалеми нейрона.

Ядро нервової клітини велике, округле, містить де-конденсований хроматин (еухроматин). У ядрі добре помітні одне-два великих ядерця. **Перикаріон** (грец. *peri* – навколо, *karion* – ядро), або **нарколядерна** цитоплазма нейрона, має морфологічні ознаки інтенсивних процесів білкового синтезу: електронно-мікроскопічно тут виявляються значні скупчення вільних рибосом і цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. При світловій мікроскопії ці скупчення при зафарбовуванні нервової тканини аніліновими барвниками мають вигляд базифільних грудочок і зерен різних розмірів і форми; вони отримали назву **хроматофільної (базифільної) субстанції** (або **тілець Ніссля**). Тільця Ніссля локалізуються у перикаріонах і дендритах нейронів, але відсутні в аксонах та у складі їхніх конусоподібних основ – аксонних горбиках. Для підтримання цілісності нейронів та виконання притаманних їм функцій потрібна велика кількість білків – головним чином тубулінів та нейромедіато-

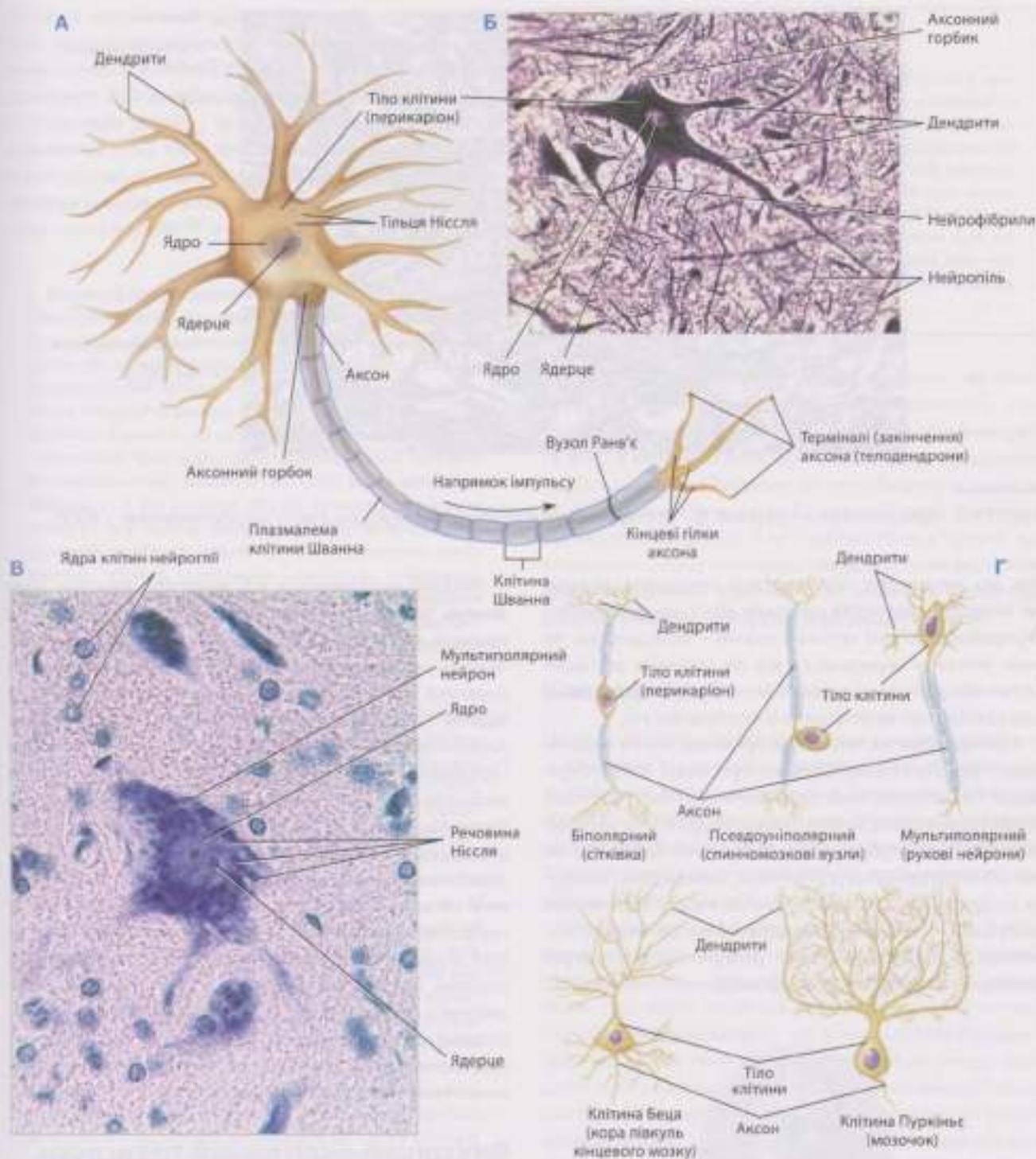


Рис. 11.2. Нейрони. А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія мультіполярного нейрона, імпрегнація сріблом, $\times 1200$; В – речовина Ніссля в перикаріоні мультіполярного нейрона, забарвлення метиленовим синім, $\times 1200$; Г – схема будови різних типів нейронів

рів. Встановлено також, що повне оновлення білка у нейронах головного мозку ссавців і людини реалізується протягом 14 діб.

Однією з характерних морфологічних особливостей нейронів є наявність у них відростків, що дозволяють отримувати та передавати нервові імпульси. Розрізня-

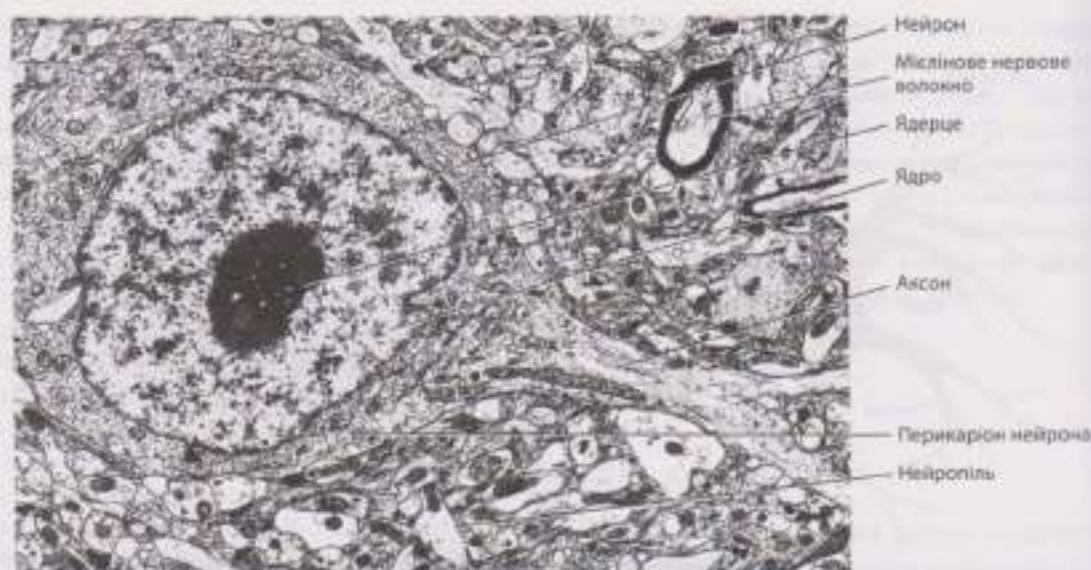


Рис. 11.2. (продовження). Нейрони. Д – електронна мікрофотографія нейрона з його мікрооточенням, $\times 4000$

ють два типи відростків: дендрити проводять сигнали, які надходять від інших нейронів або з навколишнього середовища до тіла клітини; аксони – це відростки, по яких імпульси передаються від тіл нейронів до інших клітин або органів-мішеней. Кожен нейрон містить лише один аксон, тоді як дендритів може бути багато.

У дендритах містяться ті ж органели, що і в перикарионі: грудочки хроматофільної субстанції (тобто скупчення гранулярної ендоплазматичної сітки і полісом), мітохондрії, велика кількість мікротрубочок та мікрофіламентів (нейротубул і нейрофіламентів). Дендрити зазвичай коротші і більш розгалужені, ніж аксони. Поверхня дендрита (дендритний стрижень) вкрита численними виступами – так званими дендритними шипиками, або остями. За рахунок дендритів і дендритних шипиків рецепторна поверхня нейрона збільшується в сотні разів.



Франц Нісль

(Nissl F., 1860–1910) – німецький нейробіолог, невропатолог і психіатр, у 1890 р. вперше описав хроматофільну субстанцію нейрона

Аксони відрізняються від дендритів більшою довжиною, рівним контуром; відгалуження від аксона, як правило, відходять на значній відстані від тіла нейрона. Аксони нейронів моторних ядер органів центральної нервової системи мають довжину близько 100 см, на відміну від дуже коротких аксонів вставних нейронів. Аксони складають основу організації нервових волокон і провідних шляхів головного і спинного мозку. Частина аксона функціонально нерівнозначні і включають кілька сегментів, а саме: (1) **аксонний горбок** – конусоподібну ділянку перикариона, від якої починається аксон; ця ділянка не містить тілець Ніссля; (2) **початковий (ініціальний) сегмент** – відрізок між аксонним горбком і власне нервовим волокном; це ділянка, де генерується потенціал збудження; (3) **власне нервово волокно** (точніше, осьовий циліндр нервового волокна) проводить збудження у формі нервового імпульсу; (4) **кінцева (термінальна) частина** нервового волокна (або **телодендрон**) забезпечує умови для передачі імпульсу і формує пре-синаптичну частину синапсу (див. нижче).

Внутрішньоклітинний транспорт

Транспорт нейромедіатора від перикариона до термінальної частини аксона забезпечується **нейрофібрилами** – лінійними утворами діаметром близько 2 мкм, які виявляються під світловим мікроскопом при імпрегнації препарату солями срібла. Нейрофібрили утворюють добре розвинену неупорядковану мережу у перикарионах, в аксонах вони орієнтовані паралельно. Крім аксонного транспорту, нейрофібрили беруть

участь у підтриманні форми клітин, утворенні відростків. За допомогою електронного мікроскопа у цитоплазмі нейронів виявлені **нейротубули** (мікротрубочки діаметром 24 нм), **нейрофіламенти** (проміжні філаменти діаметром 10 нм) та тонкі **актинові мікрофіламенти** (діаметром 6 нм). Вважають, що специфічна організація вищезначених елементів цитоскелета забезпечує виявлення нейрофібрил на рівні роздільної здатності світлового мікроскопа.

Аксонний (аксоплазматичний) транспорт – це переміщення речовин від тіла нейрона у відростки (прямий, або антероградний транспорт), та у зворотному напрямі – від відростків до перикаріона (зворотний, або ретроградний транспорт). Він забезпечується мікротрубочками за участі білків кінезину та динеїну. Кінезин залучений до антероградного, а динеїн – до ретроградного транспорту.

Аксонний транспорт представлений двома головними компонентами: швидким (400–2000 нм на добу) і повільним (1–2 нм на добу). Обидві транспортні системи присутні як в аксонах, так і в дендритах. Антероградний швидкий транспорт забезпечує транспортування мембранних структур, включаючи компоненти нейролеми, мітохондрії, везикули, що містять пептиди, попередники нейромедіаторів та інші білки. Ретроградна швидка система транспортує матеріали для утилізації в лізосомах, фактори росту нерва, а також забезпечує рециркуляцію мембранних синапсических везикул.

За швидкий транспорт відповідають нейротубули. Кожна з нейротубул містить кілька шляхів (подібно до багатосмугового шосе), уздовж яких рухаються різні частинки. Так, на одній і тій самій нейротубулі одні везикули можуть обганяти інші, що рухаються у тому ж напрямку; з використанням різних шляхів однієї нейротубулі дві везикули можуть рухатися одночасно у протилежних напрямках. Означені переміщення забезпечуються енергією АТФ і присутністю іона Ca^{2+} .

Донедавна вважалося, що синтез білка в нейроні здійснюється виключно в перикаріоні і дендритах – тобто там, де виявляються тілця Ніссля. Перші непрямі дані про можливість синтезу білка в аксоні з'явилися відносно давно, однак переконливі докази синтезу білка в цьому компартменті нейрона були отримані лише останнім часом. В аксоплазмі містяться численні цитозольні білки і білки цитоскелета, що переміщуються шляхом повільного аксонного транспорту. Оскільки довжина аксонів коливається від кількох мікрометрів до 100 см і більше, переміщення білкових молекул по таких довгих відростках може зайняти дні, тижні і навіть місяці. При необхідності термінові відповіді нейрона на зміни умов функціонування, локальний синтез білка в аксоні економить час і енергію, спрямовану на транспортування синтезованих білків. Більше того, внутрішньоаксонний синтез білка необхідний для підтримання білкового складу аксоплазми, оскільки білки мають обмежений період півжиття і під час повільного транспорту уздовж аксона постійно піддаються біологічній деградації.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Швидкий аксонний транспорт може відігравати важливу роль у патологічних процесах. Деякі нейротропні віруси (наприклад, віруси герпесу, сказу або поліомієліту) проникають в аксон на периферії і за допомогою ретроградного транспорту рухаються до тіла нейрона, де розмножуються і здійснюють свій токсичний вплив. Токсин правця – білок, який продукується бактеріями *Clostridium tetani*, що потрапляють в організм при пошкодженнях шкіри, захоплюється нервовими закінченнями і транспортується ретроградно до тіла нейрона, що викликає характерні м'язові спазми.

Таким чином, чотири специфічні морфологічні особливості нейрона дозволяють йому виконувати свої функції, а саме: сприймати подразнення, трансформувати його в нервовий імпульс і швидко його передавати. Це: (1) здатність нейролеми до самозбудження (генерації електричних імпульсів); (2) значний вміст гранулярної ендоплазматичної сітки і полісом (тілця Ніссля), що забезпечує синтез нейромедіаторів; (3) розвинений внутрішньоклітинний транспорт; (4) наявність відростків, що дозволяють отримувати і передавати сигнали.

Класифікація

Нервові клітини характеризуються значним різноманіттям, тому існує кілька варіантів їхньої класифікації: за розміром клітин, формою тіла, довжиною та числом відростків, типом продукованих біологічно активних речовин-нейромедіаторів, конфігурацією та величиною біоелектричних потенціалів, місцем розташування в організмі, характером зв'язків тощо.

Морфологічно нейрони поділяються на: (1) **уніполярні**, які мають єдиний відросток – аксон; це незрілі нервові клітини – **нейробласти**; (2) **біполярні** – мають аксон і дендрит; містяться головним чином у сітківці ока; (3) **псевдоуніполярні** – від їх перикаріона відходить один відросток, який потім поділяється на аксон і дендрит; такі нейрони локалізуються у спинномозгових гангліях; (4) **мультиполярні** – мають один аксон і багато дендритів (рис. 11.2–11.3). Існують також **анаксональні** нейрони, які не мають справжнього аксона, не продукують потенціал дії та регулюють локальні електричні зміни між сусідніми нейронами. Переважна більшість нейронів людського організму є мультиполярними.

Відповідно до функцій нейрони поділяються на: **аферентні** (рецепторні, чутливі) – які сприймають подразнення і трансформують його в нервовий імпульс; **еферентні** (моторні, рухові або ж секреторні) – передають імпульс на тканини робочих органів, спонукаючи їх до

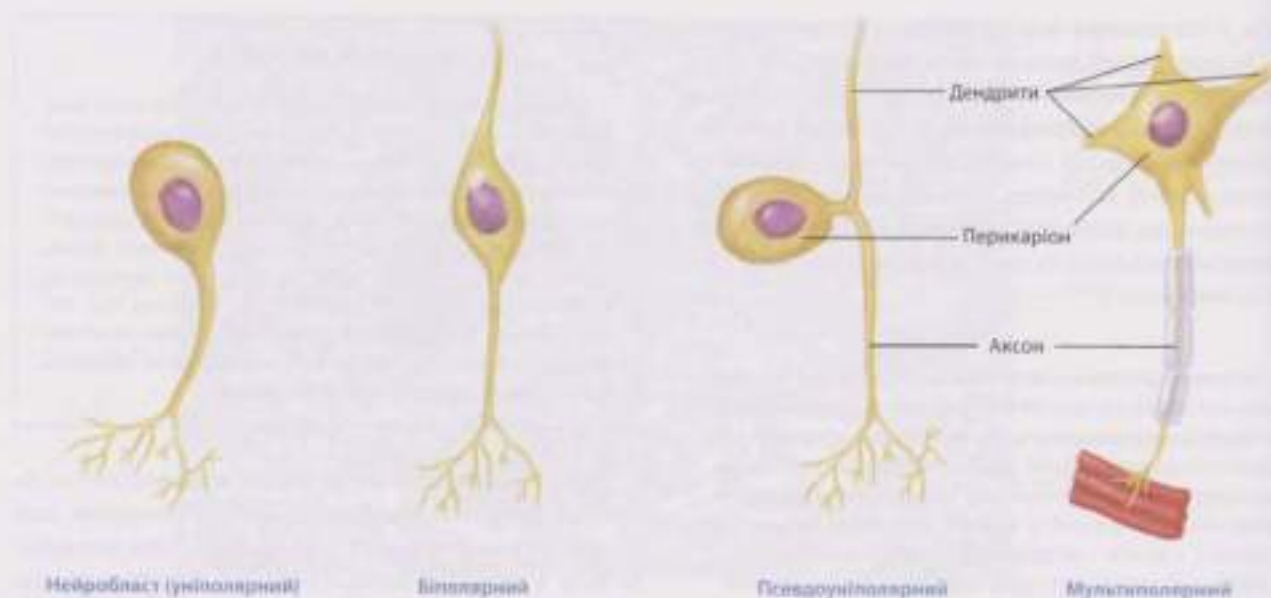


Рис. 11.3. Класифікація нейронів за кількістю відростків

ді: асоціативні (вставні) – передають імпульс іншим нейронам; 99,9 % нейронів є асоціативними.

Чи не найскладнішою є класифікація нейронів за типом продукованих нейромедiatorів – речовин, які забезпечують передачу нервових імпульсів через синаптичні контакти. Зокрема, розрізняють холінергічні, адренергічні, серотонінергічні, гліцинергічні, дофамінергічні, пептидергічні та інші нейрони. Назва нейрона у цьому випадку складається з двох терміноелементів: хімічної назви нейромедіатора – ацетилхоліну, норадреналіну, серотоніну, тїаміну, дофаміну (DOPA), гамма-аміномасляної кислоти (GABA), енкефаліну, ендорфіну тощо, та грецького слова ергон – робота.

У специфічних епонімічних назвах нейронів враховуються як особливості їх морфології, так і органа приналежності. Так, великі мультіполярні нейрони гангліонарного шару кори мозочка отримали назву клітин Пуркіньє (портрет ученого див. розділ 12); зірчасті нейрони з довгими і короткими відростками у зернистому шарі кори мозочка мають назву клітин Гольджі I та II типу (портрет див. розділ 2); гігантські пірамідні нейрони гангліонарного шару кори великих півкуль мозку називають клітинами Беца (портрет див. розділ 15); мультіполярні нейрони з довгими і короткими аксонами у складі гангліїв вегетативної нервової системи – клітинами Догеля I і II типу відповідно; чутливі нейрони спинномозкових гангліїв – вікончастими клітинами Кахала тощо. У самій лише сітківці ока міститься більше десятка різних типів нейронів зі специфічними найменуваннями.

Упродовж тривалого часу вважалося, що нервові клітини не здатні до регенерації. Однак нещодавно у головному мозку дорослої людини було виявлено



Александр Догель

Догель А. С., 1852–1922 – російський нейробіолог і ембріолог; в літературі відомий своїми Догель I та II типу, з яких узяли Догеля



Сантьяго Рамон-і-Кахаль

Кахаль у Саял Р., 1852–1934 – іспанський нейробіолог, один із основоположників сучасної нейробіології; у 1906 р. спільно з Кахалом Гольджі відлучений Нобелівською премією за дослідження будови нервової системи

нервові клітини, які демонстрували здатність до поділу. Зокрема, стовбурові клітини, що містять білок проміжних філаментів-нестин, який вважають маркером проліфераторно- та міграторно-активних клітин, знайдені в ніжкових цибулинах, субгранулярній зоні гіпокампа, ділянках навколо четвертого шлуночка мозку. Ці клітини здатні не лише до поділу, але й до міграції в зону пошкодження.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вибіркове ураження допамінергічних нейронів смугастого тіла головного мозку лежить в основі розвитку хвороби Паркінсона. Характеризується постійним тремтінням, ригідністю м'язів, сповільненням та скованістю рухів.

Нейроглія (глія)

Клітини **нейроглії** не здатні генерувати електричні імпульси, однак вони забезпечують умови, необхідні для повноцінного функціонування нейронів (нейроцитів).

Функції **нейроглії** наступні: (1) механічний захист і опора; (2) ізоляція нейронів та їхніх відростків для забезпечення швидкої передачі імпульсу; (3) видалення нейромедіатору із синаптичної щілини; (4) забезпечення метаболізму нейронів; (5) регуляція циркуляції рідини в центральній нервовій системі; (6) репаративне заповнення дефекту при пошкодженні нервової тканини.

Розрізняють глію центральної і периферичної нервової системи. Нейроглію центральної нервової системи поділяють на макроглію і мікроглію. **Макроглія** розвивається з гліобластів нервової трубки і включає три різновиди клітин, а саме: епендимоцити, астроцити та олігодендроцити (рис. 11.4). Клітини **мікроглії** мають кістково-мозкове походження та належать до макрофагічної системи організму.

Епендимоцити (рис. 11.4, 11.5) вистилають шлуночки головного мозку і центральний канал спинного мозку, утворюючи епендиму. Це клітини циліндричної форми, між якими є щілинні сполучення (нексуси) і пояски зчеплення, але відсутні щільні замикальні контакти, внаслідок чого ліквор (цереброспінальна рідина) може проникати між епендимоцитами в нервову тканину. Більшість епендимоцитів мають війки, коливальні рухи яких забезпечують циркуляцію ліквору. Утворення



Рис. 11.4. Схематичне відтворення взаємовідношень чотирьох видів нейроглії, нейрона, капіляра та елементів м'якої мозкової оболони. 1 – шлуночок мозку; 2 – епендимна глія; 3 – таніцит; 4 – мікрогліоцит; 5 – нейрон; 6 – олігодендроцит; 7 – астроцит; 8 – аксон; 9 – периваскулярний відросток (ніжка) астроцита; 10 – м'яка мозкова оболонка; 11 – перичит стінки гемокapіляра

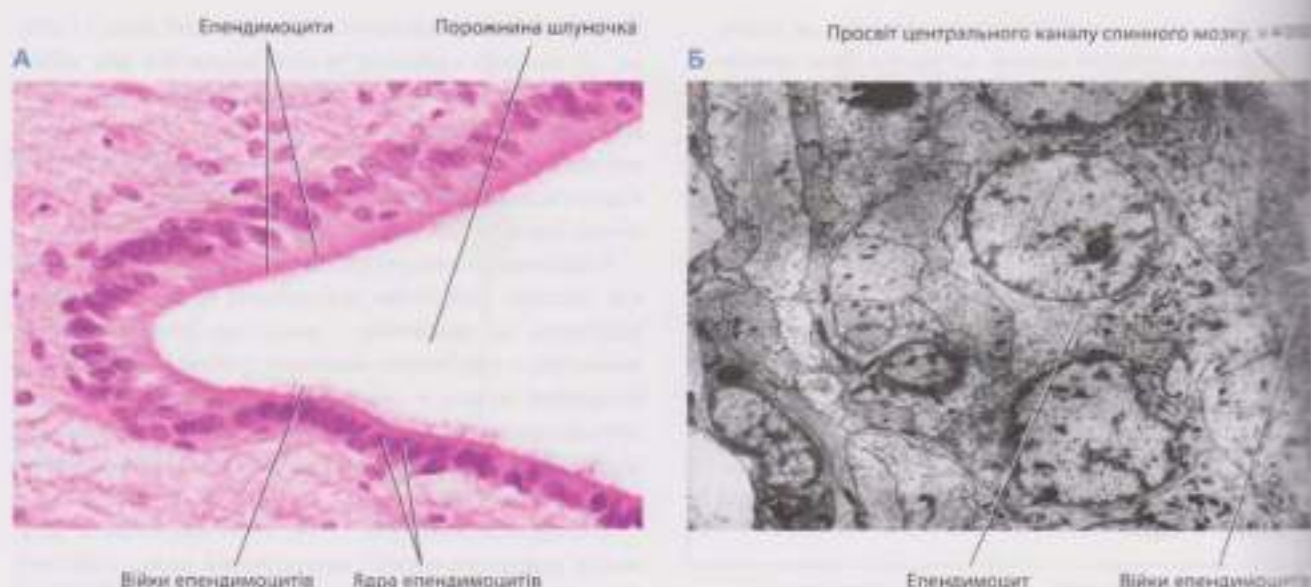


Рис. 11.5. Епендиміоцити. А – світлова мікрофотографія, $\times 800$; Б – електронна мікрофотографія епендиміоцитів вистелення центрального каналу спинного мозку, $\times 4000$

останнього забезпечується епендимним покривом судинних сплетень шлуночків мозку.

Базальна поверхня переважної більшості епендиміоцитів рівна, однак деякі клітини мають довгий відросток, що вростає глибоко в нервову тканину, закінчуючись біля кровоносних судин первинного капілярного русла та нейроендокринних нейронів гіпоталамуса. Такі клітини отримали назву **таніцитів** (рис. 11.4); вони розміщені переважно в ділянці дна III шлуночка мозку. Зважають, що ці клітини слугують посередниками між нейроендокринними клітинами гіпоталамуса, аденогіпофіза та ліквором, регулюючи гормональний склад останнього.

Астроцити (рис. 11.4, 11.6) – клітини з численними відростками, бідні органелами. Вони виконують в основному опорну і трофічну функції. Розрізняють два типи астроцитів – **протоплазматичні** та **волокнисті**. **Протоплазматичні астроцити** локалізуються в сірій речовині центральної нервової системи, **волокнисті астроцити** – переважно у білій речовині. Протоплазматичні астроцити характеризуються короткими відростками з численними розгалуженнями і світлим сферичним ядром. Відростки астроцитів тягнуться до базальних мембран капілярів, до тіл і дендритів нейронів, оточуючи синапси та ізолюючи їх один від одного, а також до м'якої мозкової оболони, утворюючи плагіальну мембрану, що межує з субарахноїдальним простором. Біля капілярів відростки астроцитів утворюють характерні розширення – так звані "ніжки", цілковито охоплюючи ними судини. Астроцити накопичують і переносять від капілярів до

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хоча пухлини, які розвиваються з нервової тканини, складають близько 50 % від усіх внутрішньочерепних пухлин, пухлини суто нейрального походження є доволі рідкісним явищем. Переважна більшість інтракраніальних пухлин розвиваються з клітин нейроглиї – астроцитів і олігодендроцитів. При цьому **олігодендрогліоми** характеризуються доброякісним перебігом, тоді як розвиток злоякісних **астроцитом**, як правило, завершується летально.

Нейральні пухлини периферичної нервової системи (наприклад, **нейробластома** надниркової залози) мають надзвичайно злоякісний перебіг. Пухлинне переродження клітин Шванна отримало назву **шванном**. Останні, як правило, характеризуються доброякісним перебігом, можуть охоплювати оболонки спинномозкових та черепних нервів (за винятком зорового та нюхового). Для диференційної діагностики пухлин нейрального генезу використовують метод імуногістохімічного виявлення глїального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) – білка проміжних філаментів астроцитів, клітин Шванна та олігодендроцитів.

нейронів певні хімічні сполуки, видаляють з міжклітинного простору після інтенсивної нейронної активності нейромедіатори, надлишок калію та інших речовин. Ніжки астроцитів формують оболонки безмієлінових нервових волокон у складі центральної нервової системи.

Олігодендроцити (рис. 11.4) мають дрібніші порівняно з астроцитами та інтенсивніше забарвлені ядра;

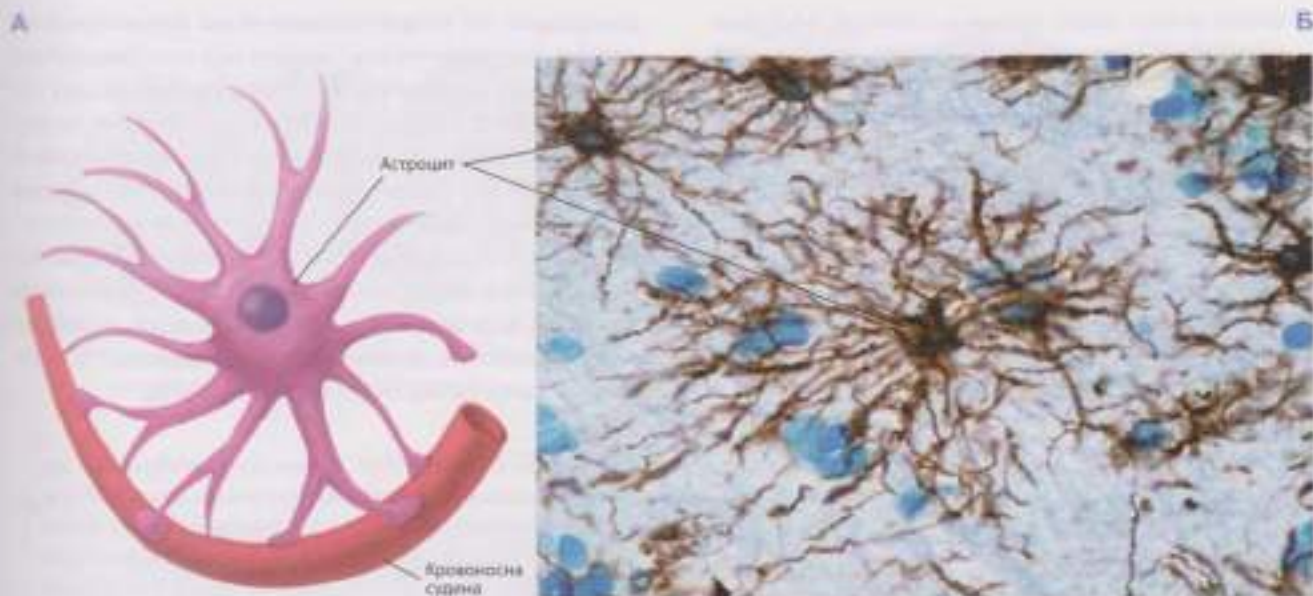


Рис. 11.6. Астроцити. А – схема взаємовідношень протоплазматичного астроцита з гемокапіляром; Б – світлова мікрофотографія кількох астроцитів, виявлених імуногістохімічним методом, $\times 800$

Іхні відростки нечисленні. Ці клітини присутні як у сірій, так і в білій речовині мозку. У сірій речовині вони локалізуються поблизу перикарионів нейронів. У білій речовині відростки олігодендроцитів утворюють мієлінову оболонку нервових волокон, причому, на противагу аналогічним клітинам периферичної нервової системи – нейролемоцитам, один олігодендроцит може брати участь у мієлінізації одночасно кількох аксонів.

У периферичній нервовій системі аналогом олігодендроцитів є **нейролемоцити** (клітини Шванна або шванноцити, портрет ученого див. у розділі 2), які мають схожі з олігодендроцитами функції, і сателітні клітини. Останні є клітинами кубоїдної форми, що ними оточені тіла нейронів у гангліях.

Мікроглія (рис. 11.4, 11.7) є сукупністю клітин, що належать до макрофагічної системи організму і відтворюються зі стовбурової кровотворної клітини. Функції мікроглії – захист від інфекцій і пошкоджень, а також елімінація продуктів розпаду нервової тканини. Клітини мікроглії невеликого розміру, мають тіла довгастої форми; їхні короткі відростки формують численні розгалуження, що надає цим клітинам “гіллястої” конфігурації.

Описана вище морфологія характерна для так званих дремаючих мікрогліоцитів у складі сформованих органів центральної нервової системи. Ці клітини мають низьку фагоцитарну активність і зустрічаються як у сірій, так і в білій речовині центральної нервової системи. Під час ембріонального та постнатального розвитку у не-

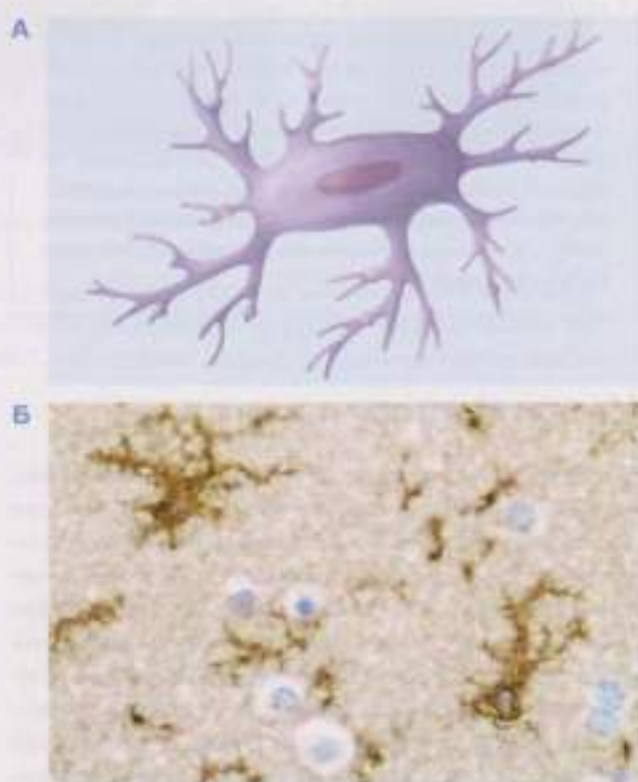


Рис. 11.7. Мікроглія. А – схема будови мікрогліоцита; Б – світлова мікрофотографія мікрогліоцитів, виявлених імуногістохімічним методом, $\times 800$

рвовій тканині мозку ссавців виявляється **амебоїдна мікроглія**. Клітини останньої формують вирости – так звані філоподії і складні плазмалеми; у тій цитоплазмі присутні численні лізосоми. Фагоцитарно активній амебоїдній мікроглії належить важлива роль у ранньому постнатальному періоді, коли гематоенцефальний бар'єр ще недостатньо розвинений і речовини з крові легко потрапляють у центральну нервову систему. Вважають також, що амебоїдна мікроглія забезпечує видалення залишків клітин, котрі з'являються внаслідок апоптозу нейронів у процесі диференціації нервової системи. Після завершення дозрівання органів центральної нервової системи клітини амебоїдної мікроглії перетворюються на дремаючу мікроглію.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Після травми у будь-якій ділянці мозку може розвинути **реактивний мікрогліоз**. У цитоплазмі клітин активованої мікроглії присутні щільні тільця, ліпідні включення, численні лізосоми. При подразненні власними антигенами організму мікрогліоцити можуть бути чинниками розвитку **нейродегенеративних захворювань**, як-от: хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гантінгтона, аміотрофічного латерального склерозу тощо.

У пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-СНІД), спостерігається підвищений вміст мікрогліоцитів у головному мозку. Означений вірус уражує клітини мікроглії, котрі починають продукувати нейротоксичні цитокіни. При масивній бактеріальній чи вірусній активації (наприклад, на тлі менінгоенцефаліту), подібно до інших макрофагів, кілька мікрогліоцитів можуть зливатися з утворенням так званих **гігантських клітин сторонніх тіл**.

Нервові волокна

Відростки нервових клітин, оточені оболонками, мають назву **нервових волокон**. Залежно від будови оболонок розрізняють **мієлінові та безмієлінові нервові волокна**. Відросток нервової клітини у складі нервового волокна отримав назву **осьового циліндра**. Найчастіше (за винятком чутливих нервів) осьовими циліндрами є аксони. У центральній і периферичній нервовій системі переважають **мієлінові нервові волокна**, у вегетативній нервовій системі – **безмієлінові**. У центральній нервовій системі оболонки нервових волокон утворюються **олігодендроцитами**, а у периферичній їх формують **нейролемоцити** (клітини Шванна).

Формування **мієлінового волокна** починається із занурення аксона в жолобок, який утворюється внаслідок інвагінації (заглибини) плазматичної мембрани оліго-

дендроцита чи **нейролемоцита**. Коли аксон повністю занурюється в заглибину, складки над ним змикаються і утворюють **мезаксон** (рис. 11.8А). Відтак навколо коротких (0,08–0,1 мм) сегментів аксона починає нариватися **нейролемоцит**, формуючи шар **мієліну**. Кожен завиток мієліну сформований двома сусідніми шарами плазмалеми **нейролемоцита – мезаксоном**, який відтискає ядро і клітинні органели на периферію. Таким чином, у сформованому **мієліновому волокні** розрізняють два шари: **шар мієліну – внутрішній, товщий, та нейролему – зовнішній, тонший шар**, що складається з плазмалеми, цитоплазми і ядер **нейролемоцитів**.

Мієлін є своєрідною біологічною мембраною, що складається з фосfolіпідів і пов'язаних з ними білків. Однією з біохімічних характеристик, яка відрізняє мієлін від інших біологічних мембран, є високе співвідношення «ліпід/білок». Білки становлять від 25 до 30 % маси сухої речовини мієлінової оболонки; на частку ліпідів припадає приблизно 70–75 % від сухої маси білої речовини органів центральної нервової системи ссавців. Крім сфінголіпідів (сфінгомієлінів, церебросидів і гангліозидів), до складу мієлінової оболонки входять холестерин і деякі жирні кислоти. При обробці осміевою кислотою мієлін забарвлюється в чорний колір, оскільки практично вся цитоплазма **нейролемоцита** разом із ядром зсунута до останнього завитка мезаксона.

Мієлінова оболонка кожного **мієлінового нервового волокна** утворена послідовно розміщеними десятками, сотнями чи навіть тисячами (залежно від довжини волокна) **нейролемоцитів**. Ділянки, де закінчується одна клітина і починається інша, отримали назву **вузлі Рана** (вузлі розриву мієліну) (рис. 11.9–11.10). У вузлах Рана мієлін відсутній. На деякій відстані один від одного в темній мієліновій оболонці можна бачити тонкі світлі лінії – залишки цитоплазми **нейролемоцита**, та



Луї-Антуан Рана'є

(Ranvier L. A., 1835–1922) – французький гістолог і анатом, який описав вузлові перетязки мієлінових нервових волокон

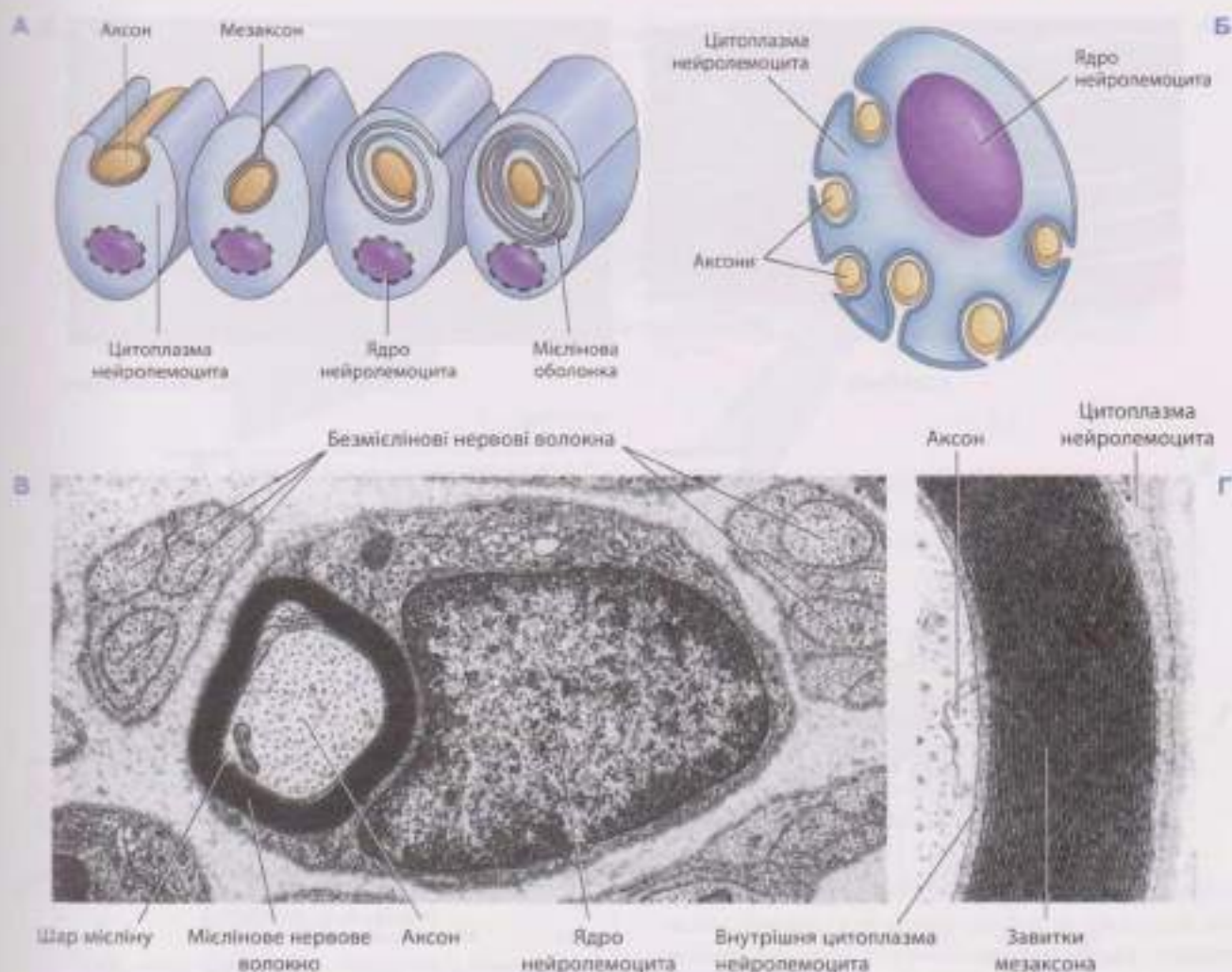


Рис. 11.8. Мієлінові та безмієлінові нервові волокна. А – послідовні етапи формування мієлінового нервового волокна; Б – схема будови безмієлінового нервового волокна; В – електронна мікрофотографія мієлінового та безмієлінових нервових волокон, поперечний зріз, $\times 20\,000$; Г – електронна мікрофотографія фрагмента мієлінової оболонки, $\times 46\,000$

звані насічки мієліну (насічки Шмідта – Лантермана). Останні відповідають ділянкам мієлінового шару, у яких завитки мезаксона нещільно прилягають один до одного, утворюючи спіральний тунель, що проходить іззовні всередину і заповнений цитоплазмою нейролемоцита, тобто є місцем розшарування мієліну.

У будові мієлінової оболонки і структурі мієліну центральної та периферичної нервової системи є відмінності. Зокрема, при формуванні мієліну в центральній нервовій системі один олігодендроцит має зв'язки із сегментами мієліну кількох аксонів; при цьому до аксона прилягає відросток олігодендроцита, розташованого на певній відстані від аксона, а зовнішня поверхня мієліну контактує з позаклітинним простором (рис. 11.10). При утворенні мієліну в периферичній нервовій системі

шванноцит формує спіральні пластинки мієліну і відповідає лише за одну окрему ділянку мієлінової оболонки між суміжними вузлами Ранв'є. Самі вузлові перетяжки у центральній нервовій системі ширші, ніж у периферичній. Крім того, мієлін периферичної нервової системи містить специфічні білки, відмінні від таких у ЦНС.

Безмієлінові нервові волокна формуються шляхом простого занурення кількох аксонів у прогини мембрани нейролемоцита. Мезаксон при цьому може утворюватися, а може бути відсутнім (рис. 11.8). У безмієліновому нервовому волокні хвиля деполаризації мембрани йде не перериваючись вздовж усієї аксолеми, а у мієліновому волокні вона виникає лише в ділянках вузлів Ранв'є. Це явище "перескакування" нервового імпульсу між суміжними вузлами Ранв'є має назву **сальтаторно-**

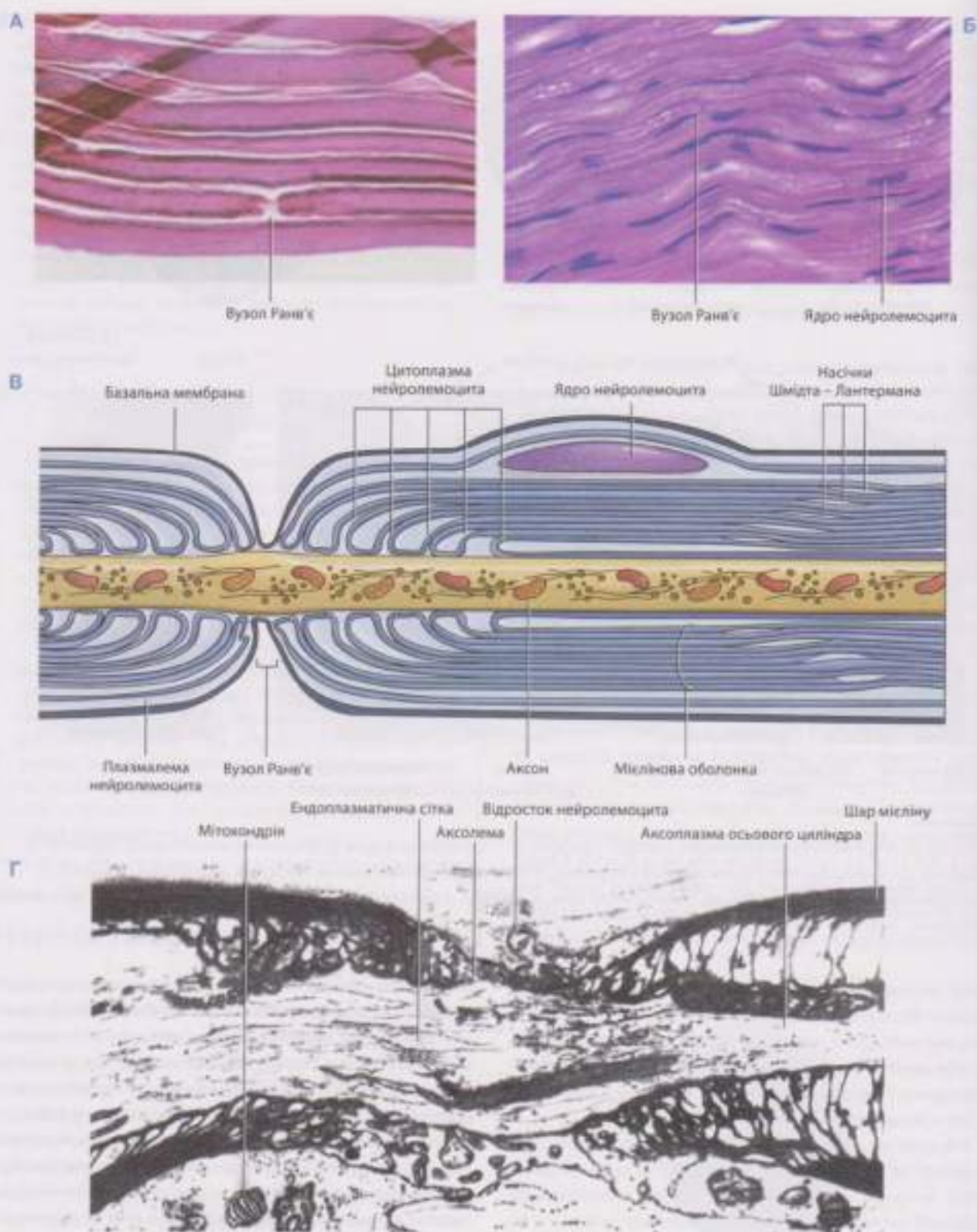


Рис. 11.9. Мієлінові нервові волокна, поздовжня орієнтація. А, Б – світлові мікрофотографії, забарвлення суданом чорним (А), гематоксиліном і еозиним (Б), $\times 320$; В – схематичне відтворення ділянки вузла Рана'є та насічок Шмідта – Лангермана; Г – електронна мікрофотографія ділянки вузла Рана'є, $\times 14\,000$

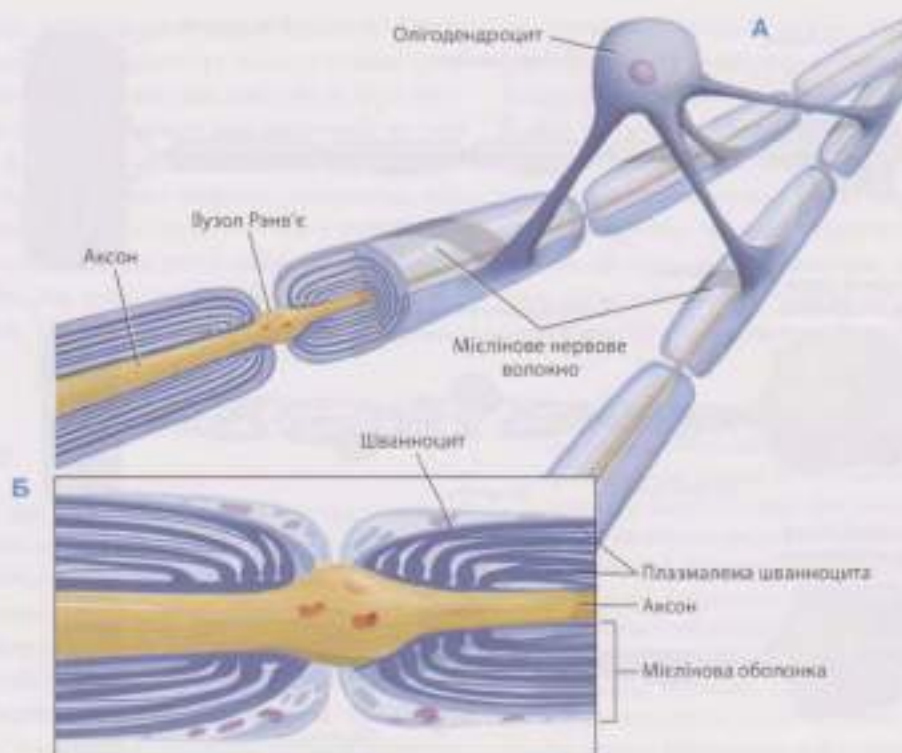


Рис. 11.10. Схематичне відтворення будови мієлінової оболонки нервових волокон центральної (А, утворена олігодендроцитами), та периферичної (Б, утворена шванноцитами) нервової системи

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Існує низка захворювань, пов'язаних з пошкодженнями мієлінової оболонки, внаслідок чого порушується передача нервових імпульсів. Зокрема, ушкодженнями і відшаруванням мієліну, а також пошкодженням олігодендроцитів у центральній нервовій системі, обумовлений розвиток **розсіяного склерозу**. Хоча етіологія і патогенез цього захворювання остаточно не з'ясовані, вважають, що антигенні детермінанти мієліну індують виникнення аутоімунних реакцій, внаслідок чого відбуваються хімічні зміни в структурі основних білків і ліпідів, що входять до складу мієліну. Синтез мієліну починає здійснюватися нерегулярно, з часом у білій речовині мозку з'являються дифузно розгашовані пляшки, позбавлені мієліну. Симптоми залежать від ділянки ушкодження мозку, але найчастіше проявляються в епізодичному односторонньому порушенні зору, втраті м'язової координації рухів, контролі за діяльністю кишечника і сечового міхура. Епізоди демієлінізації чергуються з епізодами ремісії, однак кожний черговий епізод демієлінізації упродовж кількох місяців може завершитися летально. Серед інших, причинами демієлінізації з наступними неврологічними проблемами можуть бути сеанси радіаційної та хіміотерапії, що використовуються для лікування онкологічних захворювань.

го (стрибаючого) проведення; для нього характерна висока швидкість та енергоощадність. Швидкість проведення імпульсів у безмієлінових волокнах становить близько 2 м/с, тоді як у товстих мієлінових волокнах вона досягає 120 м/с. На завершення характеристики нервових волокон можна навести такий цікавий факт: підраховано, що загальна довжина провідних шляхів у нервовій системі людини складає близько 300–400 тис. км, тобто прирівнюється до відстані між Землею і Місяцем.

Репаративна регенерація нервових волокон

Перерізку нервового волокна викликає реакція як у тілі нейрона, так і в проксимальному та дистальному сегментах аксона. Зміни у тілі нейрона виражаються у його набуханні, розчиненні речовини Ніссля, зміщенні ядра на периферію перикаріона. Поблизу місця травми осьові циліндри центрального (наближеного до перикаріона) відрізка нервового волокна підлягають антероградній дегенерації – відбувається розпад мієлінового шару та осьового циліндра. У дистальному відрізку нервового волокна мієліновий шар і осьовий циліндр фрагмен-

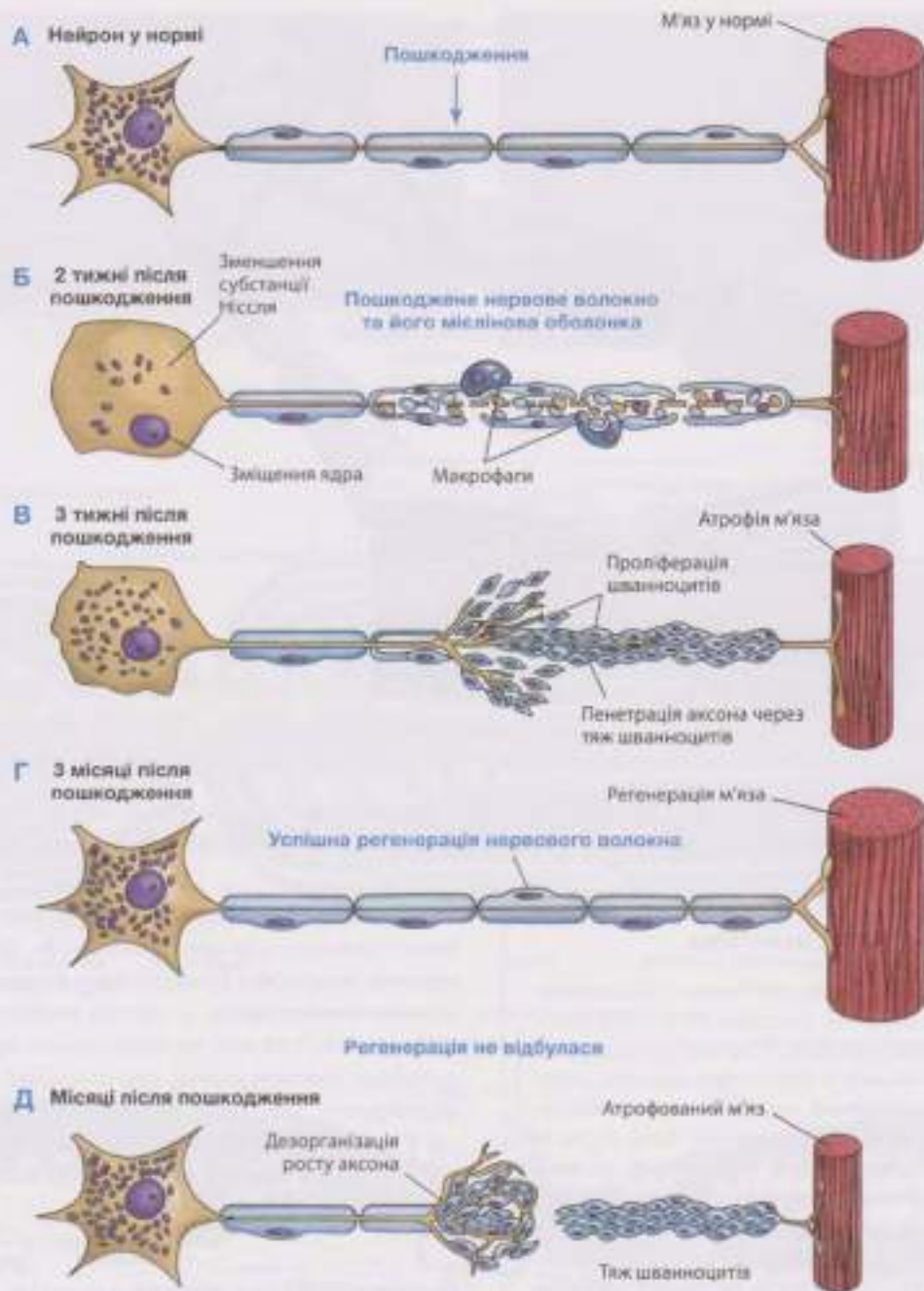


Рис. 11.11. Схема регенерації пошкодженого нервового волокна

туються і продукти розпаду елімінуються нейролемоцитами та макрофагами. Внаслідок цих змін розвивається атрофія іннервованих м'язових волокон (рис. 11.11).

Регенерація залежить від місця травми. Повноцінної регенерації нервових волокон у центральній нервовій системі зазвичай не відбувається. Розмноження астроцитів на місці дефекту призводить до формування астроцитарної бляшки, яка перешкоджає росту ак-

сонів. Нервові волокна у складі периферичних нервів здатні до регенерації. При цьому нейролемоцити периферичного відрізка і наближеного до травмованої ділянки центрального відрізка проліферують і формують компактні тяжі.

У подальшому осьові циліндри центрального відрізка пошкодженого нерва утворюють численні колатералі, які ростуть зі швидкістю 3–4 мм на добу уздовж тяжів

нейролемоцитів, забезпечуючи таким чином їх відовження. Зберігають життєздатність лише ті волокна, які формують повновартісні нервові закінчення; інші дегенерують. Якщо існує перешкода для вrostання аксонів центрального відрізка пошкодженого нерва у тяж нейролемоцитів периферичного відрізка (наприклад, при формуванні грубого сполучнотканинного рубця), аксони центрального відрізка ростуть безладно і можуть утворити клубок, так звану ампутаційну, або травматичну неврому (рис. 11.11Д).

Синапси

Синапси – це структури, призначені для передачі імпульсу з одного нейрона на інший або на м'язові чи залозисті структури. Хімічні синапси передають імпульс на іншу клітину за допомогою специфічних біологічно активних речовин – нейромедіаторів, або нейротрансмітерів.

У складі типового хімічного синапсу (рис. 11.12) розрізняють: (1) пресинаптичне розширення (пресинаптичний полюс) – закінчення нервового відростка; включає синаптичні везикули (пухирці) з нейромедіатором,

численні мітохондрії, гладку ендоплазматичну сітку, пресинаптичну мембрану; (2) синаптичну щілину – проміжок між пресинаптичною і постсинаптичною мембранами; (3) постсинаптичну мембрану – ділянку мембрани постсинаптичного нейрона або іншої клітини-мішені, на котрій локалізуються рецептори, з якими взаємодіє нейромедіатор. На пре- і постсинаптичних мембранах містяться скупчення біологічно активних макромолекул, які на ультраструктурному рівні мають назву пре- та постсинаптичних ущільнень (рис. 11.13).

Механізм передачі сигналу в синапсі. Деполаризація плазматичної мембрани пресинаптичного полюса приводить до відкриття кальцієвих каналів; викид Ca^{2+} зумовлює міграцію синаптичних везикул до пресинаптичної мембрани і вивільнення нейромедіатора в синаптичну щілину шляхом екзоцитозу. Пресинаптична мембрана дуже швидко рециклізує мембрану везикул для повторного використання. Нейромедіатор зв'язується з рецепторами на постсинаптичній мембрані; останні є іонними каналами. Після зв'язування з нейромедіатором рецепторні білки змінюють свою конформацію; їхні канали відкриваються для іонів Na^{+} , наслідком чого є деполаризація постсинаптичної частини синапсу.

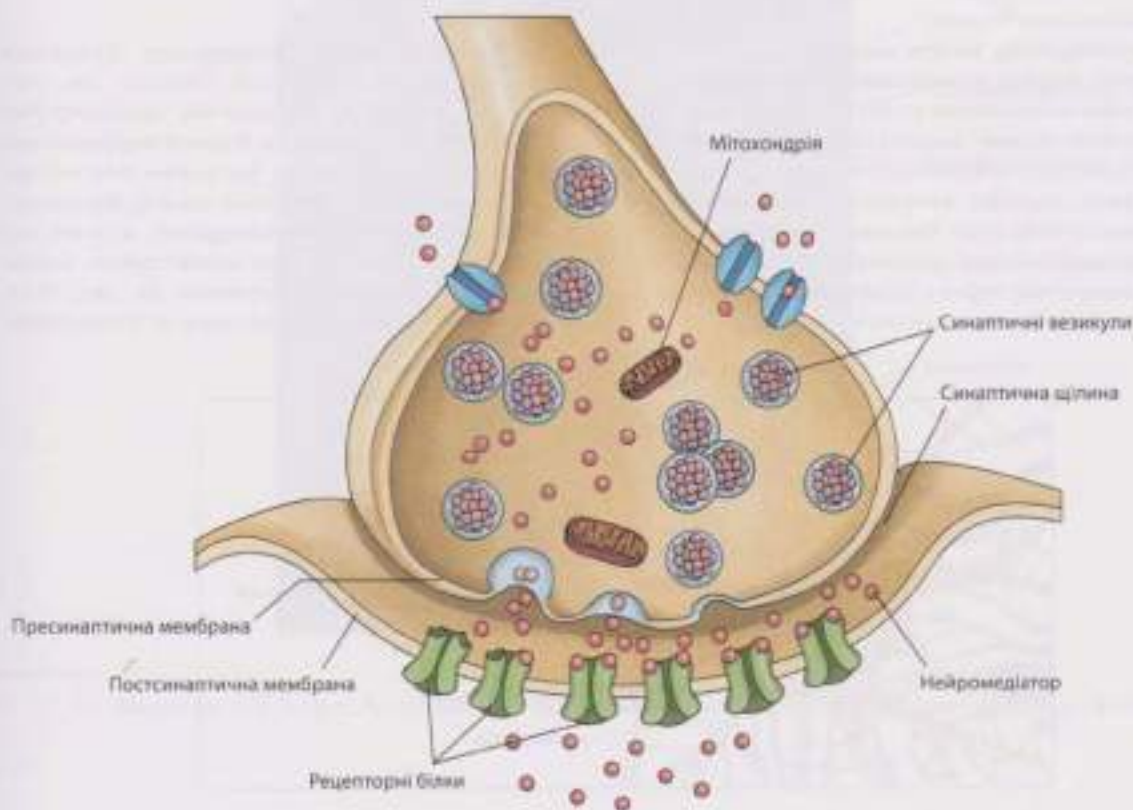


Рис. 11.12. Схема будови хімічного синапсу

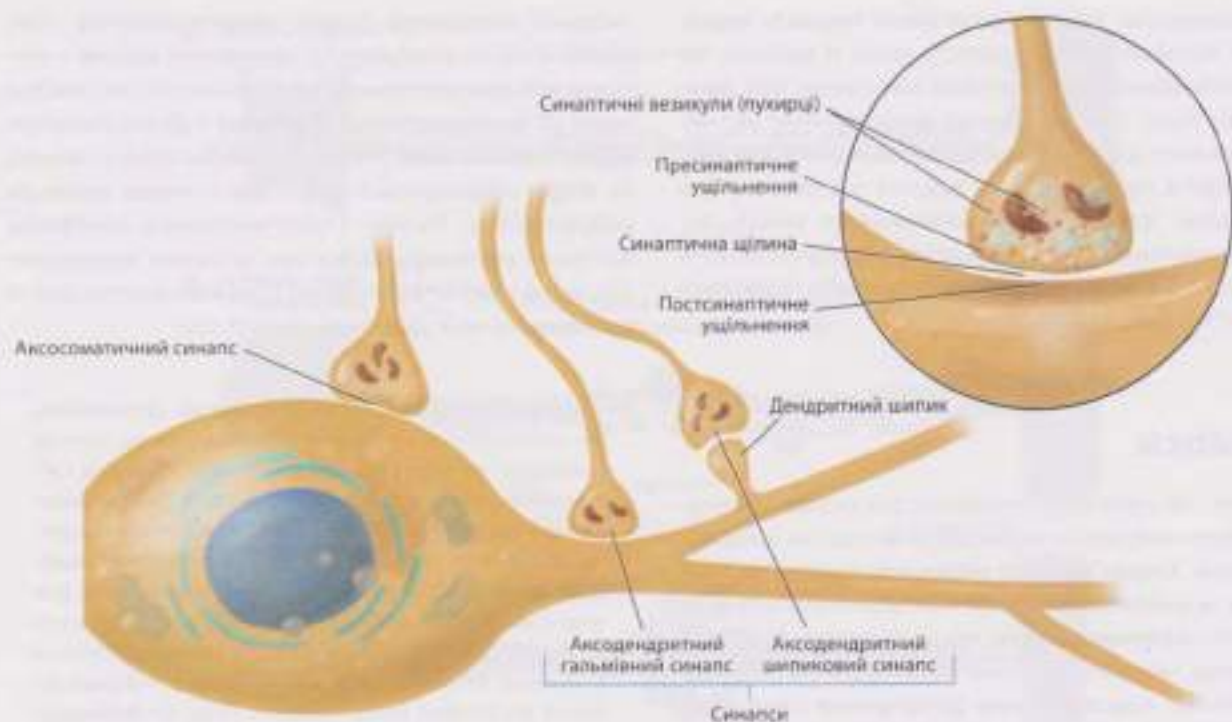


Рис. 11.13. Схематичне відтворення та морфологічні різновиди міжнейронних синапсів

Роль нейромедiatorів можуть виконувати різноманітні речовини, зокрема: низькомолекулярні сполуки – глутамат, гамма-аміномасляна кислота (GABA), гліцин, ацетилхолін; катехоламіни – дофамін (DOPA), норадреналін, серотонін, гістамін; нейроактивні пептиди – субстанція P, енкефалін, ендорфін, вазопресин, вазоактивний інтестинальний пептид тощо. Зауважимо, що неромедіатори центральної нервової системи характеризуються значним різноманіттям, тоді як у периферичній нервовій системі їх є всього два – ацетилхолін і норадреналін.

На хімічній природі нейромедіатора ґрунтується загальноприйнята класифікація синапсів. Так, розрізняють холінергічні, адренергічні, допамінергічні, пептидергічні та інші синапси. В основі морфологічної класифікації синапсів лежить урахування того, які частини нейрона задіяні в утворенні синапсу. Відповідно, існують аксономатичні, аксодендритні, аксо-аксонні синапси (рис. 11.13). Об'ємна реконструкція нейросинаптичної взаємодії представлена на рис. 11.14. Функціонально синапси поділяються на збуджувальні

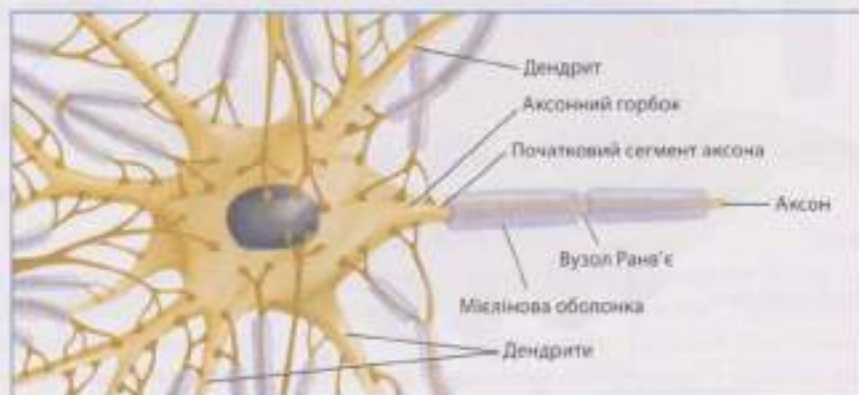


Рис. 11.14. Об'ємна реконструкція нейросинаптичної взаємодії: закінчення численних пресинаптичних нейронних терміналей на перикаріоні мотонейрона та його дендритах

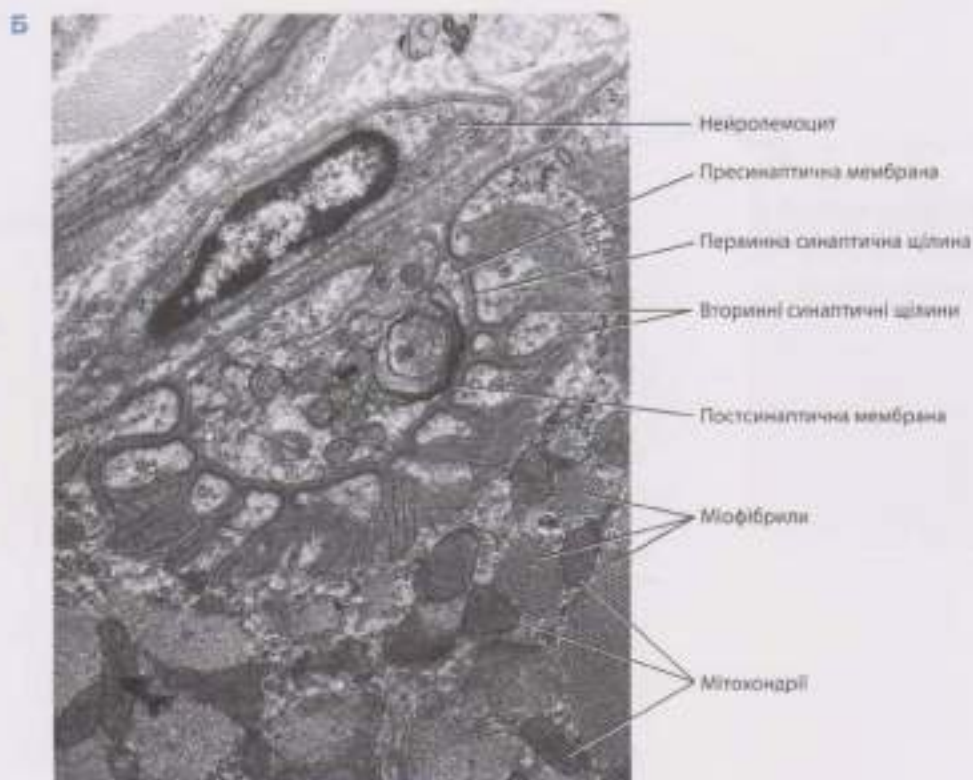
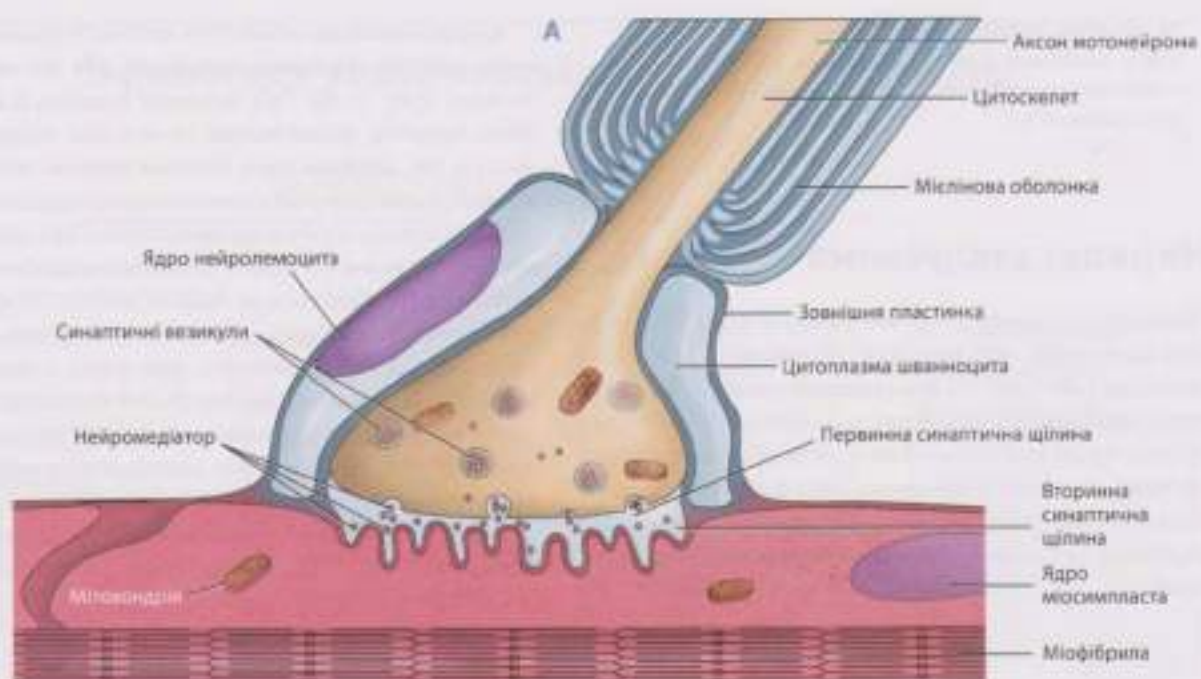


Рис. 11.15. Аксон'язовий синапс. А – схематичне відтворення; Б – електронна мікрофотографія, $\times 18\,000$

та гальмієні. Вважають, що аксо-аксонні синапси виконують гальмієну функцію, а дофамін (DOPA), гліцин та гамма-аміномасляна кислота (GABA) є нейромедіаторами гальмієної дії.

Нервові закінчення

Прикінцеві сегменти нервових волокон формують нервові закінчення, або термінали. Розрізняють три групи нервових закінчень: (1) міжнейронні синапси; (2) ефекторні закінчення (ефектори), що передають нервовий імпульс на м'язові або залозисті клітини; (3) рецепторні (чутливі, сенсорні) закінчення, що сприймають подразнення, які надходять із зовнішнього та внутрішнього середовища організму. Міжнейронні синапси розглянуто вище.

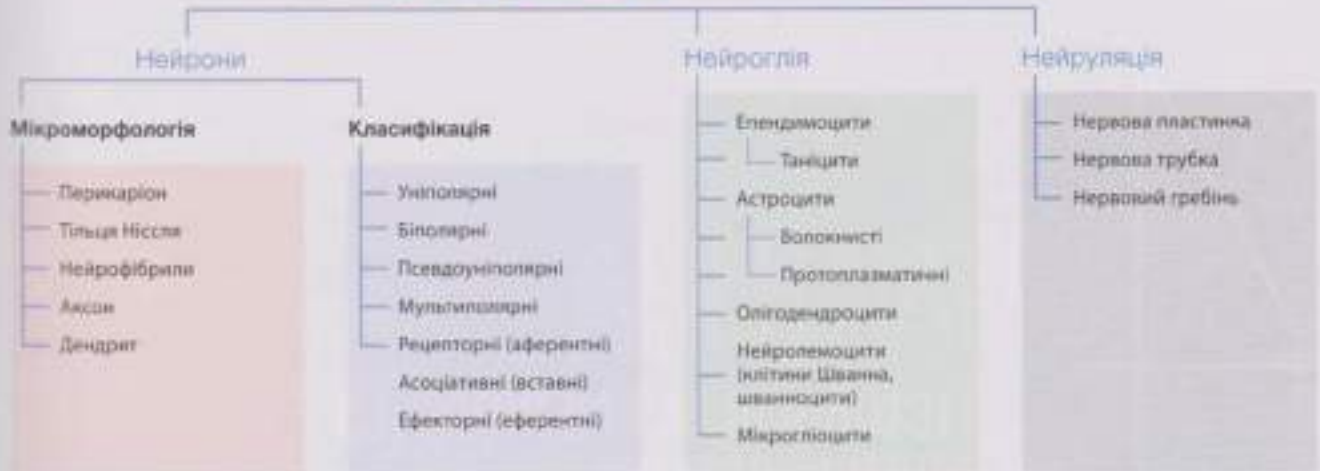
Будова ефектора може бути проілюстрована на прикладі нервово-м'язового закінчення, або аксом'язового синапсу (рис. 11.15). При загальній подібності до інших типів синапсів, аксом'язовий синапс має низку відмінностей. Так, зокрема, один руховий нейрон, залежно від функції і характеру розгалужень аксона, може іннервувати від кількох до тисячі м'язових волокон; при цьому формується так звана моторна (рухова) одиниця. Синаптична щілина розташовується на підшві аксона і покрита щитоплазмкою прикінцевої шваннівської клітини. Базальна мембрана нейролемоцита зливається з мембраною м'язового волокна і продовжується в ендомізій. Постсинаптична мембрана утворює складки (вторинні синаптичні щілини). У цих складках локалізуються нейромедіатори і ферменти, необхідні для їхньої інактивації.

Рецепторні нервові закінчення детально охарактеризовані у розділі 18 "Морфологічні основи шкірної глибокої та вісцеральної чутливості".

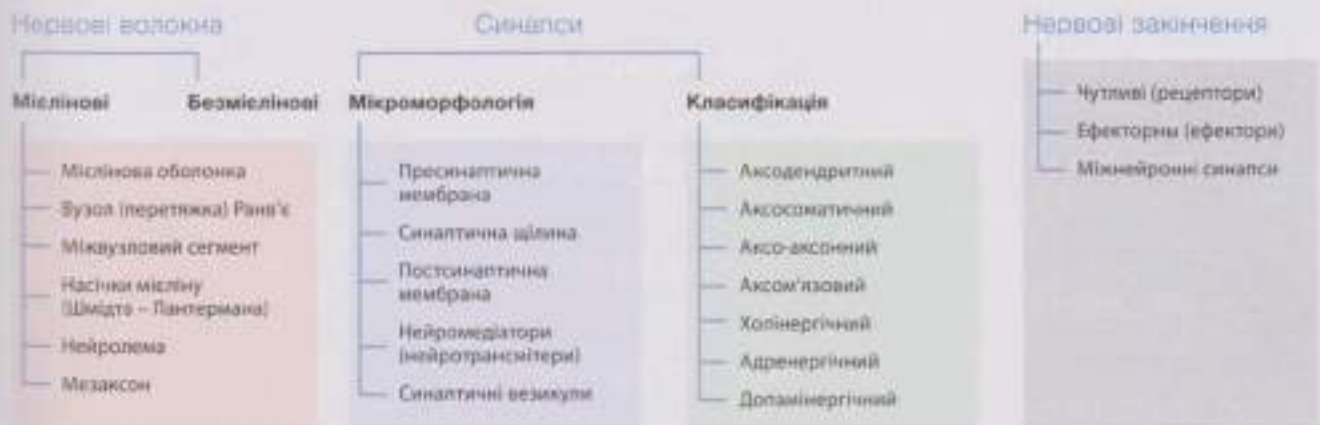
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 11.1

НЕРВОВА ТКАНИНА



Граф 11.2



РОЗДІЛ 12

Серцево-судинна система

Судинна система – це комплекс розгалужених трубок різного діаметра, які забезпечують транспорт крові до всіх органів, регуляцію кровопостачання органів, обмін речовин між кров'ю та прилеглими тканинами, відтік лімфи від органів. У судинах людини циркулює близько 20% усього рідкого середовища організму. Тісно пов'язане із судинною системою серце, яке є органом, що приводить кров у рух. Таким чином, до складу серцево-судинної системи входять серце, кровonosні та лімфатичні судини.

Джерела розвитку кровonosних судин

Перші кровonosні судини розвиваються з мезенхіми стінки жовткового мішка у кінці другого – на початку третього тижня ембріогенезу. Цей процес має назву **васкулогенезу** і відбувається шляхом утворення так званих **кров'яних острівців**. Мезенхімні клітини на периферії кров'яного острівця втрачають зв'язок із центральними клітинами і перетворюються на **ангіобласти** – ендотеліальні клітини первинної кровonosної судини, а центральні клітини округляються і трансформуються у клітини крові. Наприкінці третього тижня ембріогенезу судини зародка сполучаються з судинами позазародкових органів.

Ангіогенез – процес утворення нових кровonosних судин з уже існуючих. Він відбувається при розвитку зародка, рості організму, а у дорослих – при загоєнні ран, упродовж менструального циклу та розвитку плаценти, а також при запальних процесах та пухлинному рості. При цьому від існуючої судини відростає паросток: спершу руйнується базальна мембрана, відтак з ендотелію формується так звана **ендотеліальна брунька**, а згодом – трубочка, навколо якої нагромаджуються перицити, гладкі міоцити та фібробласти. Обидві форми – розвитку та наступного росту судин –

відповідно васкуло- та ангіогенез – відбуваються під впливом низки регуляторних чинників, серед яких провідна роль належить факторам росту судинного ендотелію та ангіопоетинам.

Класифікація

Серцеві скорочення забезпечують транспорт крові по двох колах кровообігу – легеневого (малому) та системному (великому). У 1553 р. іспанський учений Мігель Сервет першим описав мале коло кровообігу. Через 75 років – у 1628 р. – англійський лікар Вільям Гарвей описав обидва кола кровообігу та дійшов висновку про єдність артеріальної і венозної крові.

Легенева циркуляція включає транспорт крові до і від легень задля насичення її киснем і звільнення від вуглекислого газу. Системна циркуляція забезпечує кровопостачання усіх органів і тканин організму (рис. 12.1).



Мігель Сервет
(Serveto M., 1511–1553)
іспанський лікар і природознавець; у 1553 р. «відкрив» мале коло кровообігу



Вільям Гарвей
(Harvey W., 1578–1633)
англійський лікар, анатом і природознавець; у 1628 р. описав обидва кола кровообігу

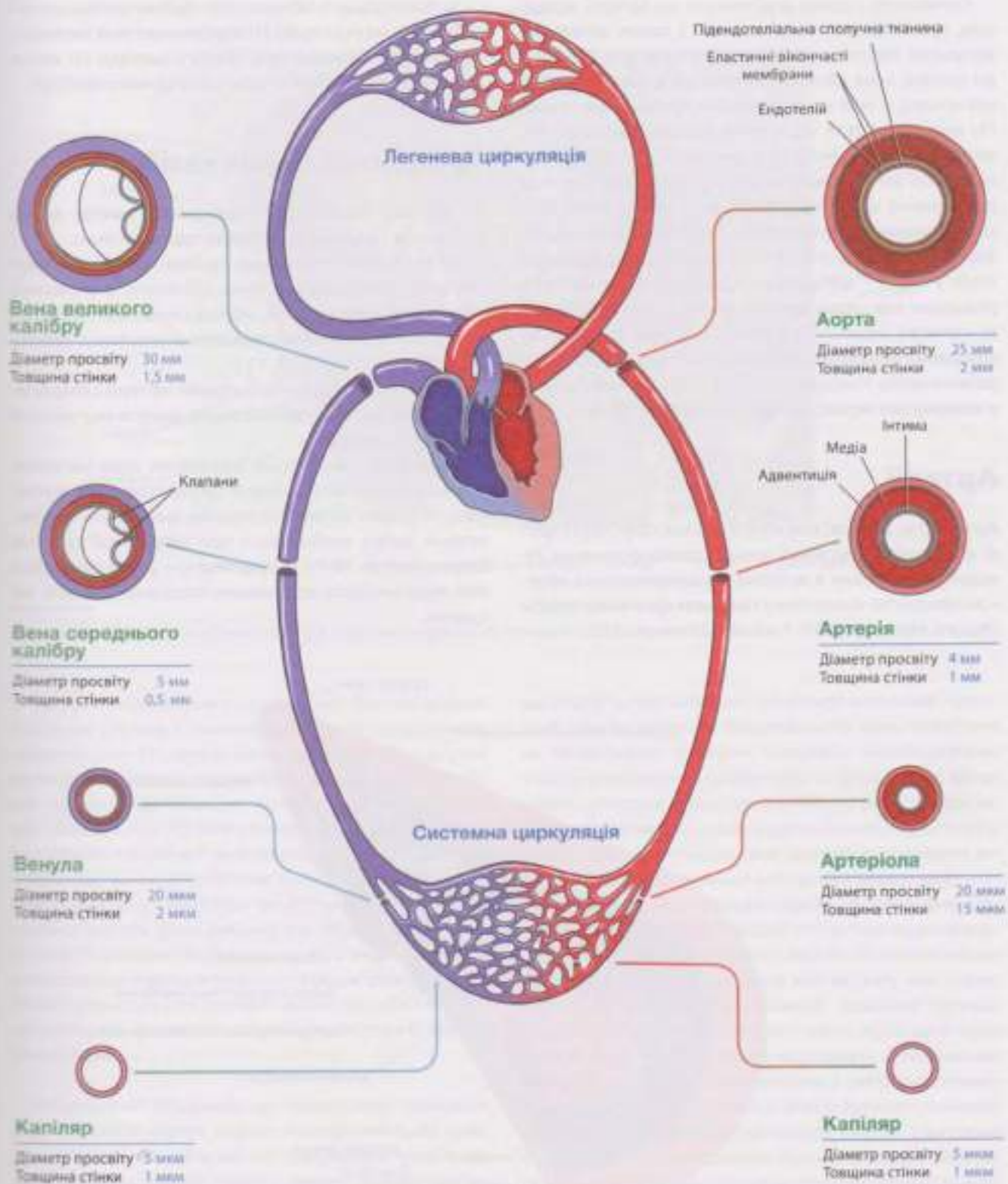


Рис. 12.1. Схема будови кровоносної системи з ілюстрацією структури судин різного типу.

Кровоносні судини поділяються на артерії, артеріоли, гемокапіляри, венули, вени, а також артеріоло-венулярні анастомози. По артеріях кров тече від серця до органів; вона насичена киснем (за винятком легеневої артерії, у якій кров збагачена вуглекислим газом). По венах кров тече від органів до серця; вона містить мало кисню та насичена вуглекислим газом (за винятком легених вен, у яких кров збагачена киснем). Капіляри розташовані між артеріолами і венулами – найменшими судинами артеріальної та венозної систем відповідно. Окрім того, існують так звані чудесні капілярні сітки: у нирці – артеріальна чудесна сітка, де капіляри розміщені між двома артеріолами, а у печінці та гіпофізі – венозні чудесні сітки, в яких капіляри розташовані між двома венулами. Артеріоло-венулярні анастомози забезпечують "скидання" крові з артеріальної системи у венозну без переходу її через капілярне русло.

Артерії

Артерії (лат. *arteriae*) виконують функції транспорту крові до органів та регуляції їхнього кровопостачання. Гемодинамічні умови в артеріях характеризуються великою швидкістю кровоплину і високим кров'яним тиском (в аорті, відповідно, 0,5–1 м/сек і 120 мм рт. ст.).

За діаметром і особливостями будови стінки артерії поділяють на три типи: (1) еластичного типу (великого калібру); (2) м'язового типу (малого калібру); (3) середнього, м'язово-еластичного типу (середнього калібру).

Артерії середнього калібру

На прикладі будови артерії середнього калібру розглянути загальний план будови судинної стінки.

Стінка артерії середнього калібру, як і венули, артерій та вен, побудована з трьох оболонок: внутрішньої – інтими (лат. *tunica interna, intima*); середньої – меді (лат. *tunica media*); зовнішньої, адвентиції (лат. *tunica adventitia*) (рис. 12.1, 12.2, 12.3).

Внутрішня оболонка (інтима) артерії складається з ендотелію, підендотеліального шару та внутрішньої еластичної мембрани.

Ендотелій – внутрішній шар клітин, який виступає в усіх судинах і порожнини серця. Це пласт плоских епітеліальних клітин з нерівними хвилястими краями. У останні добре виявляються при імпрегнації сріблом. Ширина клітин 10–15 мкм, довжина – 25–50 мкм. Вісь ендотеліоцита орієнтована паралельно до стінки судини.

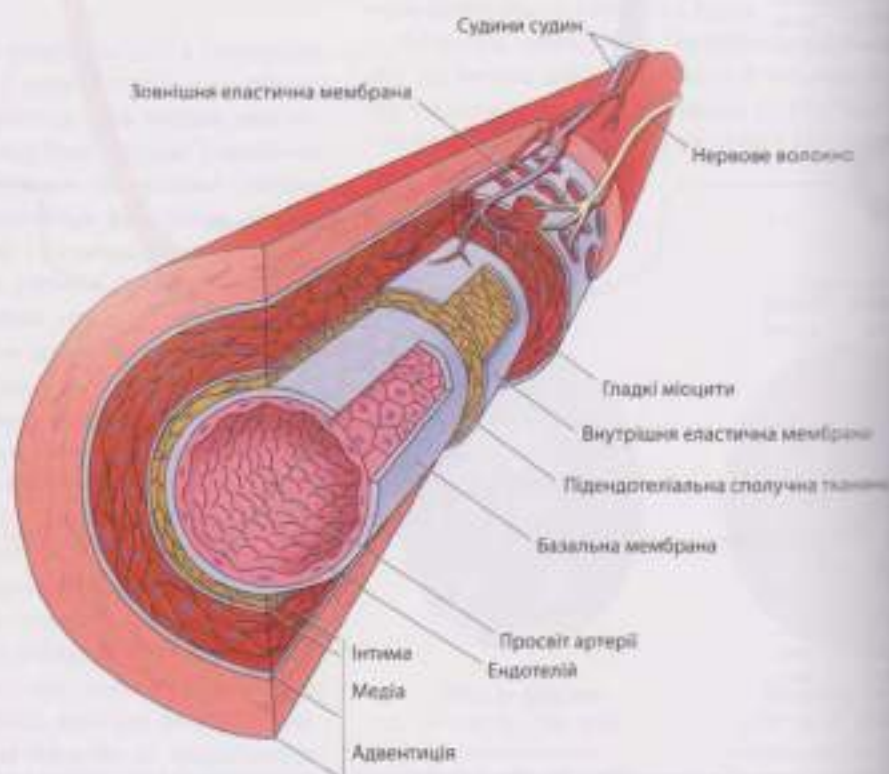


Рис. 12.2. Схема будови артерії середнього калібру



Рис. 12.3. Світлова мікрофотографія судинно-нервового пучка, $\times 125$

Товщина ендотеліальної клітини неоднакова в різних її ділянках, у зв'язку з чим в ендотеліоцитах розрізняють наступні зони: (1) ядерну зону завтовшки 4–8 мкм, у ній локалізоване ядро ендотеліоцита видовжено-овальної форми; ендотеліальна клітина може містити 1–3 або більше ядер; (2) зону органел товщиною 2–3 мкм, яка містить органили і включення; зона органел разом з ядерною зоною є трофічним центром клітини; (3) периферичну зону – найтоншу (до 200 нм) частину ендотеліальної клітини, дуже важливу для обміну речовин між кров'ю і тканинами; периферична зона ендотелію гемокapілярів може містити вікончасті отвори діаметром 50–60 нм – фенестри (лат. *fenestra* – вікно, рис. 12.6). В окремих випадках фенестри можуть бути перекриті тонкою діфрагмою.

Люменальна (обернена до кровоплину) поверхня ендотеліоцитів укрита шаром глікопротеїнів. За складом вуглеводних детермінант глікокаліксу ендотеліоцити окремих органів і навіть певних ділянок одного і того ж органа можуть відрізнятися, що, правдоподібно, пов'язано з їхньою функціональною спеціалізацією, а також виявляють видову специфічність. Уздовж внутрішньої і зовнішньої поверхні клітин локалізуються ліноцитозні пухирці (везикули) та кавеоли (рис. 12.7),

що свідчить про активний трансендотеліальний транспорт різних речовин. Ендотеліоцити можуть містити на люменальній поверхні поодинокі мікрворсинки, а також утворювати клапаноподібні структури, які збільшують поверхню ендотелію і змінюють свої розміри залежно від активності трансендотеліального транспорту. Ендотеліальні клітини зв'язані між собою щільними замикальними та щільними контактами (нексусами).

Як правило, ендотеліоцити мають плоску форму. Однак існує два винятки. Перший стосується ендотеліальних клітин венозних синусів селезінки. Ці клітини мають веретеноподібну форму; вони контактують між собою окремими ділянками, залишаючи вільними численні щільні проміжки, через які здатні проходити зрілі еритроцити і які в той самий час служать непроникним бар'єром для "старих" еритроцитів з ригідною плазмалемою. В інших лімфоїдних органах (переважно навколо лімфоїдних вузликів) зустрічаються венули з високим (кубоїдної форми) ендотелієм. Їхня функція полягає у забезпеченні специфічного рецептор-опосередкованого розпізнавання та сегрегації лімфоцитів, з наступним переходом останніх у лімфоїдну тканину (відбувається так званий феномен хоумінгу лімфоцитів).

Загальноприйнято вважати, що ендотеліоцити відмежовують рідкі тканини організму – кров і лімфу – від

сполучної тканини, вистеляючи кровоносні та лімфатичні судини, а також порожнини серця. Із цього термінологічного правила також існує виняток – назву ендотелію носить одношаровий плоский епітелій задньої поверхні рогаки ока.

Особливості цитофізіології ендотеліоцитів

Ендотеліоцити продукують низку фізіологічно активних речовин. Серед них оксид азоту, що викликає релаксацію гладких м'язів, зумовлюючи цим розширення судин, та ендотеліни, які володіють протилежною, судинозвужувальною дією. Зокрема, підвищення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові у дітей служить достовірною ознакою вроджених вад серця та муковісцидозу; у дорослих цей же показник є предиктором тяжкого перебігу ішемічної хвороби серця, порушень серцевого ритму, легеневої та системної гіпертензії, атеросклеротичних та специфічних уражень судин.

Простацикліни та тромбомодуліни, що продукуються судинним ендотелієм у фізіологічних умовах, окрім розширення судин, протидіють агрегації тромбоцитів. При ушкодженні судинної стінки продукція простациклінів та тромбомодулінів пригнічується, зате активується виділення тромбoplastину, фактора активації тромбоцитів та фактора фон Віллебранда, які сприяють агрегації тромбоцитів і згортанню крові. Фактор фон Віллебранда синтезується усіма без винятку ендотеліальними клітинами, але здатність до його накопичення мають лише ендотеліоцити артерій.

Фактор фон Віллебранда є глікопротеїном, що нагромаджується в цитоплазмі ендотеліоцитів у формі так званих тілець Вайбеля – Паладе – електронно-щільних паличкоподібних утворів розміром 0,1 x 3 мкм. Внутрішній вміст цих специфічних тілець складає 6–26 поздовжньо орієнтованих мікротрубочок діаметром близько 4 нм, які забезпечують депонування фактора фон Віллебранда. Другим біологічно важливим компонентом тілець Вайбеля – Паладе є Р-селектин – білок, якому належить ключова роль у реалізації трансендотеліального переходу лейкоцитів до місць запалення. Тільця Вайбеля – Паладе використовуються як специфічні електронномікроскопічні маркери ендотелію, зокрема, для диференційної діагностики пухлин ендотеліального походження.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хвороба фон Віллебранда – вроджений розлад, який супроводжується зниженням продукції ендотеліоцитами фактора фон Віллебранда. У осіб з хворобою Віллебранда порушуються адгезивні властивості тромбоцитів, подовжується час згортання крові, що призводить до значних крововтрат при пошкодженні судин.



Джордж Еміль Паладе

(Palade G., 1912–2008 – амер. біолог і фізіолог Румунії, першовідкривач рибонім (1957 р.); отримав Нобелівську Вайбелев опією специфічні тілця в ендотеліальних клітинах (1964 р.), Нобелівський лауреат 1974 р.)

Ендотеліоцити гемокапілярів синтезують також речовини міжклітинного матриксу, зокрема, еластин, ламінін, колагени II, IV та V типів, а також фактори ангіогенезу, котрі стимулюють утворення нових кровоносних судин при загоєнні ран чи рості органів. За посередництва інших фізіологічно активних речовин – Е-селектинів, а також продукованих лейкоцитами L-селектинів та β_2 -інтегринів – ендотеліоцити гемокапілярів та посткапілярних венул забезпечують доступ до своєї поверхні і подальшу міграцію до місць запалення нейтрофілів та ацидофілів крові.

Окрім того, ендотеліоцити гемокапілярів здійснюють на своїй поверхні низку ензимів, зокрема, ангіотензин-конвертуючий ензим, ензими-інактиватори брадикиніну, серотоніну, простагландинів, тромбіну та кортизолу. На люменальній поверхні ендотелію гемокапілярів внутрішньої тканини локалізуються ензими, які розщеплюють жири до тригліцеридів та жирних кислот, що утворюють адипоцити. У нормі судинний ендотелій непроникний для компонентів крові. Однак під впливом гормонів, зокрема гістаміну та брадикиніну, ендотеліоцити втрачають міжклітинні контакти і скорочуються, що призводить до виходу водної частини і білків плазми в міжклітинне середовище і виникнення набряку.

Підендотеліальний шар утворений пухкою, оформленою сполучною тканиною, в якій мають тонкі еластичні та колагенові волокна, що мають важно поздовжній напрям, а також малорозвинуті йовані клітини сполучної тканини. Основна частина багата на сульфатовані глікозаміноглікани. Між ендотеліальним шаром і середньою оболонкою розташована внутрішня еластична мембрана. Ця еластична пластинка на гістологічних препаратах має оксифільну стрічку: посмертне скорочення цієї оболонки надає їй хвилястого вигляду.

Середня оболонка (медія) артерій складається з двох основних елементів: гладком'язових клітин

ташованих у вигляді похилої спіралі, та еластичних волокон, орієнтованих в основному спіралью, а також радіально та дугоподібно. Співвідношення гладких міоцитів і еластичних волокон у середній оболонці артерії середнього калібру становить приблизно 1:1. У тій же оболонці міститься також невелика кількість ретикулярних волокон, фібробластів і багата на кислі глікозаміноглікани основна речовина.

На межі середньої та зовнішньої оболонок розташована **зовнішня еластична мембрана**, аналогічна за будовою, але дещо тонша від внутрішньої еластичної мембрани. Усі еластичні елементи пов'язані між собою та утворюють єдиний еластичний каркас артерії, що надає судині еластичності під час розтягування і пружності під час стиснення, перешкоджає її спадінню і таким чином забезпечує неперервність кровоплину. У гладких міоцитах стінки кровеносних судин міститься специфічна система білків-каналіформерів для іонів K^+ і Ca^{2+} – так званий **кальцієвий пускач**, який забезпечує розслаблення гладких міоцитів та зниження тиску крові.

Зовнішня (адвентиційна) оболонка артерії складається з пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини, волокна якої орієнтовані здебільшого поздовжньо. У внутрішньому шарі цієї оболонки зустрічаються поодинокі гладкі міоцити. У зовнішній оболонці містяться судинно-нервові пучки, які забезпечують трофіку та іннервацію судини.

Артерії м'язового типу

Зі зменшенням калібру артерій змінюється будова їхньої стінки. Основні зміни стосуються середньої оболонки – у ній зменшується відносний вміст еластичних волокон і, відповідно, збільшується вміст гладких міоцитів. Це зумовлено змінами гемодинамічних умов: артерії м'язового типу розміщені далеко від серця, тиск крові тут зменшується; скорочення гладких міоцитів регулює ширину просвіту судин, відповідно, тиск крові у них. Крім названих змін, у середній оболонці артерій при зменшенні їхнього калібру зменшується товщина усіх оболонок: тоншими стають підендотеліальний шар і внутрішня еластична мембрана, зникає зовнішня еластична мембрана.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Артеріосклероз – будь-яке з групи захворювань, що характеризуються потовщенням стінок та втратою артеріями еластичності. Дрібні артерії та артеріоли, особливо ті, що знаходяться в нирках, схильні до найбільш поширеного типу артеріосклерозу, який проявляється гіалінозом та концентричним потовщенням судинної стінки і часто пов'язаний з гіпертензією та/або діабетом.

Артерії еластичного типу

До артерій еластичного типу належать аорта, плечоголовний стовбур, загальна сонна, підключична, загальна клубова, інші артерії великого калібру. У їхній середній оболонці переважають еластичні елементи які, зокрема, в аорті формують 40–50 еластичних вікончастих мембран, сполучених між собою еластичними волокнами (рис. 12.4).

М'язових клітин тут відносно мало, вони мають косу орієнтацію стосовно еластичних волокон. Така специфіка будови зумовлена високим тиском і великою швидкістю кровоплину в артеріях еластичного типу; цим забезпечується висока еластичність останніх, що необхідно для пом'якшення поштовхів крові при серцевих скороченнях. Іншими морфологічними особливостями стінки аорти є наступні: великі розміри ендотеліоцитів (до 50×150 мкм); наявність у підендотеліальному шарі значної кількості малодиференційованих зірчастих клітин; присутність в інтимі поздовжньо орієнтованих гладких міоцитів; відсутність внутрішньої еластичної мембрани, на місці якої розташоване густе сплетення еластичних волокон, із внутрішнім циркулярним і зовнішнім поздовжнім шарами.

Спеціалізовані чутливі структури артерій

До них належать каротидні синуси, каротидні тільця та аортальні тільця. **Каротидні синуси** є барорецепторами, які розміщені в ділянці біфуркації загальної сонної артерії. В означеній ділянці адвентиція судини потовщена та містить велику кількість закінчень язико-глоткового нерва (черепного нерва IX); середня оболонка, навпаки, потоншена і розтягується при підвищенні тиску крові. Це розтягнення викликає подразнення нервових закінчень, які передаються до вазомоторного центру головного мозку, впливаючи на регуляцію артеріального тиску.

Каротидні тільця функціонують як хеморецептори, контролюючи насичення киснем та вуглекислим газом, а також концентрацію H^+ -іонів в артеріальній крові. Каротидні тільця локалізуються в ділянці біфуркації загальної сонної артерії, мають діаметр 3–5 мм і складаються з так званих гломусних та піхвових клітин з характерною світлою цитоплазмою. Каротидні тільця своєю будовою нагадують параганглії, а також мозкову речовину надниркових залоз; вони іннервуються численними аферентними нервовими волокнами язико-глоткового та блукаючого нервів.

Аортальні тільця локалізуються між правою підключичною та правою загальною сонною, а також між лівою

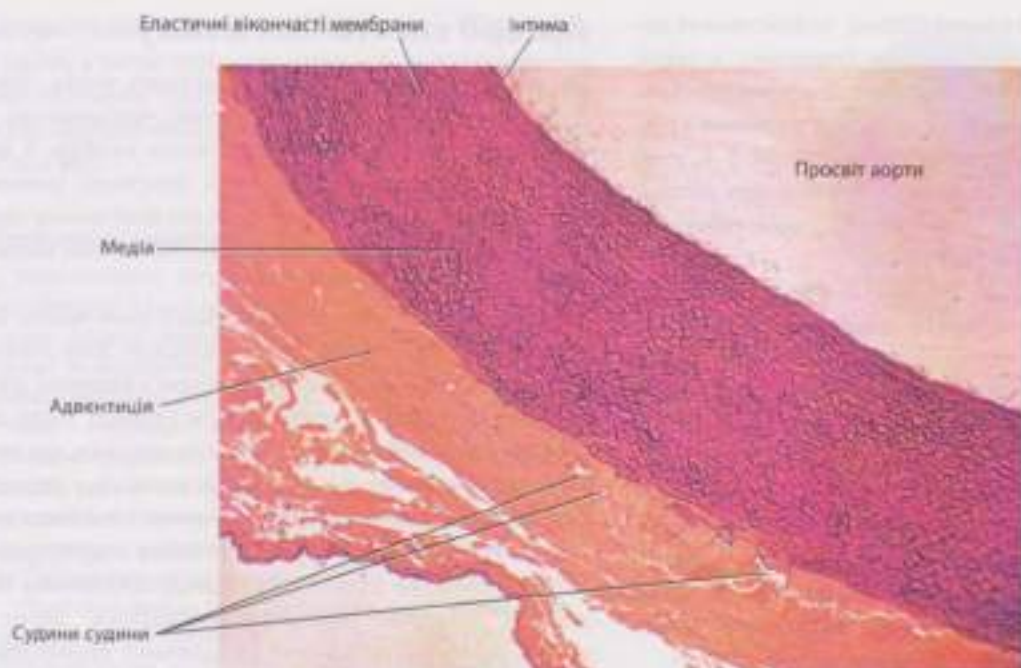


Рис. 12.4. Світлова мікроскопія артерії еластичного типу (аорта), $\times 125$

підключичною та лівою загальною сонною артеріями. Їхня структура та функція подібні до каротидних тілець.

Вікові зміни артерій

Найбільші артерії продовжують збільшуватися у розмірах приблизно до 25-річного віку; у них відбувається поступове потовщення стінок та збільшення кількості еластичних мембран. У стінках м'язових артерій, починаючи з середнього віку, збільшується кількість відкладень колагену та протеогліканів, що зменшує їх еластичність. Коронарні (вінцеві) артерії серця швидше за інші виявляють ознаки старіння, їх інтима найбільше піддається віковим змінам. Ці природні вікові зміни мало чим відрізняються від регресивних змін, які спостерігаються при артеріосклерозі.

Мікроциркуляторне русло

Мікроциркуляторне русло – система дрібних судин, до яких належать артеріоли, гемокапіляри, венули, а також артеріоло-венулярні анастомози (рис. 12.1, 12.5, 12.8). Цей морфофункціональний комплекс кровеносних судин, оточений лімфокапілярами та лімфатичними судинами, разом із прилеглою сполучною тканиною виконує такі важливі функції, як регуляція кровопостачання органів, транскapілярний обмін, депонування крові, дренаж над-

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Аневризма – мішкоподібні розширення стінки артерії (рідше вени), які виникають внаслідок слабкості стінки судини і зазвичай пов'язані з віком. Аневризма, як правило, виникає в тій ділянці судинної стінки, де внаслідок ушкодження атеросклерозом, сифілісом або вроджених дефектів сполучної тканини (синдрому Марфана, Елерса – Данло, Гзелля – Ердгейма), еластичні волокна заміщуються колагеновими. Найчастіше аневризми уражують ділянку черевної аорти. У випадку своєчасного виявлення аневризми дефект судинної стінки можна пролікувати хірургічним шляхом, тоді як розрив не діагностованої аневризми призводить до стрімкої та масивної внутрішньої кровотечі, яка загрожує смертю.

лишків тканинної рідини. У кожному органі відповідно до його функції існують специфічні особливості будови й розташування судин мікроциркуляторного русла. Судини мікроциркуляторного русла дуже пластичні і реагують на зміни кровоплину. Вони можуть депонувати формені елементи крові або бути спазмованими і пропускати лише плазму, змінювати свою проникність для тканинної рідини тощо.

Артеріоли (лат. *arterioles*) – найдрібніші судини артеріального русла. Їх діаметр не перевищує 50–100 мкм.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Атеросклероз. Найбільші артерії, зокрема коронарні та сонні, великі артерії головного мозку схильні до атеросклерозу – захворювання, яке є основною причиною інфаркту міокарда та інсульту головного мозку. Атеросклероз характеризується потовщенням стінки артерій внаслідок утворення атеросклеротичних бляшок – відкладень ліпідів у складі сполучної тканини інтими. Атеросклеротичні бляшки можуть значно зменшувати просвіт судин навіть у осіб віком до 25 років. Досі залишається нез'ясованим, чи ці зміни носять фізіологічний характер, чи свідчать про початок захворювання. Однозначно як патологічні ознаки трактуються фіброзні бляшки, що утворюються в інтимі судин осіб старшого та похилого віку.

У здорової людини шар гладких міоцитів медії постійно оновлюється, однак при пошкодженні ендотелію тромбоцити, що концентруються біля ушкодженої ділянки, продукують тромбоцитарний фактор росту, який стимулює надмірну проліферацію гладких міоцитів. Поступово у цих клітинах нагромаджуються ліпіди з високим вмістом холестерину, який, у свою чергу, стимулює міоцити до надмірної продукції колагену та протеогліканів, наслідком чого є потовщення інтими. Подальше ушкодження ендотелію призводить до некрозу, який, у свою чергу, притягує тромбоцити, сприяє утворенню кров'яного згустка та наступного тромбоутворення, що може призвести до оклюзії ураженої судини або, і це більш небезпечно, потраплення тромбу в загальний кровообіг та оклюзії коронарної або мозкової артерії.

Патогенез захворювань серцево-судинної системи дотепер повністю не з'ясований, хоча сучасні дослідження вказують на вплив холестерину, ліпопротеїнів та певних мітогенів. Зокрема, встановлена кореляція між рівнем холестерину в крові та захворюваннями серця. Також виявлено, що С-реактивний білок, який синтезується в печінці і служить маркером запалення, може використовуватись як додатковий індикатор ризику захворювань серцево-судинної системи. Статини, які широко використовуються для зниження рівня холестерину в крові, мають властивість знижувати рівень С-реактивного білка. Цей факт вказує на те, що системна відповідь на запальний процес є таким же важливим чинником у патогенезі серцево-судинних захворювань, як і високий рівень холестерину в крові. Таким чином, встановлено тісний кореляційний зв'язок між запальними та серцево-судинними захворюваннями.

Стінка тонша порівняно з артеріями: інтима утворена ендотелієм з тонким підендотеліальним шаром пухкої сполучної тканини. Внутрішня еластична мембрана відсутня у дрібних та середніх артеріолах, однак виявляється в артеріолах великого калібру. Медіа дрібних артеріол представлена одним шаром циркулярно орі-

єнтованих гладких міоцитів, у більших артеріолах вона складається з двох-трьох шарів гладких міоцитів. Зовнішня еластична мембрана відсутня. Адвентиція утворена пухкою сполучною тканиною.

Прекапілярні артеріоли в англійській літературі мають назву метартеріол. Гладкі міоцити середньої оболонки останніх розміщені поодиночі, але обов'язково тут присутні, на відміну від капілярів. Вони відіграють роль прекапілярних сфінктерів, при скороченні яких кровоплин у капілярах припиняється.

Гемокапіляри (капіляри) (лат. *vasa haemocapillaria*) – найдрібніші кровеносні судини, які забезпечують обмін між кров'ю і тканинами газів, поживних речовин, продуктів метаболізму, гормонів та інших сигнальних молекул (рис. 12.1, 12.5–12.9).

Гемодинамічні умови в капілярах характеризуються низьким тиском (25–30 мм рт. ст. на артеріальному кінці та 8–12 мм рт. ст. – на венозному) і малою швидкістю кровоплину (0,5 мм/сек). Це найтонші судини. Латинське слово *capillaris* означає "волосяний", хоча переважна більшість капілярів тонші за людську волосину. Просвіт

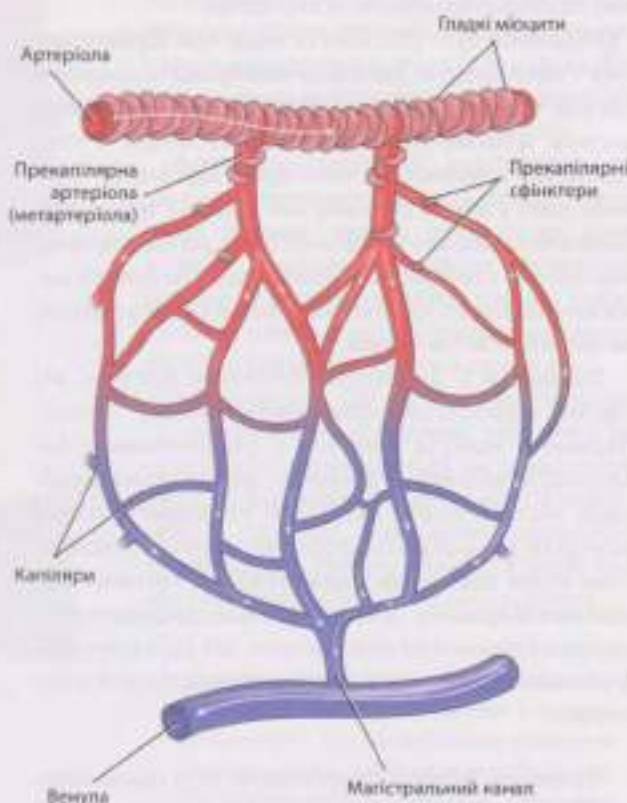


Рис. 12.5. Схематичне відтворення мікроциркуляторного русла: кровоплин у капілярах регулюється прекапілярними сфінктерами, які утворені гладкими міоцитами

окремих капілярів може бути меншим, ніж діаметр еритроцитів, складаючи 3–5 мкм, однак існують і великі – так звані синусоїдні капіляри і лакунні – з діаметром, що перевищує 30–40 мкм. Середня довжина капіляра становить 0,7–0,8 мм, площа поперечного перерізу – 30 мкм².

Капіляри – найчисленніші судини організму. Здебільшого вони утворюють сітку, але можуть формувати і петлі (наприклад, у сосочках шкіри і синовіальних ворсинках суглобів), а також клубочки (в нирці). Різні органи мають різний рівень розвитку капілярної сітки. Наприклад, у шкірі на 1 мм² припадає близько 40 капілярів, а у м'язах – близько 1000. Значний розвиток капілярної сітки мають сіра речовина центральної нервової системи, ендокринні залози, скелетні м'язи, серце, жирова тканина. У складі мікроциркуляторного русла розрізняють дещо більші за діаметром так звані магістральні канали зі стабільним кровоплином і справжні капіляри, які характеризуються меншим діаметром і переривчастим кровоплином.

Стінка капілярів складається з трьох шарів: ендотелію, базальної мембрани та перицитів.

Ендотелій було розглянуто вище при характеристиці стінки артерій. Базальна мембрана гемокапілярів має товщину 35–50 нм, тонкофібрилярну будову, містить колаген, глікозаміноглікани, ліпіди. Її стан зумовлює проникність капілярів, відіграючи важливу роль у обміні речовин між кров'ю і тканинами. Базальна мембрана забезпечує фіксацію ендотеліальних клітин і створює зовнішню опору для їхнього цитоскелета. Базальна мембрана може бути суцільною чи містити отвори – пори.

Перицити – це сполучнотканинні клітини, які своїми відростками охоплюють капіляр іззовні. Перицити можуть залягати у розщелненнях базальної мембрани. У ділянках, де базальна мембрана містить пори, перицити утворюють щільні контакти з ендотелієм, формуючи цілісну систему. Інша назва перицитів – адвентиційні клітини, або клітини Маршана. Їх вважають малодиференційованими клітинними елементами, що забезпечують фізіологічну регенерацію та новоутворення капілярів.

Залежно від будови розрізняють три типи гемокапілярів (рис. 12.6): (1) суцільного (неперервного) типу, які утворені нефенестрованим ендотелієм із численним кавеолами та піноцитозними пухирцями та суцільною базальною мембраною; їхній діаметр не перевищує 10 мкм; капіляри такого типу локалізовані у складі головного мозку, тимуса, м'язової

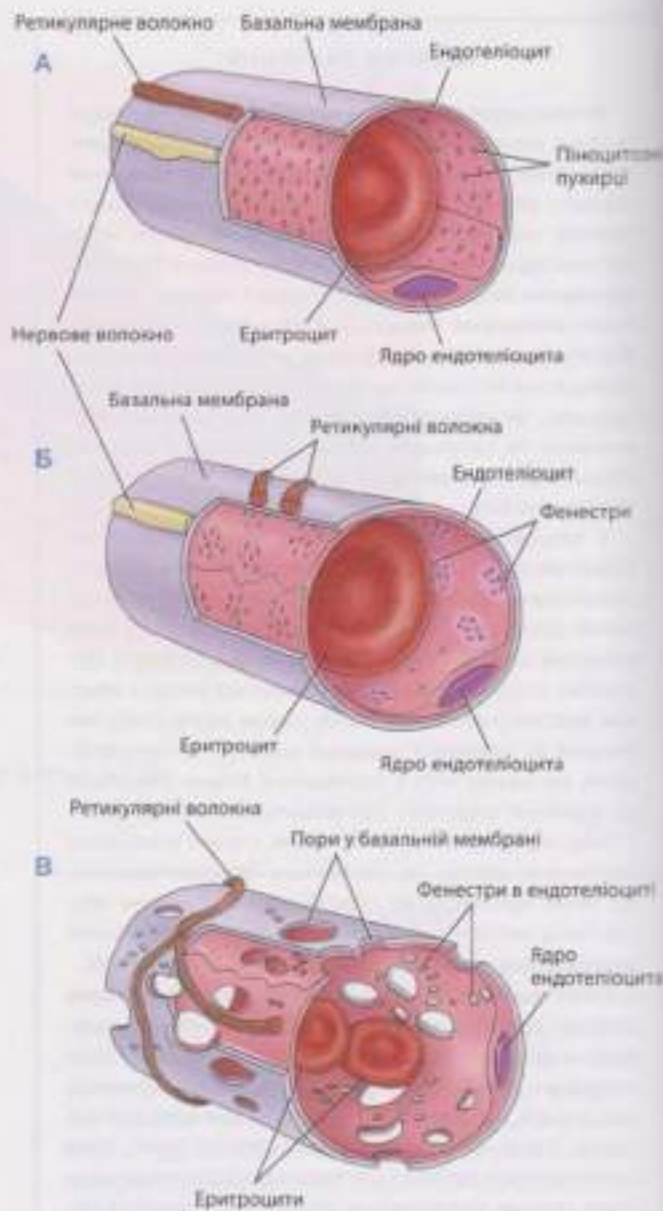


Рис. 12.6. Порівняльна мікроморфологія трьох типів гемокапілярів. А – капіляр суцільного типу; Б – капіляр фенестрованого типу; В – капіляр синусоїдного типу (масштаб не дотримано)

тканини та шкіри; (2) фенестрованого (вікончастого) типу, які містять фенестрований ендотелій і суцільну базальну мембрану; локалізуються у ниркових клубочках, ворсинках тонкої кишки, залозах внутрішньої секреції; (3) синусоїдного типу, які утворені фенестрованим ендотелієм і пористою базальною мембраною; розташовані у кровотворних органах, селезінці, печінці; просвіт таких гемокапілярів здебільшого становить 30–40 мкм.

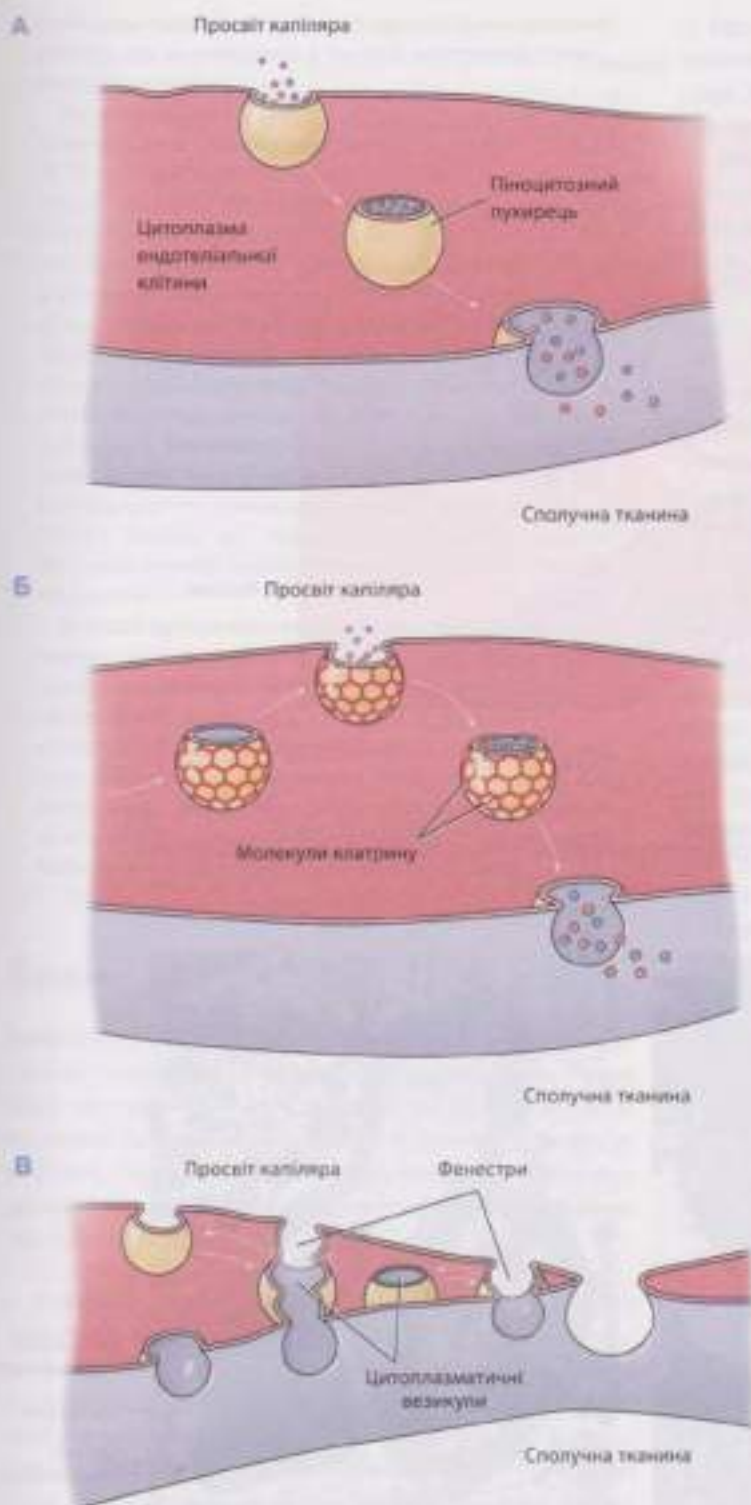


Рис. 12.7. Механізми транспорту речовин через ендотелій капілярів: А – з формуванням піноцитозних пухирців; Б – селективний транспорт за участю транс-Гольджі-пухирців, вкритих клатриновою або кавеоліновою сіткою; В – утворення фенестр шляхом злиття цитоплазматичних везикул із плазмалею ендотеліоцита

Основні форми транспорту речовин через ендотелій капілярів, а також механізм формування фенестр ілюструє рис. 12.7.

Венули (лат. *venules*) – найменші судини венозного русла. Найдрібніші посткапілярні венули мають діаметр 15–20 мкм. Будовою вони подібні до капілярів: їх стінка утворена тонким шаром ендотеліоцитів, базальною мембраною та перицитами. У венулах більшого калібру, діаметр яких перевищує 1 мм, перицити заміщаються гладкими м'язами, розміщеними спершу поодиночці, а по мірі збільшення розміру судин – з утворенням суцільного пласта. Інтенсивність обміну речовин між кров'ю та сполучною тканиною через стінку венул може співпадати чи навіть перевищувати відповідні характеристики капілярів.

Посткапілярні венули служать місцем виходу з кров'яного русла у сполучну тканину лейкоцитів. Проникність венул підвищується під впливом гістаміну та серотоніну. В окремих лімфатичних органах містяться венули з високим ендотелієм, функція яких була розглянута вище при характеристиці цитофізіологічних властивостей ендотеліоцитів.

Артеріоло-венулярні анастомози. Ця частина мікроциркулярного русла забезпечує прямий перехід артеріальної крові у вени, обминаючи капіляри. Артеріоло-венулярні анастомози (АВА) існують майже в усіх органах. Їх діаметр коливається у межах від 30 до 500 мкм, а довжина сягає 4 мм.

Розрізняють дві групи анастомозів: (1) справжні АВА, або шунти, через які у венозне русло перекидається чиста артеріальна кров; виділяють справжні прості анастомози і справжні анастомози, забезпечені скоротливими структурами; (2) атипівні АВА, або півшунти, по яких тече змішана кров.

Справжні прості анастомози містяться на межі переходу артеріоли у венулу, що відповідає ділянці закінчення середньої оболонки артеріоли. Регуляція кровоплину тут забезпечується м'язовими клітинами середньої оболонки самої артеріоли, без спеціальних скоротливих структур. Справжні анастомози другої підгрупи містяться у підендотеліальному шарі особливі скоротливі структури – так звані валики або подушки, які утворені поздовжньо орієн-

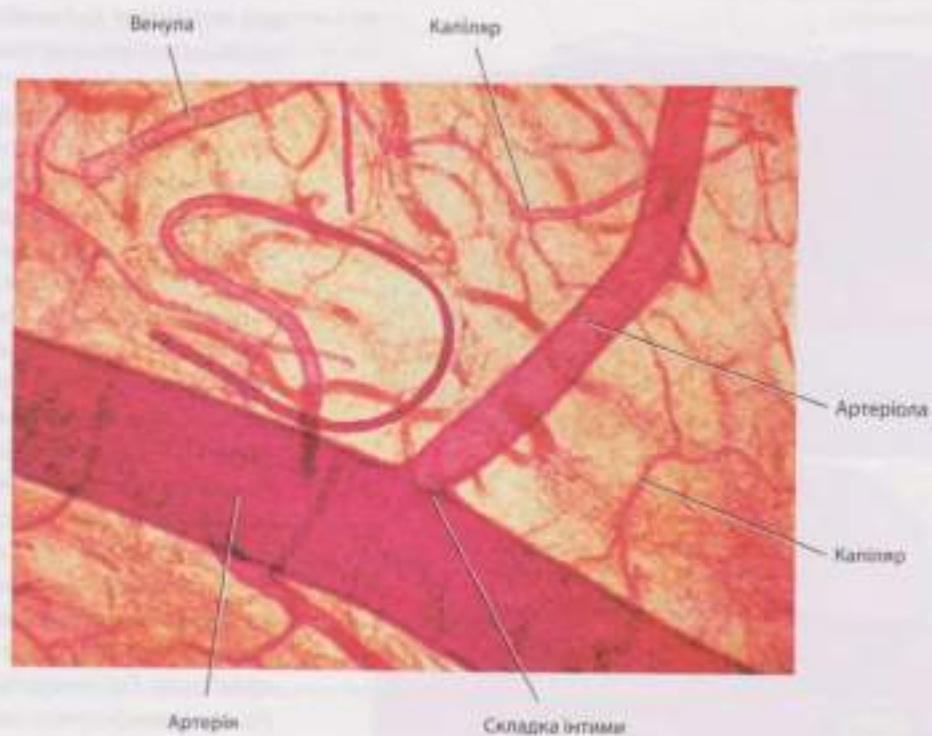


Рис. 12.8. Світлова мікрофотографія судин мікроциркуляторного русла (плівка пухкої сполучної тканини), $\times 125$

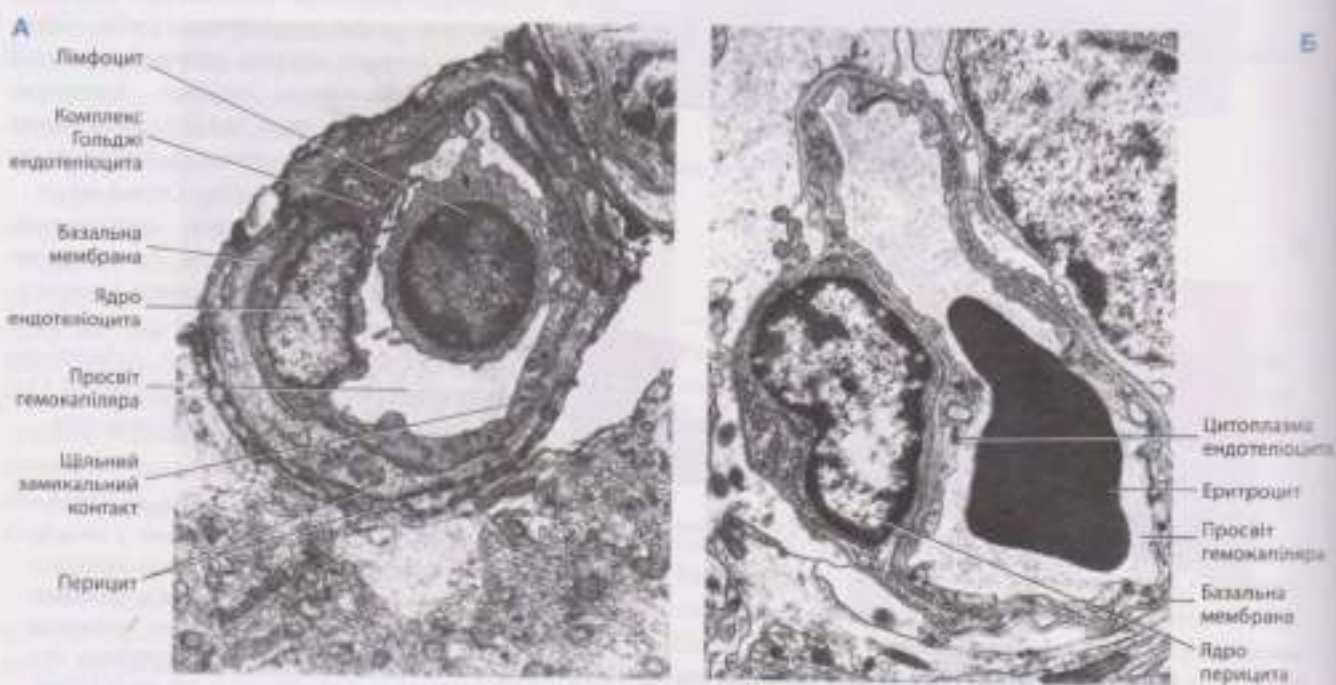


Рис. 12.9. Електронні мікрофотографії капілярів суцільного типу, $\times 4000$

тованими гладкими міоцитами. При скороченні м'язових валиків, що випинаються у просвіт анастомозу, кровоплин припиняється.

До вищезначеної групи анастомозів належать АВА епітеліоїдного типу, які поділяються на прості та складні. Прості анастомози епітеліоїдного типу містять у середній оболонці внутрішній поздовжній та зовнішній циркулярний шари гладком'язових клітин, які при наближенні до венозного кінця анастомозу заміщаються короткими, овальними, світлими клітинами, що нагадують епітеліальні. У венозному сегменті стінка такого артеріоло-венулярного анастомозу різко стоншена і містить у середній оболонці невелику кількість м'язових клітин, розташованих циркулярно. Зовнішня оболонка побудована з пухкої сполучної тканини. У складних, або клубочкових, анастомозах епітеліоїдного типу, на відміну від простих, примосна артеріола поділяється на дві чотири гілочки, які переходять у венозний сегмент. Ці гілочки оточені однією спільною сполучнотканинною оболонкою.

Атипові артеріоло-венулярні анастомози, або півшунти – це сполучення артеріол і венул через коротку судину капілярного типу, тому кров, що переходить до венозного русла, не є цілковито артеріальною. Безпосереднє сполучення артеріальної та венозної систем, омиваючи капіляри, має велике значення для регуляції тиску крові, кровопостачання органів, артеріалізації венозної крові, мобілізації депонованої крові, регуляції проходження тканинної рідини у венозне русло.

Вени

Вени (лат. *vena*) забезпечують повернення крові до серця, депонування крові та дренаж органів і тканин. Стінка вени, так само як і артерії, включає три оболонки – інтиму, медію та адвентицію, однак у їх будові є істотні відмінності, спричинені іншими умовами гемодинаміки, до яких належать низький кров'яний тиск та невелика швидкість кровоплину.

Означені чинники зумовлюють наступні відмінності будови вен порівняно з артеріями (рис. 12.1, 12.3): (1) стінка вени тонша, ніж у однойменної артерії; (2) серед структурних елементів стінки вени переважають колагенові волокна, а еластичні розвинені слабше; (3) відсутні зовнішня та внутрішня еластичні мембрани; (4) просвіт вени на препараті найчастіше має неправильну форму, тоді як в артерії він округлий або овальний; (5) найбільшу відносну товщину у венах має адвентиція, в артеріях найрозвиненішою є медія; (6) у венах нижніх кінцівок наявні клапани, котрі відсутні в артеріях.

За калібром вени поділяються на великі, середні та малі. У різних органах вени можуть мати особливос-

ті будови, характерні лише для певного органа. З урахуванням наявності у стінці м'язових елементів та ступеня їхнього розвитку розрізняють вени волокнистого та м'язового типів.

Вени волокнистого типу побудовані з ендотелію з більш хвилястими, ніж в інших кровоносних судинах, межами клітин, та підендотеліальної базальної мембрани. Середня оболонка відсутня. Зовнішня оболонка цих вен зрощена зі сполучнотканинними прошарками органів, у яких вони локалізовані. До вен волокнистого типу належать вени твердої та м'якої мозкових оболонок, сітківки ока, кісток, селезінки, плаценти.

Вени м'язового типу поділяють на вени зі слабким розвитком м'язових елементів та вени зі значним розвитком м'язових елементів. Перші розташовані у верхній частині тулуба та у верхніх кінцівках, останні – у нижній частині тулуба та нижніх кінцівках. Відмінності будови цих вен пояснюються різними гемодинамічними умовами: у перших кров рухається під дією сили земного тяжіння, тоді як в останніх – у протилежному напрямку. Цим пояснюється різний вміст м'язових елементів у їхній стінці. Так, у венах зі значним розвитком м'язових елементів гладкі міоцити присутні в усіх трьох оболонках: у внутрішній і зовнішній оболонках міоцити орієнтовані поздовжньо, в середній – циркулярно відносно довгої осі судини. Характерною особливістю цих вен є наявність клапанів.

Клапани – складки інтими вен, що нагадують кишені, відкриті у бік серця. Вони перешкоджають зворотному кровоплину та забезпечують нормальну діяльність серця, зменшуючи коливальні рухи крові. Основою клапана служить волокниста сполучна тканина, еластична на люменальному боці, і колагеново-волокниста з боку стінки судини. Ендотеліальні клітини, що вкривають клапани з боку кровоплину, витягнуті поздовжньо, а на протилежному боці – орієнтовані впоперек довжини клапана.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Варикозні вени – це звивисті, патологічно збільшені вени. Зазвичай варикозні розширення проявляються у поверхневих венах нижніх кінцівок осіб старшого віку. Цей стан виникає внаслідок втрати м'язового тону, дегенерації стінки вен та недостатності їх клапанів. Варикозні вени також можуть виникати в нижній третині стравоходу (варикоз вен стравоходу), в дистальній частині прямої кишки (геморої) та судинах сім'яного канатика (варикоцеле).

Лімфатичні судини

Лімфатичні судини (лат. *vasae lymphaticae*) – це частина лімфатичної системи, до якої належать також лімфатичні вузли. Лімфатичні судини тісно пов'язані з кровоносними, особливо у ділянці мікроциркуляторного русла. Саме тут утворюється тканинна рідина, і звідси вона надходить у лімфатичне русло. Лімфатичні судини поділяють на лімфатичні капіляри, інтра- та екстраорганичні відповідні лімфатичні судини, а також головні лімфатичні стовбури тіла, до яких належать грудна протока та права лімфатична протока. Дві останні впадають у глибокі вени ший.

Лімфатичні капіляри – це початковий відділ лімфатичної системи. До них із тканин надходить тканинна рідина разом із продуктами обміну речовин, а також, при розвитку патології, – сторонні частинки, мікроорганізми, клітини злоякісних пухлин.

Протягом доби в організмі людини утворюється пересічно два-три літри лімфи, яка по системі відповідних лімфатичних судин виводиться у венозне русло. На своєму шляху лімфа протікає через систему лімфатичних вузлів, у яких відбувається її фільтрація та збагачення імунокомпетентними клітинами. Лімфатичні капіляри утворюють систему сплюснених ендотеліальних трубок, які закінчуються сліпо, анастомозують між собою і пронизують органи чи супроводжують гемокапіляри (рис. 12.10).

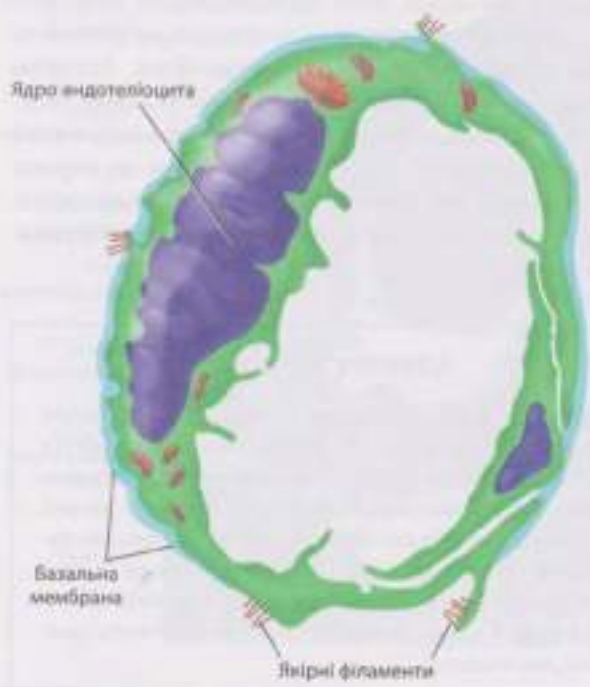


Рис. 12.10. Схематичне відтворення ультраструктури лімфатичного капіляра

Стінка лімфокапілярів порівняно з гемокапілярами має наступні морфологічні особливості будови: (1) великі ендотеліальні клітини (у три-чотири рази більші, ніж у гемокапілярах), які, накладаючись одна на одну, залишають численні вільні проміжки у стінці лімфокапіляра; (2) пористу (несуцільну) базальну мембрану, відсутність перичитів; (3) наявність **якорних філаментів** (їх діаметр 5–10 нм), які фіксують ендотелію до колагенових волокон прилеглої сполучної тканини; (4) діаметр лімфокапілярів у декілька разів перевищує діаметр відповідних кровоносних капілярів.

Відвідні лімфатичні судини своєю будовою подібні до вен, що пояснюється низьким тиском і малою швидкістю лімфоплину, а також напрямком руху рідини – від органів до серця – в обох типах судин. Особливостями будови відвідних лімфатичних судин є наявність клапанів та добре розвиненої зовнішньої оболонки. Лімфатичні судини залежно від діаметра поділяють на дрібні, середні та великі, а залежно від будови стінки – на судини м'язового та волокнистого типів. До останніх належать дрібні лімфатичні судини діаметром 30–40 мкм, стінка яких не містить м'язових клітин і побудована лише з ендотелію та сполучнотканинної оболонки. **Середні та великі лімфатичні судини** мають три добре розвинені оболонки: внутрішню, середню і зовнішню. Сегмент лімфатичної судини між двома суміжними клапанами має назву **лімфангіона**. Скорочення м'язових елементів лімфангіона та наявність клапанів забезпечують однонаправлене переміщення лімфи.

Особливості будови головних лімфатичних стовбурів можна розглянути на прикладі грудної протоки. Її стінка на різних рівнях має неоднакову будову. Найкраще вона розвинена на рівні діафрагми, де має чітко відокремлені три оболонки і нагадує нижню порож-

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Поширення з лімфотокком злоякісних клітин. Клітини злоякісних новоутворів (особливо карцином) поширюються в організмі за участі лімфатичних судин. Злоякісні клітини, які потрапили з лімфотокком до лімфатичного вузла, закримуються в ньому та розмножуються, що призводить до наступного розповсюдження в організмі та вторинного метастазування. Таким чином, при хірургічному видаленні ракового новоутвору необхідно оцінити стан лімфатичних вузлів. Видалення збільшених магістральних лімфатичних вузлів та прилеглих до них лімфатичних судин є ключовим моментом у попередженні вторинного росту пухлини.

нисту вену. Зовнішня оболонка грудної протоки у тричотири рази товща, ніж внутрішня та середня оболонки. Товщина м'язових шарів грудної протоки зменшується у напрямку руху лімфи, і стінка її у місці впадіння в яремну вену у два-три рази тонша, ніж на рівні діафрагми. Уздовж грудної протоки калічується до дев'яти півмісяцевих клапанів, утворених складками інтими, всередині яких локалізуються поодинокі поперечно орієнтовані гладкі міоцити.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Елефантіаз – порушення дренажної функції лімфатичних судин внаслідок обструкції або недостатності клапанного апарату, що зумовлює значне збільшення об'єму тканин. Як правило, уражаються нижні або верхні кінцівки, зовнішні статеві органи. Це явище відоме як елефантіаз (слоновість).

Серце

Серце (лат. *cor*, грец. *кардіо*) – порожнистий м'язовий орган, розділений на чотири камери (рис. 12.11, 12.12); серцеві скорочення забезпечують рух крові в організмі. Маса серця дорослої людини становить 200–350 г, форма його конічна, з заокругленими верхівкою та основою. Розміри серця складають 13 × 10 × 7 см, розміщене воно над діафрагмою, у середньому середостінні.

Розвиток

Серцево-судинна система починає розвиватися на початку третього тижня ембріогенезу, а з 21–22 доби примітивне серце вже здатне скорочуватися. Розвиток серця починається з активного розмноження двох груп клітин, розміщених у симетричних ділянках спланхноплеври шийного регіону ембріона – так званої **прекардіальної спланхноплеври**. Вони утворюють спочатку два трубочкоподібних тяжі, які згодом зливаються в єдину трубку та з'єднуються з судинами зародка і позазародкових органів, формуючи, таким чином, примітивну серцево-судинну систему.

Новоутворена трубка має назву **трубчастого серця**. Спочатку воно складається з одного шару мезенхімних клітин, котрі служать джерелом розвитку ендокарда, однак майже одразу з того самого джерела утворюється другий (зовнішній) шар, який складається з міобластів – попередників клітин міокарда. Зовнішні оболонки серця – **епікард та перикард** – формуються дещо пізніше (на четвертому тижні ембріогенезу). Вони утворюються шляхом міграції клі-

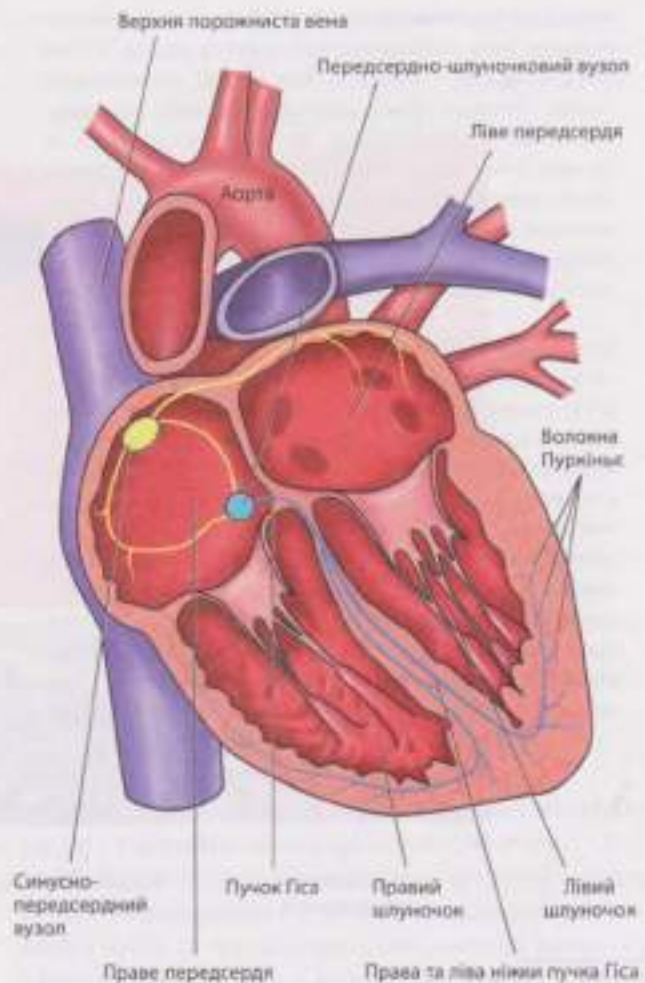


Рис. 12.11. Схема будови серця з елементами його провідної системи

тин целомічного епітелію поперечної перегородки, вкриваючи міокард (зовні). Ці клітини служать також джерелом розвитку **вінцевих (коронарних) судин**. Формування перегородок серця, нервових елементів та провідної системи серця відбувається за участю клітин **нервового гребеня**.

Частота серцевих скорочень (ЧСС) змінюється протягом кардіогенезу. Так, на початку четвертого тижня ембріонального розвитку ЧСС складає близько 75–80 ударів за хвилину. До кінця першого місяця цей показник збільшується до 100, а до сьомого тижня зростає до 165–185 ударів. Протягом перших двох місяців ЧСС зростає на 10 ударів кожні три дні, після чого цей параметр починає знижуватися, сягаючи рівня 152 ± 25 на 13-му тижні ембріогенезу. Після 13 тижня відбувається зниження ЧСС до 145 ± 25 , залишаючись у цьому діапазоні до народження.

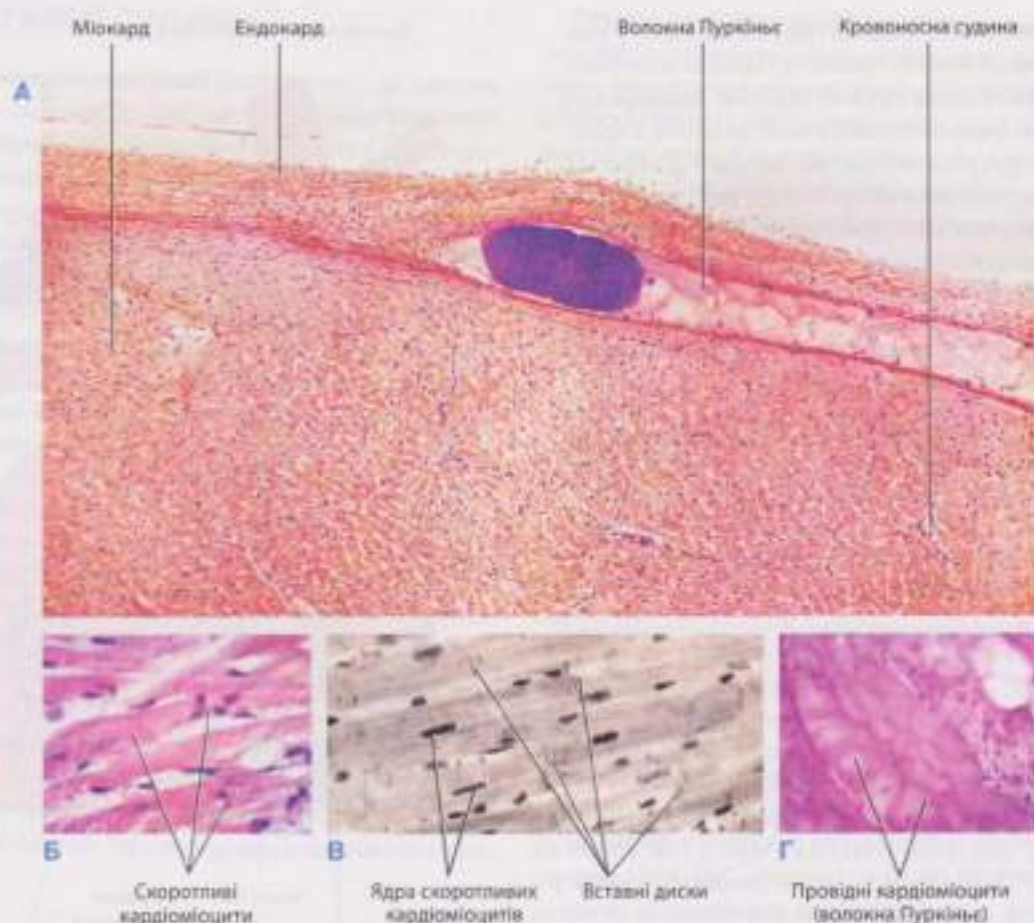


Рис. 12.12. Світлові мікрофотографії структурних компонентів стінки серця: А, $\times 80$; Б, В, Г, $\times 200$

Будова стінки серця

Стінка серця утворена трьома оболонками: внутрішньою – ендокардом, середньою – міокардом та зовнішньою – епікардом. Серце лежить всередині фіброзної сумки – перикарда. Між перикардом і епікардом міститься невелика кількість рідини, яка відіграє роль мастила, що полегшує рухи серця.

Ендокард

Ендокард вистеляє зсередини камери серця, укриває папілярні м'язи, сухожильні нитки, а також утворює клапани. Товщина ендокарда більша у лівих камерах серця, особливо на міжшлуночковій перегородці, а також біля місця виходу аорти та легеневої артерії.

Складається ендокард із трьох шарів: (1) внутрішнього ендотеліального, який лежить на товстій базальній мембрані; (2) підендотеліального, який утворений багатомірними фібробластами сполучною тканиною; (3) м'язово-

еластичного шару, утвореного гладкими м'язами, що обплетені еластичними волокнами.

Ендокард відмежований від міокарда субендокардіальним шаром пухкої сполучної тканини, в якому залягають дрібні кровоносні судини, нервові волокна, а також волокна Пуркінє, які належать до провідної системи серця. Живлення ендокарда здійснюється головним чином за рахунок крові з камер серця.

Складки ендокарда утворюють клапани серця, котрі відмежовують передсердя від шлуночків: зліва – мітральний (двостулковий), справа – трикуспідальний (тристулковий). У складі сполучнотканинної основи серцевих клапанів розрізняють утворений щільною сполучною тканиною поверхневий волокнистий шар та побудований із пухкої сполучної тканини глибокий губчастий шар. Поверхня клапанів укрита ендотелієм.

Міокард

Міокард, або серцевий м'яз, складається із серцевої м'язової тканини і прошарків пухкої сполучної тканини з судинами та нервами. Серцева м'язова тканина за будовою належить до позмугованих м'язів. Ця позмугованість має ту саму природу, що і в скелетних м'язах, тобто зумовлена оптичною неоднорідністю міофібрил, котрі складаються з двох типів міофіламентів – тонких актинових і товстих міозинових. Серцевий м'яз побудований з волокон, що анастомозують між собою, утворюючи сітку. М'язові волокна, у свою чергу, утворені одно- або двоядерними м'язовими клітинами прямокутної форми, які розташовані у вигляді ланцюжків. Ці клітини мають назву скоротливих, або типових, кардіоміоцитів.

Скоротливі кардіоміоцити (рис. 12.12, 12.13) мають довжину 50–120 мкм, ширину 15–20 мкм. Одне-два ядра локалізуються у центрі клітини, на відміну від периферичної локалізації ядер у скелетних м'язових волокнах. Скоротливі кардіоміоцити порівняно зі скелетними м'язовими волокнами містять багато саркоплазми і відносно мало міофібрил, збагачені мітохондріями. Між собою скоротливі кардіоміоцити сполучаються за допомогою так званих **вставних дисків**. Останні на гістологічних препаратах мають вигляд темних смужок, що йдуть упоперек волокон (рис. 12.12В). Під електронним мікроскопом вставний диск має сідчастий профіль з неоднорідною будовою (рис. 12.13).

У ділянках вставних дисків розрізняють міжклітинні сполучення трьох типів. Перший тип сполучень – це дес-

мосомні контакти, які забезпечують міцне з'єднання клітин; до цих ділянок прикріплюються тонкі актинові міофіламенти. Другий тип сполучень – розкидані у поперечних ділянках вставного диска невеликі щільні контакти (нексуси), які забезпечують метаболічний зв'язок сусідніх клітин. У поздовжніх ділянках вставного диска є також багато щільних контактів великих розмірів, яким належить головна роль у проведенні імпульсів до типових кардіоміоцитів. Третій тип сполучень у ділянках вставних дисків – зони злипання (адгезії) скоротливих кардіоміоцитів.

Саркоплазматична сітка скоротливих кардіоміоцитів розвинена слабше, ніж у скелетних м'язах, і не утворює великих термінальних цистерн. У клітинах серцевого м'яза Т-трубочки заходять всередину на рівні Z-пластинок, тому кількість їх відповідає числу саркомерів. Т-трубочки удвічі ширші, ніж у скелетних м'язах і, крім того, відрізняються тим, що вистелені базальною мембраною, яка лежить зовні від сарколеми. Тут також відсутня типова картина триад, тому що цистерни саркоплазматичної сітки, які контактують з Т-трубочками, малі і не утворюють ловних кілець навколо міофібрил. Функція Т-трубочок серцевого м'яза така ж, як і в скелетних м'язах, тобто проведення рухових імпульсів у клітину і забезпечення одномоментного скорочення всіх міофібрил.

Провідні кардіоміоцити – другий різновид клітин міокарда – утворюють провідну систему серця (рис. 12.11, 12.12). Остання складається із синусно-передсердного вузла, міжпередсердного пучка, передсердно-шлуночкового вузла та передсердно-шлуночкового пучка Гіса з його розгалуженнями – волокнами Пуркінє – які передають імпульси до скоротливих кардіоміоцитів.

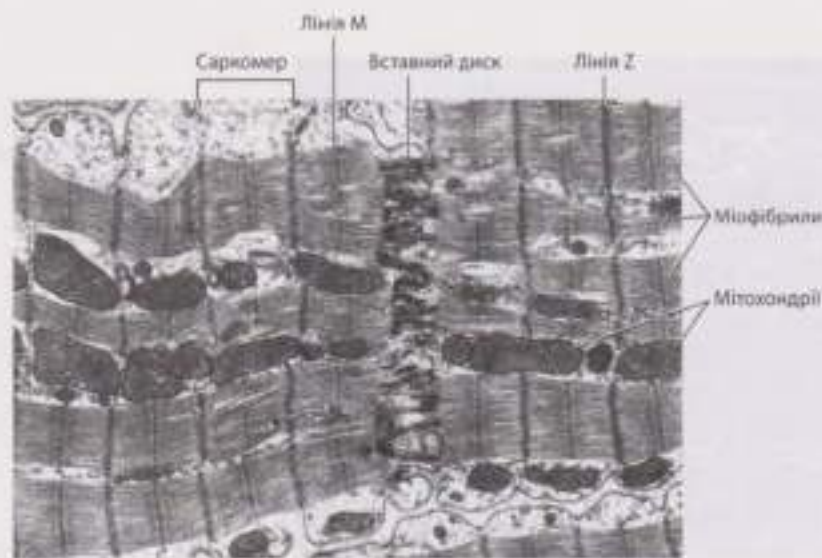


Рис. 12.13. Електронна мікрофотографія ділянки вставного диска між двома суміжними скоротливими кардіоміоцитами, $\times 15\,000$



Ян Евангеліста Пуркiньє

(Purkyně J., 1787-1869 – чеський фізіолог і фізіолог, вперше описав збуджені волокна міокарда (1839), поліпептидний поліпептид за його честь називають Пуркiньє, а також клітини гліколітичного шару кори мозочка – клітини Пуркiньє)

Серед провідних кардіоміоцитів за морфологічними та функціональними особливостями розрізняють три типи клітин. Клітини першого типу отримали назву пейсмейкерних клітин (Р-клітин, або водіїв ритму). Вони мають нестабільний потенціал спокою і здатні деполяризуватися з частотою 70 разів за 1 хвилину; ці клітини генерують імпульси до скорочення міокарда. Джерелом імпульсів є так званий кальцієвий осцилятор. Принцип його дії полягає у періодичних змінах концентрації іонів Ca^{2+} у системі "цитозоль – цистерни гладкої саркоплазматичної сітки", завдяки наявності специфічного білка – каналу Ca^{2+} -АТФ-аз. Пейсмейкерні клітини локалізуються у центральній частині синусно-передсердного вузла. Морфологічно вони характеризуються невеликими розмірами, багатокутною формою з діаметром 8–10 мкм, невеликою

кількістю міофібрил, які не мають упорядкованої орієнтації. Саркоплазматична сітка розвинена слабо, Т-система відсутня, є багато піноцитозних пухирців та кавеола.

Клітини другого типу – перехідні клітини, функціональне значення яких полягає у передачі збудження від Р-клітин до клітин пучка Гіса і скоротливих елементів міокарда. Локалізуються ці клітини на периферії синусно-передсердного вузла і становлять більшу його частину. Морфологічно це тонкі витягнуті клітини, менші за діаметром, аніж типові серцеві міоцити. Міофібрил у них децю більше, ніж у Р-клітинах, але менше, ніж у скоротливих кардіоміоцитах, і розташування менш впорядковане.

Клітини третього типу – це клітини пучка провідної системи та його нижок (так звані **волокна Пуркiньє**). Вони передають збудження від перехідних клітин до скоротливих кардіоміоцитів шлуночків. За будовою волокна Пуркiньє вирізняються великими розмірами – понад 15 мкм у діаметрі. Міофібрил у них мало, вони розташовуються на периферії волокна, орієнтовані у різних напрямках. Під світловим мікроскопом мають вигляд світлих тяжів на тлі темніших скоротливих кардіоміоцитів. Усі клітини провідної системи серця містять велику кількість глікогену. Серед цитоплазматичних ферментів цих клітин переважають ензими анаеробного гліколізу.

Серед кардіоміоцитів передсердь і міжшлуночкової перегородки присутні поодинокі клітини зі специфічними електронно-щільними гранулами у цитоплазмі – **секреторні передсердні кардіоміоцити** (рис. 12.14). Вони синтезують низку фізіологічно активних пептидів, зокрема натрійуретичний поліпептид, атріопептин, кардіодилатин та кардіонатрин, які виводяться до прилеглих гемокапілярів. Ці гормони регулюють водно-електроліт-

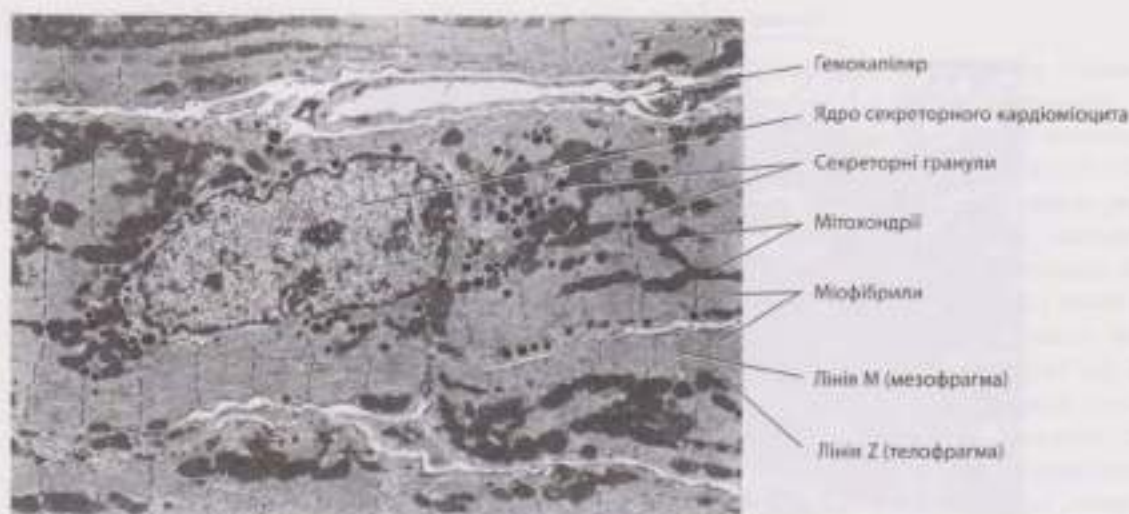


Рис. 12.14. Електронна мікрофотографія секреторного передсердного кардіоміоцита з гранулами натрійуретичного пептиду у цитоплазмі

ний баланс, збільшують діурез, зумовлюючи зменшення об'єму циркулюючої крові та зниження артеріального тиску. Секреторні кардіоміоцити передсердь становлять третій різновид клітин міокарда.

Епікард і перикард

Зовнішня оболонка серця, або **епікард**, є вісцеральним листком перикарда. Епікард побудований із тонкої пластинки сполучної тканини, зрощеної з міокардом і вкритої мезотелієм. У сполучнотканинній основі епікарда розрізняють поверхневий шар колагенових волокон, шар еластичних волокон, глибокий шар колагенових волокон та глибокий колагеново-еластичний шар. У складі **перикарда** сполучнотканинна основа розвинена краще, ніж в епікарді. Поверхня перикарда, обернена до перикардіальної порожнини, укрита мезотелієм. За ходом кровоносних судин тут зустрічаються скупчення жирових клітин.

Серцевий скелет

Серцевий скелет утворений щільною сполучною тканиною і включає три основних компоненти: (1) фіброзні кільця, сформовані навколо отворів аорти і легеневого стовбура та передсердно-шлуночкових отворів; (2) фіброзні трикутники, розміщені поблизу стулкової ділянки аортального клапана; (3) мембранну перетинку, котра складає верхню частину міжшлуночкової перегородки.

На додаток до творення каркасу та опори для серцевого м'яза, серцевий скелет забезпечує певне відмежування передсердь від шлуночків, впливаючи цим на ритмічність та циклічність серцевих скорочень.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Морфологічне підґрунтя серцевих хвороб

Діти, які перенесли ревматичну гарячку, мають високий ризик виникнення набутої вади серця внаслідок рубцювання клапанів, яке починається після приступу ревматичної гарячки. При цьому внаслідок зниженої еластичності порушується здатність серцевих клапанів повноцінно закриватись (недостатність) та/або відкриватись (стеноз). Найчастіше уражується двостулковий (мітральний) клапан, дещо рідше – аортальний клапан.

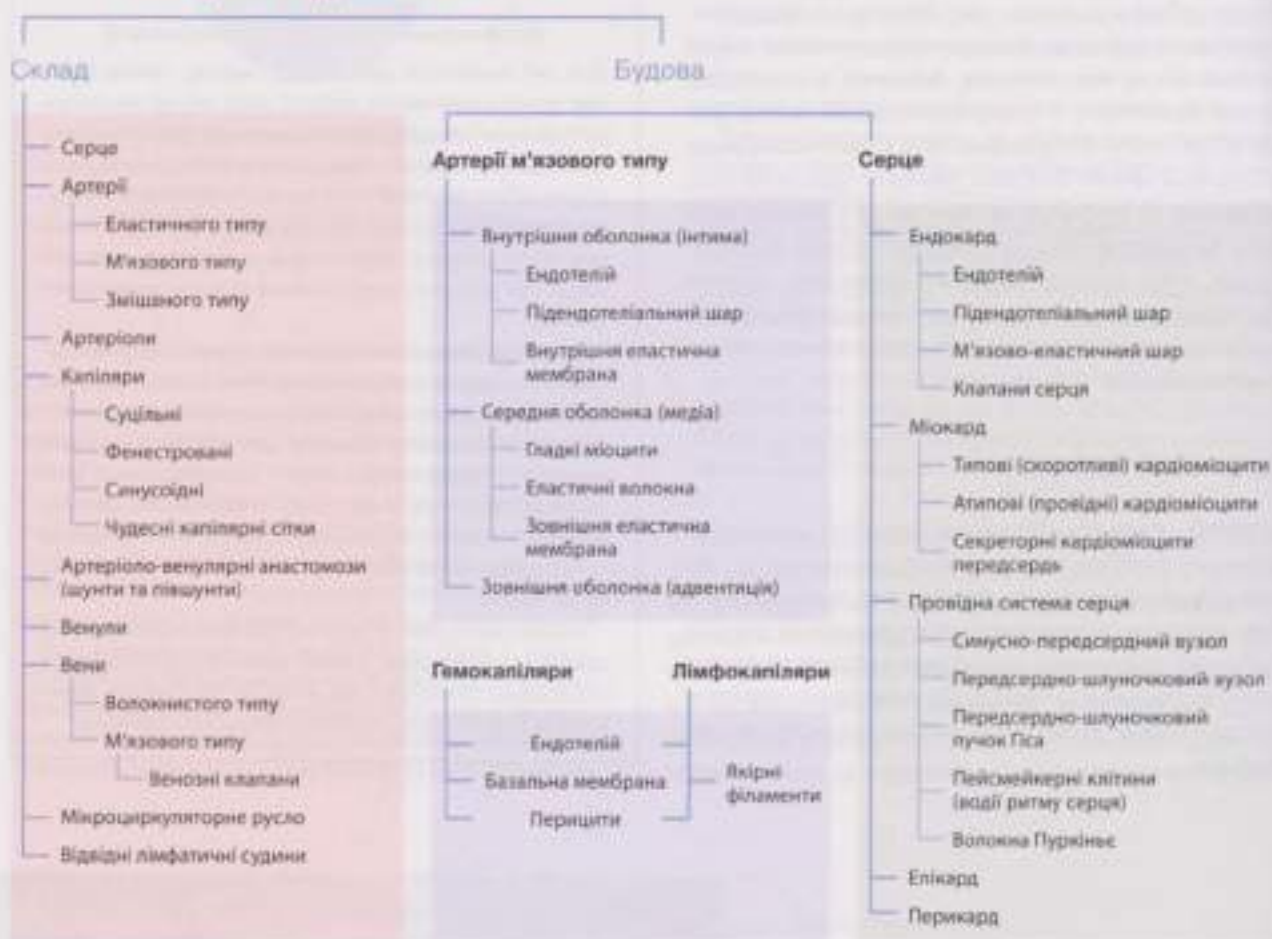
Ішемічна (коронарна) хвороба серця, особливо поширена серед осіб старшого віку, пов'язана з атеросклерозом коронарних артерій, які живлять міокард. По мірі облітерації бляшками просвіту цих артерій, внаслідок кисневого голодування, пацієнт може відчувати дистантний біль і тиск – так звану **стенокардію**. Тривале звуження просвіту коронарних судин зумовлює ішемію стінки серця, що за відсутності лікування може призвести до смерті.

Запальний процес у перикардіальній порожнині, відомий як **перикардит**, значно обмежує здатність серця повноцінно скорочуватись, оскільки просвіт між перикардом та епікардом усіяний численними слайками.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 12.1

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА



РОЗДІЛ 13

Система органів кровотворення та імунного захисту

До системи кровотворення та імунного захисту (або лімфоїдної системи) належать: червоний кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, мигдалики, лімфоїдна тканина шкіри (в англійській літературі *Skin-Associated Lymphoid Tissue, SALT*) та слизових оболонок (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT*) (рис. 13.1). Останню поділяють на лімфоїдну тканину травної трубки (*Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT*), бронхів (*Bronchi-Associated Lymphoid Tissue, BALT*), носоглотки (*Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue, NALT*), сечових шляхів (*Urinary Tract-Associated Lymphoid Tissue, UTALT*), а також лімфоїдну тканину кон'юнктиви ока (*Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue, CALT*).

Органи кровотворення та імунного захисту поділяються на центральні та периферичні (або первинні та вторинні). До перших належать червоний кістковий мозок і тимус; до останніх – лімфатичні вузли, селезінка, мигдалики. Всі ці органи паренхіматозні: їхня паренхіма утворена мієлоїдною або лімфоїдною тканиною, а строма поділяється на грубу та ніжну. Груба строма представлена кістковою або сполучною тканиною, а ніжна – ретикулярною тканиною (крім тимуса, в якому строма утворена сіткою епітеліоретикулоцитів).

Лімфоїдна тканина слизових оболонок та шкіри, вводячи до складу органів шлунково-кишкового тракту, дихальних та сечостатевого шляхів, вивідних проток слинних і молочних залоз, також відноситься до периферичної частини системи кровотворення та імунного захисту. Первинні лімфоїдні органи забезпечують утворення всіх видів формених елементів крові та антигеннезалежне розмноження лімфоцитів. У вторинних лімфоїдних органах здійснюється антигензалежна диференціація Т- і В-лімфоцитів, елімінація (вибраковування) клітин крові, що завершили свій життєвий цикл.

Червоний кістковий мозок

Червоний кістковий мозок (лат. *medulla ossium rubra*) належить до центральних органів кровотворення та

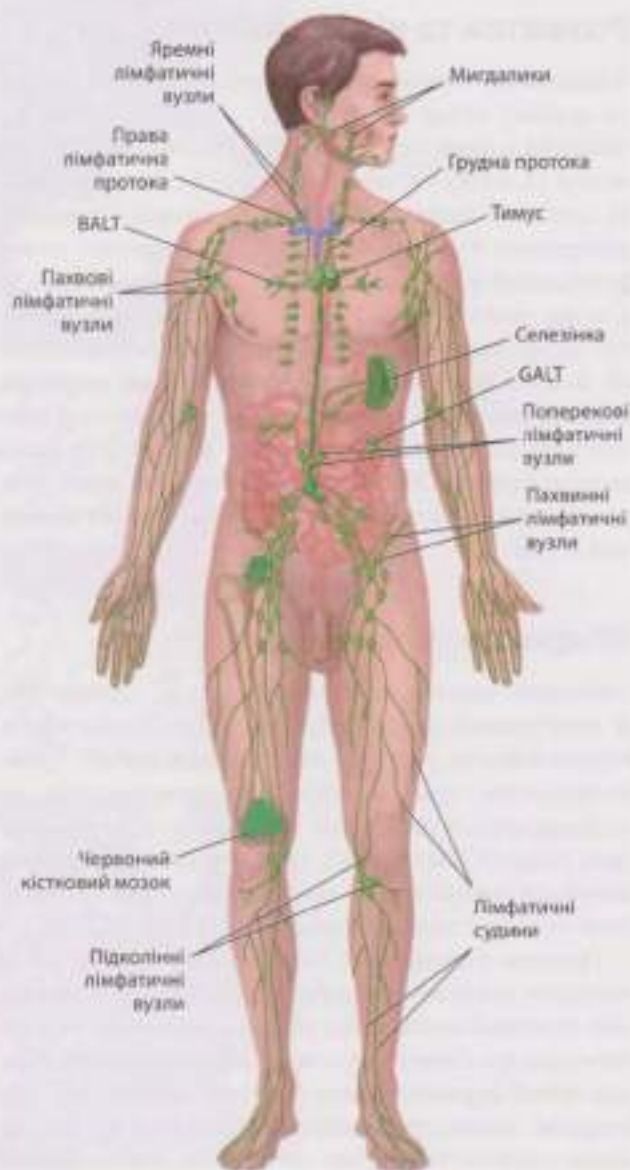


Рис. 13.1. Система органів кровотворення та імунного захисту. BALT – лімфоїдна тканина бронхів; GALT – лімфоїдна тканина травної трубки

імунного захисту. В ньому містяться стовбурові кровотворні клітини і відбувається розмноження та диференціація клітин мієлоїдного та лімфоїдного рядів: утворюються еритроцити, тромбоцити, гранулоцити, моноцити, В-лімфоцити, NK-клітини і попередники Т-лімфоцитів. Загальна маса червоного кісткового мозку дорослої людини складає 4–5% маси тіла, що відповідає масі 3–3,5 кг. Він локалізується в епіфізах трубчастих кісток і у складі губчастої кісткової тканини плоских кісток. Червоний кістковий мозок має напіврідку консистенцію і темно-червоний колір.

Розвиток та вікові зміни

Формування червоного кісткового мозку починається на другому місяці ембріогенезу – спочатку в ключиці ембріона, а потім і в інших кістках. Починаючи з п'ятого місяця розвитку червоний кістковий мозок функціонує як основний кровотворний орган і в ньому переважає еритропоез. У дитячому віці червоний кістковий мозок розміщений у діафізах і епіфізах трубчастих кісток та у складі плоских кісток. У 12–18 років у діафізах трубчастих кісток червоний кістковий мозок перетворюється на жовтий кістковий мозок. В останньому мієлоїдна тканина заміщається жирною. Але після великої крововтрати він може повертатися до статусу червоного кісткового мозку. У похилому віці кістковий мозок стає драглистим і перетворюється на желатинозний кістковий мозок.

Мікроскопічна будова

Паренхіма червоного кісткового мозку складається зі стовбурових, напівстовбурових та наступних класів гістогенетичних рядів клітин еритроцитарного, тромбоцитарного, гранулоцитарного, моноцитарного та лімфоцитарного диференція, макрофагів та адипоцитів (див. розділ 7 "Гематопоез"). Характерним є формування острівців гематопоезу, в яких розташовуються клітини того чи іншого гематопоетичного ряду (рис. 13.2).

Процеси проліферації та дозрівання клітин крові особливо інтенсивно перебігають біля ендосту. Червоний кістковий мозок добре васкуляризований і містить гемокапіляри синусоїдного типу. Останні проникли лише для зрілих формених елементів крові і непроникли для незрілих клітин. Груба строма червоного кісткового мозку утворена кістковими трабекулами, які виконують опорно-захисну функцію, а ніжна строма – ретикулярною тканиною, яка створює мікрооточення для кровотворних клітин (рис. 13.3).

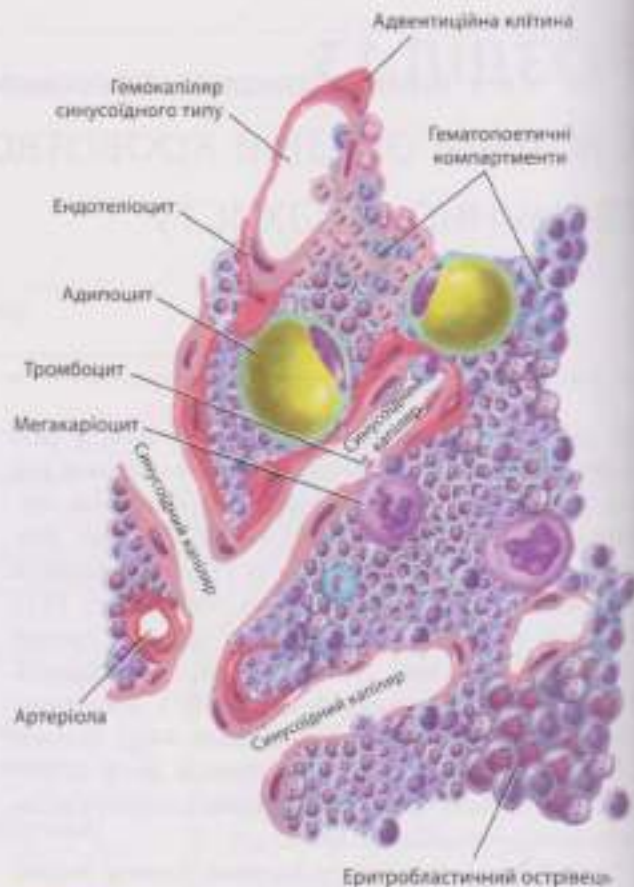


Рис. 13.2. Схематичне зображення острівця гематопоезу в червоному кістковому мозку

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Клітинний склад червоного кісткового мозку є важливим фактором при оцінці стану органа. Оцінка його клітинного складу проводиться шляхом біопсії та гістологічного дослідження і базується на кількісному співвідношенні гематопоетичних клітин та адипоцитів. Нормальна кількість клітинного складу червоного кісткового мозку може бути розрахована, відповідно для певного віку, шляхом віднімання віку досліджуваного від $100 \pm 10\%$. Наприклад, для 30-річної людини кількість гематопоетичних клітин у нормі має бути від 60% до 80% ($100 - 30 \pm 10\%$), для 70-річної людини від 20% до 40% ($100 - 70 \pm 10\%$).

Як можна бачити з цих розрахунків, кількість гематопоетичних клітин зменшується з віком. Відхилення кількості гематопоетичних клітин від нормальних вікових показників вказує на патологічні зміни у червоному кістковому мозку. Зокрема, низька кількість клітин характерна для апластичної анемії або після хіміотерапії. Збільшення кількості гематопоетичних клітин може спостерігатись при гострій мієлоїдній лейкемії (рис. 13.4).

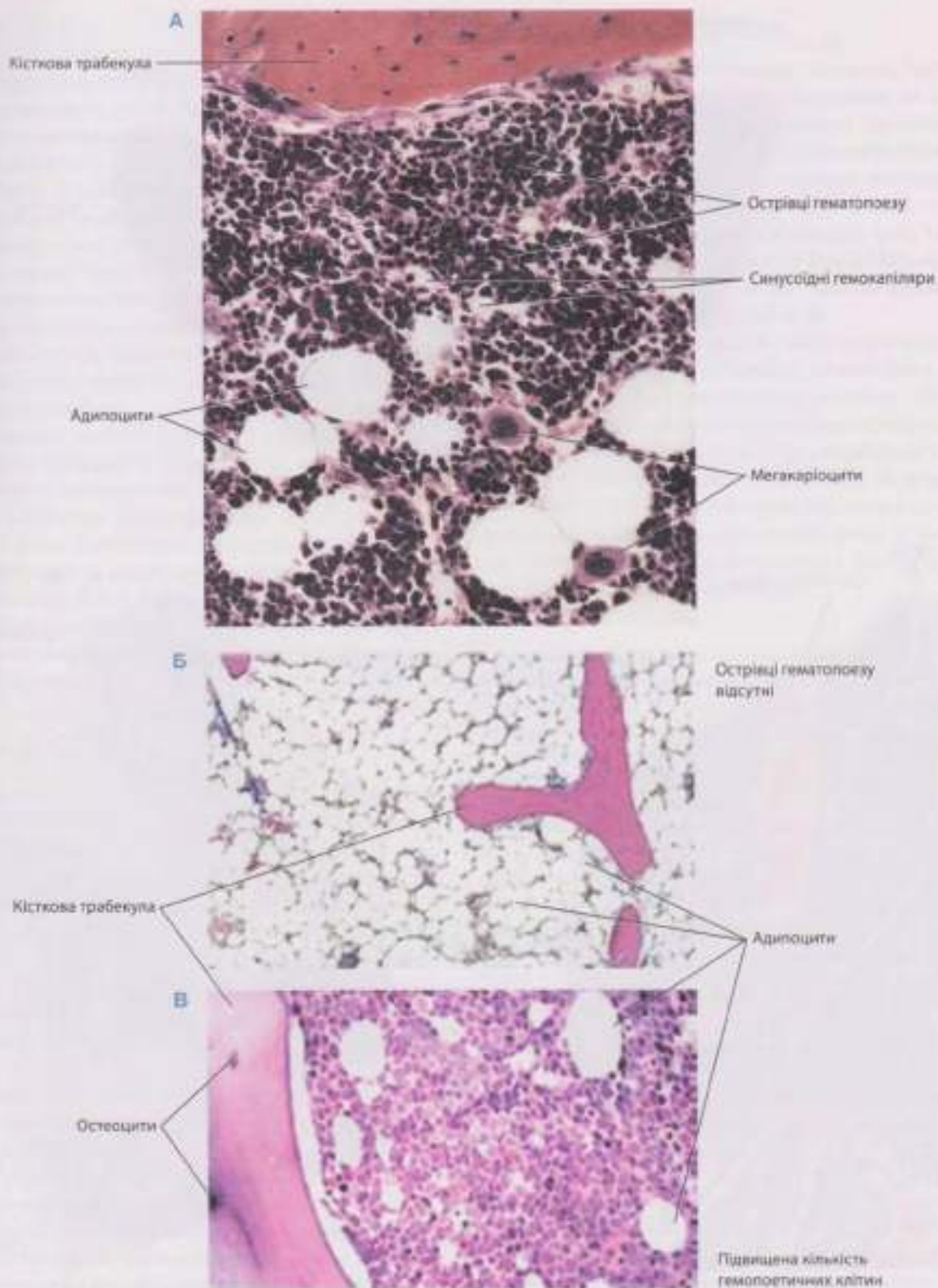


Рис. 13.3. Світлові мікрофотографії червоного кісткового мозку (мазки $\times 400$). А – норма; Б – апластична анемія; В – гостра мієлоїдна лейкемія

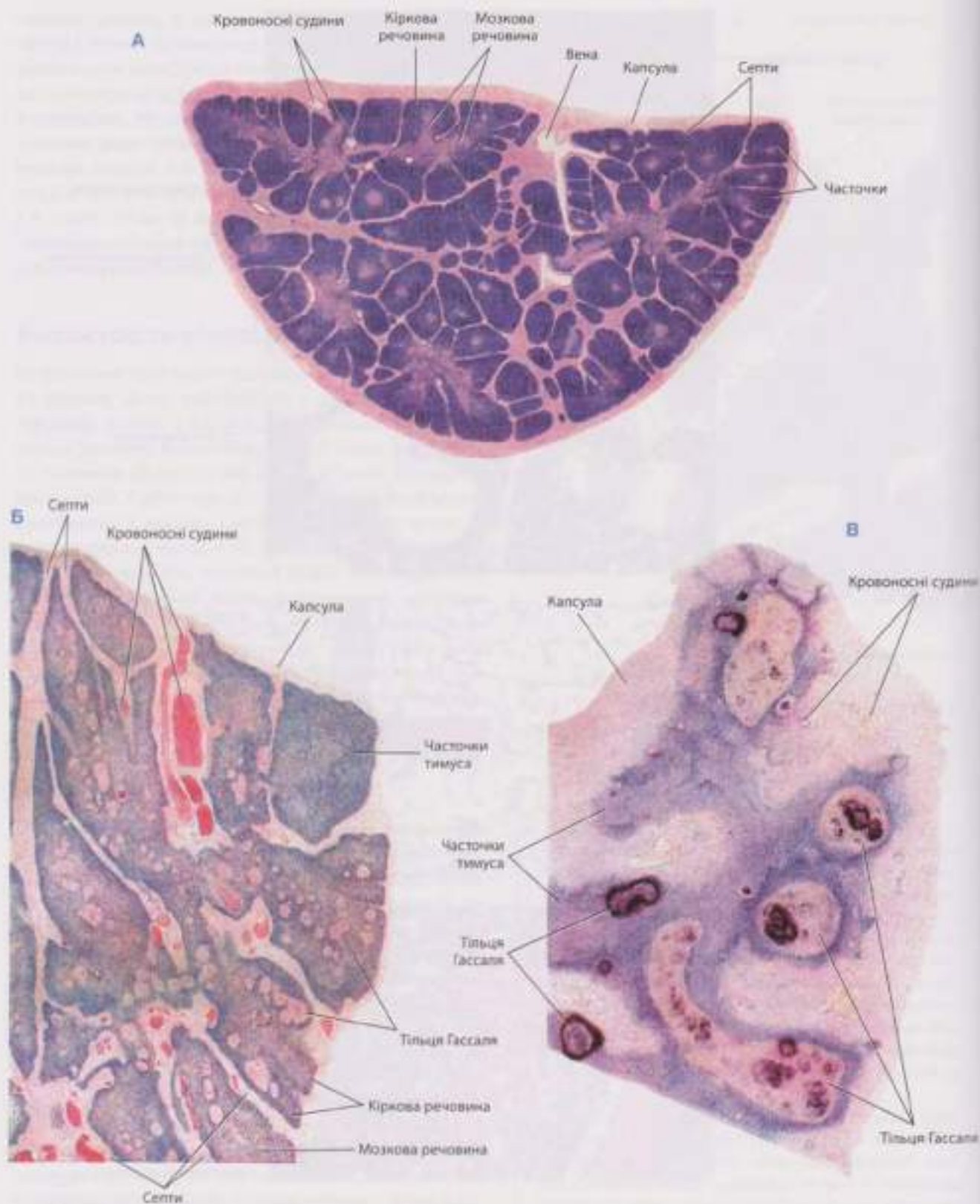


Рис. 13.4. Напівсхематичне відтворення будови тимуса. А – розріз тимуса 7-місячної дитини, $\times 8$; Б – ділянка тимуса чотиримісячної дитини, $\times 34$; В – акцидентальна інволюція тимуса десятирічної дитини, $\times 60$

Тимус

Тимус (загруднинна залоза, лат. *thymus*) – орган, розташований у передній частині верхнього середостіння, позаду ручки груднини і верхньої частини її тіла, у проміжку між правою і лівою середостінними частинами плеври. Форма тимуса полігональна, для неї характерна індивідуальна та вікова мінливість. У 18-річному віці розміри тимуса становлять 19 x 7 x 2 см, маса – 10–30 г. Кровообіг тимуса забезпечується відгалуженнями внутрішньої грудної артерії. Вени тимуса впадають у внутрішні грудні і плечо-головні вени. Іннервація тимуса здійснюється гілками блукаючого нерва і відгалуженнями шийно-грудного і першого шийного вузлів симпатичного стовбура.

Тимус виконує наступні функції: (1) забезпечує антигеннезалежне дозрівання Т-лімфоцитів, попередники яких надходять кровоплином із червоного кісткового мозку; (2) забезпечує синтез тимозину, тимупіну, тимопоетину та інших регуляторних пептидів, які стимулюють проліферацію та дозрівання Т-лімфоцитів; (3) продукує інсуліноподібний фактор, який зменшує рівень цукру в крові, кальцитоніноподібний фактор, який знижує рівень кальцію в крові, та фактор росту, який забезпечує ріст організму.

Розвиток та вікові зміни

Тимус розвивається на п'ятому тижні ембріогенезу з епітелію 3–4 пар зябрових кишень. Епітелій закладки тимуса формує сіткоподібні вросання в мезенхіму. На третьому місяці утворюються часточки, у складі яких можна помітити кіркову та мозкову речовини, а також тимусні тільця Гассала (див. нижче). Найбільшої маси тимус досягає в ранньому дитячому віці та до періоду статевого дозрівання. Кількість тілець Гассала у людини збільшується до періоду статевого дозрівання, під час активної імунної відповіді та при стресових станках.

Для тимуса характерна вікова інволюція – поступове заміщення паренхіми на жирову та пухку сполучну тканину, зменшення маси органа. У віковій інволюції тимуса розрізняють чотири фази: (1) швидку – до 10 років; (2) повільну – від 10 до 25 років; (3) прискорену – від 25 до 40 років; (4) сповільнену – після 40 років. У старшому віці лімфоїдна тканина тимуса повністю не зникає, залишаючись у формі острівців, оточених жировою тканиною. Ці процеси контролюються пучковою зоною кори надниркових залоз, а саме – глюкокортикоїдними гормонами.

Мікроскопічна будова

Орган оточений сполучнотканинною капсулою. Паренхіма поділена прошарками сполучної тканини на часточки, які є структурно-функціональними одиницями тимуса. Кожна часточка складається з **кіркової речовини** (периферична ділянка, яка на гістологічних препаратах забарлюється темніше), та **мозкової речовини** (центральної ділянки, яка забарлюється світліше) (рис. 13.5). Інтенсивність забарвлення зумовлена різною щільністю та кількістю **тимоцитів** (Т-лімфоцитів): у кірковій речовині їх міститься до 90 %, у мозковій – до 10 %.

Груба строма тимуса утворена сполучнотканинною капсулою і септами (перегородками), які врастають від капсули вглиб органа і розмежовують часточки. Ніжна строма, на відміну від інших органів кровотворення, утворена не ретикулярною тканиною, а **епітеліоретикулоцитами**. Останні походять не з мезенхіми, як ретикулярна сполучна тканина, а з епітелію зябрових кишень. За морфологією епітеліоретикулоцити подібні до ретикулярних клітин – мають зірчасту форму і, контактуючи своїми відростками, утворюють сітку.

Розрізняють шість типів епітеліоретикулоцитів. Клітини першого (I) типу локалізуються між кірковою речовиною часточки та капсулою тимуса, між кірковою речовиною і септами, або між кірковою речовиною і периваскулярною (навколосудинною) сполучною тканиною. Ці клітини беруть участь у формуванні гематотимусного бар'єра. Клітини другого (II) типу мають довгі відростки, які формують численні десмосомні контакти. Вони розмежовують групи Т-лімфоцитів у паренхімі кіркової речовини та забезпечують дозрівання Т-лімфоцитів. Клітини третього (III) типу локалізуються на межі кіркової та мозкової речовини. Ці клітини сполучені десмосомними міжклітинними контактами і формують бар'єр між кірковою та мозковою речовиною часточки. Клітини четвертого (IV) типу розміщуються глибше від клітин III типу, їхні довгі відростки проникають між клітинами III типу, стабілізуючи бар'єр між кірковою та мозковою речовиною. Клітини п'ятого (V) типу розміщуються у мозковій речовині і розмежовують групи Т-лімфоцитів. Клітини шостого (VI) типу формують тільця Гассала.

Кіркова речовина тимуса містить компактно розміщені Т-лімфобласти, великі, малі та середні Т-лімфоцити в оточенні макрофагів і епітеліоретикулоцитів. Лімфоцити кіркової речовини відмежовані від крові **гематотимусним бар'єром**. Останній утворений суцільним шаром ендотеліальних клітин гемокапілярів з неперервною базальною мембраною, перикапілярним простором, в якому містяться макрофаги та основна міжклітинна речовина, і суцільним пластом епітелі-

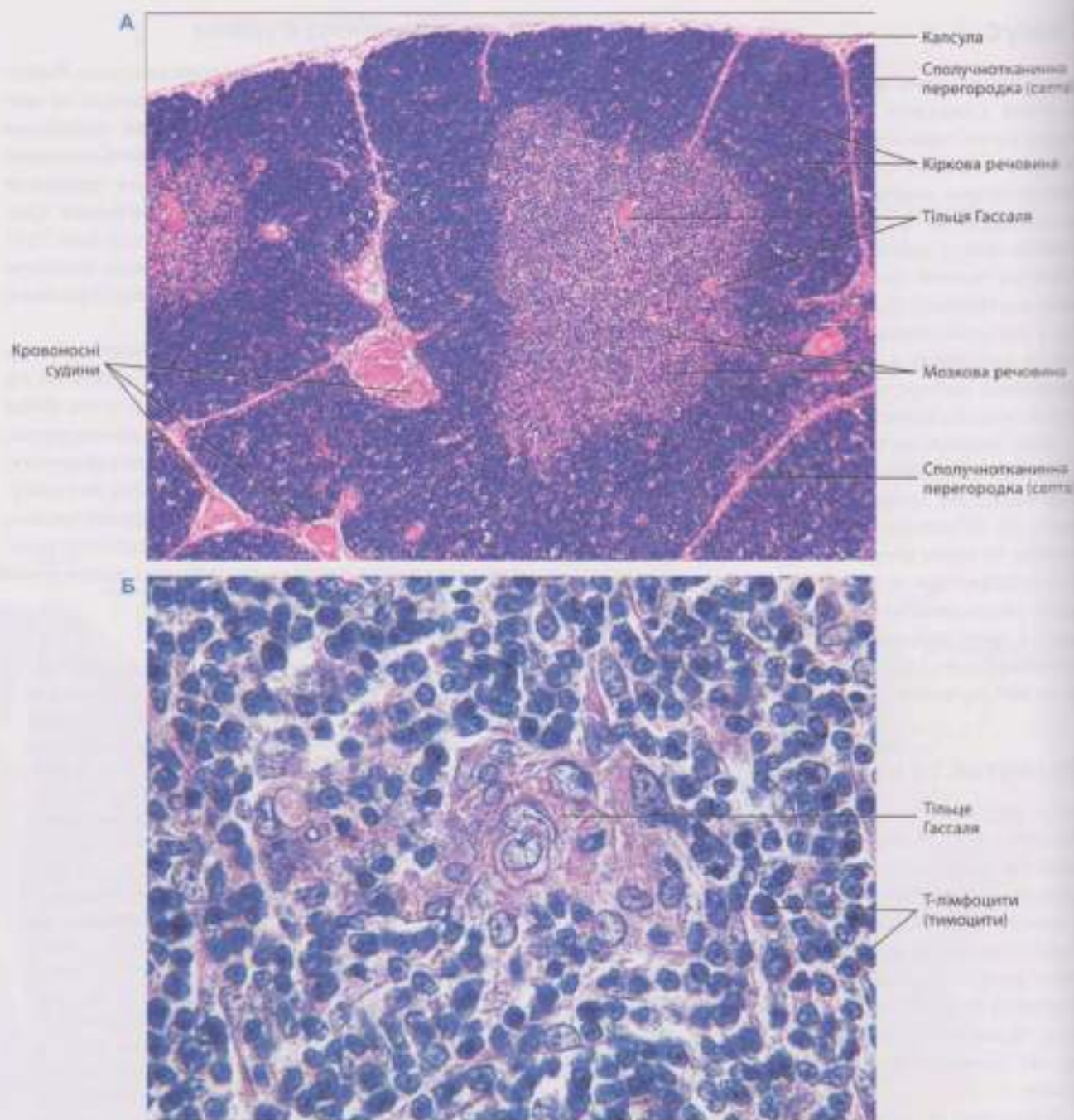


Рис. 13.5. Світлові мікрофотографії тимуса. А – часточка тимуса, $\times 80$; Б – тільце Гассала, $\times 1200$

оретикулоцитів I типу, які супроводжують всі судини гемомікроциркуляторного русла кіркової речовини (рис. 13.7).

Гематотимусний бар'єр запобігає доступу антигенів із судинного русла до лімфоцитів кіркової речовини та є непроникним для незрілих лімфоцитів, а також тих лімфоцитів, які мають циторецептори до власних антигенів організму, що запобігає розвитку аутоімунних реакцій.

У мозковій речовині гематотимусний бар'єр відсутній. Цим створюються умови, необхідні для рециркуляції лімфоцитів (їхнього виходу у кровоплин).

Мозкова речовина часточки тимуса утворена відносно невеликою кількістю малих та середніх Т-лімфоцитів, які знаходяться в оточенні епітеліоретикулоцитів та макрофагів. Оскільки гематотимусний бар'єр у мозковій речовині відсутній, зрілі лімфоцити

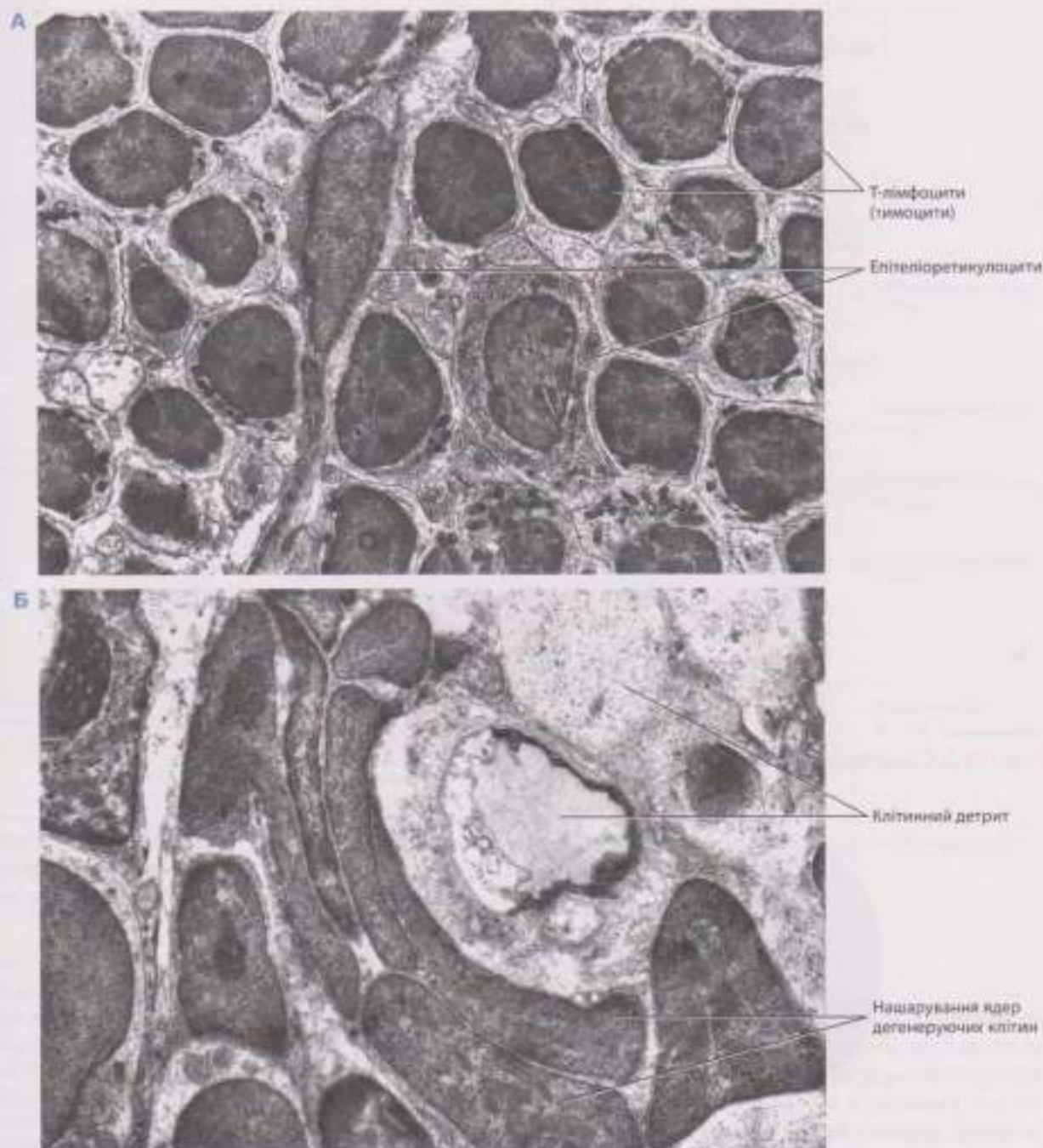


Рис. 13.6. Електронні мікрофотографії тимуса. А – клітинні елементи кіркової речовини, $\times 4000$; Б – тільця Гассаля, $\times 5000$

через стінку венул виходять у кровоплик. У центральній частині мозкової речовини локалізуються тільця Гассаля – концентричні нашарування епітеліоретикулоцитів VI типу, котрі поєднані десмосомними контактами. Ці клітини мають здатність накопичувати гранули кератогаліну, проміжні філаменти та жирові включення. Тільця

Гассаля – характерна морфологічна ознака тимуса. На гістологічних препаратах вони забарвлюються оксифільно. Функція тілець Гассаля остаточно не встановлена, однак вважають, що вони продукують інтерлейкіни (IL-4, IL-7), котрі беруть участь у диференціації та тимусному навчанні T-лімфоцитів.

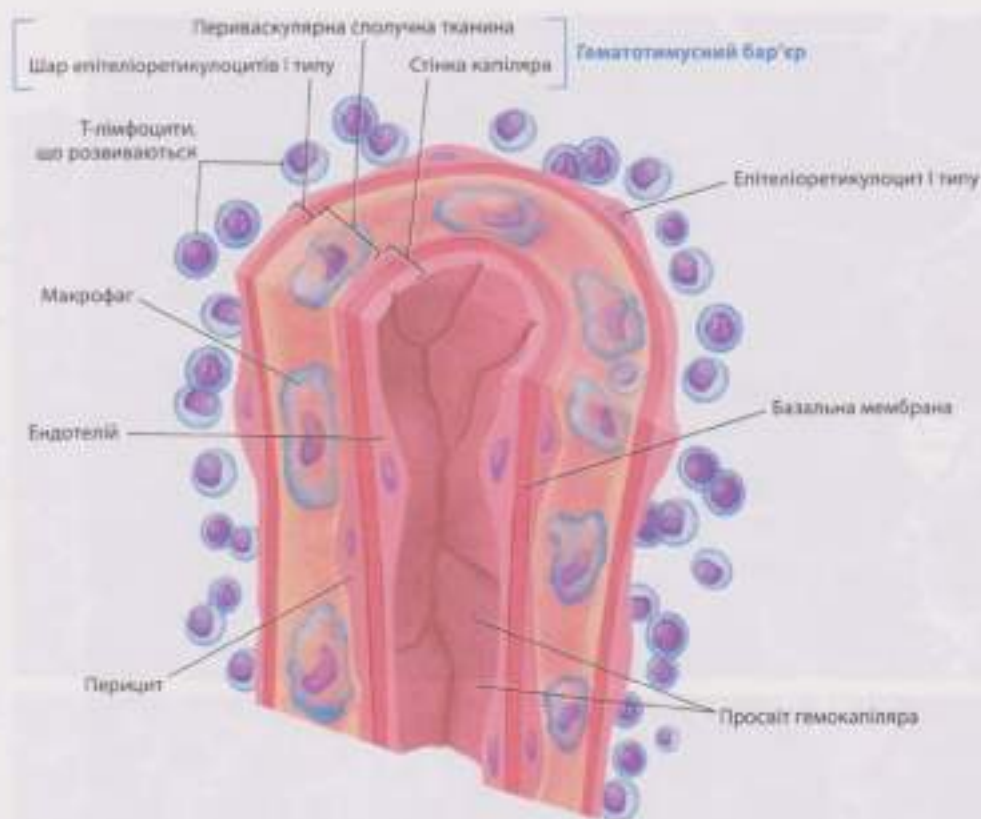


Рис. 13.7. Схема будови гематотимусного бар'єра



Артур Гассаль

(Народився А., 1817–1894) – англійський лікар і гістолог; автор одного із перших підручників з гістології людини (1846); першим описав з'яву зеренка і стигматичні тіла, пухляк і плазматичні вогни

Гістофізіологія

Як було зазначено у розділі 7 "Гемопоез", пре-Т-лімфоцити полишають червоний кістковий мозок і надходять до тимуса. Через посткапілярні венули вони потрапляють до мозкової речовини, звідки мігрують у периферійну (субкапсулярну) зону кіркової речовини (рис. 13.8). Саме тут починається процес так званого

тимусного навчання лімфоцитів. Воно полягає в експресії або делеції специфічних кластерів диференціації (англ. *Cluster of Differentiation, CD-markers*) на поверхні плазматичних мембран клітин.

Рання стадія диференціації клітин (подвійно-негативна стадія) характеризується експонуванням на поверхні тимоцитів CD2 та CD7. Вона називається подвійно-негативною тому, що клітини не експонують CD4 та CD8. На проміжній стадії синтезується CD1. Дещо пізніше на тимоцитах визначаються TCRs, CD3 та обидва кластери CD4 і CD8. Тому ця стадія називається подвійно-позитивною. Ці клітини можуть розпізнавати власні та сторонні антигени, які їм презентують епітеліоретикулоцити II та III типу. Якщо лімфоцити розпізнають свої молекули головного комплексу гістосумісності і свої або чужі антигени, вони продовжують диференціюватися. Це позначається як процес позитивної селекції. Клітини, які не пройшли позитивну селекцію, елімінуються – гинуть шляхом апоптозу. Клітини, які пройшли позитивну селекцію, мігрують до мозкової речовини тимуса. Тут відбувається процес негативної селекції: лімфоцити, які розпізнають свої антигени, знову ж таки елімінуються шляхом апоптозу.

Лімфоцити, які пройшли негативну селекцію, стають хелперами (втрачають CD8 і зберігають CD4) або цитоток-

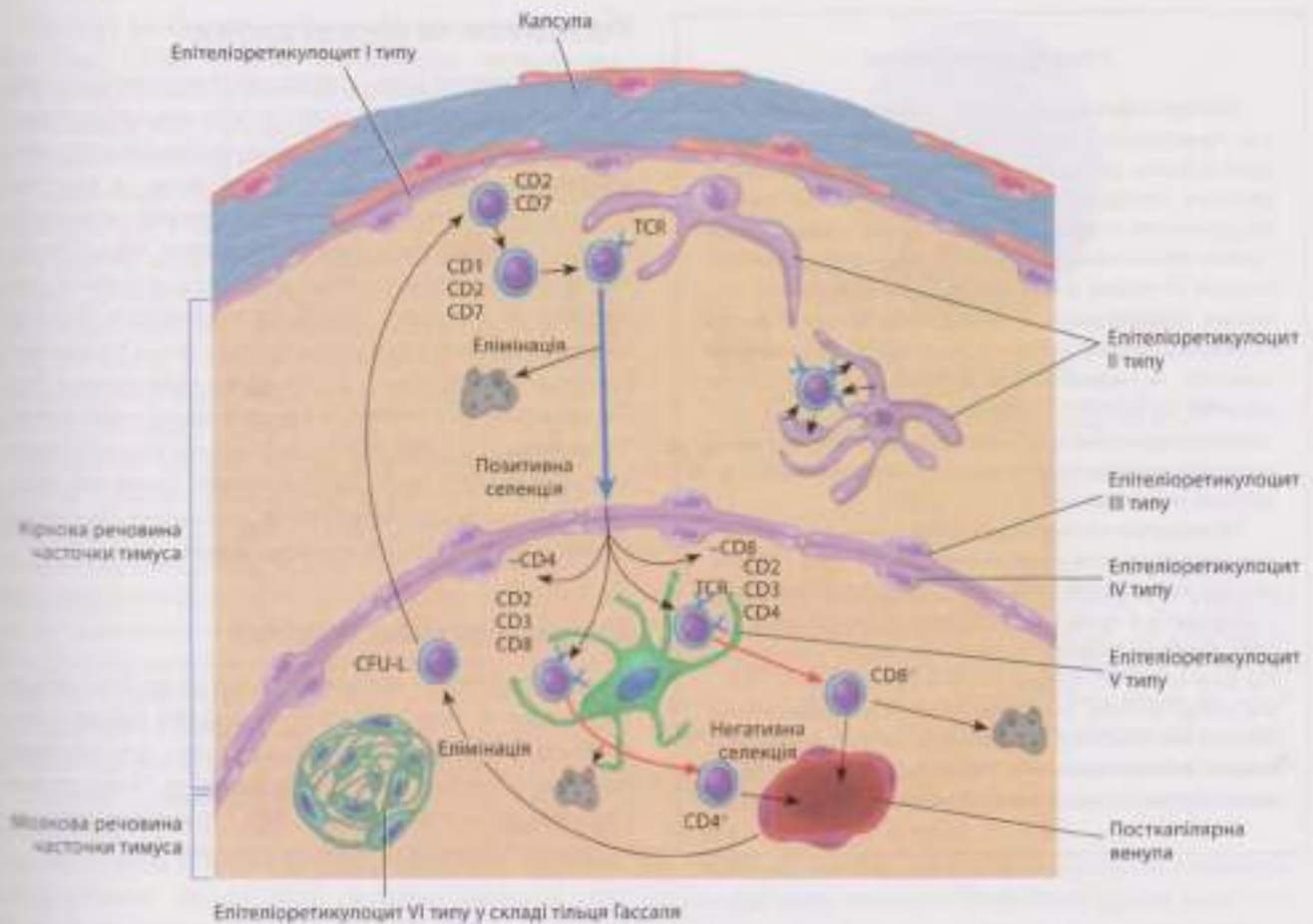


Рис. 13.8. Схематичне відтворення основних подій під час тимусного "навчання" лімфоцитів. CD – кластери диференціації; CFU-L – колонієформна одиниця лімфоцитів; TCR – T-клітинний рецептор

сичими клітинами (втрачають CD4 і зберігають CD8). Ця стадія називається одиночно-позитивною. На цій стадії зрілі T-лімфоцити надходять із тимуса до кровоплину через посткапілярні венули мозкової речовини. Далі вони потрапляють до периферичних органів лімфопоєзу, де відбувається їхня антигензалежна диференціація. Процес тимусного навчання клітин стимулюється біологічно активними речовинами, які продукуються епітеліоретикулоцитами; інтерлейонами (IL-4, IL-7), колонієстимулюючими факторами, гамма-інтерфероном. Важлива роль у механізмах клітинного навчання у тимусі належить епітеліоретикулоцитам, які отримали назву живильних клітин тимоцитів (або тимусних клітин-няньок, англ. *thymic nurse cells*). Вони стимулюють проліферацію тимоцитів шляхом продукції IL-7, елімінують подвійно-позитивні T-лімфоцити, унеможливають проривання незрілих T-лімфоцитів через гематотимусний бар'єр.

Лімфатичні вузли

Лімфатичні вузли (лат. *nodī lymphaticī*) належать до периферичних (вторинних) лімфоїдних органів. Вони є найменшими і найчисленнішими паренхіматозними органами системи кровотворення та імунного захисту. У людини налічується понад 400 лімфатичних вузлів; загальна маса яких становить приблизно 1% маси тіла, розмір знаходиться здебільшого у межах від 5 до 15 мм. Збільшення розмірів лімфовузлів свідчить про патологічний процес (запалення, пухлина тощо). Лімфатичні вузли розміщуються за ходом лімфатичних судин, мають бобоподібну або овальну форму. За топографією розрізняють лімфатичні вузли тіла (соматичні), внутрішні (вісцеральні) та змішані (збирають лімфу як від внутрішніх, так і від інших органів).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Тиміко-лімфатичний статус – вроджена аномалія, яка характеризується гіперплазією тимуса і всієї лімфоїдної тканини. Це прояв тяжкої патології, що супроводжується недорозвиненістю скелетно-м'язової, серцево-судинної та статевих систем, гіперплазією наднирників і проявляється зниженням імунітету до інфекцій та інтоксикацій. Особливо збільшується ризик виникнення злоякісних новоутворень. Із тиміко-лімфатичним статусом пов'язують випадки раптової смерті від таких незначних чинників, як пальпація шиї, холодна ванна, анестезія, нервові чи фізичні напруження тощо. Більшість дослідників причиною смерті вважає недостатність функції кори наднирників, хоча остаточно механізм смерті залишається не з'ясованим.

Акцидентальна інволюція тимуса виникає під впливом несприятливих умов та стресових станів – травм, голоду, інтоксикацій, інфекцій. Спостерігається викид Т-лімфоцитів у кров, набряк епітеліоретикулоцитів, масова загибель лімфоцитів, особливо кіркової речовини під дією кортикостероїдів, збільшення кількості і розмірів тілець Гассала. На гістологічних препаратах зникає різниця між кірковою і мозковою речовинами часточок тимуса. Акцидентальна інволюція тимуса є морфологічним проявом захисних реакцій організму.

Розвиток та вікові зміни

Перші лімфатичні вузли утворюються наприкінці другого місяця ембріогенезу у вигляді скупчень мезенхімних клітин навколо лімфатичних судин. Із зовнішнього шару клітин формуються капсула і трабекули, із внутрішнього – ретикулярна тканина. Наприкінці четвертого місяця розвитку відбувається заселення лімфобластами та лімфоцитами В-залежних (бурса-залежних) зон кіркової та мозкової речовини лімфовузлів. Пізніше з'являються лімфоцити у паракортикальних Т-залежних (тимусозалежних) зонах. Формування лімфатичних вузлів завершується протягом перших трьох років життя. У похилому віці відбувається зменшення кількості реактивних центрів у лімфоїдних вузликах, зниження фагоцитарної активності макрофагів, заміщення паренхіми лімфатичного вузла жировою тканиною.

Мікроскопічна будова

Лімфатичний вузол – паренхіматозний орган. Його паренхіма утворена лімфоїдною тканиною. Груба строма представлена сполучнотканинною капсулою і трабекулами, які відходять від капсули вглиб паренхіми. Ніжна строма утворена ретикулярною тканиною. У лімфатичному вузлі розрізняють кіркову та мозкову речовину (рис. 13.9).

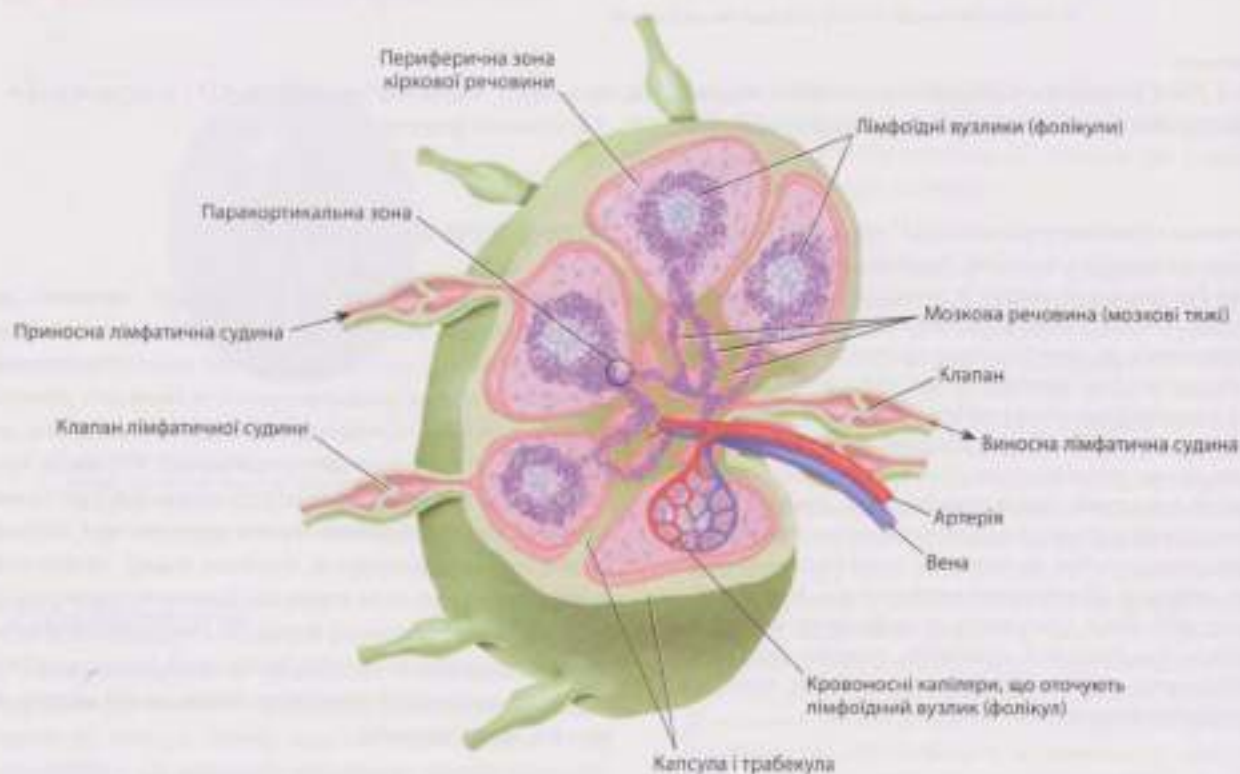


Рис. 13.9. Схема будови лімфатичного вузла

Кіркова речовина утворює зовнішню частину органа (рис. 13.10). Включає фолікулярну частину, яка складається з лімфоїдних вузликів (фолікулів), та дифузну частину, у якій розрізняють міжфолікулярну та глибоку зони. Лімфоїдні вузлики (фолікули) – це компактні утвори округлої, овальної або неправильної форми, діаметром 0,5–1 мм, що є скупченнями В-лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів, дендритних клітин, фолікулярних дендритних клітин, ретикулярних клітин і ретикулярних волокон. В-лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, ретикулярні клітини і ретикулярні волокна були описані раніше в розділах 6 “Кров та лімфа” та 7 “Власне сполучні тканини”.

Дендритні клітини мають кістково-мозкове походження. Вони, як і макрофаги, презентують “чужі” антигени лімфоцитам. Від макрофагів відрізняються тим, що не здатні до фагоцитозу. Фолікулярні дендритні клітини характеризуються тонкими розгалуженими відростками, що розташовуються між В-лімфоцитами (рис. 13.11). Ці відростки здатні приєднувати комплекси “антиген – антитіло” і утримувати їх довгий час – місяцями і навіть роками; вони отримали назву ікосом (англ. *icosomes*, аббревіатура від *immune complex coated bodies*).

Завдяки щільному розміщенню клітин, лімфоїдні вузлики на гістологічних препаратах, зафарбованих гематоксиліном і еозином, характеризуються темним забарвленням. Це так звані первинні фолікули. Але більшість фолікулів є вторинними, тобто проявляють реакцію на певний антиген. Вони містять **гермінативний (реактивний) центр**, у якому локалізується значна кількість В-імунобластів. Ядра останніх характеризуються присутністю еухроматину, на відміну від гетерохроматизованих ядер малих лімфоцитів. Тому гермінативні центри забарвлені набагато світліше, ніж **мантійна зона** (або **корона**) **вузлика**, що їх оточує і складається переважно з малих лімфоцитів.

У відповідь на антигенну стимуляцію у гермінативних центрах фолікулів відбувається проліферація дендритних клітин і макрофагів, активація та проліферація лімфоцитів, утворення В-імунобластів і плазматичних клітин, секреція останніми антитіл. Проміжки між фолікулами заповнені дифузно розміщеними В-лімфоцитами.

Глибока частина кіркової речовини на межі з мозковою речовиною отримала назву **паракортикальної (стимузалежної) зони**. Тут локалізуються Т-лімфоцити та особливий різновид макрофагів – **інтердигітатні клітини**. Останні синтезують фактори, що активують розмноження Т-лімфоцитів. У цій зоні також знаходяться посткапілярні венули з високими (кубоїдними) ендотеліоцитами. Через стінку цих судин відбувається проникнення до паракортикальної зони Т-лімфоцитів із крові.



Ральф Стайнман

(Steinman R., 1943–2011) – американський імунолог і цитолог; за відкриття дендритних клітин та визначення їх ролі в механізмах набутого імунітету підписаний Нобелівською премією 2011 року

Мозкова речовина лімфатичного вузла утворена мозковими тяжами (рис. 13.9, 13.10). Це стрічкоподібні скупчення В-лімфоцитів, плазмоцитів та макрофагів, що тягнуться від кіркової речовини до воріт лімфатичного вузла. Плазмоцити мозкових тяжів утворюються в результаті антигензалежної диференціації В-лімфоцитів і синтезують антитіла (імуноглобуліни) до відповідних антигенів.

Лімфатичні судини лімфатичного вузла поділяються на два типи: аферентні лімфатичні судини проходять через капсулу у кількох ділянках і приносять лімфу до синусів лімфатичного вузла. Еферентні лімфатичні судини виходять із воріт і забезпечують відтік лімфи з лімфатичного вузла. Для кожного лімфатичного вузла існує кілька аферентних судин і лише одна еферентна. Обидва типи судин мають півмісяцеві клапани, які забезпечують рух лімфи в одному напрямку.

Синуси лімфатичного вузла – це щільні проміжки між лімфоїдною тканиною з одного боку і стромою з іншого. Розрізняють наступні види синусів: **крайовий (субкапсулярний) синус** – знаходиться між капсулою і кірковою речовиною; **кіркові синуси** – між лімфоїдними вузликами і трабекулами; **мозкові синуси** – між мозковими тяжами і трабекулами; **ворітний синус** – у ділянці воріт лімфатичного вузла. Синуси вистелені ретикулоендотеліоцитами, серед яких подекуди розміщені так звані **берегові клітини**, які є різновидом макрофагів. По синусах відбувається циркуляція лімфи. Крайовий синус приймає лімфу від аферентних лімфатичних судин. Далі вона тече кірковими, мозковими синусами і через ворітний синус відтікає до еферентної лімфатичної судини. Під час руху лімфи по системі синусів відбувається фагоцитоз сторонніх частинок береговими клітинами, збагачення лімфоцитами та імуноглобулінами (рис. 13.12).

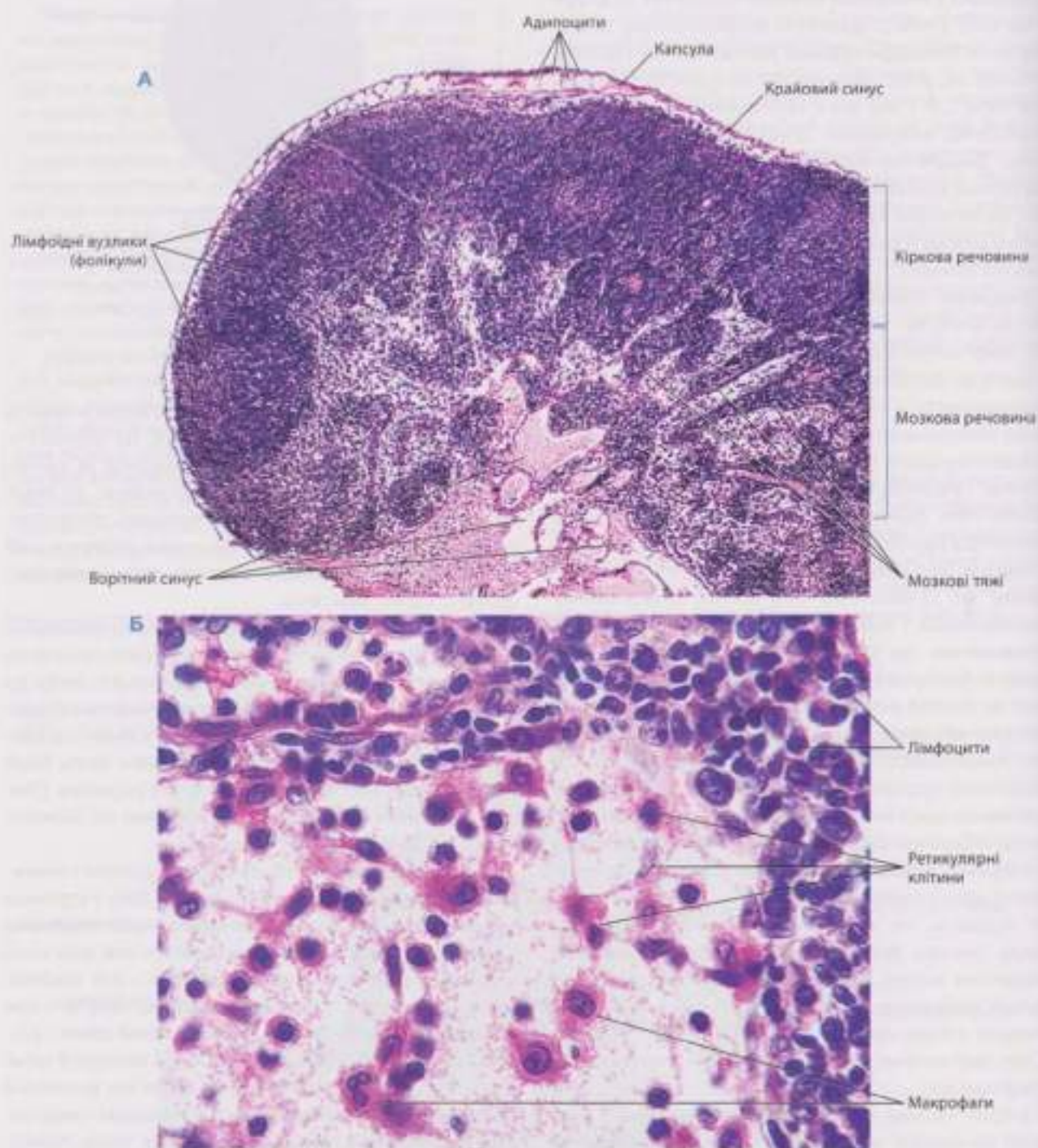


Рис. 13.10. Світлові мікрофотографії лімфатичного вузла. А – сегмент кіркової і мозкової речовини, $\times 80$; Б – ретикулярна строма мозкової речовини, $\times 800$



Рис. 13.11. Схематичне відтворення фолікулярної дендритної клітини

Гістофізіологія лімфовузлів

Лімфоцити потрапляють до лімфатичного вузла двома шляхами: (1) із крові через посткапілярні венули до паракортикальної зони (до 90 % лімфоцитів); (2) – з лімфи через синуси до кіркової речовини (рис. 13.12). Далі відбувається міграція клітин. Т-лімфоцити залишаються у паракортикальній зоні. В-лімфоцити мігрують до лімфоїдних фолікулів. Під впливом антигенів, які потрапляють до лімфатичного вузла, відбувається антигензалежна диференціація лімфоцитів: антигени захоплюються макрофагами та дендритними клітинами; лімфоцити контактують із цими антигенпрезентуючими клітинами та перетворюються на лімфобласти.

У паракортикальній зоні утворюються Т-лімфобласти, а з них – відповідні ефektorні клітини. У гермінативних центрах лімфоїдних вузликів утворюються плазмобласти (В-лімфобласти), з них – ефektorні клітини (див. розділ 7 "Власне сполучні тканини"). Плазмоцити потрапляють до мозкових тяків, де активно синтезують антитіла. Останні разом із лімфоплином виводяться че-

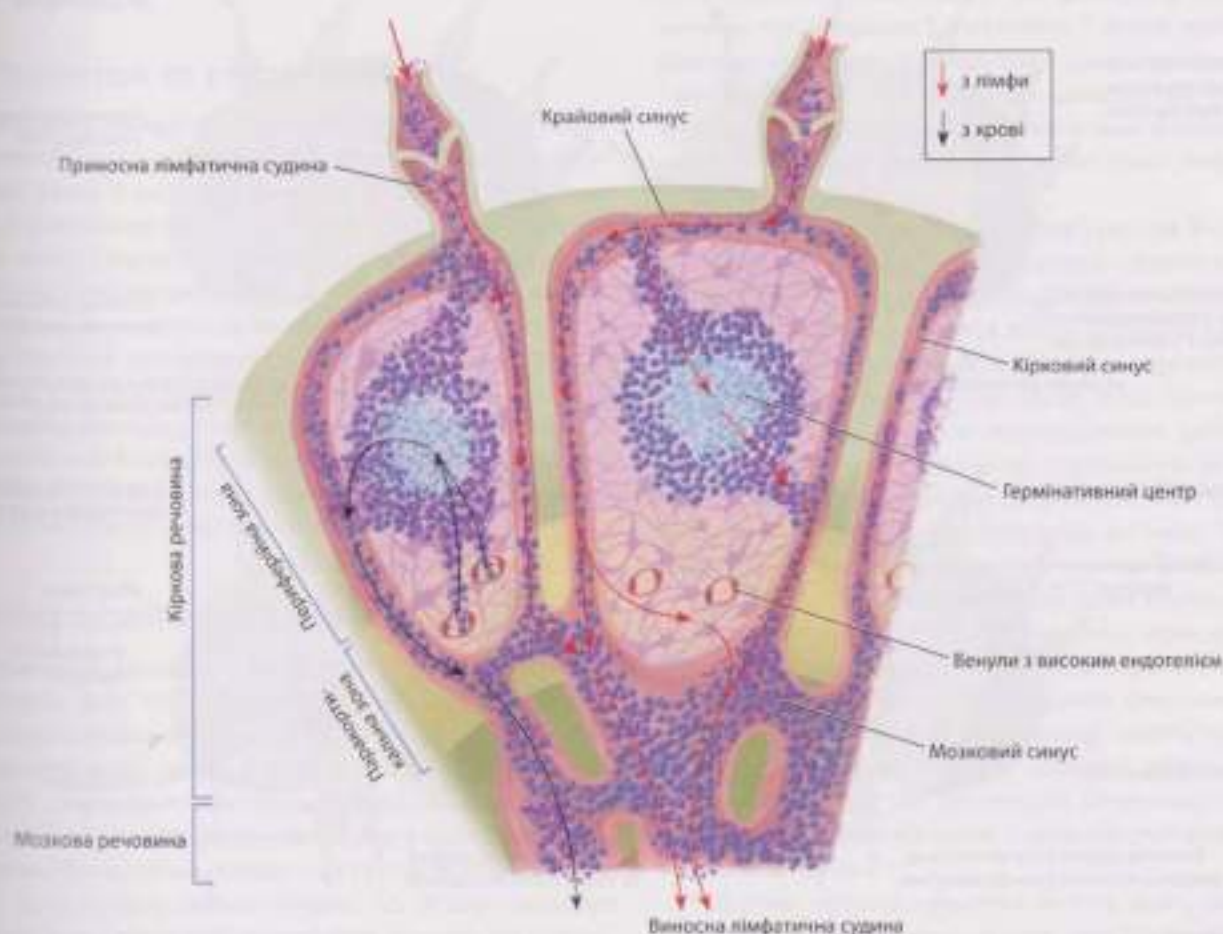


Рис. 13.12. Схематичне відтворення циркуляції лімфи та міграції лімфоцитів у лімфатичному вузлі

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Прикладами патологічних станів лімфатичних вузлів можуть бути первинні імунodefіцити, які виникають у результаті мутацій, або набуті, які виявляються при народженні чи в дитячому віці. До таких належать синдром Ді Джорджі, агаммаглобулінемія та комбінований імунodefіцит (рис. 13.13).

Синдром Ді Джорджі характеризується аплазією тимуса, що призводить до зниження популяції Т-лімфоцитів, та імунологічною недостатністю. Хвороба виникає в результаті незбалансованої транслокації, делеції або мікроделеції 22-хромосоми.

Агаммаглобулінемія (або синдром дефіциту антитіл) – відсутність або різке зниження вмісту гаммаглобулінів у плазмі крові. Хворі на агаммаглобулінемію надзвичайно уразливі до інфекційних захворювань. Розрізняють спадкову та набуту агаммаглобулінемію. Спадкова агаммаглобулінемія буває у хлопчиків (як правило, визначається у віці до 6 років) і пов'язана з недостатністю розвитку лімфоїдної тканини і втратою здатності до синтезу гамма-глобулінів.

Набута агаммаглобулінемія спостерігається у людей обох статей у віці від 7 до 70 років і може бути наслідком перенесених тяжких інфекційних захворювань або виникати при злоякісних новоутвореннях (наприклад, хронічний лімфолейкоз), нефрозах та ін. При агаммаглобулінемії у кірковій речовині лімфатичного вузла відсутні лімфоїдні фолікули.

Важкий комбінований імунodefіцит характеризується відсутністю Т-лімфоцитів і низькою, підвищеною або нормальною кількістю В-лімфоцитів і натуральних кілерів. Хвороба є наслідком мутацій принаймні 10 різних генів, які проявляються чотирма формами захворювання. При цьому Т-лімфоцити відсутні, а кількість В-лімфоцитів і натуральних кілерів залежно від форми захворювання може бути низькою, нормальною або високою. Однак навіть якщо кількість В-лімфоцитів нормальна, через відсутність Т-лімфоцитів вони не можуть адекватно функціонувати. Найчастіше зустрічається подвійний (зчеплений) з Х-хромосомою тип успадкування. При комбінованих імунodefіцитах як у кірковій, так і в мозковій речовині лімфатичного вузла відсутні лімфоцити.

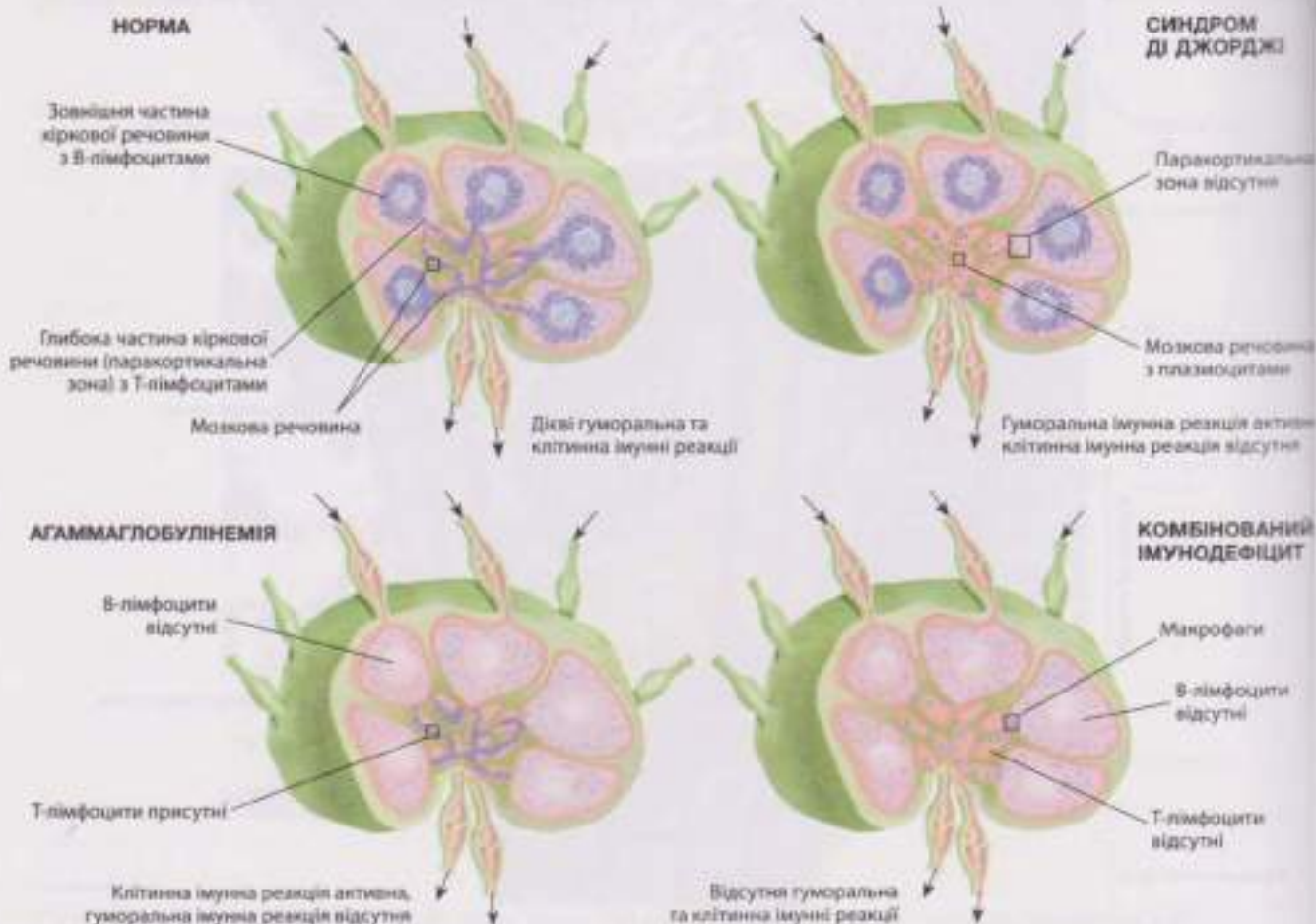


Рис. 13.13. Патологічні стани лімфатичних вузлів, які виникають при дефіциті Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів або одночасно Т- і В-лімфоцитів

рез еферентні судини з лімфатичного вузла, а відтак потрапляють до крові. Лімфоцити і плазмоцити з кіркової і мозкової речовини потрапляють до системи синусів. Полишають лімфатичний вузол вони через еферентну лімфатичну судину. Частина лімфоцитів, зокрема, клітини пам'яті, зберігаються у периферичній (мантії) зоні лімфоїдних вузликів і паракортикальній зоні.

Селезінка

Селезінка (лат. *splēn, lien*) – непарний орган, який належить до вторинних (периферичних) органів кровотворення та імунного захисту. Маса селезінки становить 100–150 г, розміри 10×7×5 см, орган має довгасту форму, розміщується у лівому підребер'ї.

Функції селезінки: (1) універсальний орган гематопоезу у плода; (2) забезпечення антигензалежної диференціації Т- і В-лімфоцитів; (3) руйнування еритроцитів та тромбоцитів; (4) депо крові та заліза; (5) синтез біологічно активних речовин (спленін, фактор пригнічення еритропоезу).

Розвиток та вікові зміни

Селезінка починає розвиватися з другого місяця ембріогенезу у дорсальній брижі зародка зі скупчень мезенхімних клітин. З останніх формується ретикулярна тканина, в яку переміщуються стовбурові клітини крові. На третьому місяці у паренхімі селезінки визначається періартеріальна (тимусзалежна) зона, на п'ятому місяці утворюються реактивні центри і крайові зони лімфоїдних фолікулів, на шостому – виокремлюється червона пульпа. З третього до п'ятого місяця ембріонального розвитку селезінка виконує функцію універсального кровотворного органа. У похилому віці відбувається зменшення об'єму (атрофія) паренхіми, розростання строми, збільшення чисельності гранулоцитів та мастоцитів.

Мікроскопічна будова

Паренхіма селезінки складається з білої та червоної пульпи (рис. 13.14, 13.15). Груба строма представлена сполучнотканинною капсулою і трабекулами, які проникають вглиб органа. У капсулі знаходяться гладкі м'язи, скорочення яких призводить до зменшення об'єму селезінки і виходу депонованої крові у загальний кровоплив. Ніжна строма складається з ретикулярної тканини.

Біла пульпа займає близько 1/5 об'єму паренхіми селезінки і являє собою лімфоїдну тканину. На гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозинном, вона вивляє базофілію завдяки щільно розміщеним

лімфоцитам і переважанню у їхніх ядрах гетерохроматину. Структурні елементи білої пульпи розміщені навколо так званих центральних артерій і представлені періартеріальними лімфоїдними піхвами та лімфоїдними вузликами (фолікулами). Періартеріальні лімфоїдні піхви мають циліндричну форму; центральне положення в них займають артерії.

Лімфоїдні вузлики селезінки являють собою розширення періартеріальних піхв; вони мають кулясту форму; містять лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, дендритні та інтердигітатні клітини. Діаметр вузликів 0,3–0,5 мм. Артерії розміщені в них ексцентрично. Слід зазначити, що назва "центральна артерія" зумовлена не її положенням у лімфатичному вузлику або періартеріальній піхві, а тим, що ці судини слугують центрами виселення лімфоцитів під час внутрішньоутробного розвитку селезінки. У складі лімфоїдного вузлика селезінки розрізняють три зони: (1) періартеріальну; (2) гермінативний (реактивний) центр; (3) маргінальну (крайову).

Періартеріальні зони лімфоїдних вузликів складаються з Т-лімфоцитів, макрофагів, інтердигітатних антигенпрезентуючих клітин, які активують антигензалежну проліферацію Т-лімфоцитів. У складі періартеріальних лімфоїдних піхв селезінки також переважають Т-лімфоцити. Тобто, як періартеріальні зони, так і періартеріальні лімфоїдні піхви є тимусзалежними й аналогічні за своєю функцією паракортикальним зонам лімфатичних вузлів.

Гермінативні (реактивні) центри утворені В-лімфоцитами, макрофагами та дендритними клітинами. Макрофаги та дендритні клітини за допомогою відростків, що можуть проникати через стінки капілярів і маргінальних синусів, фагоцитують антигени і презентують антигенні детермінанти лімфоцитам білої пульпи селезінки. Далі відбувається антигензалежна диференціація В-лімфоцитів і утворення плазмоцитів. Останні мігрують із білої до червоної пульпи селезінки, де відбувається продукція імуноглобулінів, які через стінку синусоїдів червоної пульпи потрапляють у кровоплив.

Маргінальні (крайові) зони лімфоїдних вузликів є ділянками переходу білої пульпи у червону; вони складаються з Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин та плазмоцитів і оточені маргінальними синусами. Між ендотеліоцитами маргінальних синусів існують щільні проміжки завширшки 2–3 мкм, через які здійснюється первинний контакт між форменими елементами та антигенами циркулюючої крові з паренхіматозними елементами селезінки.

Червона пульпа селезінки містить два основних компоненти: тяжі червоної пульпи (тяжі Більрота) і систему синусоїдів (венозних синусів), які залягають між тяжами (рис. 13.14б, 13.17).

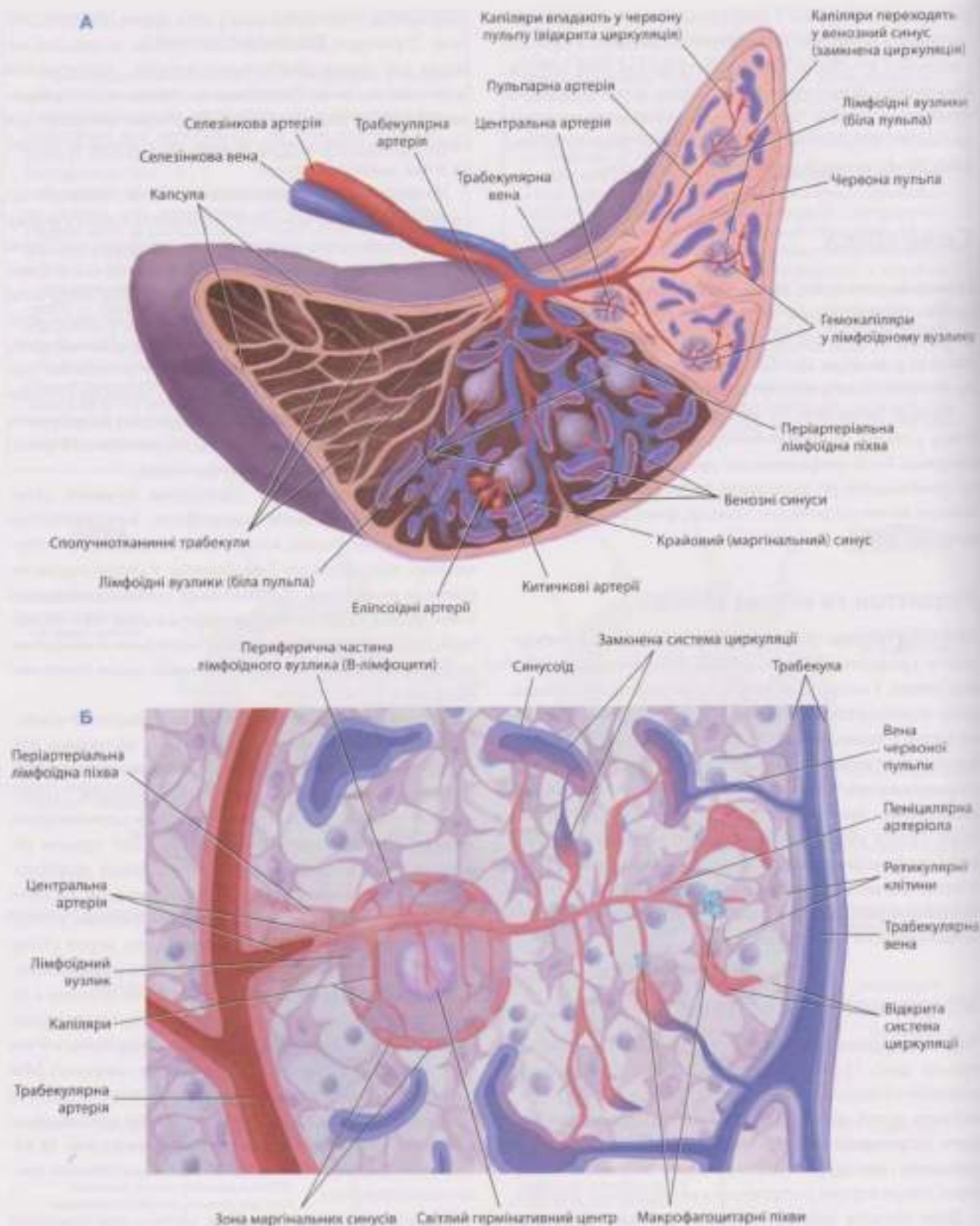


Рис. 13.14. Селезінка. А – схематичне відтворення; Б – схема кровообігу селезінки: показано замкнену і відкриту системи циркуляції

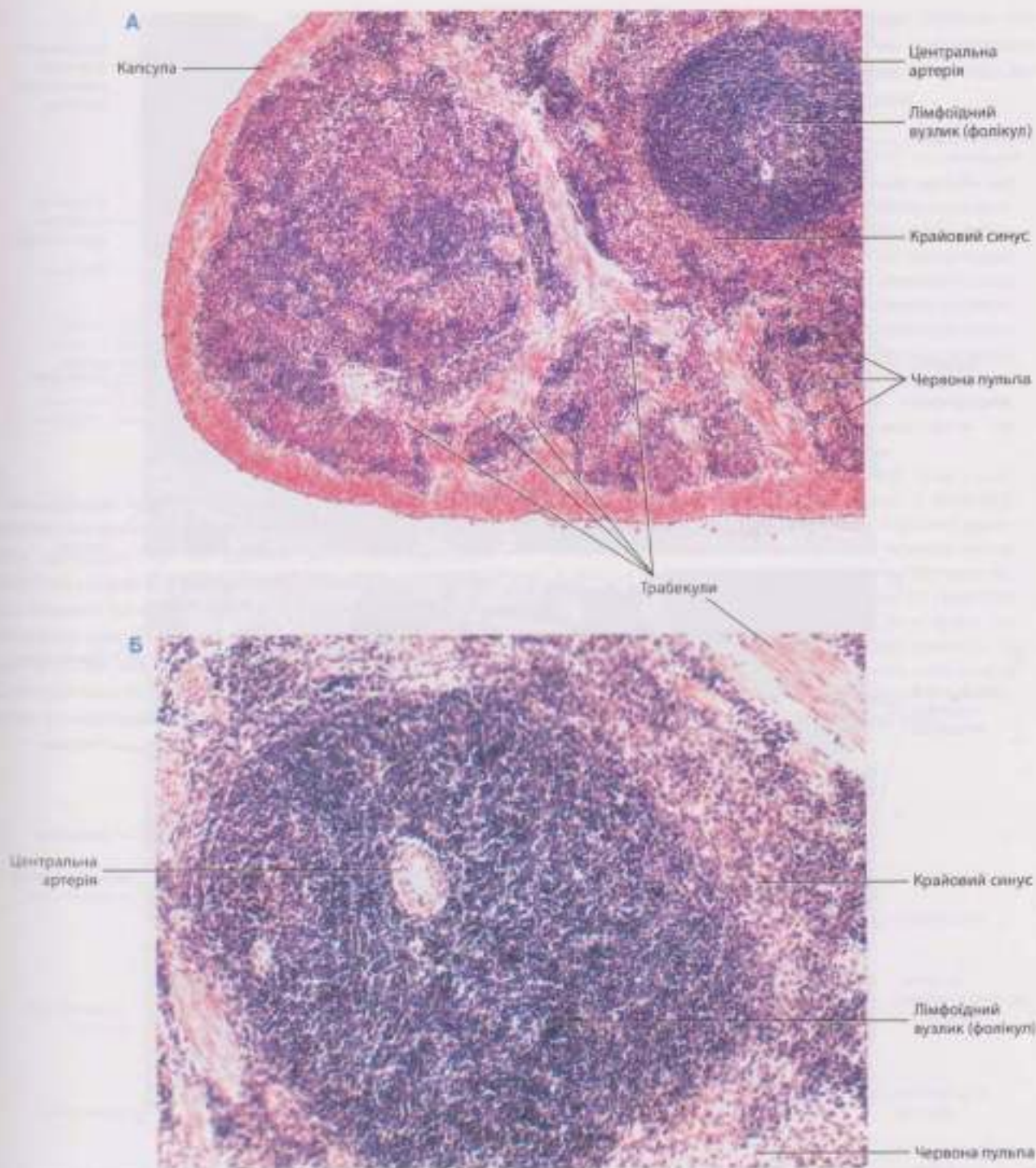


Рис. 13.15. Світлові мікрофотографії селезінки. А – фрагменти червоної та білої пульпи, $\times 80$; Б – лімфоїдний фолікул з центральною артерією, $\times 400$

Тяжі Більбота оточені ретикулярними клітинами; до його складу входять формені елементи крові, дендритні клітини, макрофаги, плазмоцити та лімфоцити. Підраховано, що у тяжках червоної пульпи селезінки у не-

активному стані перебуває до 50% усіх моноцитів людського організму; після відповідної активації вони беруть участь у загоєнні ран. У тяжках Більбота також відбувається перетворення моноцитів у макрофаги, що здатні руй-

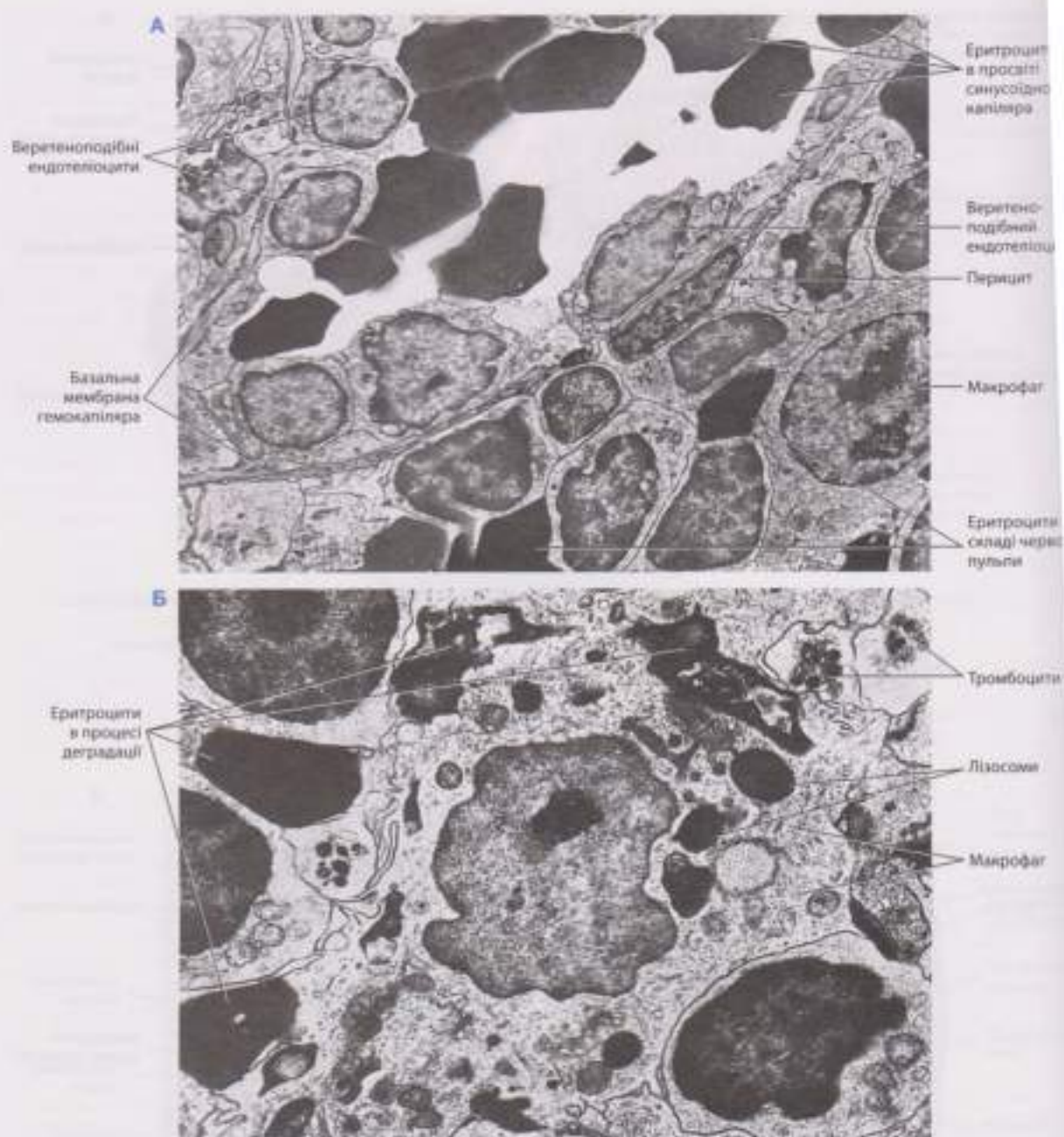


Рис. 13.16. Електронні мікрофотографії структурних компонентів селезінки. А – синусоїдний капіляр з веретеноподібними ендотеліоцитами, $\times 5000$; Б – макрофаг червоної пульпи в оточенні еритроцитів на різних стадіях деградації, $\times 5000$

нувати старі або uszkodжені еритроцити та тромбоцити. Гемоглобін зруйнованих еритроцитів служить джерелом для синтезу білірубину і трансферину. Останній адсорбується з крові макрофагами червоного кісткового мозку і використовується в процесі еритропоезу.

Синусоїди (венозні синуси) селезінки характеризуються певними особливостями будови. Зокрема, тоні ендотеліоцити мають веретеноподібну форму, орієнтовану вздовж довгої осі синусоїда; контактують між собою лише в окремих ділянках, між якими утворюються щільні про-



Теодор Більрот

(Billroth Th., 1829-1894) – видатний австрійський хірург, “батько” сучасної абдомінальної хірургії: першим здійснив успішні операції епігастростомії (1871), ларинготомії (1873), гастректомії (1881); автор класичного відручування з хірургії (1880), шкільної праці з анатомії, гістології та ембріології кровоносної системи

міжки 2-3 мкм завширшки. Друга назва цього різновиду ендотеліоцитів – клітини-клепки, оскільки своєю формою вони нагадують “клепки” (дошки) бочок. Ендотеліоцити венозних синусів селезінки охоплені пучками ретикулярних волокон, які орієнтовані перпендикулярно до довгої осі судини (рис. 13.17). Базальна мембрана, яка зовні оточує синусоїди, має численні пори. Через проміжки між ендотеліоцитами та пори базальної мембрани здійснюється обмін речовинами і клітинними елементами між кров'ю,

що циркулює у венозних синусах, і тязками Більрота. Відростки макрофагів з останніх проникають між ендотеліоцитами та фагоцитують антигени з крові. Синусоїди можуть також виконувати функцію депо крові.

Особливості кровоплину селезінки

У ворота селезінки вростає селезінкова артерія, яка у складі трабекул розгалужується на трабекулярні артерії (рис. 13.17). Останні, у свою чергу, галузяться на центральні артерії білої пульпи. Відгалуження центральних артерій у складі лімфоїдних вузликів отримали назву радіальних артеріол. По них кров надходить до маргінальних синусів, які локалізуються по периферії лімфоїдних вузликів – на межі між білою та червоною пульпою. Продовженнями центральних артерій у червоній пульпі є пеніцилярні (пеналікові) артеріоли, які продовжуються у капіляри, оточені скупченнями макрофагів – так званими макрофагоцитарними півхами.

Згідно з теорією замкненої циркуляції, кров з капілярного русла потрапляє безпосередньо у синусоїди (венозні синуси) селезінки. За теорією відкритої циркуляції, кров із капілярів спершу витікає у червону пульпу, а звідти – просочується у синусоїди. Хоча остаточно питання щодо механізму надходження крові до синусоїдів селезінки залишається не з'ясованим, існує думка, що у цьому органі одночасно функціонують як замкнена, так і відкрита системи циркуляції. З венозних синусів кров надходить у вени червоної пульпи, відтак у трабекулярні вени, які зливаються у селезінкову вену.

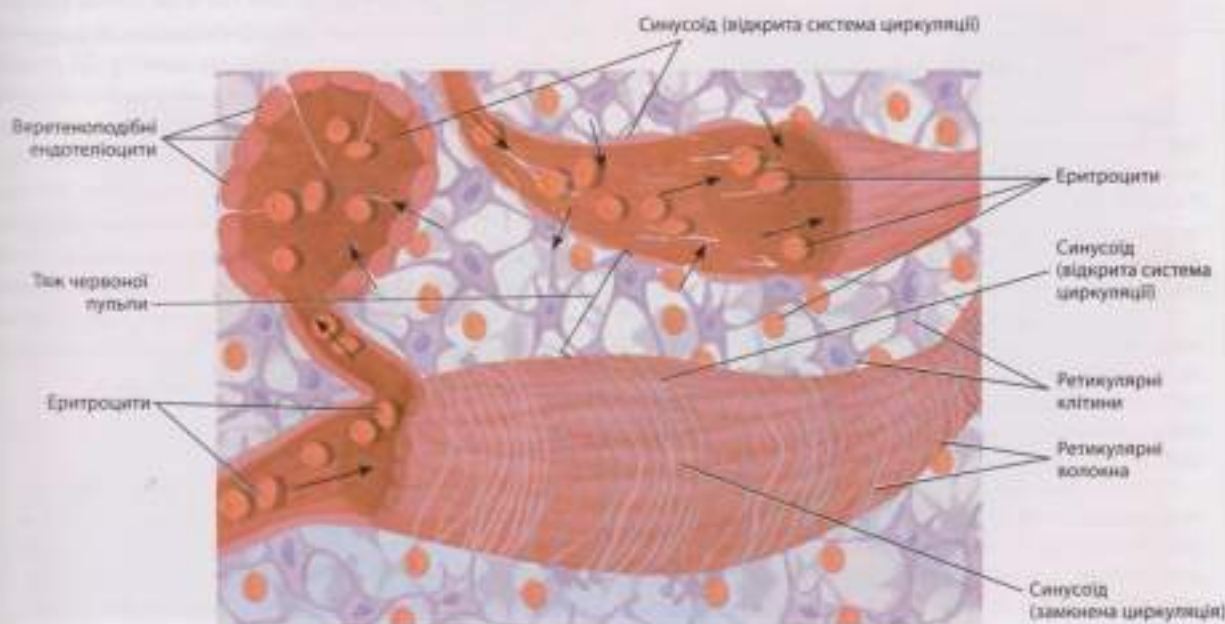


Рис. 13.17. Схематичне відтворення будови червоної пульпи селезінки; стрілками показано переміщення формених елементів крові

Гістофізіологія

У збагачених макрофагами та дендритними клітинами маргінальних зонах лімфоїдних вузликів селезінки здійснюється моніторинг щими клітинами циркулюючої крові на предмет присутності у ній антигенів. Макрофаги фагоцитують антигени, патогенні мікроорганізми, сторонні частинки з крові, що циркулює у маргінальних синусах. Елімінація небезпечних для організму речовин та мікроорганізмів відбувається у зонах локалізації перикапілярних макрофагоцитарних піків, а також на периферії венозних синусів селезінки. Через маргінальні зони здійснюється перехід Т- і В-лімфоцитів з крові у певні ділянки білої пульпи та їхня рециркуляція після антигензалежного дозрівання з реактивних центрів та періартеріальних зон у кровоплин.

Макрофаги у складі червоної пульпи руйнують старі відпрацьовані кров'яні пластинки та здійснюють моніторинг і відбраковування старих або пошкоджених еритроцитів. Для цього використовуються два механізми: (1) плазматична мембрана старіючих еритроцитів "губить" залишки сіалових кислот, внаслідок чого демаскуються залишки галактози, котрі служать індукторами фагоцитозу; (2) старі еритроцити втрачають гнучкість і здатність проходити крізь щільні проміжки між ендотеліоцитами синусоїдів та повертаються у кровоплин, внаслідок чого також піддаються фагоцитозу.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Оскільки селезінка є доволі крихким паренхіматозним органом, тупа механічна травма верхнього лівого квадранта живота може спричинитися до її розриву. У важких випадках орган може підлягати хірургічному видаленню без загрози для життя пацієнта: старі тромбоцити та еритроцити у цьому випадку елімуються макрофагами печінки і кісткового мозку.

Еритроцити, що втратили свою гнучкість, наприклад, інфіковані малярійним плазмодієм, не здатні проходити крізь щільні проміжки між ендотеліоцитами синусоїдів селезінки і рециркулювати у кровоплин. Вони посилено фагоцитуються макрофагами червоної пульпи, що призводить до анемії.

Серпоподібноклітинна анемія – генетично обумовлена патологія гемоглобіну, при якій еритроцити замість нормальної дископодібної форми набувають форми серпа. Для таких еритроцитів характерне утворення агрегатів у просвіті синусоїдів селезінки, що може супроводжуватись або їх підвищенням гемолізом, або обструкцією синусоїдів з наступним розвитком спленомегалії (збільшенням селезінки) і больовим синдромом.

Лімфоїдна тканина слизових оболонок. Мигдалики

Власна пластинка слизової оболонки травного каналу, повітряноносних та сечостатевого шляхів містить лімфоїдну тканину, яка представлена дифузно розміщеними клітинними елементами та лімфоїдними вузликами. Дифузно розміщені лімфоцити разом з іншими імуніцитами (макрофагами, нейтрофілами, еозинофілами) виконують захисні функції щодо антигенів, які можуть проникати через епітелій у слизову оболонку. Після контакту з антигеном лімфоцити мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів, де проліферують та диференціюються. Ефекторні клітини (плазмобласти, Т-лімфоцити) повертаються у слизову оболонку.

Лімфоїдні вузлики слизових оболонок мають ту ж структуру і виконують такі ж функції, як лімфоїдні вузлики лімфатичних вузлів. Вони можуть локалізуватись у власній пластинці слизової оболонки чи підслизовому прошарку поодинокі, а можуть утворювати скупчення. Скупчення лімфоїдної тканини у складі тих або інших трубчастих органів (зокрема, червоподібного відростка, пейєрових бляшок тощо), розглянуто у розділах, які характеризують відповідні системи організму. В ділянці носоглотки – на перехресті травної трубки та дихальних шляхів – лімфоїдна тканина представлена у складі специфічних структур – мигдаликів.

Мигдалики (лат. *tonsillae*) – скупчення лімфоїдних вузликів у власній пластинці слизової оболонки носоглотки, які формують лімфоепітеліальне глоткове кільце Вальдєра – Пирогова, і належать до периферичних (вторинних) органів кровотворення та імунного захисту. До складу лімфоепітеліального глоткового кільця входять наступні мигдалики: піднебінні та трубні (парні), глотковий та язиковий (непарні), а також гортанний (непостійний). Піднебінні мигдалики розташовуються з обох боків між піднебінно-язиковими та піднебінно-глотковими дужками. Глотковий мигдалик залягає в ділянці дорсальної стінки глотки між отворами слухових труб. Язиковий мигдалик локалізований у слизовій оболонці кореня язика. Трубні мигдалики розміщуються навколо отворів слухових труб і забезпечують імунний захист середнього вуха.

Розвиток мигдаликів

Першими у процесі ембріогенезу з другої пари зліткових кишень утворюються піднебінні мигдалики. Їхня закладка відбувається на дев'ятому тижні розвитку у вигляді заглиблення псевдобагатощарового війчастого епітелію латеральної стінки глотки, під яким лежать компактно розташовані клітини мезенхіми та численні кровоносні судини. На 11–12-й тиждень формується тонзиллярний синус, епітелій якого перебудовується в багатощаровий плоский, а з мезенхіми диференціюється ретикулярна тканина; з'являються судини, у тому числі –

посткапілярні венули з високим ендотелієм; відбувається заселення органа лімфоцитами. На 14-й тиждень серед лімфоцитів визначаються Т-лімфоцити (близько 20 %) і незначна кількість В-лімфоцитів (до 1 %). На 17-18-й тиждень уявляються перші лімфоїдні вузлики. До 19-го тижня вміст Т-лімфоцитів зростає до 60 %, а В-лімфоцитів – до 1 %. Проліферація епітелію супроводжується формуванням в епітеліальних тяжках жорквіх зі зроговілих клітин.

Глотковий мигдалик розвивається на четвертому місяці внутрішньоутробного періоду з епітелію і розташованої під ним мезенхіми дорсальної частини глотки. У плода остання вкрита багаторядним війчастим епітелієм. Язиковий мигдалик закладається на 11-тому місяці. Максимального розвитку мигдалики досягають у дитячому віці. Початок інволюції мигдаликів збігається з періодом статевого дозрівання і характеризується зменшенням об'єму лімфоїдних елементів, їх заміною на сполучну тканину.

Мікроскопічна будова мигдаликів

У ділянці мигдаликів слизова оболонка утворює декілька складок, в глибині яких аростання епітелію у власну пластинку формують **крипти** (рис. 13.18). Останні можуть розгалужуватися й утворювати вторинні крипти.

Навколо крипти у власній пластинці розташовані численні лімфоїдні вузлики. Найчастіше вони відокремлені один від одного тонкими прошарками сполучної тканини, однак деякі вузлики можуть зливатися. У вузликах розміщені В-лімфоцити та плазмоцити. Т-лімфоцити локалізуються у сполучній тканині між лімфоїдними вузликами. У центральних ділянках багатьох вузликів добре виражені світлі гермінативні (реактивні) центри.

Слизова оболонка мигдаликів вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм. Епітелій у криптах нерідко буває інфільтрований лімфоцитами та зернистими лейкоцитами і має назву сітчастого епітелію. Лейкоцити, що проникають у товщу епітелію, у більшій або меншій кількості виходять на його поверхню та фагоцитують бактерії, що потрапляють у ділянку лімфоепітеліального глоткового кільця разом з їжею та повітрям. Власна пластинка слизової оболонки утворює невеликі сосочки, що врастають в епітелій. Підслизова основа, що розташовується під скупченням лімфоїдних вузликів, утворює навколо мигдалика капсулу, від якої вглиб мигдалика відходять сполучнотканинні перегородки. У цьому шарі зосереджені кровоносні та лімфатичні судини і нервові волокна.

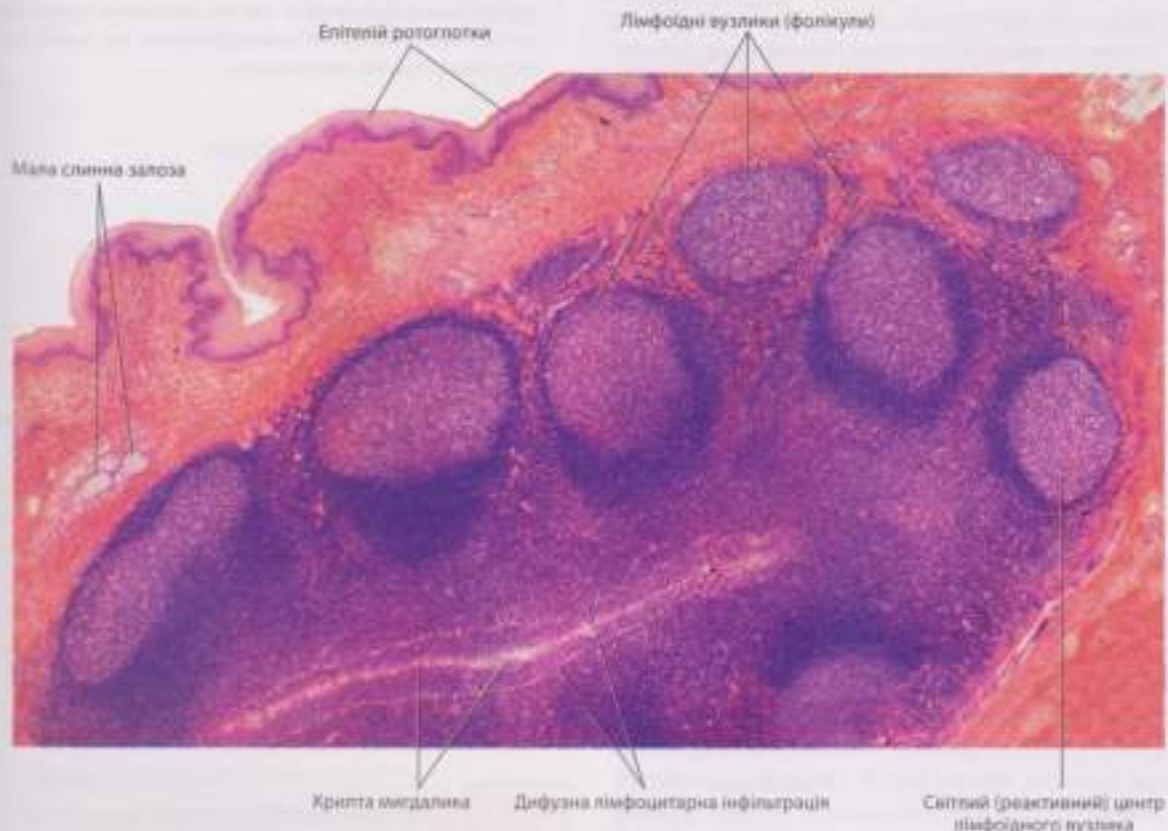


Рис. 13.18. Світлова мікрофотографія піднебінного мигдалика, $\times 80$

Глотковий мигдалик характеризується особливостями будови. Зокрема, його слизова оболонка вкрита псевдобагатошаровим війчастим епітелієм, у який вкращені острівці багатошарового плоского епітелію. Вона утворює не крипти, як в інших мигдаликах, а неглибокі подовгасті складки, навколо яких розміщені лімфоїдні вузлики, а біля основи відкриваються протоки серомукозних залоз. Запалення глоткового мигдалика має назву **аденоїдів**, у той час як запалення мигдаликів інших локалізацій отримало назву **тонзиліту**.

Клітинні основи імунних реакцій

Антигени у складі патогенних мікроорганізмів (грибки, мікроби, віруси тощо) чи сторонніх частинок, як правило, потрапляють на поверхню шкіри або слизових оболонок органів травної, дихальної, сечостатевої систем. Першим бар'єром на шляху патогенних чинників є біологічні рідини організму: піт, слина, слиз, які не лише забезпечують механічне видалення антигенів, але й містять гуморальні фактори неспецифічного (вродженого) імунітету: муцини, лізоцим, лактоферин. Наступна ланка імунного захисту – клітини, які знаходяться між епітеліоцитами або в сполучній тканині під епітелієм і також виконують функції неспецифічного імунітету. До них належать макрофаги, нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, NK-лімфоцити (аббревіатура від англ. *Natural Killer*), дендритні клітини. Неспецифічний імунітет проти конкретного антигена функціонує лише упродовж одного-двох тижнів. При цьому імунологічна пам'ять не виробляється. Але за цей відносно короткий час антигенпрезентуючі дендритні клітини і макрофаги індуюють реакції специфічного (набутого) імунітету. Останній забезпечує імунологічну пам'ять. Тобто повторне проникнення даного антигена в організм приводить до його швидкого розпізнавання та знешкодження.

Специфічна імунна відповідь розгортається наступним чином. Патоген, проникаючи через епітелій, як правило, руйнує його. Внаслідок цього починається продукція прозапальних цитокінів, які служать сигналом для активації клітин неспецифічного імунітету, в першу чергу – дендритних клітин. Останні спочатку захоплюють антиген і переробляють його (це явище отримало назву процесингу). Відтак дендритні клітини мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів, де передають інформацію про антиген T- і B-лімфоцитам. Останні, у свою чергу, через лімфатичні судини потрапляють у кров і розселюються по T- і B-зонах усіх периферичних органів імунітету. Тут утворюються плазмодити, T-ефектори (кілери, хелпери, супресори), T- і B-лімфоцити пам'яті. Так забезпечується консолідованість імунної системи: в якому б місці антиген не проник в організм, імунна відповідь формується в усіх органах і слизових оболон-

ках. Детальніша інформація щодо клітинних елементів імунної системи наведена у розділі "Сполучні тканини".

Окрім добре відомої функції нейтрофілів, пов'язаної з фагоцитозом патогенів, у 2004 році була відкрита інша, не менш важлива захисна функція цих клітин – утворення позаклітинних нейтрофільних пасток NETs (аббревіатура від англ. *Neutrophil Extracellular Trap*) (рис. 13.19). Фактично, це механізм загибелі нейтрофілів, що виникає у відповідь на контакт із бактеріями, іншими патогенами, екстремальними чинниками і пов'язаний з керованою дезінтеграцією ядерної мембрани та мембран нейтрофільних гранул, деконденсацією хроматину, руйнуванням плазматичної мембрани і виводом деконденсованої ДНК, декорованої компонентами нейтрофільних гранул, у позаклітинний простір. Утворена сітка ДНК зупиняє поширення бактерій, а ензими нейтрофільних гранул на її поверхні (міelopероксидаза, кателісин G, еластаза) забезпечують бактерицидний ефект. Утворені нейтрофільні пастки створюють щільний бар'єр навколо патогенних чинників, сприяють імунній відповіді, а після знищення небезпечних збудників можуть фагоцитуватись макрофагами.

Гіперактивація нейтрофілів з утворенням позаклітинних нейтрофільних пасток здатна призводити до внутрішньосудинної оклюзії, спричиняючи тромбоз та ураження органів при гострих запальних станах. У крові є принципові два різні ензими ДНК-аз, які захищають судини від оклюзії позаклітинними нейтрофільними пастками при гострому запаленні, як-от сепсис.

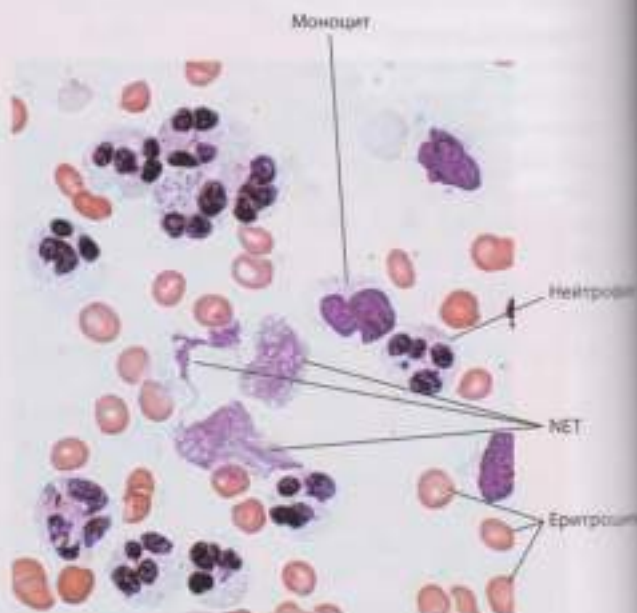
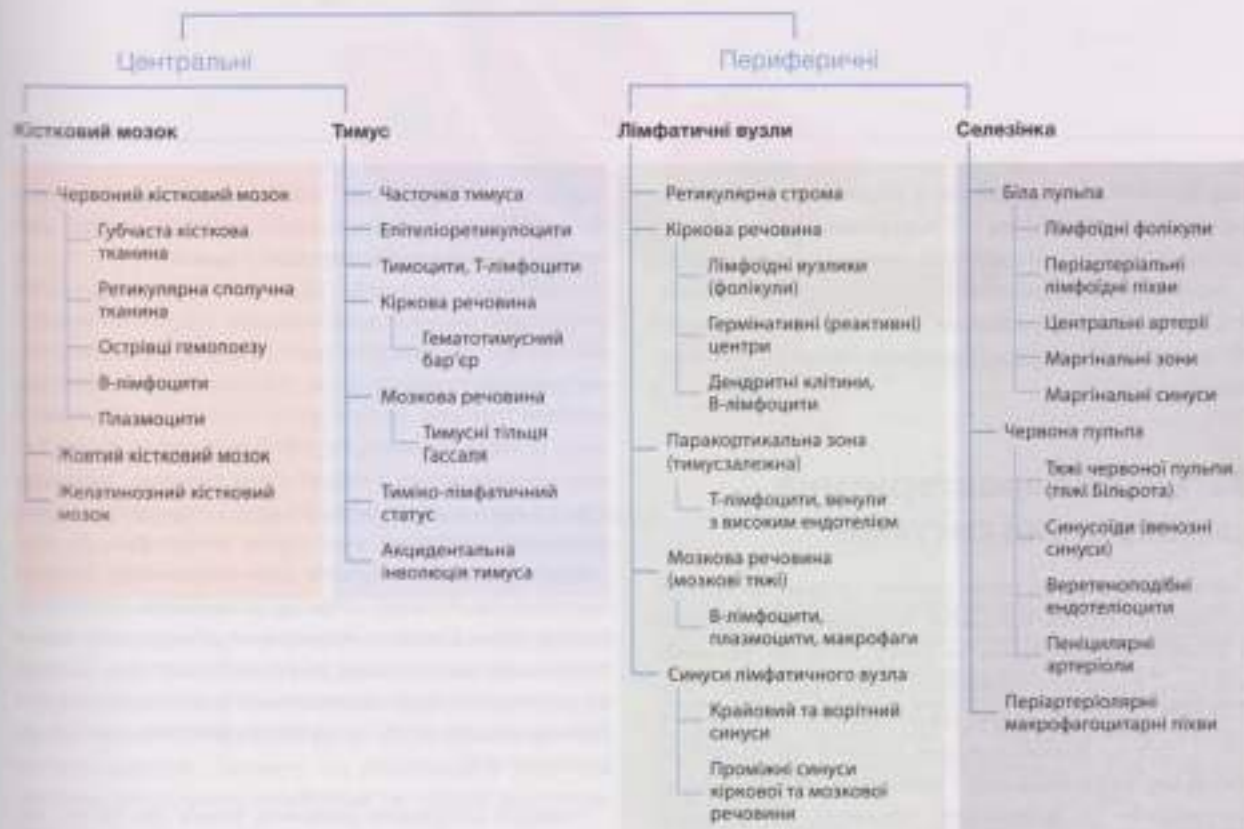


Рис. 13.19. Світлова мікрофотографія мазка крові з демонстрацією утворення позаклітинних нейтрофільних пасток – NETs, $\times 800$

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

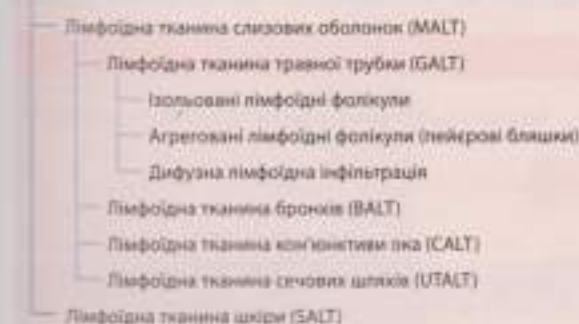
Граф 13.1

ОРГАНИ КРОВОТВОРЕННЯ ТА ІМУННОГО ЗАХИСТУ

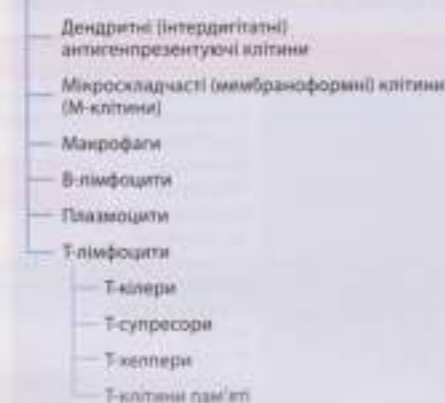


Граф 13.2

Дифузна імунна система



Ефекторні клітини імунної системи



РОЗДІЛ 14

Ендокринна система

Ендокринна система разом з нервовою та імунною системами забезпечує: (1) підтримання гомеостазу; (2) регуляцію та координацію діяльності всіх органів і систем; (3) контроль онтогенетичних змін (розвиток, ріст, статеве дозрівання, репродукцію, старіння); (4) вплив на психоемоційну сферу (психічні процеси, емоції тощо).

Загальна характеристика ендокринної системи

Ендокринна система представлена сукупністю органів та окремих клітин, які здатні продукувати і виділяти в кров, тканинну рідину та лімфу гормони. **Гормони** (від грец. *гормейн* – приводити в рух, підганяти) – біологічно активні речовини, що регулюють процеси розвитку, росту, функціонування органів та адаптацію організму до дії зовнішніх і внутрішніх чинників (морфогенетичні та фізіологічні процеси). За хімічною природою, молекулярною масою, набором клітин-мішеней, на які вони чинять вплив, та біологічним ефектом гормони значно різняться між собою.

Згідно з біохімічною класифікацією розрізняють наступні групи гормонів (табл. 14.1): (1) похідні амінокислот: наприклад, тиреоїдні гормони (T_3 і T_4) та катехоламіни (дофамін, адреналін і норадреналін) є похідними амінокислоти тирозину; серотонін і мелатонін – похідні амінокислоти триптофану; (2) гормони білкової природи (пептиди, білки, глікопротеїни): наприклад, рилізінг-гормони гіпоталамуса, інсулін, ангіотензин II тощо. Ці гормони мають гідрофільну природу, після синтезу накопичуються у секреторних гранулах, вивільнюються у кров шляхом екзоцитозу; (3) стероїдні гормони, джерелом утворення яких слугує холестерин. До стероїдних гормонів належать глюкокортикоїди, мінералокортикоїди і статеві стероїди (андрогени, естрогени, прогестерон). Стероїдні гормони не депонуються, а синтезуються у відповідності до потреб організму. Ці ліпофільні гормони після надходження у кров зв'язуються з білками плазми крові (альбуміни) і транспортуються до різних органів.

Гормони регулюють діяльність тільки тих клітин, які мають специфічні рецептори. Ці клітини отримали назву **клітин-мішеней** (рис. 14.1). Кожен гормон впливає на певний спектр клітин-мішеней. Деякі гормони чинять

Таблиця 14.1. Різновиди гормонів за хімічною природою

Похідні амінокислот	Пептиди, поліпептиди та білки	Стероїди
Дофамін Адреналін Норадреналін Серотонін Мелатонін Тиреоїдні гормони	Рилізінг-гормони гіпоталамуса Тропні гормони аденогіпофіза Антидіуретичний гормон Окситоцин Пролактин Паратиреоїдний гормон Кальцитонін Гастроінтестинальні гормони (гастрин, вазоінтестинальний поліпептид, грелін та ін.) Соматостатин Інсулін Глюкагон Панкреатичний поліпептид Ангіотензин II	Альдостерон Кортикостероїди Прогестерон Тестостерон Андростендіон Дегідротестостерон Дегідроніандростерон 1,25-Дегідроксимітін D

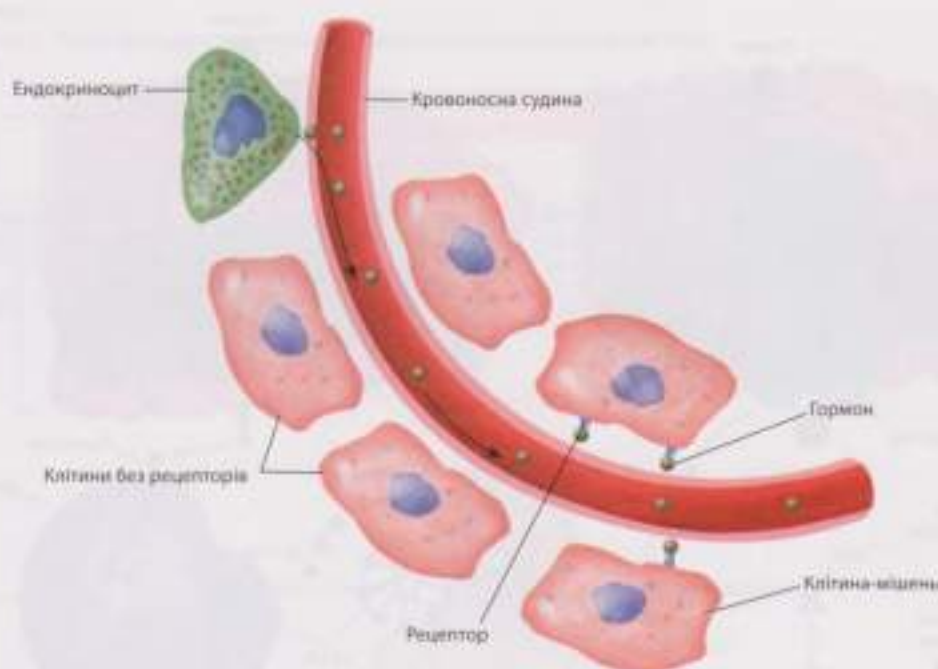


Рис. 14.1. Ендокринна регуляція діяльності клітин-мішеней

універсальний вплив на всі типи клітин. **Рецептори гормонів** – молекули, що забезпечують зв'язування гормонів та реалізацію їхніх біологічних ефектів на клітині-мішені. Клітини-мішені можуть мати кілька видів рецепторів до одного гормону, наприклад, α_1 , α_2 і $\beta_{1,2}$ -адренорецептори до катехоламінів. Залежно від локалізації, у клітинах-мішенях розрізняють мембранні та ядерні рецептори (рис. 14.2).

Мембранні рецептори локалізуються на плазматичній мембрані. Такі рецептори зв'язують гормони білкової природи. Реалізація дії гормону при зв'язуванні з мембранним рецептором потребує участі ферментів, вторинних посередників (цАМФ, цГМФ, Ca^{2+} тощо), а також трансдукторів (протеїнкінази), які передають

сигнал із плазматичної мембрани до цитоплазми і ядра клітини. Стероїдні гормони можуть вільно проходити через плазматичну мембрану, їхні рецептори локалізовані в ядрі клітини. Взаємодія гормону з **ядерним рецептором** призводить до формування активного комплексу, який може безпосередньо впливати на експресію генів.

Гормони чинять різноманітний вплив на клітини-мішені (табл. 14.2). Вони можуть контролювати різноманітні біологічні процеси, включаючи: (1) клітинний цикл – поділ клітин (для низькодиференційованих клітин); (2) диференціацію й ріст клітин і органів в онтогенезі та під час регенерації; (3) метаболічні процеси в клітинах; (4) секреторну активність клітин, у тому числі клітин

Таблиця 14.2. Вплив гормонів на клітини-мішені



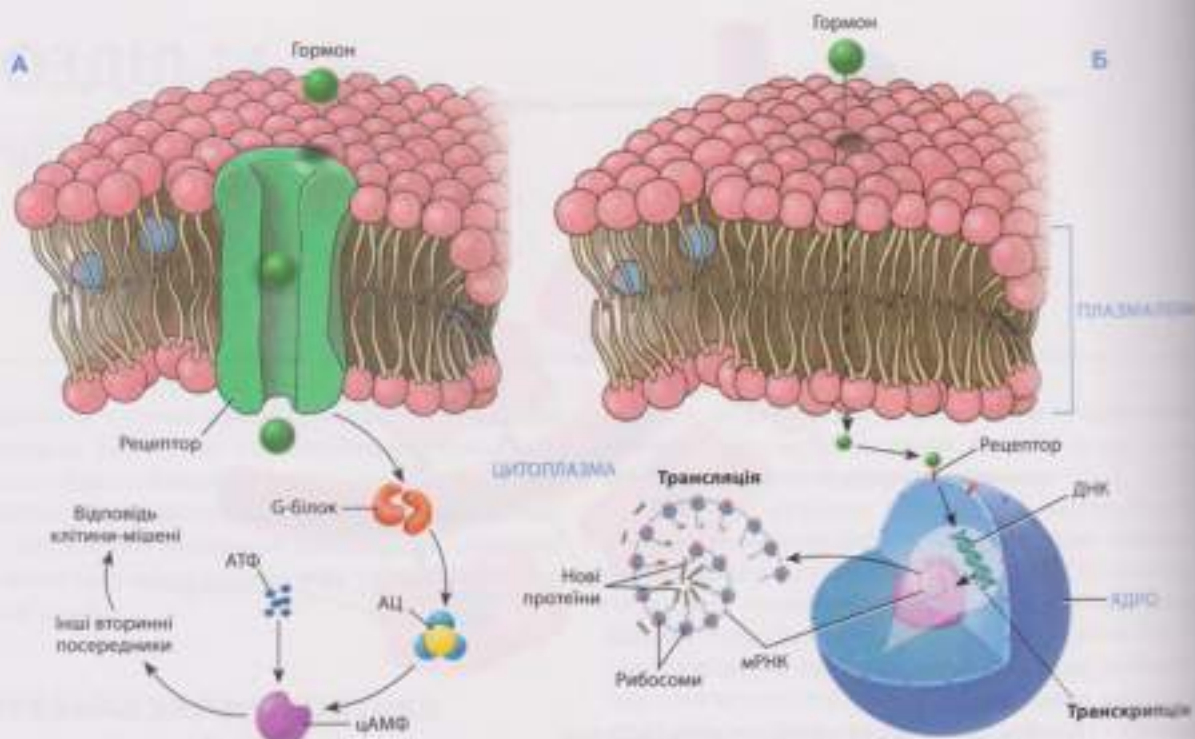


Рис. 14.2. Два типи локалізації рецепторів гормонів у клітинах-мішенях: мембранні (А) та ядерні (Б) рецептори. Скорочення: АЦ – аденілатциклаза, цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

сполучної тканини; (5) скорочення-розслаблення гладких м'язів та кардіоміоцитів; (6) транспортні процеси (в епітеліях); (7) апоптоз клітин.

Таким чином, ендокринна система спільно з нервовою та імунною системами забезпечують контроль та регуляцію діяльності внутрішніх органів, розвиток, адаптацію, регенерацію та вікові зміни в організмі. Місце і роль гормональних чинників у загальній концепції клітинного сигналювання розглянуто у розділі 3.

Структурні елементи ендокринної системи

До продуцентів гормонів належать: (1) ендокринні залози (залози внутрішньої секреції) – органи, що спеціалізовані на виділенні біологічно активних речовин (гормонів) у кров і тканинну рідину; (2) органи, що поєднують ендокринну та неендокринні функції – острівці підшлункової залози, тимус, нирки, гонади, інші органи, які включають поодинокі клітини дифузної нейроендокринної системи (DNES).

Структурні компоненти ендокринної системи представлено в табл. 14.3 та на рис. 14.3.

Загальна морфологічна характеристика ендокринних залоз

Всі ендокринні залози мають **паренхіматозний** тип будови. Строма утворена сполучною тканиною, що формує капсулу та внутрішній каркас органа. Для ендокринних залоз характерне багате кровопостачання. Стінка капілярів у складі ендокринних залоз вистелена **фенестрованим ендотелієм**, що полегшує транспорт гормонів у кров. **Паренхіму** ендокринних залоз утворюють секреторно активні клітини; ними можуть бути спеціалізований (залозистий) епітелій або спеціалізовані нервові клітини.

У цитоплазмі клітин обох типів, окрім розвинутого синтетичного апарату, наявні секреторні гранули (везикули), які локалізуються переважно в базальному полюсі клітини – поблизу фенестрованого капіляра, або – у випадку нейросекреторних клітин – у терміналі аксона. **Нейросекреторні** клітини здатні продукувати не лише нейромедіатори, але й гормони (рис. 14.4); опору і мікрооточення для них складають специфічні нейрогліальні клітини.

Вивільнення гормонів у кров відбувається у зоні контакту аксона нейросекреторної клітини зі стінкою капіляра – **аксовазальному синапсі**. Ділянки мозку,

Таблиця 14.3. Класифікація структурних компонентів ендокринної системи

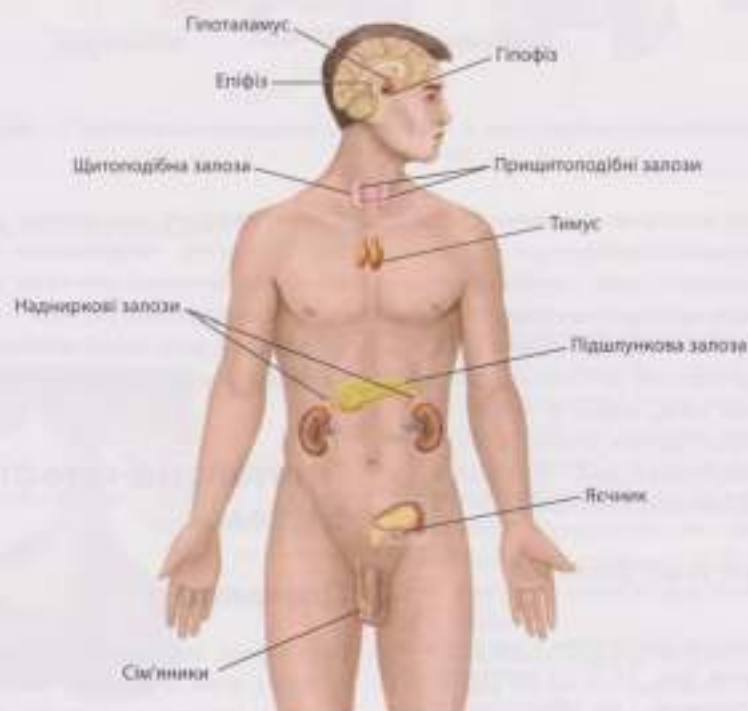


Рис. 14.3. Ендокринні залози

у яких присутні аксозавальні синапси, мають назву **нейрогемальних органів**. Більшість з них локалізовані у навколошлункочкових ділянках мозку і належать до лімбїчної системи. Ці структури не лише виконують ендокринну функцію, але й залучені до інтеграції нервової, ендокринної та імунної систем.

Будова спеціалізованого епітелію в ендокринних залозах

Ключовою відмінністю ендокринних залоз від екзокринних є відсутність вивідних проток. При цьому епітелій в різних ендокринних залозах має унікальну архітектуру

і може утворювати: (1) **фолікули** (у щитоподібній залозі); (2) **трабекули** (у кірковій речовині наднирників); (3) **трабекули** (в аденогіпофізі та прищитоподібних залозах); (4) **острівці** (у підшлунковій залозі)

Особливості морфології ендокриноцитів

Переважаюча більшість ендокринних клітин мають світле (функціонально активне) ядро з переважанням еухроматину, в якому міститься одне або кілька ядерць. У цитоплазмі клітин, що продукують гормони пептидної природи, добре виражений синтетичний апарат (гранулярна ендоплазматична сітка), а також комплекс



Рис. 14.4. Будова клітин ендокринної системи. А – епітеліальна ендокринна клітина; Б – нейросекреторні клітини

Гольджі, який забезпечує накопичення гормонів у формі секреторних гранул. Останні накопичуються переважно в базальній частині ендокриноцитів – поблизу капілярів, що забезпечує швидке вивільнення гормонів у кров.

Клітини, що продукують стероїдні гормони, мають дещо іншу будову. У цитоплазмі цих клітин розвинута гладка ендоплазматична сітка, присутні ліпідні включення. Оскільки в синтезі стероїдів беруть участь мітохондрії, останні мають особливу будову – їхня внутрішня мембрана утворює тубуло-везикулярні кристи.

Загальні принципи регуляції діяльності ендокринних залоз

Регуляція секреції гормонів здійснюється під впливом трьох ключових чинників (рис. 14.5): (1) регуляторних (так званих тропних) гормонів – це забезпечує ієрархічну організацію та принцип негативного зворотного зв'язку в ендокринній системі; (2) гуморальних чинників плазми крові – іонів Ca^{2+} , глюкози тощо; (3) медіаторів вегетативної нервової системи, що забезпечує інтеграцію нервової та ендокринної систем.

Ієрархія та зворотний зв'язок у функціонуванні ендокринних залоз

Ключову роль у роботі ендокринної системи відіграє ієрархічна організація – коли центральні органи регулюють секреторну активність периферичних ендокринних залоз, які, у свою чергу, контролюють функцію внутрішніх органів. Цей механізм забезпечує участь ендокринної системи в адаптації до змін зовнішнього чи внутрішнього середовища. Периферичні ендокринні залози, у свою чергу, можуть впливати на роботу цен-

тральних відділів ендокринної системи. Так, зростання рівня гормонів, продукованих периферичними ендокринними залозами, пригнічує активність центральних органів ендокринної системи – проявляється механізм негативного зворотного зв'язку (рис. 14.6). Означений механізм забезпечує підтримання гомеостазу.

Гіпоталамо-гіпофізарна система

Гіпоталамус

Гіпоталамус (лат. *hypothalamus*) є відділом проміжного мозку, який за рахунок численних синапсів формує зв'язки з різними структурами мозку, зокрема, зі стовбуром мозку та його ретикулярною формацією. Анатомічно в гіпоталамусі розрізняють передній, середній (туберальний) та задній відділи. Нейрофізіологи користуються дещо іншою класифікацією – виділяють преоптичний, супраоптичний, туберальний та мамілярний відділи. Від вентромедіальної ділянки гіпоталамуса починається ніжка гіпофіза, передня частина якої носить назву медіального підвищення. Тут закінчуються відростки нейронів преоптичної та передньої ділянок гіпоталамуса, а також вентромедіального й інфундибулярного ядер. Ніжка гіпофіза забезпечує анатомічний зв'язок гіпоталамуса з гіпофізом (рис. 14.7). Функціонально гіпоталамус зв'язаний з гіпофізом за посередництва гормонів, які визначають формування гіпоталамо-гіпофізарної осі.

Функціональне значення. Гіпоталамус – вищий нервовий центр регуляції ендокринних функцій. Належить



Рис. 14.5. Основні типи регуляції діяльності ендокринних залоз.



Рис. 14.6. Реалізація принципу негативного зворотного зв'язку в гістофізіології органів ендокринної системи (відзначено пунктирною лінією зі знаком -)

до лімбічної системи мозку, чим зумовлена його участь у контролі психоемоційної сфери, поведінки, сну та апетиту. Ця ділянка проміжного мозку є також центром вегетативної нервової системи, який контролює функції внутрішніх органів і є одним із центрів інтеграції нервової, ендокринної та імунної систем.

Розвиток. Гіпоталамус має нейральне походження: він закладається у людини на 4–5 тижнях ембріогенезу і утворюється з вірсту дна третього шлуночка головного мозку.

Гістологічна будова. Гістологічно гіпоталамус представлений нервовою тканиною, яка складається з нейросекреторних клітин та нейроглії. Нейросекреторні клітини формують скучення – ядра. Гістотопографія ядер гіпоталамуса представлена на рис. 14.8. Продуктовані клітинами гіпоталамуса гормони та обумовлені ними біологічні ефекти представлені у табл. 14.4 і на рис. 14.13.

Нейросекреторні клітини гіпоталамуса. Нейросекреторні клітини ендокринної частини гіпоталамуса – мультиполярні нейрони, що мають світле ядро з добре вираженим ядром і базофільну цитоплазму. Остання містить розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі, в результаті діяльності яких утворюються нейросекреторні гранули (рис. 14.9). Останні транспортуються по аксону вздовж центрального пучка мікротрубочок і мікрофіламентів, а місцями накопичуються у значних кількостях. Такі претермінальні і термінальні розширення аксонів отримали назву ней-

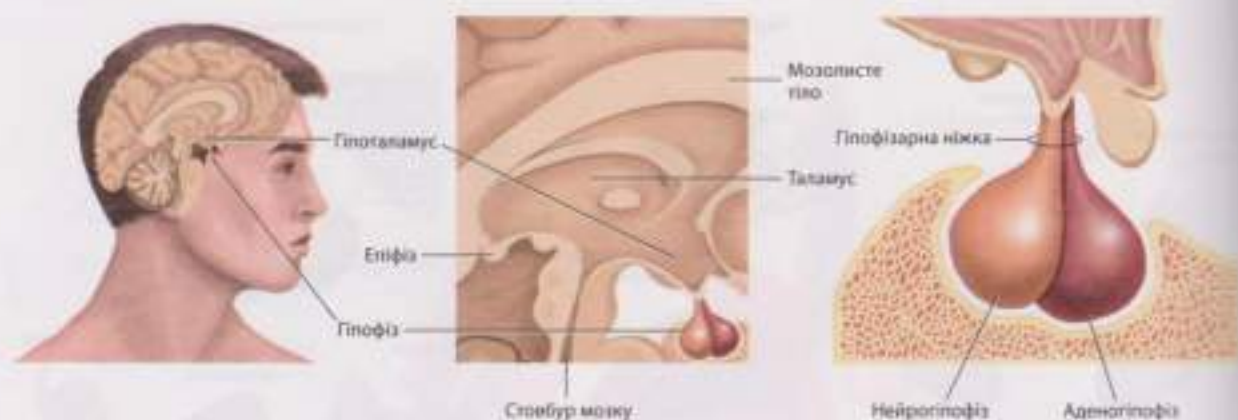


Рис. 14.7. Загальний план будови гіпоталамуса та його зв'язок з гіпофізом

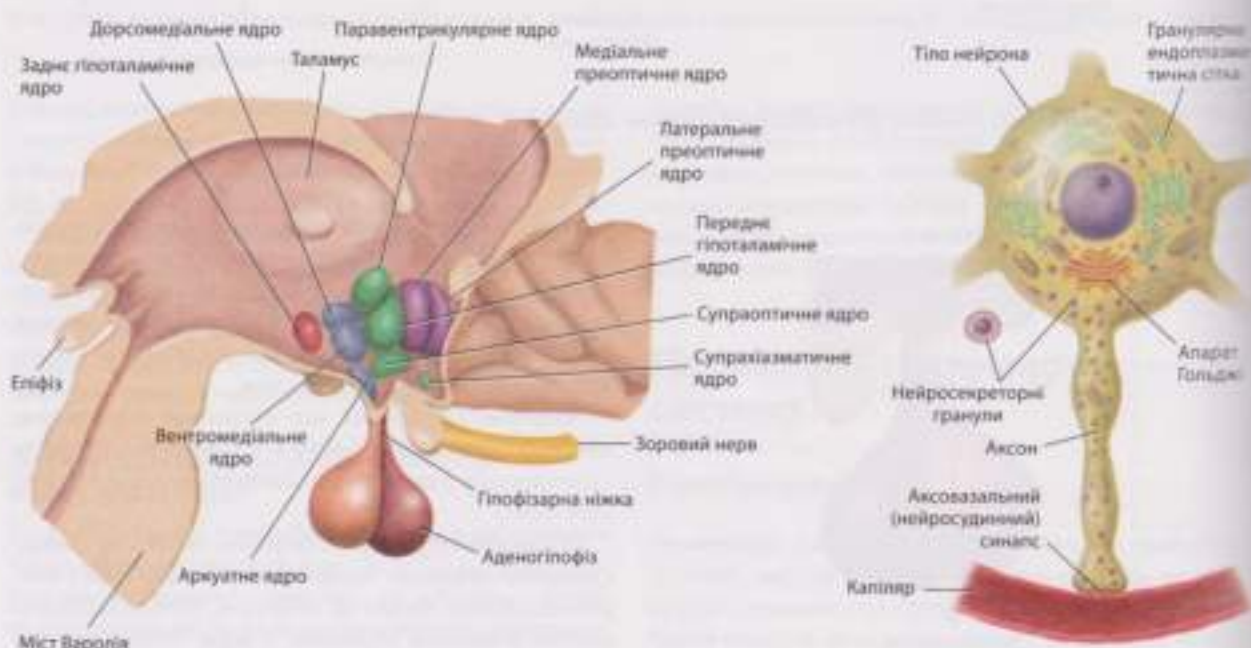


Рис. 14.8. Топографія ядер гіпоталамуса

Рис. 14.9. Схематичне відтворення нейросекреторної клітини та аксовазального синапсу

росекреторних тілець Геррінга. Терміналі аксонів закінчуються на стінці капілярів, формуючи аксовазальні (нейросудинні) синапси.

Характеристика ядер гіпоталамуса

У складі переднього відділу гіпоталамуса розрізняють наступні ядра: супраоптичне, паравентрикулярне, медіальне преоптичне, латеральне преоптичне та супрахізматичне. До середнього гіпоталамуса зараховують

дорсомедіальне, вентромедіальне, аркуатне та латеральне туберальні ядра. Задній гіпоталамус включає мамілярні, латеральне та заднє ядра.

Нейросекреторні ядра гіпоталамуса залежно від розмірів клітин та їхніх функціональних особливостей поділяють на крупно- і дрібноклітинні. Крупноклітинні ядра гіпоталамуса – супраоптичне і паравентрикулярне – утворені тілами нейросекреторних клітин, аксони яких виходять за межі гіпоталамуса: прямуючи до нейрогіпо-

Таблиця 14.4. Гормони гіпоталамуса та обумовлені ними біологічні ефекти

Гормон	Клітини-продуценти	Ефекти
Вазопресин (антидіуретичний гормон)	Крупні та дрібні нейросекреторні клітини паравентрикулярних ядер та крупні нейрони супраоптичних ядер	Контроль за експресією аквапоринів і транспортом води у клітинах збірних ниркових проток → концентрування сечі; скорочення гладких м'язців судинної стінки → підвищення артеріального тиску
Окситоцин	Крупні нейросекреторні клітини паравентрикулярних та супраоптичних ядер	Скорочення гладких м'язців матки під час оргазму, менструації, пологів; скорочення м'ясоплітальних клітин альвеол молочної залози → стимулювання молоковіддачі в час лактації; скорочення сім'яносних шляхів під час оргазму
Пролактин-релізінг-гормон	Крупні нейрони паравентрикулярних ядер	Стимулювання секреції пролактину аденогіпофізом
Тиротропін-релізінг-гормон	Крупні нейрони вентромедіальних, дорсомедіальних і паравентрикулярних ядер	Стимулювання продукції тиротропного гормону аденогіпофізом
Кортикотропін-релізінг-гормон	Крупні нейрони паравентрикулярних, аркуатних та медіальних ядер	Стимулювання секреції адренкортикотропного гормону аденогіпофізом
Дофамін	Дофамінергічні нейрони аркуатних ядер	Пригнічення секреції пролактину аденогіпофізом
Соматотропін-релізінг-гормон	Клітини аркуатних ядер	Стимулювання продукції соматотропного гормону аденогіпофізом
Гонадотропін-релізінг-гормон	Нейросекреторні клітини аркуатних, вентромедіальних, дорсомедіальних та паравентрикулярних ядер	Стимулювання продукції фолікулостимуляційного та лютеїнізуючого гормонів аденогіпофізом
Соматостатин	Нейросекреторні клітини паравентрикулярних та аркуатних ядер	Пригнічення секреції гормону росту, а також тиротропного гормону аденогіпофізом

фіза, вони формують гіпоталамо-гіпофізарний тракт, їх розширені терміналі біля капілярів нейрогіпофіза отримали назву тілець Феррінга.

Супраоптичні ядра складаються з великих холінергічних нейросекреторних клітин. Навколо ядра та у відростках цих клітин розміщені секреторні гранули. Великі холінергічні нейросекреторні клітини локалізуються також у центрі паравентрикулярних ядер, тоді як на периферії цих ядер містяться дрібні холінергічні нейросекреторні клітини. Клітини супраоптичних і паравентрикулярних ядер продукують антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин) і окситоцин, які транспортуються до тілець Феррінга за посередництва білка нейрофізіну.

Дрібноклітинні ядра гіпоталамуса – аркуатні, вентромедіальні, дорсомедіальні, інфундибулярні – продукують релізінг-гормони, які підсилюють або пригнічують вивільнення гормонів клітинами передньої частки гіпофіза, потрапляючи до них по ворітній (портальній) системі судин. Дрібноклітинні ядра через медіальне підвищення та портальну систему судин пов'язані з аденогіпофізом. Аксони нейросекреторних клітин цих ядер утворюють терміналі на первинній капілярній мережі в серединному підвищенні, що є нейрогемальною контактною зоною. Ця мережа су-

дин збирається у портальні вени, які приймають до аденогіпофіза і там розпадаються на вторинну капілярну сітку між тяжами ендокриноцитів (рис. 14.10). Ядра латерального та заднього гіпоталамуса пов'язані з нейронами вегетативної нервової системи – ендокринних функцій вони не виконують.

Гіпофіз

Гіпофіз (лат. *hypophysis, glandula pituitaria*) – нейроендокринний орган, розташований у ділянці турецького сідла клиноподібної кістки черепа, пов'язаний з гіпоталамусом гіпофізарною нішкою. Складається з двох часток – аденогіпофіза та нейрогіпофіза. Аденогіпофіз включає три частини: передню (дистальну), проміжну та туберальну. У нейрогіпофізі розрізняють суто нейральну частину та ліжку, яка продовжується у бік гіпоталамуса, утворюючи гіпоталамо-гіпофізарний тракт (рис. 14.7–14.10).

Гіпофіз – паренхіматозний орган, зовні вкритий сполучнотканинною капсулою. Тонкі прошарки сполучної тканини всередині органа містять капіляри з фенестрованим ендотелієм і нерви. Паренхіма аденогіпофіза представлена спеціалізованим епітелієм. Нейрогіпофіз утворений елементами нервової тканини.

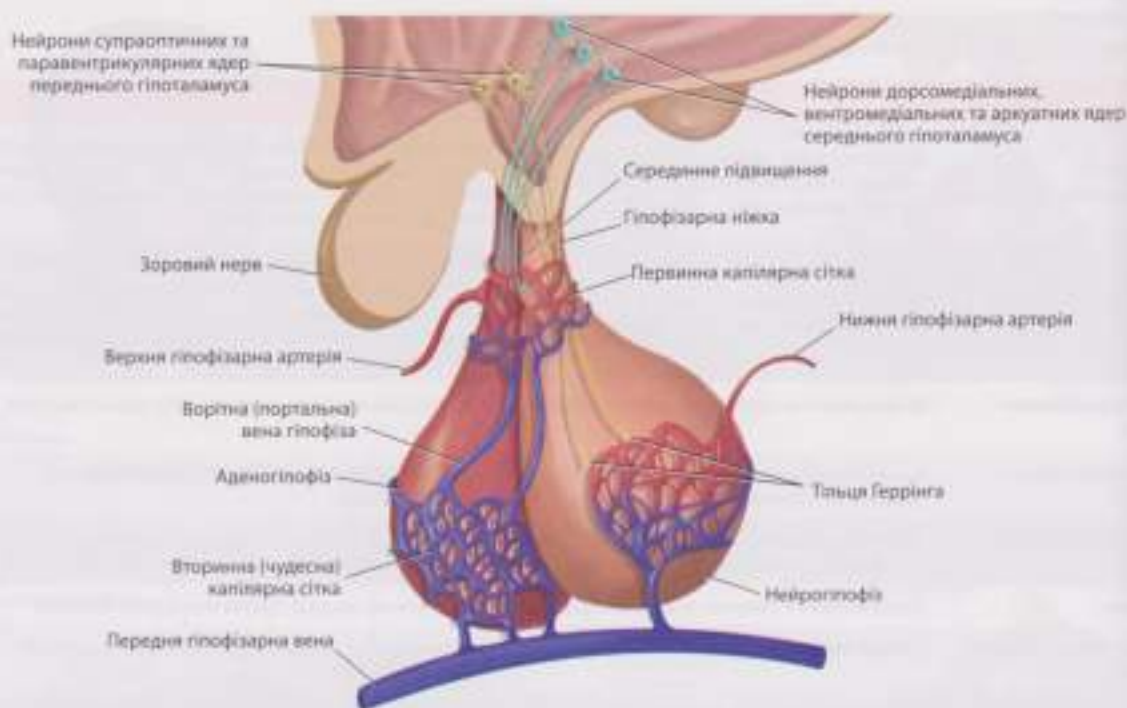


Рис. 14.10. Кровообіг адено- і нейрогіпофіза та зв'язок гіпоталамусом

Кровообіг гіпофіза

Окремі частини гіпофіза мають різне кровообігання. Так, джерелом кровообігання нейрогіпофіза слугує нижня гіпофізарна артерія. Її гілки формують у нейрогіпофізі сплетення капілярів, на яких закінчуються аксони нейросекреторних клітин супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса (тіліця Геррінга) (рис. 14.10). Кровообігання аденогіпофіза здійснюється з верхньої гіпофізарної артерії. Її гілки утворюють первинну капілярну мережу в ділянці середнього (медіального) підвищення. Сюди виділяються продуковані клітинами середнього гіпоталамуса рилізінг-гормони. Кров з первинної капілярної мережі збирається у ворітну (портальну) вену, яка приєднується до аденогіпофіза. Розгалуження портальної вени формують вторинну мережу (так звану чудесну сітку) синусоїдних гемокапілярів, через які до клітин аденогіпофіза доносяться рилізінг-гормони. У синусоїдні капіляри виділяється також тропні гормони, які продукують ендокриноцити аденогіпофіза. Кров з вторинної капілярної мережі збирається в передню гіпофізарну вену.

Розвиток гіпофіза

Окремі частини гіпофіза розвиваються з різних джерел. Так, аденогіпофіза утворюється з виросту ектодерми ротоглотки у бік мозку (виросток Рапке). Джерелом утворення нейрогіпофіза служить нейроектодерма проміжного мозку (ме-

теріал нервової трубки), що формує вирост із дна третього шлуночка мозку – майбутню гіпофізарну ліжку (рис. 14.11).

Аденогіпофіз

Мікроскопічна будова аденогіпофіза

Розмір та форма аденогіпофіза значною мірою залежать від віку та індивідуальних особливостей організму. Епітелій аденогіпофіза утворює тяжі (трабекули), між якими залягають синусоїдні капіляри з фенестрованим ендотелієм (рис. 14.12А). Клітини у складі трабекул мають назву **аденоцитів**. Останні залежно від здатності забарвлюватися гістологічними барвниками поділяються на дві групи: (1) **хромофільні** (забарвлені) – секреторно активні, у цитоплазмі містять секреторні гранули з гормонами; (2) **хромофобні** (незабарвлені) – секреторно неактивні, не містять секреторних гранул.

Хромофільні аденоцити відповідають на стимуляторну дію рилізінг-гормонів гіпоталамуса секреторно тропних гормонів: аденокортикотропного (АКТГ), тиротропного (ТТГ) і двох різновидів гонадотропних гормонів: фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ). Ці гормони, у свою чергу, регулюють діяльність периферичних ендокринних залоз. Окрім того, аденоцити гіпофіза виділяють ще два гормони: соматотропний

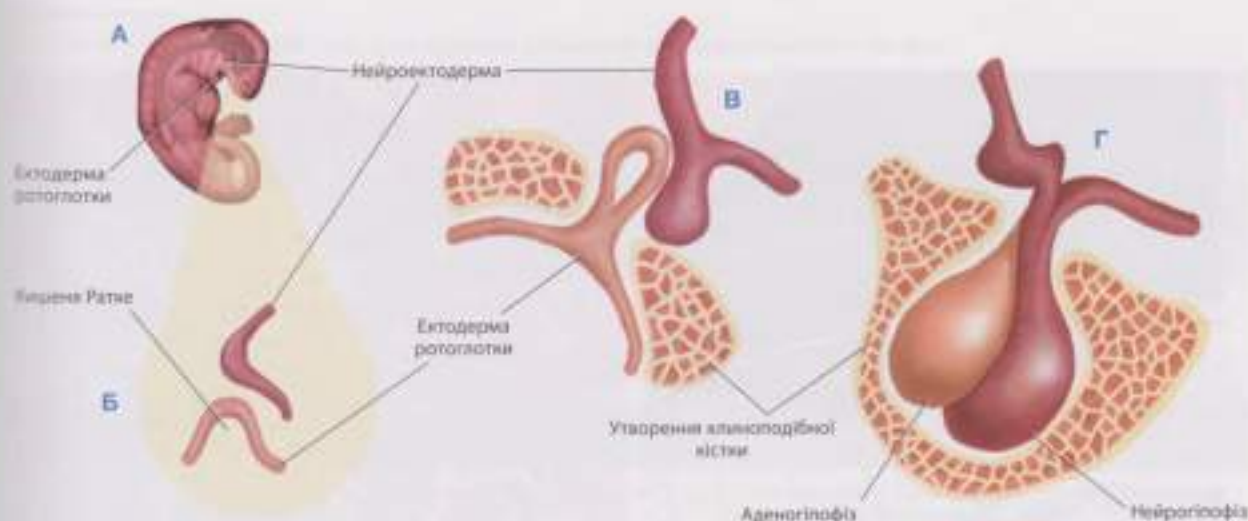


Рис. 14.11. Схематичне відтворення послідовних етапів ембріогенезу гіпофіза

гормон, або гормон росту (ГР), та пролактин (ПрЛ), які чинять вплив на неендокринні структури організму. Характеристика та ефекти гормонів аденогіпофіза, які за клімчною будовою є білками або глікопротеїнами, представлені у табл. 14.5.

Хромофобні аденоцити – дрібні клітини з невеликою кількістю цитоплазми, розташовані групами переважно в дистальній частині аденогіпофіза. Представлені стовбуровими клітинами, що лише вступили на шлях диференціації, або дегранульованими хромофільними клітинами. Третій різновид клітин аденогіпофіза – **фолікулярно-зірчасті клітини** – не виконують секреторних функцій. Ці клітини мають довгі відростки, які формують щільні контакти з сусідніми клітинами. Вірогідно, фолікулярно-зірчасті клітини відіграють опорну роль щодо клітин паренхіми аденогіпофіза або формують мережу зв'язків між ними.



Марцін Раїце

Раїце М., 1781–1830) – німецький ембріолог і анатом, один із засновників сучасної ембріології; у 1810 р. вперше описав ембріональний розвиток аденогіпофіза (схематич. Раїце)

Залежно від хімічної природи гормонів, цитоплазма хромофільних аденоцитів може забарвлюватися у різних кольор. На основі цього їх поділили на **базофіли** та **ацидофіли** (рис. 14.12Б). Приблизні кількісні співвідношення між різними типами аденоцитів наступні: базофілів 10%, ацидофілів 40%, хромофобних та фолікулярно-зірчастих клітин – 50%, однак ці показники можуть суттєво змінюватися упродовж онтогенезу, під час статевого дозрівання, вагітності, лактації тощо. Залежно від продукованих гормонів розрізняють п'ять типів аденоцитів (табл. 14.5, рис. 14.12, 14.13).

Характеристика окремих типів хромофільних аденоцитів

Соматотропоцити – найчисленніша популяція, яка складає близько 50% хромофільних аденоцитів; продукують **гормон росту (соматотропний гормон)**. Ці клітини середнього розміру мають овальну форму, центральне розміщене кулясте ядро з ядерцем; їхні гранули забарвлюються еозином, що зумовлює ацидофілію цитоплазми. При електронній мікроскопії в цитоплазмі виявляються численні щільні гранули діаметром 300–400 нм. Соматотропоцити виділяють гормон під впливом соматотропін-релізінг-гормону і перебувають під інгібіторним впливом соматостатину гіпоталамуса.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гіперпродукція соматотропного гормону (гормону росту) у дитячому віці веде до розвитку гігантизму, а недостатня його секреція – до гіпофізарного нанізму. У зрілому віці підвищена продукція гормону росту призводить до розвитку акромегалії.

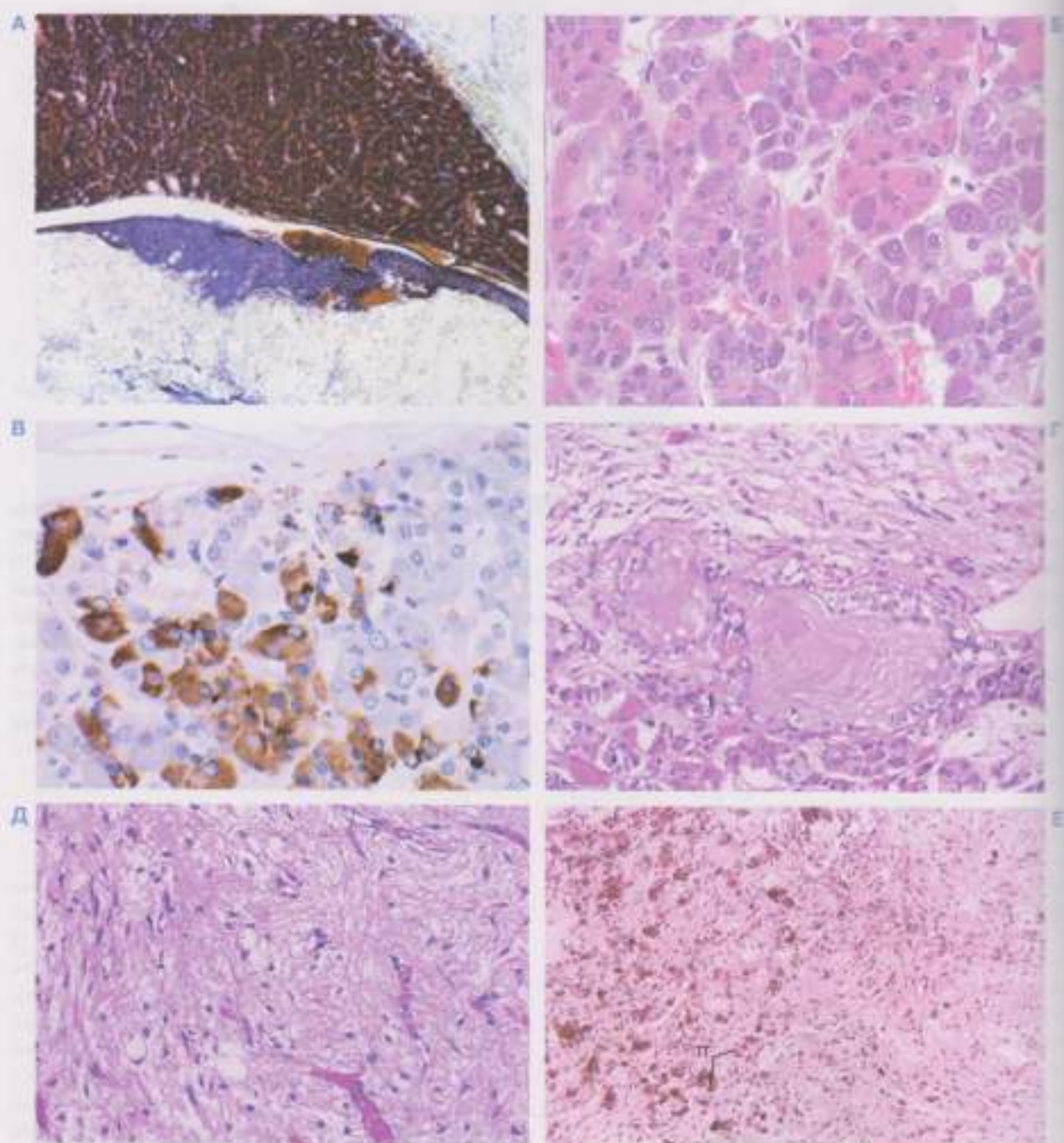


Рис. 14.12. Світлові мікрофотографії гіпофіза. А – дистальна та проміжна частини аденогіпофіза (верх), нейрогіпофіз (низ), забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 80$; Б – ацидофіли, базофіли та хромофоби дистальної частини аденогіпофіза, забарвлення альдегід-фуксином, $\times 600$; В – імуногістохімічна реакція на пролактин, $\times 600$; Г – псевдофолікулярні структури проміжної частини аденогіпофіза, PAS-реакція, $\times 400$; Д – нейрогіпофіз, забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$; Е – тільця Геррінга (ТГ) нейрогіпофіза, забарвлення альдегід-фуксином, $\times 200$

Таблиця 14.5. Характеристика хромофільних аденоцитів дистальної частини гіпофіза

Тип клітини	% вміст	Гормон	Біологічний ефект гормону
Ацидофіли			
Соматотропоцити	50 %	Гормон росту (СТГ)	Впливає на більшість клітин, посилює метаболізм, підвищує продукцію соматомедінів у печінці (інсуліноподібні фактори росту I-II), не сприяє проліферації хондроцитів в емфізарній пластинці росту кісток
Лактотропоцити	15–20 %	Пролактин (ПрЛ)	Стимулює розвиток молочних залоз під час вагітності, продукцію молока під час лактації
Базофіли			
Кортикотропоцити	15–20 %	Проопіомеланокортин, який надалі розщеплюється на	
		Адренокортикотропний гормон (АКТГ);	Стимулює синтез і секрецію гормонів кори наднирників (кортизолу і кортикостерону)
		β -ліпотропін (ЛТ);	Регуляція метаболізму ліпідів
		α -меланоцитостимулюючий гормон (МСГ);	Стимулює синтез та секрецію меланіну у меланоцитах шкіри, має імунomodulatory ефект
Гонадотропоцити	10 %	β -енкефалін	Модуляція сну, настрою тощо
		Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)	У жінок стимулює ріст фолікула в яєчниках і секрецію естрогенів, у чоловіків стимулює продукцію андрогенів яєцьовального білка клітинами Сертолї яєчка
		Лютелінізуючий гормон (ЛГ)	У жінок сприяє овуляції, утворенню жовтого тіла яєчника, продукції прогестерону яєцьованими, у чоловіків стимулює продукцію тестостерону клітинами Лейдга яєчка
Тиротропоцити	5 %	Тиротропний гормон (ТТГ)	Стимулює синтез і виділення у кров гормонів щитоподібної залози (T_3 - T_4)

Лактотропоцити (мамотропоцити) продукують пролактин. Це великі клітини полігональної форми з овальним ядром (рис. 14.12Б). Секреторні гранули забарвлюються ацидофільно. Розмір гранул змінюється залежно від активності клітини: у неактивному стані діаметр секреторних гранул становить 200 нм, при активації кількість та щільність гранул зростають, вони досягають розміру 600 нм. Після лактації у лактотропоцитах збільшується кількість лізосом. Після екзоцитозу гранул цитоплазма втрачає здатність забарвлюватися (клітина трансформується у хромофобний аденоцит). Синтез пролактину стимулюється пролактин-релізінг-гормоном та окситоцином, пригнічується пролактин-інгібіторним фактором та, ймовірно, допаміном.

Кортикотропоцити мають середній розмір, полігональну форму, кулясте ексцентрично розміщене ядро; забарвлюються базофільно і характеризуються інтенсивною PAS-реактивністю. Окрім секреторних гранул розміром

100–400 нм, у цитоплазмі цих клітин присутні ліпідні вclusions, численні лізосоми, а навколо ядер – пучки проміжних філаментів. Первинно кортикотропоцити синтезують проопіомеланокортин, який відтак розщеплюється протеолітичними ферментами на адренокортикотропний гормон (АКТГ), β -ліпотропін, α -меланоцитостимулюючий гормон (α -МСГ), β -енкефалін та β -ендорфін. Активність кортикотропоцитів клітин залежить від впливу кортикотропін-релізінг-гормону гіпоталамуса.

Гонадотропоцити (продуценти фолікулостимулюючого та лютелінізуючого гормонів, ФСГ та ЛГ відповідно) – дрібні, овальної форми клітини з кулястим ексцентрично розміщеним ядром та базофільною цитоплазмою. При електронній мікроскопії в цитоплазмі цих клітин виявляються цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, добре розвинутий комплекс Гольджі, щільні секреторні гранули розміром 200–400 нм. Більшість гонадотропоцитів здатні продукувати обидва гормони – ФСГ і ЛГ, секреція яких залежить від активуючого впливу

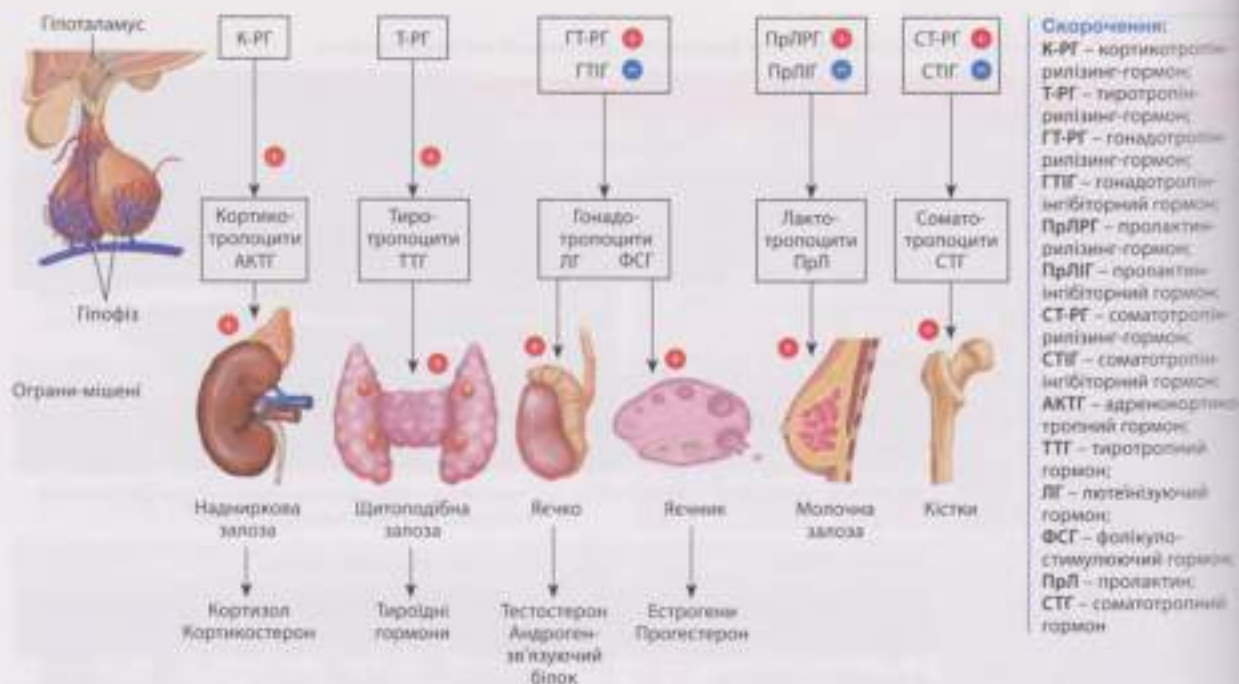


Рис. 14.13. Гіпоталамо-гіпофізарна вісь та її вплив на органи-мішені

гонадотропін-рилізінг-гормону гіпоталамуса та активіну, продукованого яєчниками, яєчками та гіпофізом. Функція гонадотропоцитів пригнічується естрадіолом та інгібіном – гормонами яєчників та яєчок.

Тиротропоцити – великі клітини полігональної форми з кулястим ексцентрично розташованим ядром та базофільною цитоплазмою. При електронній мікроскопії виявляється розвинутий комплекс Гольджі та численні дрібні щільні гранули розміром до 150 нм. Клітини продукують **тиротропний гормон (ТТГ)**, активуються під впливом тиротропін-рилізінг-гормону гіпоталамуса. Тироїдні гормони – тироксин (T_4) та трийодтиронін (T_3) – гальмують функцію тиротропоцитів.

Проміжна частина аденогіпофіза

Проміжна частина аденогіпофіза утворена численними кубоїдними клітинами та колоїдовмісними структурами – **псевдофолікулами** (рис. 14.12А, Г). Природа колоїду залишається остаточно не з'ясованою, проте вважають, що до його складу входить клітинний детрит. Клітини проміжної частини гіпофіза представлені базофільними аденоцитами і хромофобами. Базофільні клітини формують стінку фолікулів, в апікальній частині з'єднані між собою міжклітинними контактами, містять секреторні гранули. Ці клітини, подібно до кортикотропіа передньої частини гіпофіза, синтезують прогормон **проопіомеланокортин**, з якого утворюються

адренокортикотропний гормон (АКТГ), β -ліпотропін, α -меланоцитостимулюючий гормон (α -МСГ), β -енкефаліні та β -ендорфіни. У людини α -МСГ присутній у незначній кількості, тому базофільні клітини проміжної частини гіпофіза зараховують до кортикотропін-секреторних клітин.

Туберальна частина аденогіпофіза

Туберальна частина аденогіпофіза слугує продовженням дистальної частини у напрямі гіпофізарної ніжки. Це інтенсивно васкуляризований регіон, містить венозні судини гіпоталамо-гіпофізарної системи кровообігання. Паренхіма представлена скупченнями і тяжками дрібних базофільних клітин кубоїдної форми, які містять дрібні щільні гранули, включення ліпідів та глікогену, продукують АКТГ, ФСГ і ЛГ.

Нейрогіпофіз

Задня частка гіпофіза, або нейрогіпофіз, включає власне нервову частину та лійку, що безпосередньо поєднує гіпофіз з гіпоталамусом. Паренхіма нейрогіпофіза утворена безмієліновими нервовими волокнами, що представлені аксонами нейросекреторних клітин гіпоталамуса, їхніми терміналями та підтримувальними гліоцитами (рис. 14.12Д, Е). Згадані вище аксони мають дві унікальні

структурні особливості: (1) вони не пов'язані з іншими нейронами, а закінчуються на стінці капілярів фенестрованого типу, формуючи нейросудинні синапси; (2) у їхніх терміналях – так званих **тільцях Геррінга** – акумулюється значна кількість секреторних гранул.

У нейрогіпофізі відбувається накопичення та секреція у кров нейрогормонів – **окситоцину** та **вазопресину**, які синтезуються нейронами супраоптичних та паравентрикулярних ядер гіпоталамуса і по аксонах транспортуються до нейрогіпофіза. Роль транспортера і накопичувача окситоцину і вазопресину у складі тілець Геррінга відіграє білок **нейрофізін**. При електронній мікроскопії секреторні везикули виявляються в зоні нейросудинних (аксозавальних) синапсів та вздовж аксонів.

Аксоли та їхні терміналі оточені специфічними, присутніми лише у гіпофізі, гліальними клітинами – **пітуїцитами**. Ці клітини є різновидом астроцитної глії; вони складають близько 25 % об'єму нейрогіпофіза, мають неправильну форму та численні відростки, містять ліпідні включення, ліпохромний пігмент і проміжні філаменти. Як і астроцити, пітуїцити експресують гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP). Пітуїцити підтримують аксоли нейросекреторних клітин та забезпечують їхню трофіку. Відростки пітуїцитів прилягають до периваскулярних просторів, де закінчуються на стінці фенестрованих капілярів. У навколосудинних просторах нейрогіпофіза містяться фібробласти, мастоцити.

У складі епендимної глії вистелення третього шлуночка, що топографічно належить до лінійної частини нейрогіпофіза, зустрічається особливий різновид клітин, що отримали назву **таніцитів**. Довгі базальні відростки цих клітин досягають портальної системи гіпофіза, де утворюють синаптичні контакти з гемокапілярами. Функція таніцитів достеменно невідома, однак існує припущення, що вони транспортують гормони зі спинномозкової рідини до портального кола кровообігу, або у зворотному напрямі – від гіпоталамічних нейронів до спинномозкової рідини.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення розвитку або роботи гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи (внаслідок стресу, травми, тяжкої інфекції) веде до зниження продукції гормону вазопресину (антидіуретичного гормону, АДГ) та розвитку нецукрового діабету. АДГ стимулює експонування аквапоринів-2 клітинами збірних ниркових проток, що посилює реабсорбцію води та концентрування сечі. Дефіцит АДГ веде до порушення реабсорбції води у нирках, внаслідок чого об'єм сечовиділення може сягати 10–20 літрів на добу.

Епіфіз

Епіфіз (син. шишкоподібна залоза, лат. *glandula pinealis, corpus pineale*) – нейроендокринний орган проміжного мозку. Розташований над верхніми горбками даху середнього мозку, біля задньої стінки третього шлуночка (рис. 14.14); за посередництва ніжки сполучається з таламусом. Розміри епіфіза становлять 5–8 мм у довжину і 3–5 мм у діаметрі, його вага коливається від 100 до 200 мг. Максимальних розмірів епіфіз досягає в дитячому віці, після статевого дозрівання відбувається його поступова інволюція.

Кровопостачання та іннервація

До епіфіза надходять гілки від *a. chorioidea posterior* (гілка *a. cerebri posterior*), *a. cerebelli* та *a. cerebri media*. Орган отримує іннервацію з боку вегетативної нервової системи. Симпатичні адренергічні нервові волокна прямує до епіфіза від верхнього шийного ганглія. Крім того, в епіфізі є парасимпатичні нервові волокна від *sphenopalatinum et otic ganglia*.

Функції

Епіфіз забезпечує зв'язок і взаємодію нервової та ендокринної систем. Орган залучений до контролю онтогенезу (статевого дозрівання, процесів старіння тощо), циркадних ритмів, контролює тривалість сну і неспання, впливає на секрецію гормонів іншими ендокринними залозами, регулює мінеральний обмін, діяльність серцево-судинної і нервової систем.

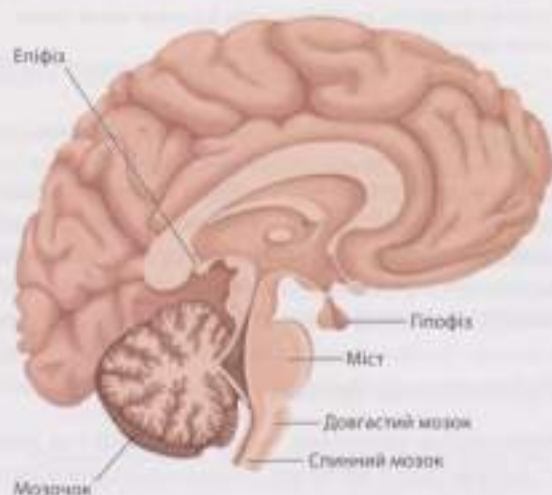


Рис. 14.14. Схема топографії епіфіза

Основна функція епіфіза пов'язана з секрецією гормонів, які регулюють циклічні процеси в організмі, у тому числі віковий морфогенез органів та їхнє старіння, сезонні та циркадні біоритми. До функцій шишкоподібної залози також відносять: інгібування виділення гормону росту; гальмування статевого розвитку і регулювання статевої поведінки; пригнічення розвитку пухлин.

Епіфіз людини є складовою частиною фотонейроендокринної системи. Найважливішим гормоном у цій системі вважається мелатонін, який є похідним амінокислоти триптофану. Продукція мелатоніну стимулюється за умов темряви, у той час як світло призводить до гальмування активності епіфіза. Для світла на епіфізі реалізується через три нервових шляхи: ретино-гіпоталамічний, генікуло-гіпоталамічний і серотонінергійний від ядер шва. Всі три шляхи починаються від особливих світлочутливих гангліонарних клітин сітківки ока і несуть нервові імпульси до супрахізматичного ядра гіпоталамуса, яке вважається координатором циркадного ритму (біологічного годинника) організму. Збудження від супрахізматичного ядра надходить до паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, відтак спрямовується до верхнього грудного відділу спинного мозку. Звідти через верхній шийний ганглії норадренергічні волокна повертаються до епіфіза.

Викликане світлом збудження супрахізматичного ядра зумовлює гальмування нейронів верхнього шийного ганглія, внаслідок чого зменшується секреція епіфізом норадреналіну. Це супроводжується зниженням синтезу і секреції клітинами епіфіза – пінеалоцитами – гормону мелатоніну. Таким чином, у денний час секреція мелатоніну епіфізом знижується, а вночі – посилюється. Стимулятором секреторної активності пінеалоцитів служить норадреналін. Окрім регуляції сну та неспання, епіфіз за участю мелатоніну регулює сезонні зміни, включаючи статеву поведінку, емоційний стан в умовах зміни тривалості світлового дня і температури.

Розвиток

Джерелом розвитку епіфіза служить нейроектодерма виросту проміжного мозку; нейроласти нервової трубки диференціюються у пінеалоцити – клітинні елементи паренхіми епіфіза. Строма органа розвивається з нейро-мезенхіми, яка походить від клітин нервового гребеня.

Мікроскопічна будова

Шишкоподібна залоза має паренхіматозний тип будови – складається з часточок. Поверхня вкрита м'якою мозковою оболонкою (капсулою), від якої вглиб органа відходять (септи) перетинки сполучної тканини з кровоносними судинами. Паренхіма залози утворена нер-

вовою тканиною, у складі якої розрізняють пінеалоцити та інтерстиційні клітини (підтримувальні гліоцити) (рис. 14.15).

Пінеалоцити – нейросекреторні клітини. Це круглі мультиполярні нейрони, які мають велике світле ядро з ядрцем. При електронній мікроскопії в цитоплазмі пінеалоцитів визначаються цистерни гранулярної та гладкої ендоплазматичної сітки, комплекс Гольджі, рибосоми і полісоми, мітохондрії, ліпідні включення, пігменти і секреторні гранули.

Пінеалоцити мають довгі розгалужені відростки, в яких мікротрубочки утворюють паралельно орієнтовані пучки; вздовж останніх розташовані ланцюжки секреторних гранул зі щільною серцевиною. Описані утвори мають назву **синаптичних смужок** і є специфічною морфологічною ознакою пінеалоцитів. Відростки пінеалоцитів контактують зі стінкою гемокапілярів, утворюючи аксозавальні синапси. На перикаріонах пінеалоцитів локалізовані численні синаптичні контакти – закінчення симпатичних адренергічних нервових волокон.

Функція пінеалоцитів – продукція гормонів. Окрім мелатоніну, ці клітини можуть продукувати широкий спектр нейротрансмітерів, включаючи серотонін, норадреналін, дофамін, гістамін, а також гормони, які модулюють роботу гіпоталамо-гіпофізарної системи, а саме – соматостатин та тиротропін-релізінг-гормон.

Інтерстиційні клітини, або підтримувальні гліоцити епіфіза – різновид астроцитів. Це клітини з відростками, що мають темне ядро, помірно розвинені органели і добре розвинений цитоскелет. Їхні довгі відростки спрямовані до міжчасточкових сполучнотканинних перетинок. Ці клітини виконують опорну та бар'єрну функції. Окрім пінеалоцитів та інтерстиційних клітин, у складі часточки шишкоподібної залози містяться також мультиполярні нейрони, а у периваскулярних просторах – макрофаги. З віком у структурі епіфіза з'являється характерна ознака – ділянки кальцифікації (так званий **мозковий пісок**, або **піскові тіла**) (рис. 14.15В). Цей феномен пов'язаний з тим, що з віком має місце атрофія пінеалоцитів і розростання стромы, в якій відкладаються кулясті нашарування фосфатних і карбонатних солей. Наявність мозкового піску вважають ознакою старіння організму.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вікові зміни епіфіза. Ріст шишкоподібної залози відбувається протягом перших двох років життя, після чого її розмір майже не змінюється до початку статевого дозрівання. У дітей підвищений рівень продукованого епіфізом мелатоніну блокує процеси статевого дозрівання. Це пов'язано з антигонадотропною дією мелатоніну, який

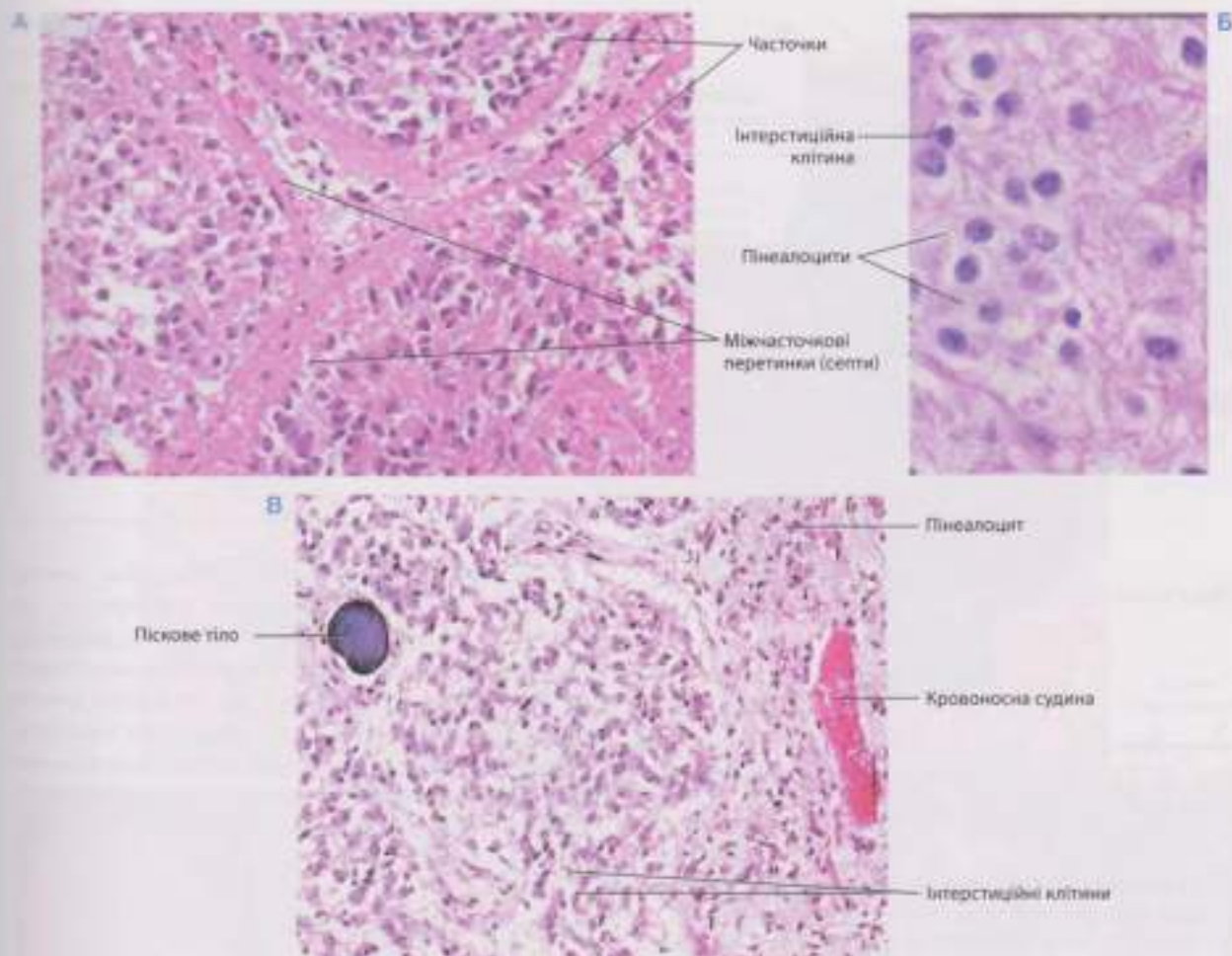


Рис. 14.15. Епіфіз. А – оглядовий препарат, $\times 160$; Б – пінеалоцити та інтерстиційні клітини, $\times 600$; В – мозковий пісок в епіфізі, $\times 200$

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ (продовження)

притічує секрецію люталізуєючого та фолікулолістимулюючого гормонів аденогіпофіза. Окрім того, мелатонін гальмує продукцію гіпоталамусом гонадотролін-рилізінг-гормону. Таким чином, гіперфункція або пухлинне переродження епіфіза у дітей зумовлюють затримку статевого дозрівання; навпаки, uszkodження чи гіпофункція шишкоподібної залози призводять до прискореного статевого дозрівання.

З віком спостерігається інволюція епіфіза, що супроводжується зниженням продукції мелатоніну. Хоча мелатонін не є ключовим чинником регуляції сну, зниження рівня мелатоніну у людей похилого віку супроводжується безсонням. Цим визначається використання фармакологічного препарату мелатоніну для лікування асоційованих з віком порушень сну.

Щитоподібна залоза

Щитоподібна залоза (лат. *glandula thyroidea*) – непарний ендокринний орган масою від 40 до 50 г. Локалізується на передній поверхні шиї, на рівні 2–6 хрящових кілець трахеї, нижче від щитоподібного хряща гортані. Залоза поділена на дві частки, що з'єднані перешийком (рис. 14.16). Від середини перешийка у 35% випадків вгору відходить тонка пірамідна частка. На задній поверхні правої та лівої часток щитоподібної залози залягають прищитоподібні залози (по дві з кожного боку).

Кровообіг. Джерелами кровообігання щитоподібної залози слугують дві верхні (відходять від зовнішніх сонних артерій) і дві нижні щитоподібні артерії (гілки шийно-шийного стовбура). Відтік крові здійснюється через внутрішні яремні і плечо-головні вени.

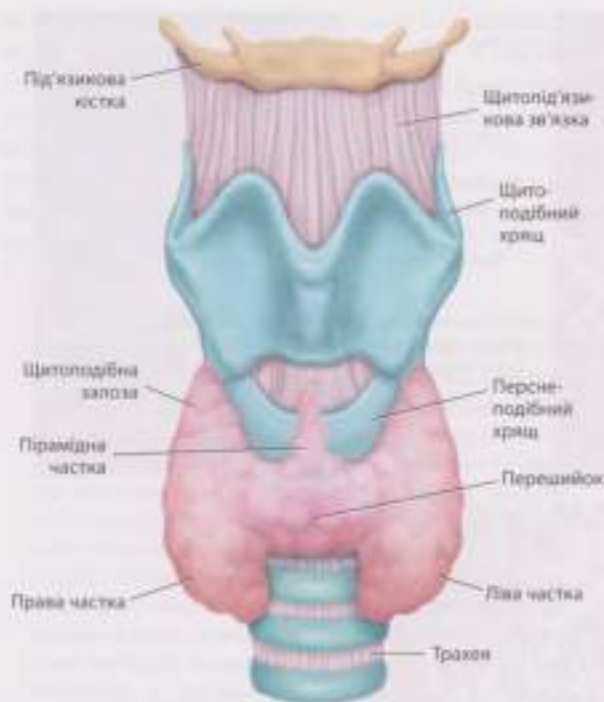


Рис. 14.16. Анатомічна будова і топографія щитоподібної залози

Інервація. Щитоподібна залоза іннервується волокнами симпатичного і парасимпатичного відділів нервової системи. Симпатична іннервація представлена гілками верхнього і нижнього щитоподібних нервів, які відходять від шийних гангліїв. Парасимпатична іннервація здійснюється гілками блукаючого нерва, верхнім гортанним і поворотним гортанним нервами.

Функції

Функція щитоподібної залози полягає в секретії двох типів гормонів: тиродних (тироксин і трийодтиронін – відповідно, T_4 і T_3) та кальцитоніну, залученого до регуляції гомеостазу іонів Ca^{2+} .

Розвиток

Джерелами розвитку щитоподібної залози слугують глоткова ентодерма, клітини нервового гребеня та мезенхіма. Закладка щитоподібної залози відбувається на четвертому тижні ембріогенезу шляхом утворення виступу вентральної стінки (ентодерми) глоткової кишки між першою та другою парами глоткових кишень. Зачаток щитоподібної залози росте донизу, формуючи епітеліальний тяж з потовщенням на кінці. Похідними клітин

ентодерми є фолікулярні клітини (тироцити Т) щитоподібної залози. Починаючи від третього місяця ембріогенезу з тироцитів формуються фолікули, між якими розростається і диференціюється мезенхіма.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Кретинізм. Порушення розвитку і зниження функції щитоподібної залози (хронічний гіпотирозидизм) у ранньому онтогенезі зумовлює кретинізм (від фр. cretin – ідіот). Означена патологія супроводжується затримкою фізичного (карликовість) та розумового розвитку (кретинізм), дистрофією кісток і м'яких тканин, зниженням основного обміну, а також порушеннями функції внутрішніх органів (серця, органів травної системи тощо).

Із часом тяж, що зв'язував щитоподібну залозу з глоткою (щито-язикова протока) редукується, на його місці залишається лише сліпий отвір, розміщений посередині термінальної борозни язика. Окрім того, у закладці щитоподібної залози беруть участь ультимобранхіальні тільця, які утворюються з матеріалу четвертої глоткової кишені. З ультимобранхіальних тілець до зачатка щитоподібної залози мігрують клітини нервового гребеня. Вони дають початок кальцитоніноцитам (тироцитам С).

Мікроскопічна будова

Щитоподібна залоза має паренхіматозний тип будови. Зовні вкрита капсулою, від якої вглиб органа врастають прошарки сполучної тканини, що поділяють паренхіму на часточки та несуть судини і нерви. Паренхіма утворена спеціалізованою епітеліальною тканиною. Епітелій щитоподібної залози формує фолікули та міжфолікулярні острівці (рис. 14.17).

Фолікул є структурно-функціональною одиницею щитоподібної залози. Це структура кулястої форми, заповнена колоїдом (рис. 14.18). За фізико-хімічними характеристиками колоїд – в'язка рідина, до складу якої входять молекули гормонівмісного білка **тироглобуліну**. При використанні рутинних гістологічних барвників колоїд має оксифільне забарвлення. Стінка тиродного фолікула утворена одношаровим кубоїдним епітелієм. Клітини, що утворюють стінку фолікула, мають назву тироцитів Т, або фолікулярних клітин.

Тироцити Т – найчисленніші клітини щитоподібної залози. При світловій мікроскопії мають кубоїдну форму, кулясте світле ядро, цитоплазма забарвлена слабо-базофільно; розташовується одним шаром на базальній мембрані. Висота фолікулярних клітин залежить

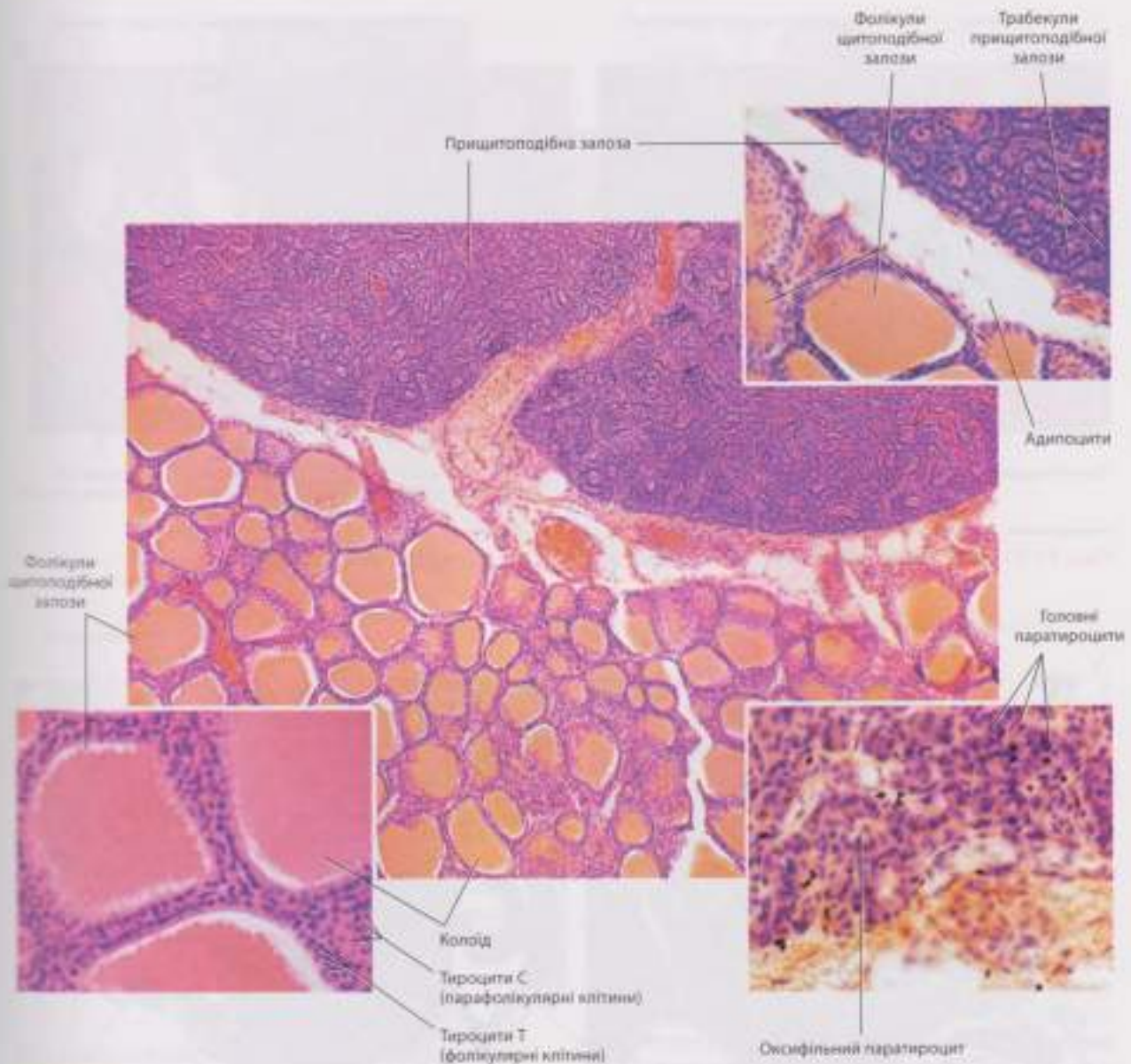


Рис. 14.17. Світлові мікрофотографії щитоподібної та прищитоподібних залоз, $\times 80$; вставки $\times 200$ (верх) і $\times 400$ (низ)

від його функціональної активності – підвищується при гіперфункції та знижується при гіпофункції. При електронній мікроскопії тироцити Т виявляють ознаки як транспортно-активних, так і секреторно-активних клітин, мають добре виражену полярність; на апікальній поверхні містять численні мікроворсинки та псевдоподії (рис. 14.19). Базальна поверхня плазматичної мембрани тироцитів – складчаста, латеральна плазмалема утворює міжклітинні сполучення, серед яких розрізняють

інтердигтації (пальцеподібні випинання), десмосоми, щільні контакти. У цитоплазмі тироцитів Т добре розвинені гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, мітохондрії. Окрім того, присутні численні лізосоми та ендоситозні везикули, що свідчать про резорбцію колоїду.

Тироцити Т продукують тироїдні гормони – тироксин (T_4) та трийодтиронін (T_3). Секреторний цикл цих клітин незвичайний і включає фазу синтезу гормонівмісного

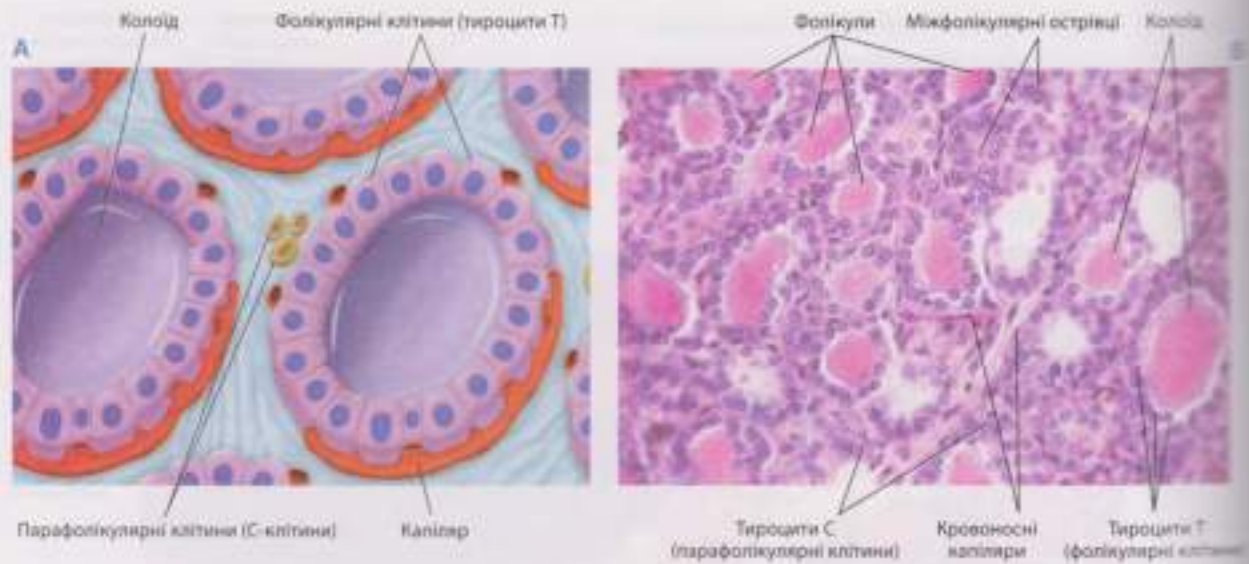


Рис. 14.18. Щитоподібна залоза. А – схема будови фолікулів; Б – світлова мікрофотографія, $\times 400$

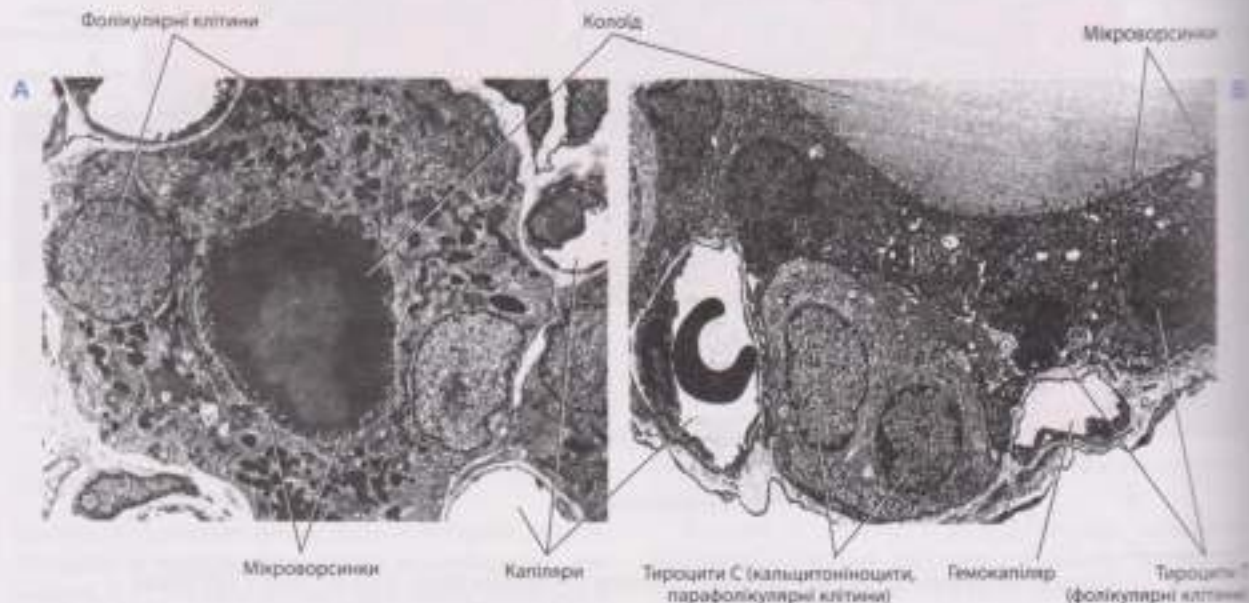


Рис. 14.19. Електронні мікрофотографії щитоподібної залози. А – ультраструктура дрібного фолікула, $\times 2000$; Б – тироцити Т з двома прилеглими кальцитоніноцитами, $\times 4000$

білка тироглобуліну, який накопичується у просвіті фолікула (у складі колоїду), і фазу резорбції тироглобуліну з вивільненням гормонів та їх секрецією у кров (рис. 14.20).

Під час продукції тироглобуліну відбувається низка подій, яка включає: (1) транспорт субстратів, необхідних для синтезу тироглобуліну (амінокислот, вуглеводів); (2) син-

тез поліпептидних ланцюгів тироглобуліну у цистернах гранулярної ендоплазматичної сітки та їх глікозилювання (приєднання моносахаридних залишків та сіалової кислоти) у комплекси Гольджі; (3) секреція тироглобуліну у колоїд; (4) паралельно з вищезазначеними процесами тироцити поглинають з крові йод, окислюють його за участю пероксидази і транспортують до колоїду; (5) у складі колоїду відбувається йодування накопиченого тироглобуліну.

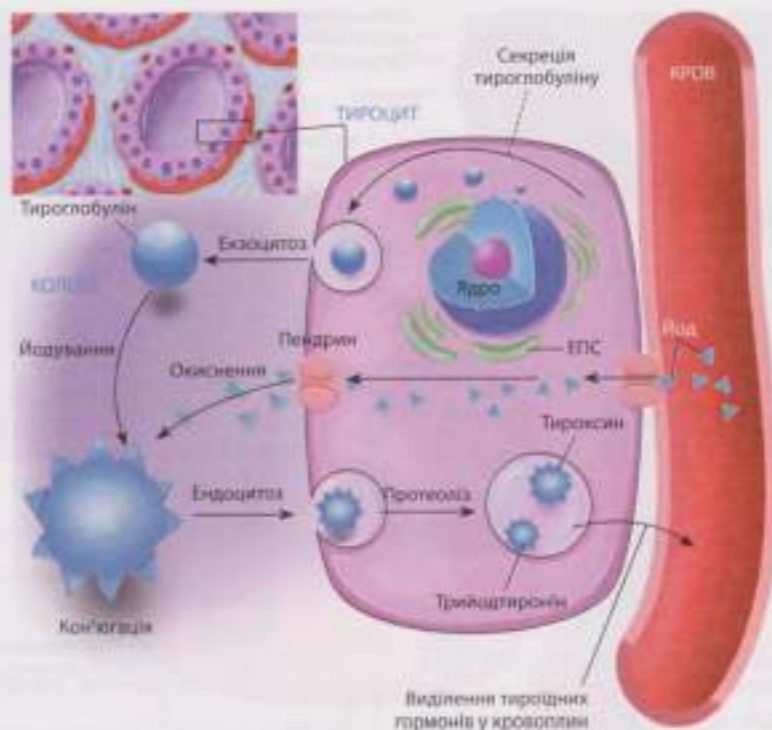


Рис. 14.20. Етапи утворення тироїдних гормонів

Під час фази виведення гормонів: (6) тироцити шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу захоплюють тироглобулін з колоїду; (7) внутрішньоклітинно, за участю лізосом, відбувається гідроліз тироглобуліну; (8) тироїдні гормони (T_4 і T_3) відщеплюються від йодованого тироглобуліну; (9) гормони T_4 і T_3 виводяться у кров, яка циркулює по численних фенестрованих гемокапілярах, що ними облягані фолікули.

Біологічні ефекти тироїдних гормонів

Незважаючи на те, що тироїдні гормони є похідними амінокислоти тирозину (як і катехоламіни), їхній регуляторний вплив на численні клітини-мішені реалізується через ядерні рецептори, що забезпечує безпосередній вплив цих біологічно активних речовин на процеси транскрипції білків. Цим визначається широкий спектр їхніх біологічних ефектів (рис. 14.21).

Слід зазначити, що активною формою гормону є трийодтиронін (T_3), який має безпосередній вплив на клітини-мішені. Проте майже 80 % секреторного продукту тироцитів T складає неактивна форма гормону, а саме – тироксин (T_4). Така особливість пов'язана з тим, що клітини-мішені містять фермент дейодиназу, який шляхом відщеплення атома йоду трансформує неактивний

T_4 в активний T_3 . Таким чином клітини-мішені можуть індивідуально регулювати ступінь впливу тироїдних гормонів.

Ефекти впливу тироїдних гормонів на органи і системи: (1) нервова система – стимулювання проліферації й диференціації нейронів, психічної активності, розумової діяльності, утримання від сну; (2) серцево-судинна система – підвищення частоти і сили серцевих скорочень, артеріального тиску; (3) стимуляція аеробного метаболізму в органах – підвищення рівня споживання кисню тканинами і температури тіла; (4) регуляція основного обміну, рівня глюкози в крові, посилення ліполізу (розпаду жиру).

Ключовим регулятором продукції тироїдних гормонів є тиротропний гормон (ТТГ) аденогіпофіза, секреція якого відбувається під впливом гіпоталамічного тиротропін-релізінг-гормону. Гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдна вісь схематично представлена на рис. 14.13 та 14.22. Не менш важливим чинником, що впливає на функціонування щитоподібної залози і синтез тироїдних гормонів, є доступність йоду в організмі, рівень йоду в тироцитах T і чутливість їхніх рецепторів до впливу тиротропного гормону гіпофіза.

Тироцити С (кальцитоніноцити, парафолікулярні клітини) – крупні клітини кулястої або овальної форми,

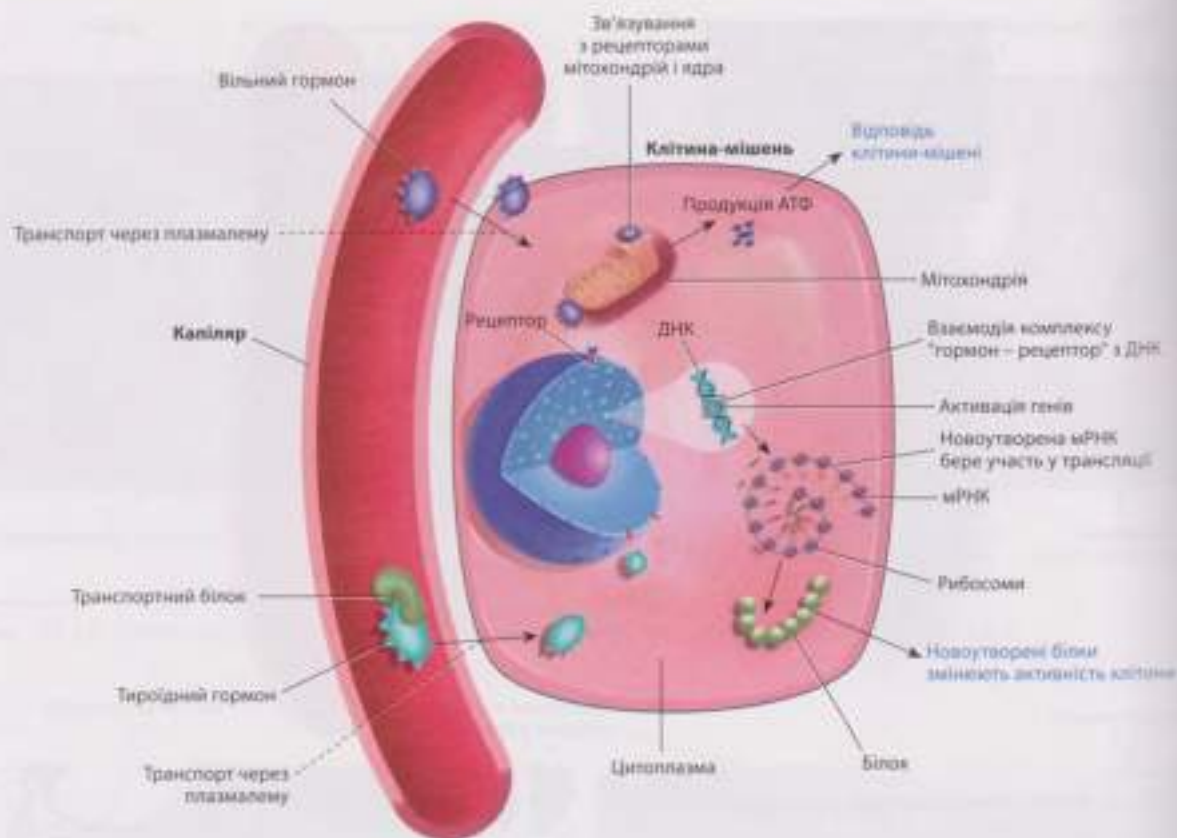


Рис. 14.21. Механізм дії тиреоїдних гормонів на клітини-мішені

що розташовані переважно у складі міжфолікулярних острівців чи поодиночі назовні від фолікулів, не контактуючи з колоїдом (рис. 14.195, 14.23). Під світловим мікроскопом у них розрізняють велике кулясте ядро і світлу цитоплазму. При ультрамікроскопічному дослідженні в цитоплазмі тироцитів, окрім розвинутого синтетичного апарату – гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі – визначаються численні секреторні гранули. У складі гранул накопичуються гормони кальцитонін, а також соматостатин та серотонін.

Секреція кальцитоніну регулюється парагіпофізарним шляхом – тобто без участі аденогіпофіза, а залежить від рівня кальцію у плазмі крові та стимуляції з боку вегетативної нервової системи. Основний біологічний ефект кальцитоніну полягає у зниженні рівня кальцію і фосфору у крові. Це пов'язано з регуляцією активності клітин кісткової тканини – остеобластів і остеокластів: кальцитонін гальмує резорбцію кістки остеокластами, зменшуючи цим концентрацію іонів Ca^{2+} у крові.



Рис. 14.22. Гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдна вісь

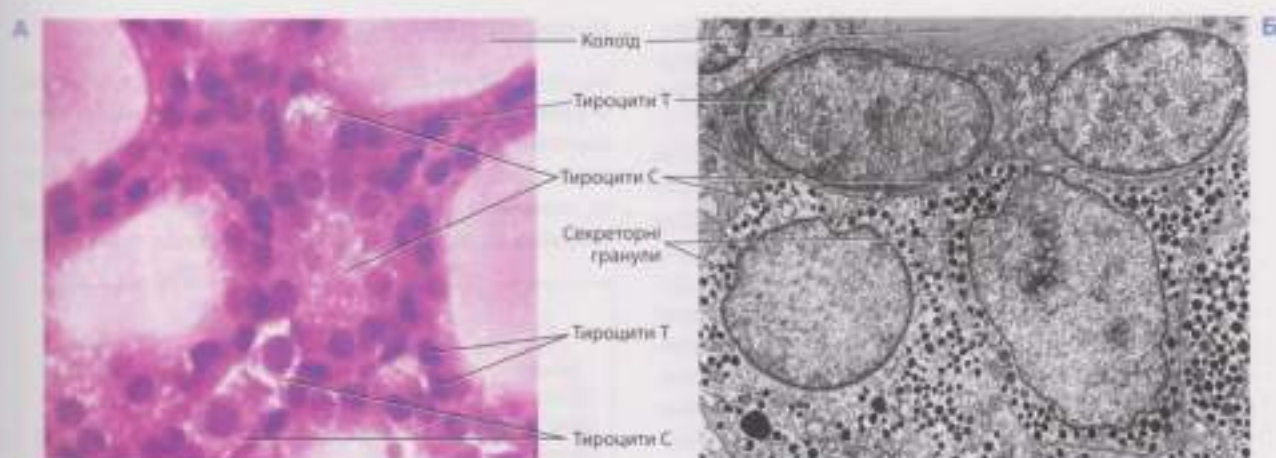


Рис. 14.23. Тироцити С (кальцитоніноцити), А – світлова мікрофотографія, $\times 800$; Б – електронна мікрофотографія, $\times 10\,000$

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Йододефіцитні захворювання – розлади, пов'язані з дефіцитом йоду, які можуть зумовлювати патологію щитоподібної залози, зокрема, розвиток **ендемичного зобу**. Хронічний йододефіцит призводить до зростання розміру щитоподібної залози та зміни її функцій (компенсаторна гіперплазія щитоподібної залози у відповідь на дефіцит йоду). Цей процес сприяє підвищенню захоплення йоду з крові для наступного синтезу T_4 , він поєднується з підвищенням секреції тиротропін-рилізінг-гормону і тиротропного гормону в гіпоталамо-гіпофізарній системі. Оскільки 90 % йоду потрапляє в організм з їжею, найкращим способом профілактики йододефіциту є корекція дієти.

У дорослих за умов гіпофункції щитоподібної залози виникає **мікседема**: збільшується маса тіла, знижується температура, випадає волосся, шкіра стає сухою, розвиваються ознаки пригнічення функції органів центральної нервової системи, брадикардія. Гіпотирозидизм може бути зумовлений утворенням аутоантитілу до тироглобуліну й тиропероксидази, внаслідок чого відбувається прогресуюча деструкція паренхіми залози. Це аутоімунне захворювання отримало назву **тироїдиту Гашімото**.

При надмірній продукції тироїдних гормонів розвивається **хвороба Грейвса (базедова хвороба)**. Найчастіше її спричиняє зв'язування аутоантитілу з рецепторами тироцитів Т до тиротропного гормону гіпофіза, що унеможливає стимуляторний вплив останнього на щитоподібну залозу. Найхарактернішими ознаками хвороби Грейвса є екзофтальм у поєднанні з прискореним та аритмічним серцебиттям.

Прищитоподібні залози

Прищитоподібні залози (лат. *glandulae parathyroideae*) – це чотири невеличкі ендокринні залози, розташовані на задній поверхні щитоподібної залози попарно біля її верхніх та нижніх полюсів, обмежені капсулою. Розміри кожної залози: довжина 4–8 мм, ширина 3–4 мм, товщина 2–3 мм, середня маса – близько 40 мг. Фізіологічне значення прищитоподібних залоз полягає у секретії **паратироїдного гормону (паратгормону)**, що є антагоністом кальцитоніну. Обидва вищезазначені гормони спільно з вітаміном D беруть участь у регуляції рівня кальцію і фосфору в організмі.

Кровопостачання прищитоподібних залоз здійснюється з верхніх і нижніх артерій щитоподібної залози, а також стравохідними і трахеальними гілками. Венозна кров відтікає по відповідних венах.

Розвиток

Прищитоподібні залози розвиваються починаючи з сьомого тижня ембріогенезу з ендодерми третьої та четвертої пар глоткових кишень, а також з прилеглої мезенхіми. Епітеліальні зачатки прищитоподібних залоз зміщуються у каудальному напрямку, набуваючи типової локалізації на задній поверхні щитоподібної залози.

Мікроскопічна будова

Прищитоподібні залози мають паренхіматозний тип будови. Строма представлена капсулою і прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини. У стромі багато

адипоцитів, кількість яких з віком збільшується. Паренхіма утворена епітелієм, що формує численні розгалужені трабекули. У складі останніх розрізняють головні та оксифільні паратироцити (рис. 14.17, 14.24).

Головні паратироцити складають понад 90% паренхіми. Це дрібні клітини розміром 5–8 мкм, полігональної форми, з базофільною цитоплазмою. При електронній мікроскопії в цитоплазмі головних паратироцитів виявляються цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрії, численні секреторні гранули, що містять **паратироїдний гормон (паратгормон)**. Сусідні клітини поєднуються десмосомами. Серед головних паратироцитів виділяють світлі і темні клітини. **Темні клітини** мають розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі. У менш активних **світлих клітинах** ці органели розвинені слабо, в них більше гранул глікогену, лізосом, ліпідних включень. Функція головних паратироцитів – синтез паратироїдного гормону. Зниження рівня іонів Ca^{2+} в плазмі крові слугує сигналом до активації паратироцитів.

Оксифільні паратироцити поодинокі у дитячому віці, у дорослих та осіб старшого віку їхня кількість зростає. Ці клітини локалізуються між головними паратироцитами. Вони більші за розмірами, мають гіперхромне (темне) ядро, містять велику кількість крупних мітохондрій, секреторні гранули в них відсутні. Вважають, що головні паратироцити у процесі життєдіяльності перетворюються на оксифільні клітини, які втрачають здатність до синтезу паратгормону.

Біологічні ефекти паратгормону

Біологічний ефект паратгормону полягає у підвищенні рівня іонів Ca^{2+} в крові. Він реалізується наступними шляхами (рис. 14.25): (1) демінералізацією кісток внаслідок активації остеокластів; (2) стимуляцією всмоктування кальцію в кишечнику; (3) збільшенням реабсорбції іонів кальцію в нирках і виведенням фосфатів нирками.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вроджена відсутність або гіпоплазія прищитоподібних залоз, їх видалення внаслідок хірургічного втручання або гіпопродукція гормонів призводить до патології фосфорно-кальцієвого обміну. При цьому порушується чутливість нервової системи, розвиваються судоми, які за відсутності невідкладних заходів можуть призвести до смерті.

Надниркові залози

Надниркові залози (лат. *glandulae suprarenalis*) – парні органи, розташовані на верхньому полюсі нирки, в заочеревинному просторі на рівні XII грудного та I-го поперекового хребців. Надниркові залози мають сплюснену трикутну форму. Наднирники – паренхіматозні органи, у складі яких розрізняють кіркову та мозкову речовину (рис. 14.26, 14.27).

Паренхіма **кіркової речовини** утворена спеціалізованим залозистим епітелієм, який формує тяжі, оріє-

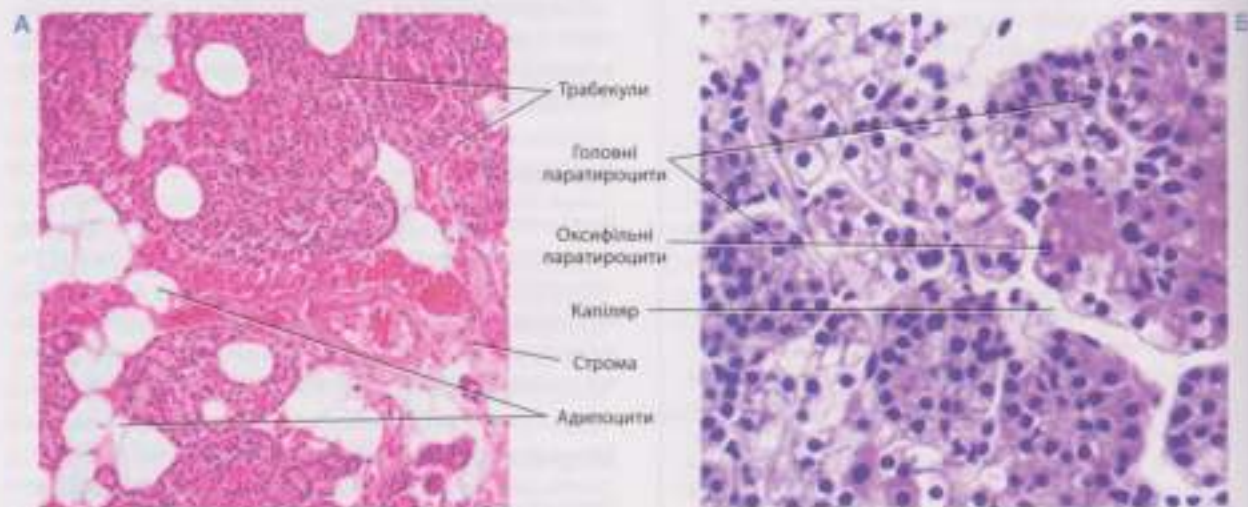


Рис. 13.24. Світлові мікрофотографії прищитоподібної залози. А – $\times 200$; Б – $\times 600$

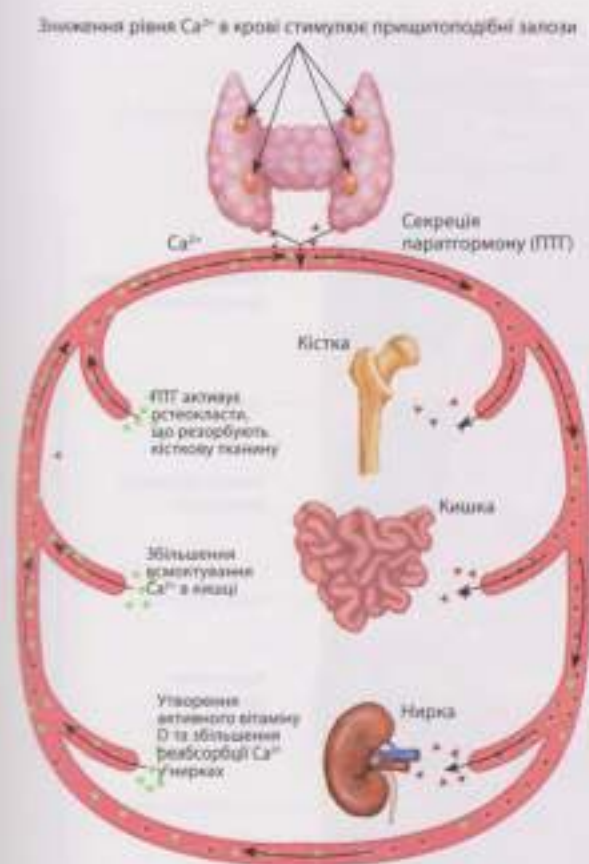


Рис. 14.25. Регуляція функціональної активності прищитоподібних залоз та їхній вплив на клітини-мішені

товані у різних напрямках. Спільна назва клітин кіркової речовини наднирників – **адренокортикоцити**, або стероїдпродукуючі клітини. Останній термін відображає їхню здатність до синтезу стероїдних гормонів.

Мозкова речовина наднирників містить спеціалізовані клітини нейрального походження – **хромафіноцити**. Вони отримали таку назву у зв'язку з властивістю набувати коричневого забарвлення при обробці препаратів розчином біхромату калію. Строма наднирників представлена капсулою (щільна неоформлена волокниста сполучна тканина) і тонкими прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини з судинами і нервами. Капіляри надниркових залоз вистелені фенестрованим ендотелієм.

Кровопостачання наднирників здійснюється з трьох джерел: верхньої, середньої та нижньої надниркових артерій. До особливостей кровоплину у наднирниках відносять: напрям руху крові – іззовні всередину, а саме: через кіркову речовину до мозко-

вої; у кірковій речовині містяться капіляри фенестрованого типу; в мозковій речовині знаходяться широкі венозні синуси. Нижня надниркова артерія дає початок медулярній артерії, яка проходить транзитом через кіркову речовину й ізольовано кровопостачає тільки мозкову речовину. Утворена при цьому капілярна сітка згодом переходить у мозкові венозні синуси. Мозкові венозні синуси відкриваються в центральну вену (рис. 14.28). Відтік крові з правої надниркової залози здійснюється в нижню порожнисту вену, а з лівої – у ниркову вену.

Інервація наднирників здійснюється гілками симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Симпатичні нервові волокна представлені гілками черевного сплетення. Парасимпатична іннервація здійснюється гілками блукаючого нерва.

Функції

Функції наднирників обумовлені продукцією гормонів: (1) кірковою речовиною – кортикостероїдів (мінералокортикоїди, глюкокортикоїди, андрогени); (2) мозковою речовиною – катехоламінів (адреналін, норадреналін). Діяльність надниркових залоз спрямована на адаптацію до зовнішніх подразнень та реалізацію стрес-реакції організму.

Розвиток

Кіркова і мозкова речовина надниркових залоз мають різне ембріональне походження. Закладка надниркових залоз відбувається на п'ятому тижні ембріогенезу. Джерелом розвитку паренхіми служить целомічний епітелій, який має мезодермальне походження. Мозкова речовина наднирників розвивається з парааортальних нервових гангліїв, утворених клітинами нервового гребеня, які активно мігрують до місць закладки надниркових залоз.

Протягом шостого тижня ембріогенезу клітини целомічного епітелію утворюють два симетричні скупчення між основою брижі первинної кишки й уrogenітальними валиками і дають початок фетальній корі надниркових залоз (рис. 14.29). На сьомому тижні розвитку фетальна кора складає майже 70% всього обсягу кори. З четвертого місяця, окрім фетальної, з'являється дефінітивна кора, проте остаточного розвитку вона набуває лише після народження.

Фетальна кора активно функціонує протягом внутрішньоутробного розвитку і навіть на момент народження; вона складає близько 50% маси надниркової залози. Незадовго до пологів починається редукція фетальної кори, і до кінця першого року життя фетальна кора повністю щезає внаслідок апоптозу її клітин. Клітини фетальної кори – крупні, з оксифільною цитоплаз-

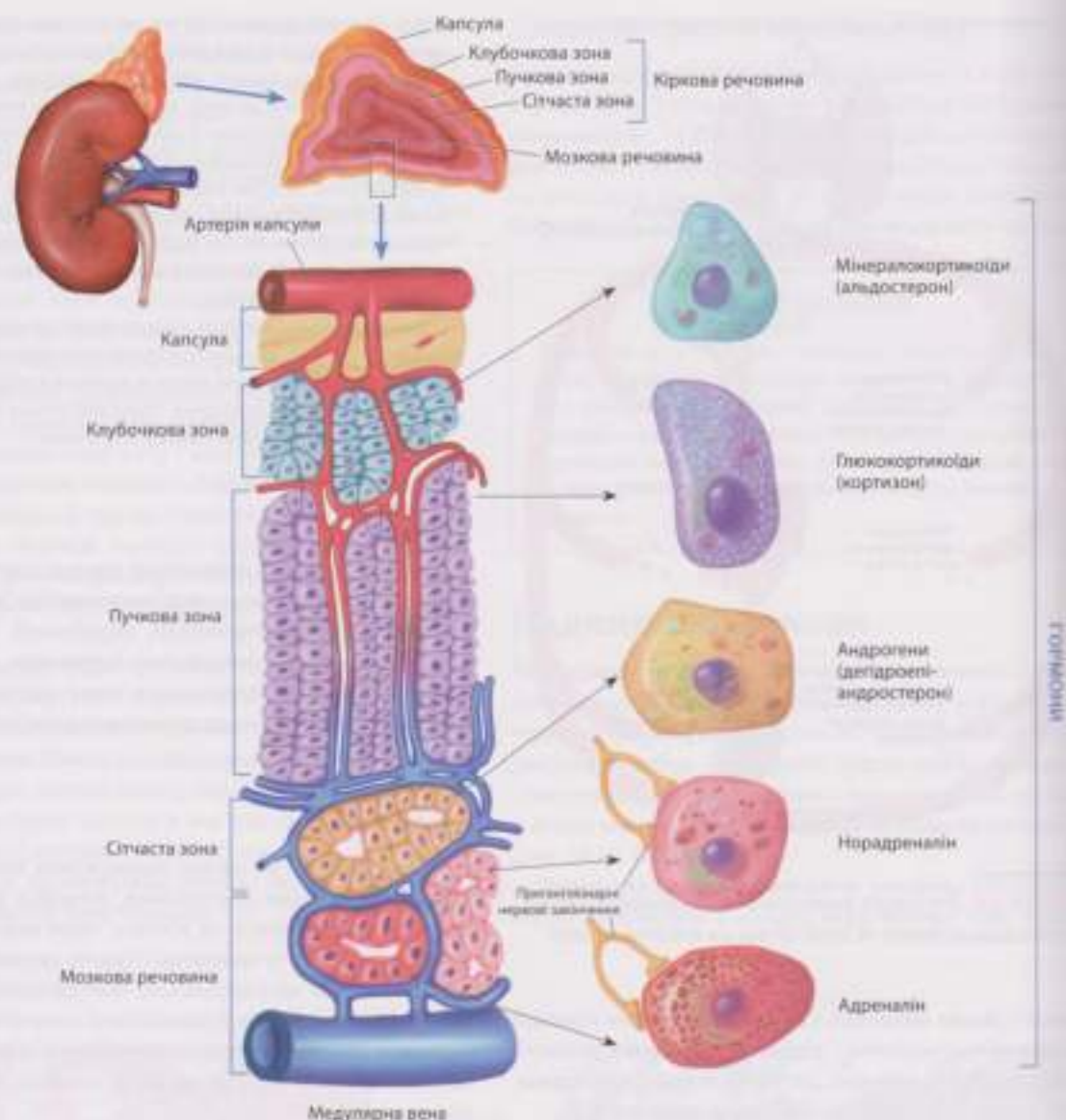


Рис. 14.26. Схема будови, клітинний склад і гормони надниркової залози

мою, продукують кортизон і дегідроепіандростендіол, який є попередником синтезу статевих стероїдів, зокрема, естрогенів у плаценті. У зв'язку із цим надниркові залози плода беруть активну участь в ендокринній функції плаценти і регуляції пологів (рис. 14.30).

Дефінітивна кора набуває повного розвитку лише до третього року життя дитини; надалі товщина кіркової речовини надниркових залоз (особливо під час статевого дозрівання) зростає. Максимального розвитку надниркові залози набувають у віці 20–25 років. Після 50–60 років спостерігається вікова інволюція клубочкової та пучкової зон кіркової речовини.

Мікроскопічна будова

Будова кіркової речовини

Під капсулою наднирника розташована клубочкова зона, яка становить 15–20 % товщини кіркової речовини. Епітеліальні тілця утворюють тут аркади, або клубочки (рис. 14.26, 14.27, 14.31А). Клітини клубочкової зони дрібні, кубоїдної або призматичної форми, мають світлу цитоплазму. При електронній мікроскопії в цитоплазмі ендокриноцитів цієї зони визначаються цистерни гладкої ендоплазматичної сітки, мітохондрії та невелика кількість ліпідних включень.



Рис. 14.27. Світлова мікрофотографія надниркової залози, $\times 80$

Клітини клубочкової зони продукують **мінералокортикоїди (альдостерон)**. Основною мішенню дії альдостерону є нирки (дистальні звивисті трубочки нефронів), в яких цей гормон збільшує реабсорбцію (зворотне всмоктування) іонів Na^+ із сечі в кров і підвищує секрецію іонів K^+ . Підвищення реабсорбції натрію супроводжується зростанням реабсорбції води, зменшенням об'єму сечі (діурезу) та збільшенням об'єму циркулюючої крові. Продукція альдостерону залежить від впливу ангіотензину II, пролактину аденогіпофіза, а також рівня K^+ в крові.

Пучкова зона становить 70–80 % товщини кіркової речовини наднирників; утворена паралельно орієнтованими тяжами клітин, між якими залягають гемокapіляри (рис. 14.26, 14.27, 14.31б). Клітини пучкової зони

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення водно-електролітного гомеостазу. При гіпофункції клубочкової зони наднирників (гіпоальдостеронізм) зменшується реабсорбція натрію та секреція калію, внаслідок чого розвиваються зневоднення, ацидоз та гіперкаліємія, що відображається на роботі нервової та м'язової тканин організму. Підвищення продукції альдостерону (гіперальдостеронізм), як правило, спостерігається при активації ренін-ангіотензинової системи. Наслідком зростання рівня альдостерону є підвищення реабсорбції натрію і води, збільшення об'єму циркулюючої крові і, як наслідок, зростання артеріального тиску – розвиток гіпертензії.

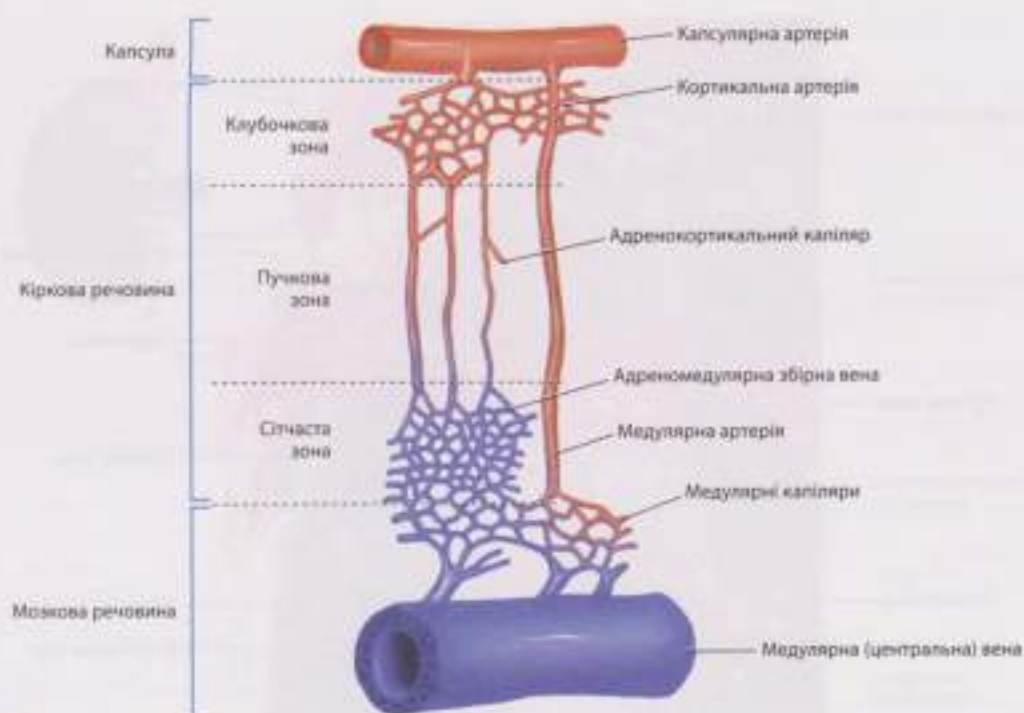


Рис. 14.28. Схема кровопостачання надниркової залози

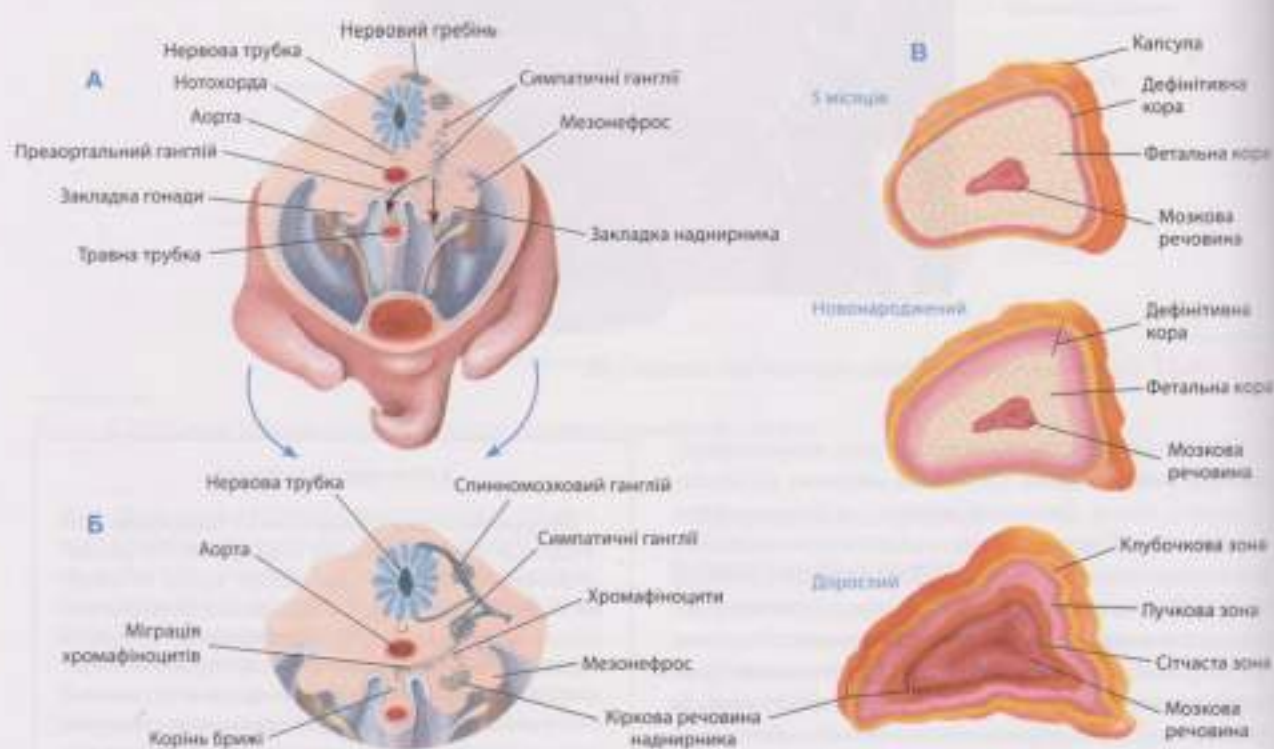


Рис. 14.29. Схема розвитку надниркових залоз. А–Б – послідовні стадії ембріогенезу; В – перебудова кіркової речовини наднирників в онтогенезі

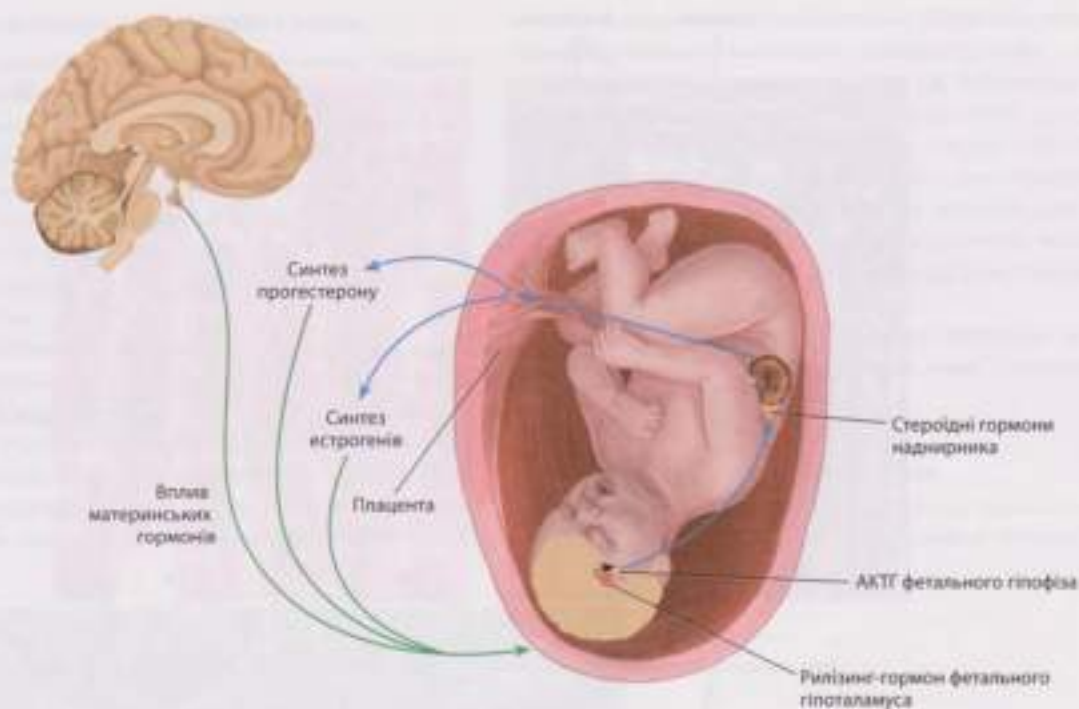


Рис. 14.30. Роль фетальних надниркових залоз у продукції плацентарних гормонів

дещо більші від клітин клубочкової зони, мають велике округле світле ядро з розвинутими ядерцями; цитоплазма оксифільна, в ній визначаються численні вакуолі та ліпідні включення. Наявність великої кількості ліпідних включень у цитоплазмі обумовлює вакуолізований (губчастий) вигляд клітин після гістологічної обробки матеріалу, внаслідок чого такі клітини отримали назву спонгіоцитів, або губчастих кортикостероцитів. При електронній мікроскопії в цитоплазмі останніх визначаються численні цистерни гладкої ендоплазматичної сітки, мітохондрії з тубуловезикулярними кристами, великі ліпідомісні везикули та гранули ліпофусцину (рис. 14.32А).

Ендокриноцити пучкової зони кори наднирників синтезують із холестеролу глюкокортикоїди: кортизон, кортизол (гідрокортизон), кортикостерон. Їхній синтез контролюється АКТГ. Глюкокортикоїди регулюють обмін вуглеводів (підвищують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції глюконеогенезу); стимулюють ліпогенез і накопичення білої жирової тканини; обмежують синтез білків, у тому числі й колагенів; мають протизапальний і антиалергічний ефекти, викликають апоптоз лімфоцитів.

Сітчаста зона – найглибша зона кори наднирника, прилегла до мозкової речовини; складає до 10 % тов-

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Підвищення сукупної продукції гормонів кори наднирників (альдостерону, кортизолу та андрогенів), зумовлене підвищеною секрецією АКТГ, отримало назву **хвороби Кушінга**. Найчастіше причиною цієї патології є пухлинна трансформація базофілів аденогіпофіза. Клінічними ознаками означеної патології слугують гіпертрофія кори наднирників, підвищена маса тіла (особливо лицевої та шийної ділянок, а також тулуба), остеопороз та м'язова слабкість, імпотенція у чоловіків та аменорея у жінок.

Хвороба Аддісона характеризується зниженням секреції гормонів кори наднирників, що найчастіше розвивається внаслідок деструкції кори наднирників, спричиненої туберкульозним ураженням або аутоімунними процесами. Клінічними ознаками хвороби Аддісона є гіпотензія, зниження маси тіла, втрата апетиту, м'язова слабкість, гіперпігментація з бронзовим відтінком шкіри.

щини кіркової речовини. Ця зона утворена клітинними тяжами, що анастомозують і утворюють сітку (рис. 14.26, 14.27, 14.31В). Між ними розташовані численні капіляри. При світловій мікроскопії клітини сітчастої зони дрібні, полігональної форми, з кулястим ядром і ядерцями,

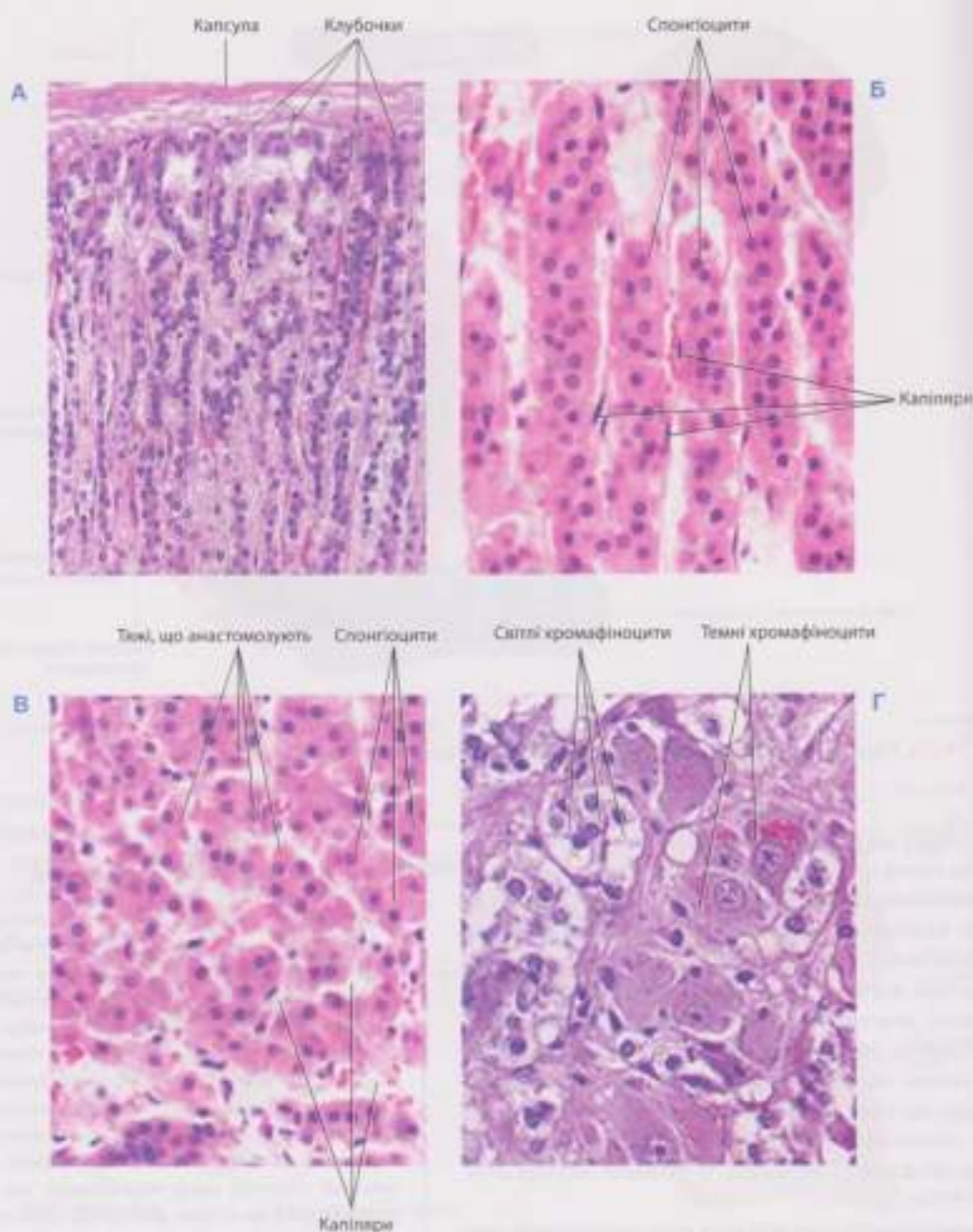


Рис. 14.31. Порівняльна мікроморфологія різних ділянок надниркової залози, світлові мікрофотографії. А – клубочкова зона з прилеглою ділянкою пучкової зони, $\times 80$; Б – пучкова зона, $\times 200$; В – сітчаста зона, $\times 240$; Г – хромафіноцити мозкової речовини, $\times 400$

мають яскраво оксифільну цитоплазму. При електронній мікроскопії в їхній цитоплазмі визначається розвинута гладка ендоплазматична сітка, мітохондрії з тубуло-везикулярними кристами, невелика кількість ліпідних включень, поодинокі ліпофусцинові гранули.

Ендокриноцити сітчастої зони продукують **статеві стероїди**, переважно дегідроепіандростендіол, що є попередником синтезу **тестостерону** та **естрогенів**. Основним регулятором секреторної активності клітин сітчастої зони слугує АКТГ гіпофіза.

Мозкова речовина надниркових залоз

Паренхіма мозкової речовини наднирників утворена групами **хромафіноцитів** – клітин, що мають нейральне походження. Це клітини округлої або полігональної форми, з базофільною цитоплазмою, в якій, окрім гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі, визначаються численні гранули, що забарвлюються солями срібла та хрому (рис. 14.26, 14.27, 14.31f, 14.32b). Серед хромафіноцитів наднирника розрізняють світлі та темні клітини.

Світлі клітини – **епінефроцити** – продукують адреналін; продуктом діяльності темних клітин – **норепінефроцитів** – є **норадреналін**. Адреналін і норадреналін об'єднують під спільною назвою: **катехоламінів**. Хромафіноцити також продукують енкефаліни і хромограніни. Окрім хромафіноцитів, у складі мозкової речовини наднирника присутні також **симпатичні гангліонарні**

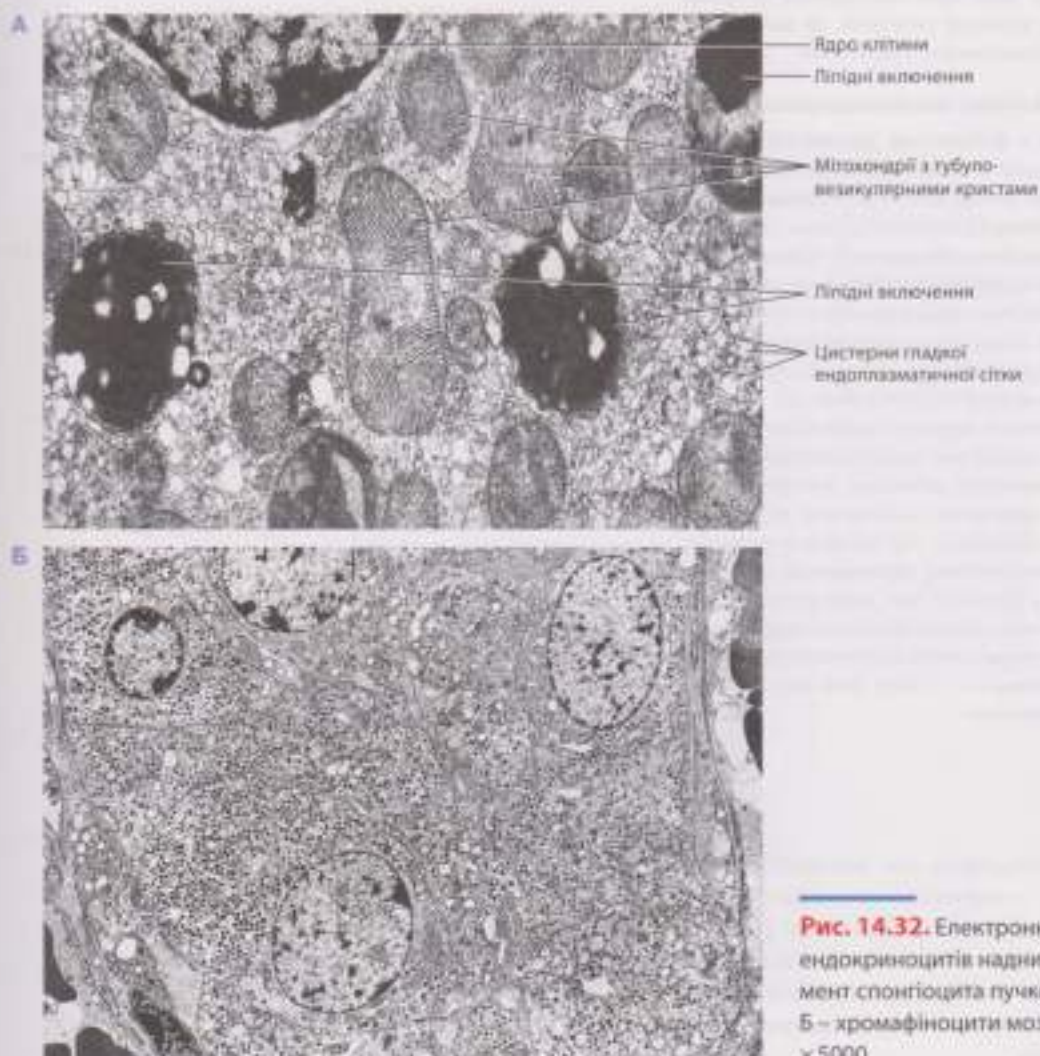
нейрони, які регулюють секреторну активність клітин кіркової речовини і викликають вазоконстрикцію.

Катехоламіни є гормонами стресу і забезпечують: (1) регуляцію метаболізму вуглеводів (гліколіз); (2) стимулювання ліполізу; (3) скорочення гладких м'язів судинної стінки; (4) збільшення частоти і сили серцевих скорочень; (5) розслаблення гладких м'язів органів травної системи – пригнічення перистальтики кишечника, регуляцію діяльності сфінктерів; (6) розслаблення гладких м'язів бронхів.

Дані щодо гормонів, продукованих клітинами надниркових залоз, а також зумовлених ними біологічних ефектів підсумовані у таблиці 14.6.

Регуляція секреції катехоламінів

Функція хромафіних клітин стимулюється прегангліонарними волокнами симпатичної нервової системи,



Таблиця 14.6. Гормони надниркових залоз та зумовлені ними біологічні ефекти

Гормони	Місце синтезу	Біологічні ефекти	Стимулятори продукції
Мінералокортикоїди (альдостерон)	Клубочкова зона	Підвищує реабсорбцію іонів Na^+ і секрецію K^+ у дистальних трубках нефронів	Ангіотензин II, підвищена концентрація K^+ в плазмі крові
Глюкокортикоїди (кортизол, кортизон, кортикостерон)	Пучкова зона	Зниження синтезу білка, стимуляція глікогеногенезу і ліполізу; адаптація організму за умов стресу; протизапальний ефект; аплаз гліфоритів	АКТГ аденогіпофіза
Андрогени	Сітчаста зона	Анаболічний ефект; попередники тестостерону та естрогенів (регуляція репродуктивної функції)	АКТГ аденогіпофіза
Катехоламіни (адреналін, норадреналін)	Мозкова речовина	Глікогеноліз та зростання рівня глюкози в крові; ліполіз; стимуляція серцевих скорочень; вазоконстрикція	Симпатичні нервові волокна; глюкокортикоїди

утворюючи єдину симптоадреналову систему, а також глюкокортикоїдами. Глюкокортикоїди, які синтезуються клітинами пучкової зони кори наднирників, із кров'яним потоком досягають мозкової речовини, де викликають трансформацію норадреналіну в адреналін.

Регенерація та вікові зміни наднирників

Джерелом росту і фізіологічної регенерації кіркової речовини наднирників є зони скупчення низькодиференційованих клітин. До них належать: (1) субкапсулярна зона – джерело регенерації клубочкової зони; (2) суданофобна зона (ділянка між клубочковою та пучковою зонами) – джерело регенерації пучкової і сітчастої зон. Товщина кіркової речовини наднирників може зростати за умов тривалої стимуляції з боку гіпоталамо-гіпофізарної системи. За фізіологічних умов контроль продукції стероїдів у гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальній осі здійснюється на основі прямих та зворотних зв'язків (рис. 14.33).

Зокрема, підвищення рівня кортикостероїдів у крові в умовах стресу викликає активацію хеморецепторів гіпоталамуса і за принципом негативного зворотного зв'язку обмежує продукцію кортикотропін-рилізінг-фактора та АКТГ, що визначає нормалізацію продукції глюкокортикоїдів у пучковій зоні наднирників. У віці 50–60 років починається вікова інволюція наднирників: вона охоплює головним чином клубочкову та пучкову зони; мозкова речовина і сітчаста зона кори з віком практично не змінюються.

Параганглії

Параганглії (лат. *paraganglia*, син. **хромафінні тільця, феохромні тільця**) – скупчення хромафінних клітин, похідних нейроектодерми, поза мозковою речовиною надниркових залоз. Параганглії локалізуються переважно біля симпатичних гангліїв, а також уздовж аорти та її гілок. Більшість з них, проте не всі, продукують адреналін або норадреналін.

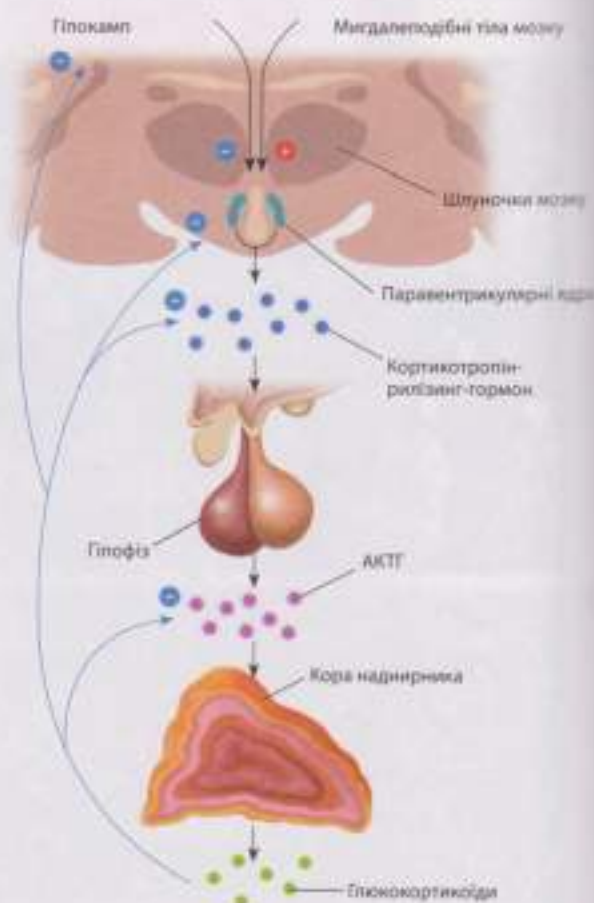


Рис. 14.33. Ієрархія та механізм зворотного негативного зв'язку в діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи

Дифузна нейроендокринна система

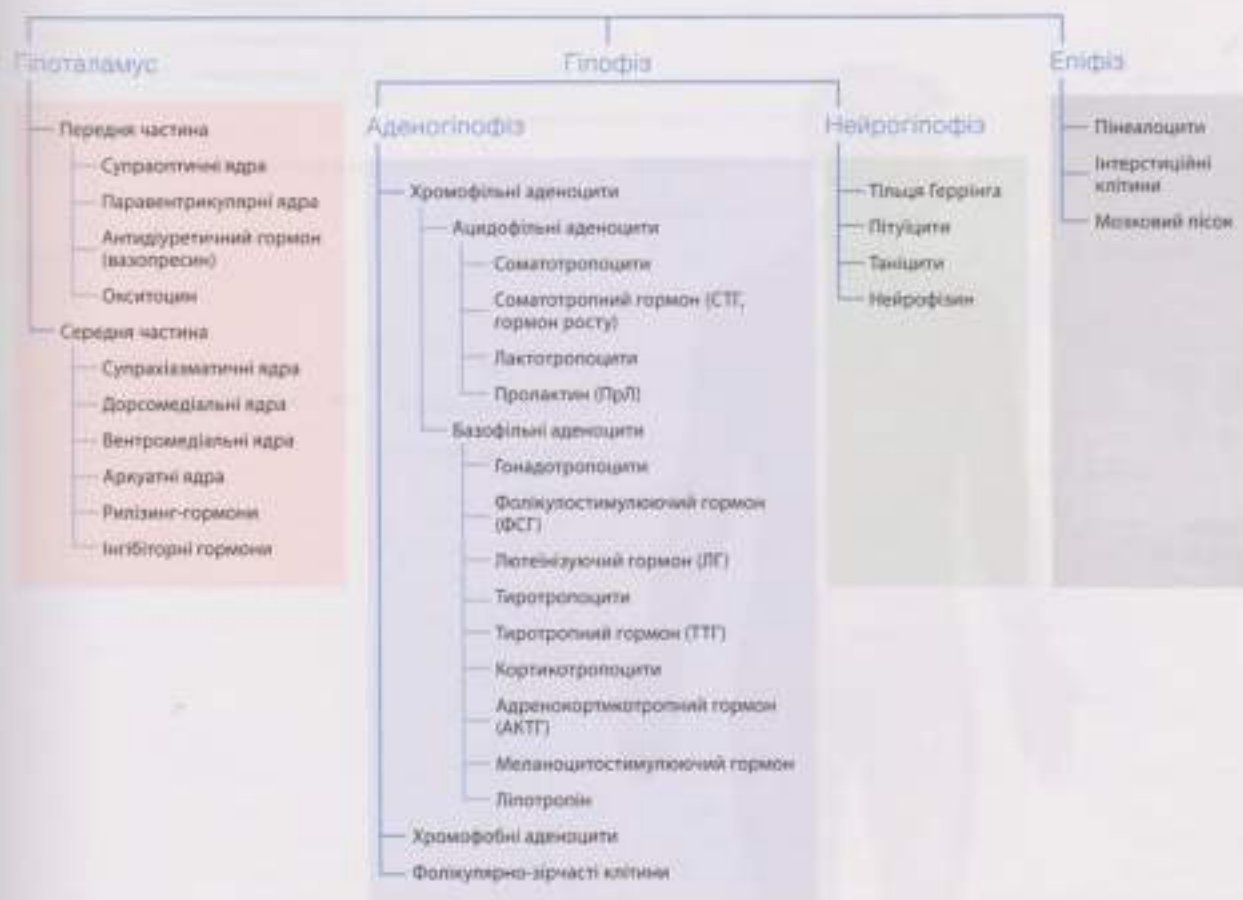
Окрім суто ендокринних залоз, гормонпродукуючою функцією володіє низка клітинних елементів, дифузно розсіяних у складі органів, які поєднують ендокринні та неендокринні функції. Ці клітини утворюють дифузну нейроендокринну систему. До останньої, зокрема, належать апудоцити (клітини APUD-системи) трубчас-

тих органів шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів (клітини Кульчицького), клітини Лейдига яєчок, секреторні кардіоміоцити передсердь, ендокриноцити тимуса, юктагломерулярного апарату нирок, панкреатичних острівців Лангерганса, фолікулярні клітини та лютеоцити яєчників, ендокриноцити плаценти. Усі вищезазвані гормонально-активні клітинні елементи розглянуті у розділах, присвячених відповідним органам і системам організму.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 14.1

ЦЕНТРАЛЬНІ ЕНДОКРИННІ ОРГАНИ



Граф 14.2

ПЕРИФЕРИЧНІ ЕНДОКРИННІ ОРГАНИ



РОЗДІЛ 15

Нервова система

В основі будови нервової системи лежить нервова тканина (див. розділ 11), яка забезпечує інтеграцію функціонування всіх органів і систем організму, його взаємодію із зовнішнім середовищем. Анатомічно нервова система поділяється на центральну і периферичну. Центральна нервова система (ЦНС) включає головний і спинний мозок, які розташовані усередині черепної коробки й хребтового каналу відповідно. До периферичної нервової системи належать нервові вузли, або ганглії (спин-

номозкові, черепних нервів, вегетативні), нервові стовбури (нерви) та нервові закінчення (рис. 15.1).

Функціонально розрізняють соматичну та вегетативну (автономну) нервову систему. Обидві класифікації є до певної міри умовними, оскільки в основі діяльності нервової системи лежать рефлекторні дуги (див. нижче), які включають центральні та периферичні ланки, забезпечуючи регуляцію діяльності як тіла (сома), так і його внутрішніх органів (вегетатика).

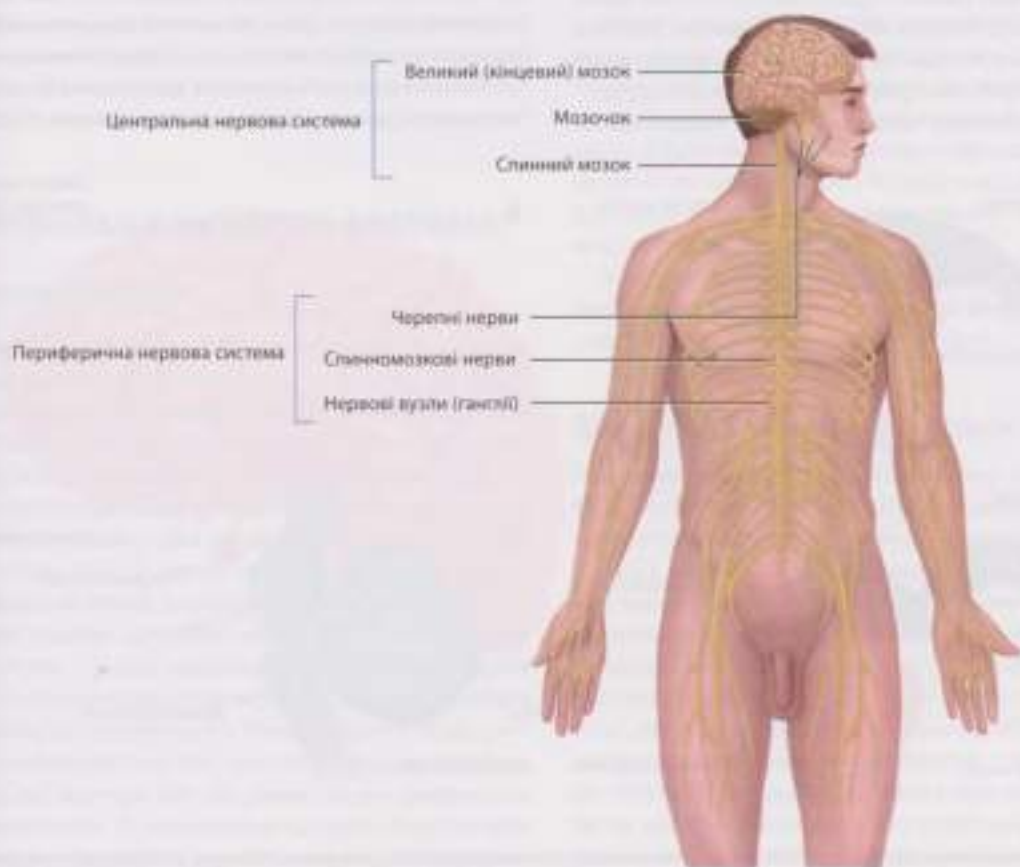


Рис. 15.1. Схема будови нервової системи людини

Розвиток

Органи центральної нервової системи розвиваються з нервової трубки, після того як вона на 27–28 день відокремлюється від шкірної ектодерми (див. розділ 11 "Нарвова тканина"). На цей час у складі стінки нервової трубки розрізняють три шари клітин: епендимний, проміжний і маргінальний (крайовий). Внутрішній – епендимний – шар утворить надалі вистелення спинно-мозкового каналу та шлуночків головного мозку. Проміжний шар дасть початок нейробластам і гліобластам, які потім сформують сіру речовину, маргінальний шар – білу речовину.

Краніальний відділ нервової трубки дає початок головному мозку, каудальний (тулубовий) – спинному мозку. Спершу стінка нервової трубки має приблизно однакову товщину, потім інтенсивніше починають рости її бічні ділянки. Вентральна й дорсальна ділянки відстають у рості й поступово заглиблюються між бічними ділянками, які інтенсивно розвиваються і надалі утворюють передню серединну щілину та задню серединну борозну, які ділять спинний мозок на дві симетричні половини. Упродовж перших трьох місяців розвитку спинний мозок заповнює весь хребтовий канал, однак пізніше, у зв'язку з інтенсивнішим ростом хребта, він починає відставати у рості й закінчується на рівні I–II поперекового хребця.

У процесі розвитку головного мозку найважливішу

роль відіграють два чинники: (1) різна швидкість росту різних частин нервової трубки, внаслідок чого окремі її ділянки потовщуються; (2) інтенсивніший поздовжній ріст нервової трубки відбувається на її головному (краніальному) кінці, в результаті вона видовжується і вигинається.

Спочатку краніальний кінець нервової трубки утворює три здуття – первинні мозкові пухирці: передній, середній і ромбоподібний мозок (рис. 15.2А). Дещо пізніше передній мозок ділиться на проміжний і кінцевий мозок. Ділянка перегину ромбоподібного мозку розширюється й потовщується, а просвіт нервової трубки перетворюється на вузьку поперечну щілину. Тонкий діля розтягується більше, ніж дно. Дно потовщується і з нього формуються довгасти мозок та варолів міст (рис. 15.2Б).

З боків нервової трубки утворюються здуття – зачаток мозочка. Просвіт – це четвертий шлуночок. Середній мозок зберігає форму трубки, порожнина якої утворить сильвіев водопровід. Передній мозок також вигинається, але вигин трубки тут інший, він складається з двох ділянок: заднього (потовщення стінок утворить проміжний мозок – таламус, гіпо- та епіталамус, просвіт трубки – третій шлуночок), і переднього (дає початок кінцевому мозку – двом мозковим півкулям, їхні просвіти утворять бічні шлуночки). Співвідношення частин головного і спинного мозку по завершенні їхнього органогенезу схематично представлено на рис. 15.2В.

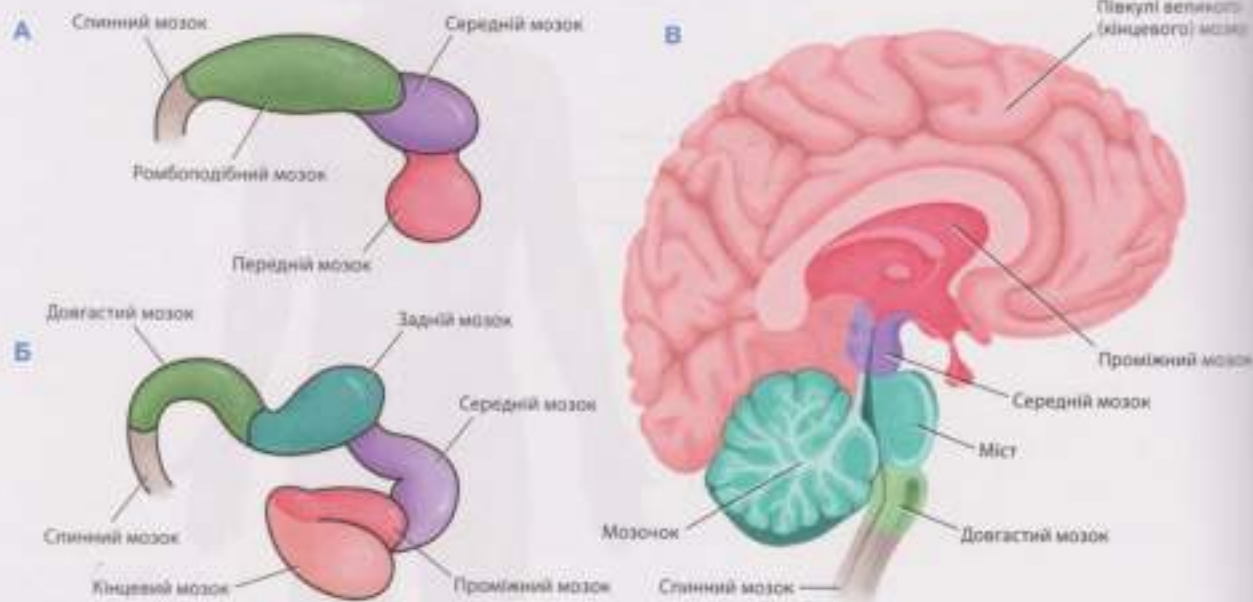


Рис. 15.2. Схематичне відтворення послідовних етапів розвитку органів центральної нервової системи людини. А – стадія трьох мозкових пухирів (початок 5-го тижня ембріогенезу); Б – стадія п'яти мозкових пухирів (6-й тиждень ембріогенезу); В – структурна організація головного і спинного мозку дорослого

У головному мозку утворення сірої й білої речовини спочатку нагадує відповідний процес у спинному мозку: внутрішню локалізацію сірої речовини мають довгастий і середній мозок, варолів міст і частина переднього мозку. У процесі розвитку інших відділів головного мозку нейробласти з середнього шару нервової трубки мігрують назовні, внаслідок чого великі півкулі мозку й мозочок містять не лише острівці сірої речовини (ядра) у глибині, але й покриті корою сірої речовини завтовшки 1,5–5 мм. Таке поверхневе положення сірої речовини дає можливість формувати борозни й звивини, збільшуючи цим площу поверхні приблизно втричі.

Розвиток спинномозкових вузлів і гангліїв вегетативної нервової системи відбувається паралельно з розвитком спинного мозку з клітин **нервового гребеня**, які у вигляді поздовжніх сегментів залягають між нервовою трубкою і повертненою ектодермою (див. розділ 11). Частина клітин нервового гребеня мігрує у напрямку черевної порожнини, формуючи закладки симпатичних і парасимпатичних гангліїв та мозкової речовини надниркових залоз. Та частина нервових клітин, яка залишається з обох боків нервової трубки, формує **гангліозні пластинки**. Останні сегментуються, їхні клітинні елементи диференціюються у нейробласти й гліобласти, які перетворюються відповідно на нейрони та гліюцити спинномозкових і паравертебральних вузлів.

Центральна нервова система

Спинний мозок

Спинний мозок (лат. *medulla spinalis*) являє собою злегка сплюснений циліндр, безпосередньо сполучений з головним мозком. Має сегментарну будову, ділиться на 31 сегмент, кожен з яких з'єднується з парою спинномозкових нервів. Виконує провідникові та рефлекторні функції.

На поперечному зрізі спинного мозку видно, що всередині розташована **сіра речовина**, яка має форму метелика (рис. 15.3). У центрі спинного мозку проходить **центральный канал** (залишки просвіту ембріональної нервової трубки). Центральний канал вистелений епендимоцитами, у ньому циркулює **спинномозкова рідина** (ліквор). По периферії спинного мозку розташована **біла речовина**, що складається з клітин нейроглії та мієлінових нервових волокон (мієлінізованих аксонів нервових клітин), які йдуть до або від різних частин спинного та головного мозку. Функціонально однорідні пучки нервових волокон формують **нервові шляхи**. Біла речовина утворена тілами та дендритами мультиполярних нейронів і клітинами нейроглії, серед яких переважають астро-

цити. Нейрони, що мають подібну функцію, та супутні гліальні клітини групуються в ядра сірої речовини.

У сірій речовині спинного мозку розрізняють три пари рогів: передні, задні та бічні. **Передні роги** містять мотонейрони (рухові нейрони) кількох типів, які утворюють вентромедіальні, вентролатеральні, дорсомедіальні та центральні пари ядер. До нейронів цих ядер підходять: низхідні шляхи від кори великих півкуль, аксони асоціативних нейронів, аксони підкіркових ядер головного мозку, аксони чутливих нейронів. Різноманіття мотонейронів дозволяє регулювати свідомі, умовно-рефлекторні й безумовно-рефлекторні рухи.

Задні роги утворені власними й грудними ядрами, які складаються з асоціативних нейронів. Ці нейрони входять до складу моносегментарних, олігосегментарних, спінальних та спінокортикальних рефлекторних дуг.

Бічні роги містять два види ядер. Медіальне проміжне ядро складається з асоціативних нейронів, аксони яких йдуть у складі спинномозкових шляхів (висхідні шляхи). Латеральне проміжне ядро також містить асоціативні нейрони симпатичної нервової системи, але їхні аксони покидають спинний мозок через передні корінці і йдуть до симпатичних гангліїв (низхідні шляхи).

Таким чином, усе різноманіття мультиполярних нейронів спинного мозку, з урахуванням спрямованості їхніх аксонів, можна розділити на три групи: (1) **корінцеві** – їхні аксони покидають спинний мозок через передні роги; (2) **пучкові** – їхні аксони йдуть від ядра до ядра, від сегмента до сегмента або утворюють висхідні шляхи до головного мозку; (3) **вставні (внутрішні)** – їхні аксони не виходять за межі сірої речовини.

Біла речовина спинного мозку поділяється рогами сірої речовини на **передні, задні та бічні канатики**, які складаються з пучків нервових волокон.

Великий (кінцевий) мозок

Головний мозок (грец. енцефалон) включає праву й ліву півкулі великого, або **кінцевого**, мозку (лат. *cerebrum*) та **мозковий стовбур** – проміжний, середній і задній мозок. Усі вищезазначені органи розташовані у черепі та побудовані з мультиполярних нейронів, кількість яких, за різними даними, коливається від 10 мільярдів до трильйона (10^9 – 10^{12}). Середня маса головного мозку людини складає 1100–1800 г, для неї характерні значні індивідуальні коливання (наприклад, маса мозку І. С. Тургенева становила 2016 г, Анатоля Франса – 1017 г). Кореляції маси мозку з творчим рівнем особи не виявлено: вважають, що когнітивні (пізнавальні) та інтелектуальні здібності більшою мірою пов'язані зі швидкістю утворення і загальним числом міжнейронних синаптичних контактів.

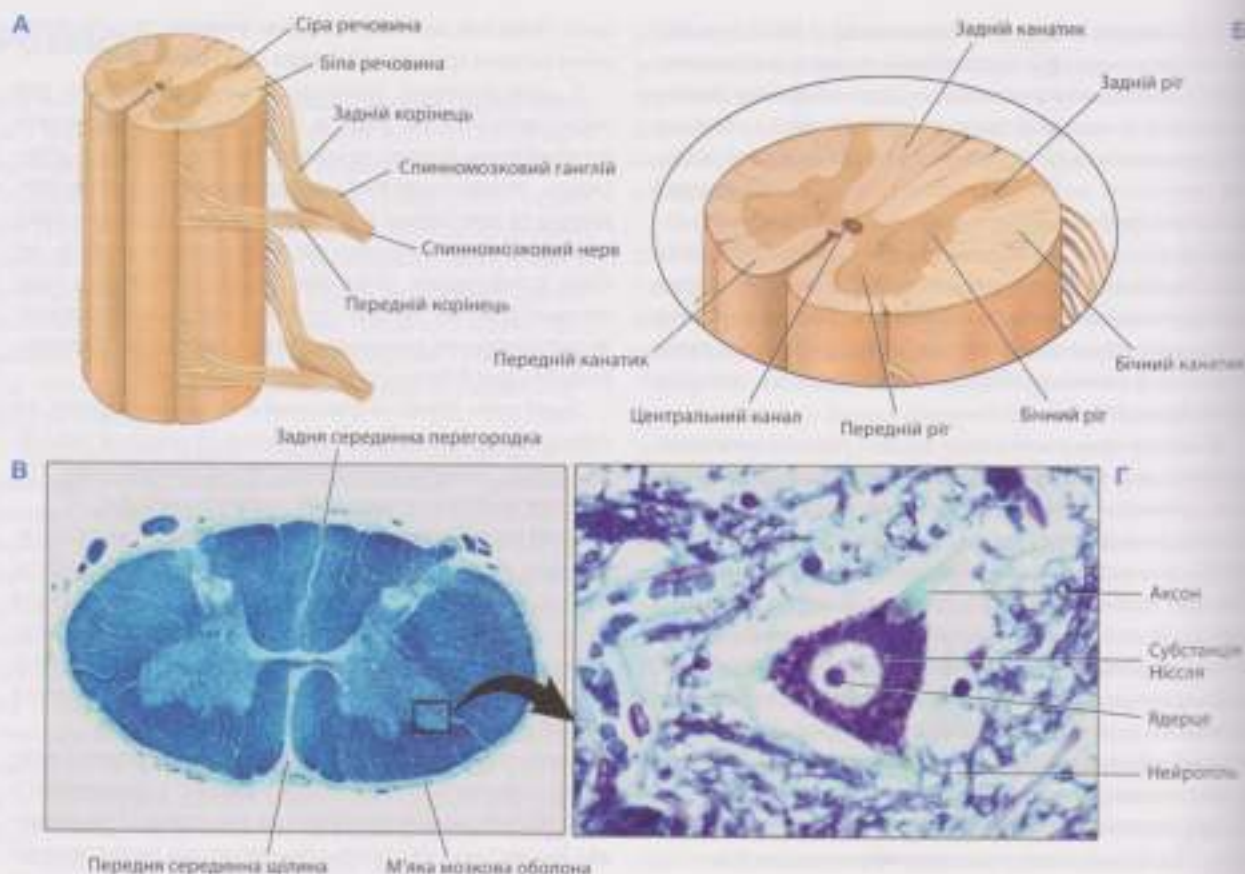


Рис. 15.3. Спинний мозок. А – об'ємна реконструкція; Б – поперечний зріз, схематичне відтворення всередині спинномозкового каналу; В – світлова мікрофотографія, забарвлення метиленовим синім, $\times 8$; Г – деталь рис. 15.3В: мотонейрон переднього рогу спинного мозку, $\times 840$

Головний мозок, подібно до спинного, складається з сірої та білої речовини. У сірій речовині переплетення відростків нейронів і гліальних клітин утворює **нейропіль**. Сіра речовина вкриває поверхню великих півкуль та мозочка, формуючи кору, а також локалізується у підміркових ядрах; біла речовина залягає під корою великих півкуль і мозочка, а також формує мозковий стовбур.

Кору великого (кінцевого) мозку людини утворюють близько 50 мільярдів нейронів, а також нервові волокна та гліальні клітини. Тут здійснюється вищий аналіз і синтез нервових імпульсів, або вища нервова діяльність. З урахуванням особливостей будови і функції розрізняють наступні основні типи нейронів кори великого мозку: (1) **пірамідні** – мають форму піраміди, вершина якої завжди звернена до поверхні кори; це єдиний тип нейронів, чий аксон виходить за межі кори; прямуючи до спинного мозку, вони формують еферентні шляхи; аксони пірамідних клітин можуть також утворювати зв'язки з іншими

ділянками кори – як у межах однієї півкуль, так і в іншій; (2) **зірчасті** – мають численні відростки приблизно однієї довжини, які відходять у різних напрямках від тіла нейрона; формою ці клітини нагадують зірку; виконують здебільшого збуджувальну функцію; (3) **поліморфні** (горизонтальні, клітини Мартінотті, клітини-канделябри та низка інших), основна функція яких – гальмівна. Типова локалізація означених клітинних елементів у межах кори великих півкуль показана на рис. 15.4.

Горизонтальні нейрони – мультиполярні нейрони витягнутої веретеноподібної форми, що зустрічаються переважно у складі молекулярного шару великого мозку; контактують з іншими нейронами того ж шару, забезпечуючи міжнейронні зв'язки.

Клітини Мартінотті – дрібні мультиполярні нервові клітини з короткими гіллястими дендритами і тілом овоїдної форми. Своєю назвою вони отримали від прізвища італій-

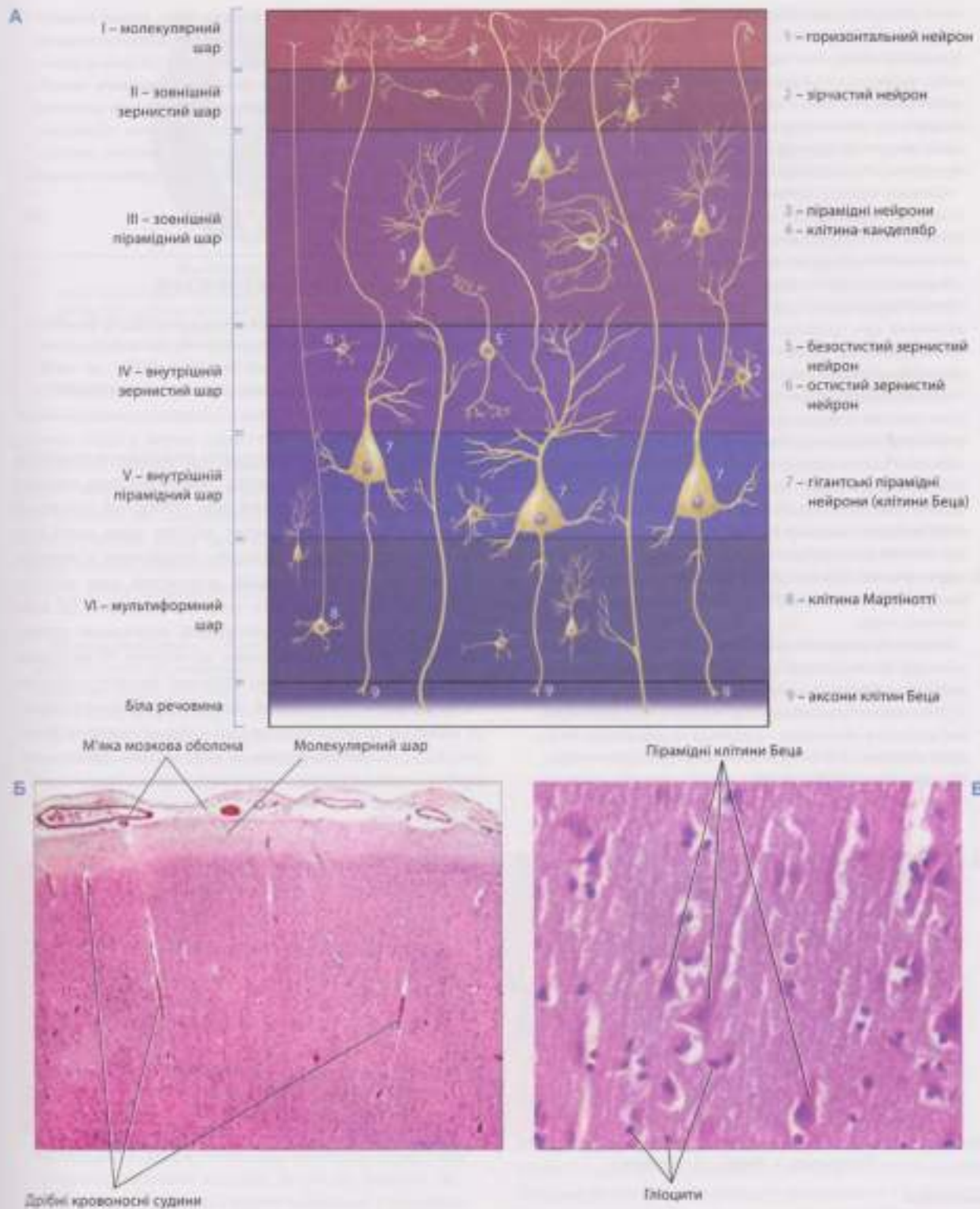


Рис. 15.4. Кора великих півкуль головного мозку. А – схема пошарової будови та топографії окремих типів нейронів; Б – світлова мікрофотографія, сагітальний зріз, $\times 33$; В – деталь рис. 15.4Б, $\times 290$

ського лікаря Джованні Мартінотті, який описав їх у 1888 році. Клітини Мартінотті виявлені у різних шарах кори головного мозку. Їхні аксони досягають поверхневого шару, формуючи розгалуження, які можуть перетинати кілька кортикальних колонок або модулів (див. нижче) і шарів кори, утворюючи контакти з дистальними відростками дендритів пірамідних клітин. Клітини Мартінотті продукують соматостатин та, вибірково, кальбайцид.

Клітини Кахала – Ретціуса – нейрони, що одними з перших утворюються в ході ембріогенезу нервової системи і заселяють маргінальну зону кори мозку. Вперше описані шведським ученим Густавом Ретціусом та іспанським нейрогістологом Сантьяго Рамон-і-Кахалем; ці клітини продукують глікопротеїн рилік: останній украй важливий для правильної міграції кіркових нейронів. Встановлено, що рилін нагромаджується у так званих аксональних рилінових резервуарах.

Клітини-канделябри – ГАМК-ергічні інтернейрони кори головного мозку, що формують характерні продовгісті аксо-аксональні з'єднання, якими облятають початкові сегменти аксонів пірамідних нейронів, що надає цим клітинам вигляду канделябра. Клітини-канделябри містять кальційзв'язувальний білок парвальбумін і здатні до швидкої генерації імпульсів. Спочатку вважалося, що клітини-канделябри чинять гальмівну дію на пірамідні нейрони. Пізніше було встановлено, що в окремих випадках ГАМК-ергічна дія цих клітин може мати збуджувальний вплив.

Кошикові клітини – гальмівні ГАМК-ергічні інтернейрони, що містяться в кількох відділах головного мозку, зокрема, в молекулярному шарі мозочка, гіпокампі та корі великих півкуль. Кошикові нейрони мультиполярні, їхні дендрити інтенсивно галузяться та утворюють гальмівні синапси на тілах практично всіх пірамідних клітин. Малі кошикові нейрони спричиняють гальмівну дію на

пірамідні нейрони II, III та V шарів кори, великі кошикові нейрони знаходяться на периферії кіркових модулів і мають тенденцію гальмувати нейрони сусідніх модулів.

Нейрони з подвійним букетом дендритів локалізуються у II та III шарах кори та, пригнічуючи гальмівні нейрони, викликають вторинне збудження пірамідних нейронів. Один нейрон з подвійним букетом дендритів розгалює пірамідні нейрони у кірковому модулі (колонці) діаметром 50–100 мкм.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При шизофренії ідентифіковано значне (до 40%) зменшення щільності аксонних терміналей у клітинах-канделябрах і зниження вмісту у них ферменту GAD67, що необхідний для синтезу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Цитоархітектоніка – поширене розміщення нейронів кори головного мозку – представлена шістьма шарами (рис. 15.4): (1) молекулярний шар утворений головним чином нервовими волокнами; містить дуже мало клітин – горизонтальних нейронів – переважно з гальмівною функцією; (2) зовнішній зернистий шар містить дрібні пірамідні, зірчасті та гальмівні нейрони; (3) зовнішній пірамідний шар утворений переважно середніми та великими пірамідними клітинами; (4) внутрішній зернистий шар містить збудливі зірчасті нейрони; (5) внутрішній пірамідний шар, у якому локалізуються великі й гігантські пірамідні клітини (клітини Беца, рис. 15.5); (6) мультиформний шар містить дрібні пірамідні та гальмівні нейрони, а також клітини Мартінотті.

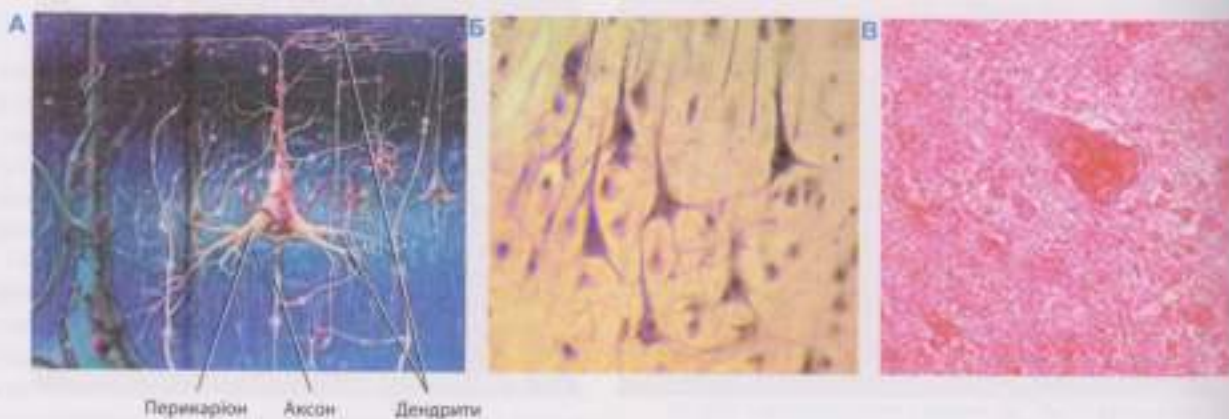


Рис. 15.5. Гігантські пірамідні нейрони (клітини Беца). А – схематичне тривимірне відтворення; Б – світлова мікрофотографія, імпрегнація сріблом, $\times 200$; В – мікрофотографія з оригінального препарату В. Беца, забарвлення карміном, $\times 800$ (люб'язно надана завідувачем кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця професором В. Г. Черкасовим)



Володимир Без

(1804–1886) – видатний український анатом і гістолог, викладач кафедри анатомії Київського університету; у 1874 р. вперше описав гістологію шкідливих нейронів кори піскуватого великого (кімичного) мозку

У складі кори великого мозку розрізняють наступні типи нервових волокон: (1) **асоціативні** – зв'язують різні ділянки кори в межах однієї півкулі; (2) **комісуральні** – здійснюють зв'язок між різними півкулями; (3) **проекційні** – зв'язують кору з нижчими відділами ЦНС. Нервові волокна, які орієнтовані паралельно до поверхні кори, отримали назву **тангенціальних**: вони формують окремі тангенціальні пучки – так звані **смужки**, котрі залягають поміж шарами нейронів.

Міелоархітектоніка – опис тангенціальних пучків нервових волокон кори великих півкуль мозку – передбачає виділення шести пластинок: (1) тангенціальної пластинки; (2) дисфіброзної пластинки; обидві залягають на поверхні кори; (3) надсмужкової пластинки, котра розміщена між молекулярним і зовнішнім зернистим шарами; (4) пластинки зовнішнього пірамідного шару, що лежить між зовнішнім зернистим і зовнішнім пірамідним шаром; (5) пластинки внутрішнього пірамідного шару, котра локалізується між внутрішнім зернистим і внутрішнім пірамідним шарами; (6) підсмужкової пластинки, яка розміщена між внутрішнім пірамідним і мультиформним шарами.

Поняття про кіркову колонку (кірковий модуль)

На основі досліджень видатного нейрофізіолога Яноша Сентаготи було сформульовано вчення про те, що структурно-функціональною одиницею кори великого мозку є **кіркова колонка**, або **модуль** (в англійській літературі – **барель**) – вертикальна колонка діаметром близько 300 мкм, що включає в себе всі шість шарів кори. У центрі такої колонки перебуває кортико-кортикальне волокно (аксон пірамідної клітини цієї або протилежної півкулі, що утворює синапси з клітинами всіх шести шарів), і два таламокортикальних волокна. До складу кожного кіркового модуля входить система гальмівних і збудливих нейронів. Аксони пірамідних нейронів кожної кіркової колонки проєктуються на три колонки своєї півкулі і на дві колонки протилежної. Всього у корі головного мозку людини налічується близько 3 мільйонів модулів.

Проміжний мозок (лат. *diencephalon*) включає таламус, субталамус, метаталамус, епіталамус та гіпоталамус. Містить велику кількість ядер, розмежованих прощарками білої речовини. На вентральних ядрах таламуса закінчуються всі висхідні чутливі шляхи, звідси збудження досягає кори великого мозку. Від кори до таламуса нервові імпульси надходять екстрапірамідним руховим шляхом. У каудальній групі ядер зорового горба (так званій подушці) закінчуються волокна зорового шляху. У гіпоталамусі розміщені центри регуляції температури тіла, тиску крові, водно-сольового та жирового обміну, а також нейроендокринні ядра, які належать до центральних ланок ендокринної системи. Беручи до уваги вищезазначені функції, гіпоталамус називають ще вегетативним мозком.

Середній мозок (лат. *mesencephalon*) складається з покривки середнього мозку (чотиригорбкова ділячка), покриву середнього мозку, чорної субстанції та ніжки мозку. Покривка має два верхні горбки (належать до зорового аналізатора) і два нижні горбки (елементи слухового аналізатора). Покрив середнього мозку містить близько 30 пар ядер. Через ядра покриву мозку пролягають низхідні церебростіпальні та церебелостіпальні шляхи. Ніжки мозку утворені мієлінованими нервовими волокнами, що беруть початок від кори великого мозку. Нейрони чорної субстанції мають здатність накопичувати меланін; від цієї властивості чорна субстанція й отримала свою назву.

Варолів міст (лат. *pons Varolii*) включає дорсальну (покривну) і вентральну частини. У дорсальній частині містяться ядра V–VIII черепних нервів і ретикулярна формація. У вентральній частині розташовані власні ядра моста і волокна пірамідних шляхів.

Довгастий мозок (лат. *medulla oblongata*) містить ядра черепно-мозкових нервів – під'язикового, додаткового, блукаючого, язико-глоткового, а також перемікальні ядра – так звані оливи.

Ретикулярна формація починається у верхній частині спинного мозку, проходить через довгастий мозок, міст, середній і проміжний мозок. У ретикулярній формації численні нервові волокна мають різну просторову орієнтацію, формуючи щось на зразок сітки. Звідси назва цієї структури. Ретикулярна формація забезпечує контроль за тонусом м'язів і стереотипними рухами тіла, а також активацію кори великого мозку.

Мозочок

Мозочок (лат. *cerebellum*) є вищим центром координації рухів тіла, регуляції рівноваги і тонусу скелетних м'язів. Маса мозочка людини складає приблизно 11 % маси головного мозку (в середньому становить 150 г у чоловіків та 135 г у жінок). Мозочок складається з двох півкуль та центральної частини – черв'яка. Численні борозни поділяють поверхню мозочка на частки, часточки



Рис. 15.6. Дерево життя на сагітальному зрізі мозочка людини (макропрепарат)

й звивини, які отримали назву листків. Площа поверхні мозочка сягає 850 см², з яких лише 15 % локалізуються на вільній поверхні, а решту 85 % сховано у глибині борозен.

Поверхня мозочка вкрита корою (сіра речовина), під корою розміщена біла речовина. В глибині білої речовини розташовані парні підкіркові ядра сірої речовини (зубчасте, кіркоподібне, кулясте та ядро шатра). У зв'язку із наявністю поверхневих звивин і чергування сірої та білої речовин на сагітальному розрізі мозочка утворюється характерний малюнок, так зване **дерево життя** (*lat. arbor vitae*, рис. 15.6).

Кора мозочка включає три шари (рис. 15.7): (1) молекулярний шар – найбільш поверхневий, найбільш клітинними елементами; (2) шар клітин Пуркіньє; (3) зернистий шар – безпосередньо прилеглий до білої речовини; він найкраще розвинений на вершині звивини та звужується у глибині борозни, де кора однієї звивини переходить на іншу.

Нейрони кори мозочка

Ще наприкінці XIX століття у корі мозочка було описано шість типів нейронів, які нині називають класичними. Це кошикові і зірчасті нейрони молекулярного шару; клітини Пуркіньє; клітини-зерна, великі та малі зірчасті нейрони (або клітини Гольджі I та II типу); горизонтальні веретеноподібні нейрони (клітини Лутара) в зернистому шарі. Наприкінці XX століття було додатково відкрито два нових типи клітин – уніполярні щітчасті нейрони і клітини-канделябри.

Клітини Пуркіньє (гальмівні ГАМК-ергічні нейрони) – унікальні за формою нейрони в центральній нервовій системі, другі за розміром після клітин Беца. Їхнє тіло має грушоподібну форму, тому їх також називають грушоподібними нейронами. Підраховано, що загальна кількість клітин Пуркіньє у мозочку людини становить порядку 15–26 мільйонів. Від звуженої верхівки грушоподібного нейрона у молекулярний шар відходять один-два дендрити, які формують численні кушоподібні розгалуження.

Дендритне дерево клітин Пуркіньє орієнтоване таким чином, що його добре видно на зрізі, який орієнтований перпендикулярно до ходу закрутки; на зрізі ж, зробленому за ходом закрутки, дендрит має вигляд кипариса. На дендритах клітин Пуркіньє закінчуються та утворюють синаптичні контакти висхідні нервові волокна (збуджувальні глутамат- і аспаргатеергічні) – аксони нейронів нижніх олив (підкіркових ядер) – першої з двох аферентних систем (вхідних шляхів) кори мозочка. Висхідні нервові волокна облітають тіла та дендрити грушоподібних нейронів, як ліани – стовбур дерева, тому їхня перша історична назва – **ліаноподібні волокна**. Кожний аферентний нейрон нижньої оливи утворює синапси з 10–15 контралатеральними грушоподібними нейронами.

Від розширеної округлої основи клітин Пуркіньє відходять аксони, які закінчуються синапсами на клітинах підкіркових ядер мозочка, а вже аксони останніх виходять за межі мозочка. Таким чином починаються висхідні шляхи (еференти) мозочка. Від аксонів клітин Пуркіньє відходять зворотні колатералі, які утворюють синапси з сусідніми грушоподібними та кошиковими нейронами.

Кошикові (кошикоформні) нейрони лежать у внутрішній третині молекулярного шару і отримали свою назву у зв'язку із тим, що їхні аксони формують навколо тіл клітин Пуркіньє характерні сплетення, так звані **кошики мозочка**. Аксони кошикових клітин орієнтовані тангенціально, уперек закрутки, локалізуються безпосередньо над перикаріонами клітин Пуркіньє.

Зірчасті клітини поділяються на поверхневі та глибокі, що лежать відповідно у зовнішній та середній третині молекулярного шару. Аксони зірчастих клітин контактують з дендритами клітин Пуркіньє.

Зернисті клітини – дрібні мультиполярні нейрони зернистого шару. Їх налічується від 10 до 100 мільярдів, тобто їхня кількість становить близько 80 % усіх нейронів головного мозку людини. Дендрити зернистих нейронів утворюють синапси із закінченнями моховитих волокон (збуджувальних, переважно глутаматеергічних) – другої системи аферентів мозочка, сформованої

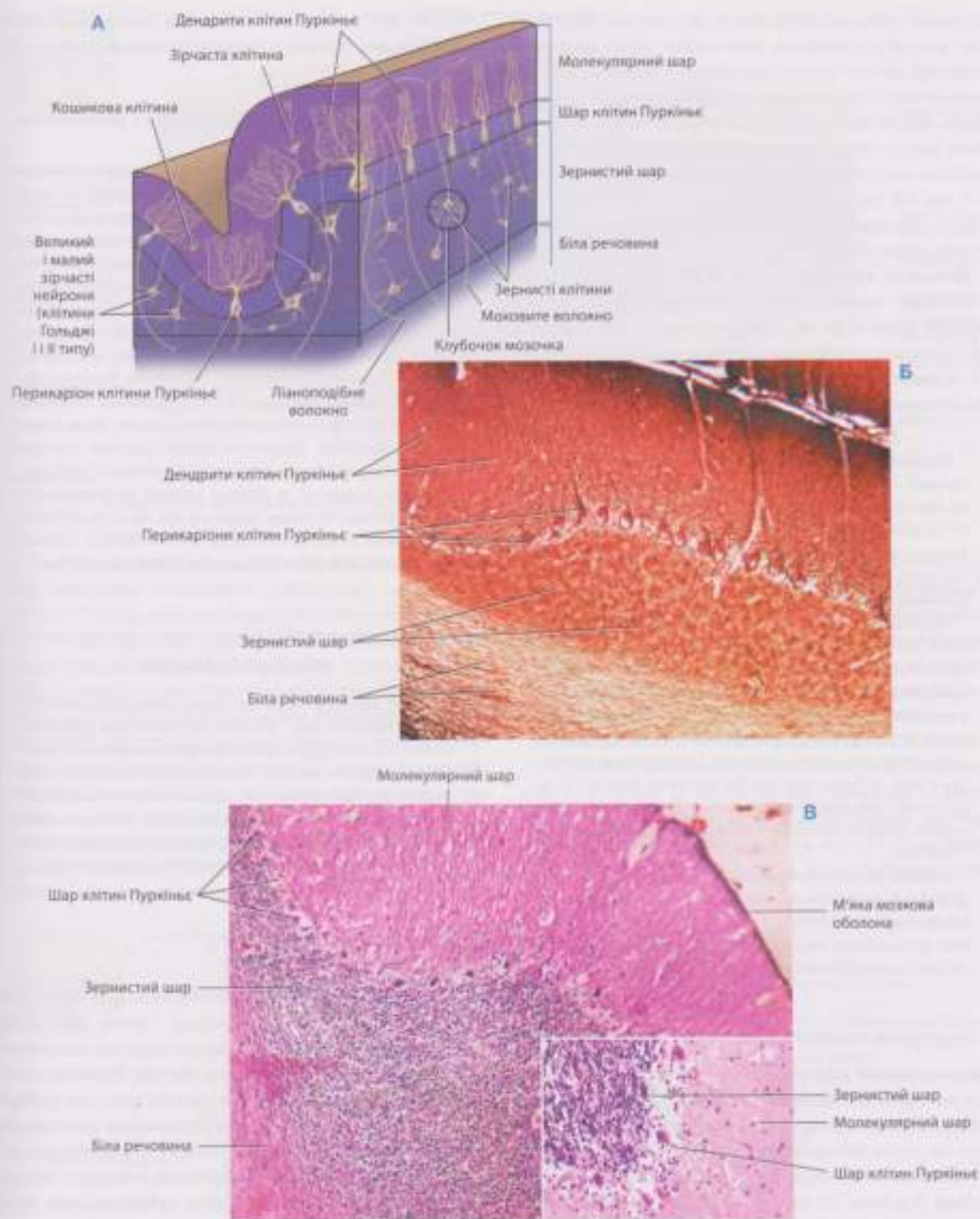


Рис. 15.7. Кора мозочка. А – схематичне тривимірне відтворення та цитоархітектоніка основних типів нейронів; Б – світлова мікрофотографія клітин Пуркіньє, імуноцитохімічне забарвлення, $\times 135$; В – світлова мікрофотографія фрагменту кори мозочка, забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 40$, вставка $\times 120$

аксонами нейронів ядер моста. Ділянки цих синаптичних контактів отримали характерну назву **клубочків мозочка**. Аксони зернистих клітин проходять у молекулярний шар і там Т-подібно поділяються на дві гілки, що йдуть паралельно до поверхні кори за ходом закруток. Вони мають назву **паралельних волокон**. Відстань між кінцями двох гілок одного паралельного волокна сягає 4–6 мм. На цьому протязі аксони зернистих нейронів утворюють синаптичні контакти з дендритами кількох сотень клітин Пуркіньє.

Великі та малі зірчасті нейрони (клітини Гольджі I та II типу) – мультиполярні (ГАМК-ергічні) нейрони зернистого шару, другі за розміром після клітин Пуркіньє. Їхні дендрити розгалужуються як у молекулярному, так і в зернистому шарах, а аксони закінчуються на зернистих клітинах.

Горизонтальні веретеноподібні нейрони (клітини Лугаро) – великі нейрони зернистого шару кори мозочка. Їхні тіла мають веретеноподібну форму та орієнтовані горизонтально у поверхневій зоні зернистого шару, близько до перикаріонів клітин Пуркіньє; дендрити клітин Лугаро взаємодіють з колатеральними аксонами клітин Пуркіньє, а аксони закінчуються на клітинах Гольджі.

Щіточкові нейрони лежать у зернистому шарі. Ці нейрони уніполярні: розгалуження їхнього єдиного дендрита – дендріоли – нагадують пензлик художника. Всі дендріоли закінчуються в одному клубочку синапсами з моховитим волокном. Аксон відходить від тіла клітини поруч із дендритом і закінчується в іншому клубочку, утворюючи синаптичні контакти з дендритами зернистих клітин та інших щіточкових нейронів. Вважають, що щіточкові нейрони беруть участь у контролі мозочком певних рухів очних яблук і механізмах підтримання постави тіла.

Клітини-канделябри названі так завдяки незвичайній формі галузження їхнього аксона, що надає клітині вигляд канделябра. Вони лежать у глибині молекулярного шару, між епікальними частинами клітин Пуркіньє. Функція клітин-канделябрів мозочка дотепер не з'ясована.

Структурна організація кори мозочка

Молекулярний шар утворений дендритними кронами клітин Пуркіньє, аксонами зернистих нейронів (паралельними волокнами), тілами та відростками кошикових та зірчастих нейронів, клітинами-канделябрами. У нього заходять також дендрити клітин Гольджі. **Шар клітин Пуркіньє** не суцільний: він утворений перикаріонами грушоподібних нейронів, які розташовані на певній відстані один від одного. **Зернистий шар** побудований головним чином з тіл зернистих клітин. Вони лежать настільки щільно, що їхні перикаріони можуть стикатися, формуючи окремі групи – кластери. Вільний

простір між зернистими клітинами заповнений клітинами Гольджі, Лугаро, а також щіточковими нейронами (рис. 15.7).

Міжклітинні взаємодії, збудження і гальмування в корі мозочка

Клітини Пуркіньє – основна функціональна ланка кори мозочка, оскільки лише їхні аксони виходять за межі кори. Активність устх інших нейронів кори та аферентних волокон спрямована на регуляцію активності клітин Пуркіньє, що здійснюється шляхом їхнього збудження або гальмування. Прямі збуджувальні аферентні впливи надходять до клітин Пуркіньє по висхідних ліноподібних волокнах, непрямі – по моховитих волокнах, передаються на зернисті клітини у клубочках мозочка, а відтак по системі паралельних волокон – на клітини Пуркіньє. **Щіточкові клітини** – ще один тип збуджувальних нейронів, контролюючи активність зернистих клітин, вони сприяють поширенню збудження клітин Пуркіньє. Усі інші нейрони кори мозочка, в тому числі й клітини Пуркіньє – гальмівні. Кошикові та зірчасті клітини молекулярного шару здійснюють пряму гальмівну дію на клітини Пуркіньє. У свою чергу, їх гальмують клітини Лугаро. Клітини Гольджі забезпечують гальмування зернистих клітин.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Серед уражень головного мозку найчастішими є ішемія або крововилив. Залежно від локалізації ураження клінічні прояви будуть характеризуватися різними симптомами: паралічі, парези, порушення мови, психічні розлади тощо. При пухлинних ураженнях сучасний рівень розвитку стереотаксичної нейрохірургії дозволяє здійснювати хірургічні втручання на глибинних структурах головного мозку за допомогою кібер- та гамма-ножів.

Мозкові оболони

Розрізняють наступні мозкові оболони (лат. *meninges*): тверду, павутинну (арахноїдальну) і м'яку (рис. 15.8). **Тверда мозкова оболона** утворена щільною сполучною тканиною, зрощеною з окістям черепа. Навколо слинного мозку ця оболона не зростається з окістям хребця і відокремлена від останніх **епідуральним простором**, що містить пухку сполучну тканину. Від розташованої глибше павутинної (арахноїдальної) оболони тверда мозкова оболона відокремлена **субдуральним простором**. Поверхня твердої мозкової оболони, звернена до субдурального простору, вистелена багатoshаровим плоским епітелієм – так званим **нейротелієм** – який формує нейротеліальний бар'єр між твердою мозковою і павутинною оболонками.



Рис. 15.8. Схематичне відтворення оболонок головного мозку

Павутинна (арахноїдальна) оболонка утворена пухкою сполучною тканиною й складається з двох компонентів: (1) шару, зверненого до субдурального простору; (2) системи трабекул, порожнини між якими отримали назву **субарахноїдального простору**. Останній містить багато великих судин і спинномозкову рідину (ліквор) та сполучається зі шлуночками мозку. Ліквор відіграє роль амортизатора при механічних струсах і продукується судинними сплетеннями шлуночків мозку. Павутинна оболонка, як правило, не повторює контури мозкових звивин.

М'яка мозкова оболонка також утворена пухкою сполучною тканиною, містить багато судин. Якщо судини

спрямовані в головний мозок, то м'яка оболонка вистилає канали, по яких ці судини врастають у тканину мозку. Ця оболонка щільно прилягає до поверхні головного мозку, але ніколи напряму не контактує з нейронами або нервовими волокнами. Між ними лежать ніжки астроцитів, котрі формують бар'єр між спинномозковою рідиною і тканиною мозку.

М'яка мозкова оболонка утворює інвагінації (вирости) у порожнини шлуночків, формуючи **ворсинки** судинних сплетень мозку. Ці ворсинки ніби "звисають" у порожнини шлуночків; вони містять фенестровані капіляри, оточені сполучною тканиною та вкриті одним шаром клітин епендіміної глії (рис. 15.9, 15.10). Ворсинки судин-

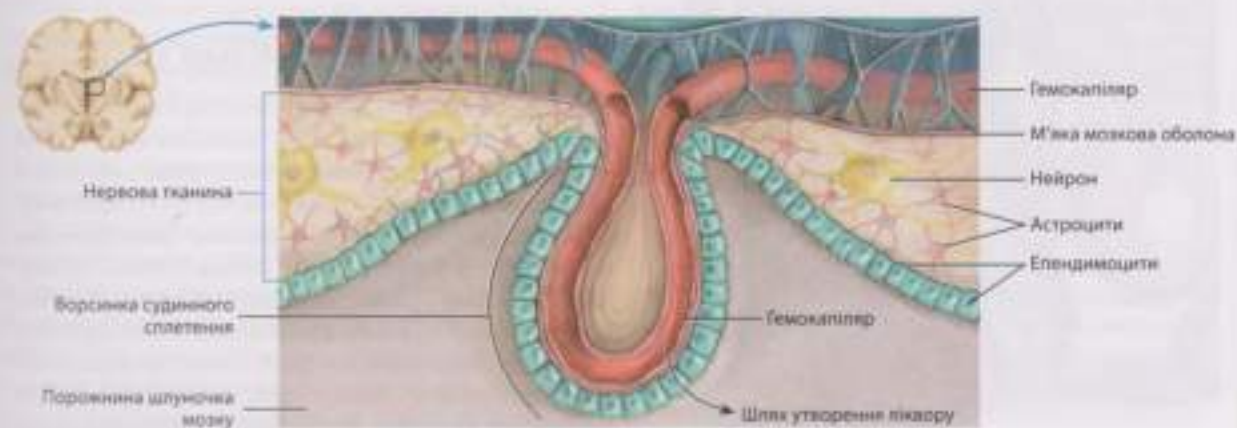


Рис. 15.9. Схема будови ворсинки судинного сплетення шлуночків мозку

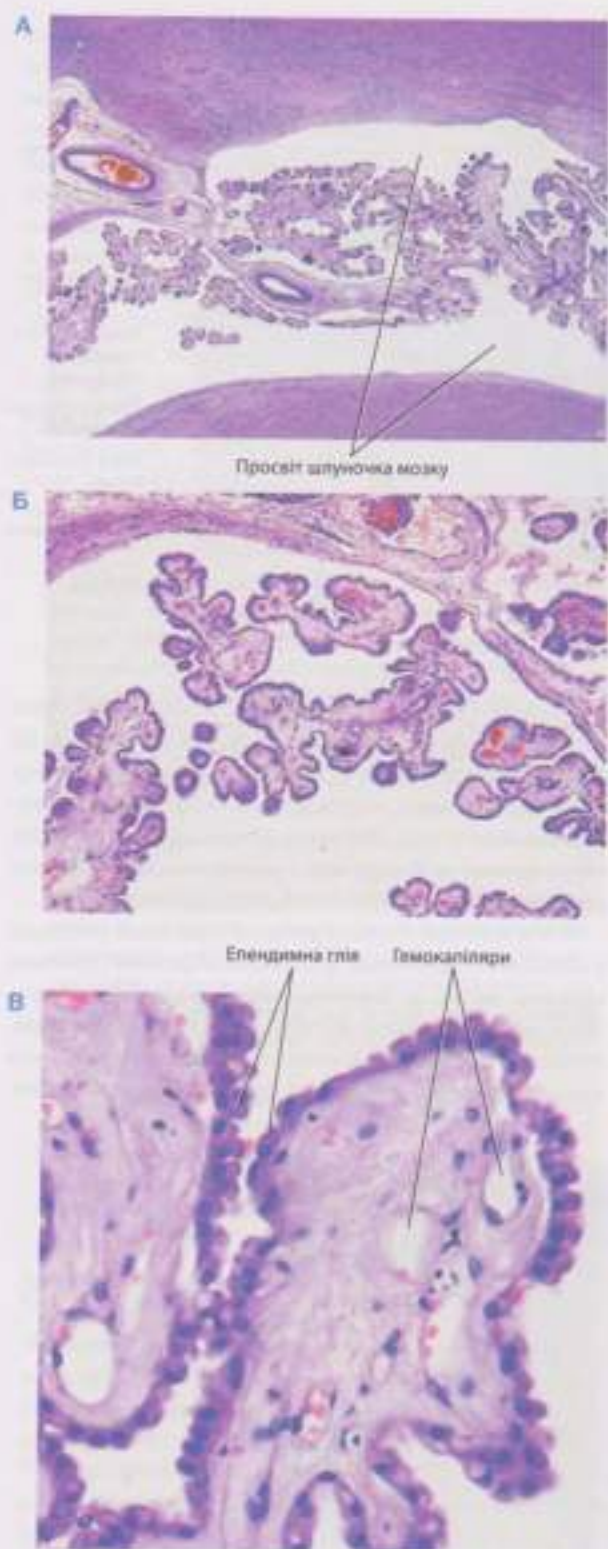


Рис. 15.10. Світлові мікрофотографії судинних сплетень шлуночків мозку, $\times 128$ (А), $\times 250$ (Б), $\times 450$ (В)

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Кровоилив у мозок (гематома). Залежно від локалізації травми розрізняють епідуральну, субдуральну або субарахноїдальну гематому. Гематоми можуть викликати різні прояви, що характерні для тої чи іншої зони головного мозку (парези, паралічі, втрату мови тощо). Стовбурова гематома найчастіше призводить до смерті, бо ушкоджуються дихальний та серцево-судинний центри (10-та пара черепних нервів).

При підозрі на травму або захворювання ЦНС проводять дослідження спинномозкової рідини. У нормі спинномозкова рідина містить солі, незначну кількість білків та поодинокі лімфоцити. Наявність у лікворі крові може служити підтвердженням підозри на перелом черепа з розривом судин. Зміна кольору, прозорості, формування згустків, наявність значної кількості лейкоцитів може свідчити про розвиток запальних процесів в оболонках або тканині головного мозку (менінгіт, менінгоенцефаліт тощо).

них сплетень забезпечують утворення спинномозкової рідини, що циркулює між бічними й третім шлуночками, і через сильвіїв водопровід потрапляє у четвертий шлуночок та субарахноїдальний простір.

Зворотнє всмоктування рідини – функція арахноїдальних грануляцій, які утворюються шляхом перфорації павутинною оболонною твердої мозкової оболони (рис. 15.8). Випинання, що утворюються при цьому, вкриті ендотелієм і знаходяться у венозних синусах. У порожнині синуса знаходиться кров, а у просвіті ворсинок – ліквор (цереброспінальна рідина). Такий складний механізм відводу надлишку ліквору існує внаслідок відсутності у тканині головного мозку лімфатичних судин.

Гематоенцефалічний бар'єр

Гематоенцефалічний бар'єр (рис. 15.11) – бар'єрна система, що відокремлює кров від паренхіми органів центральної нервової системи, забезпечуючи селективне надходження речовин до них. Включає: (1) неперервний ендотелій гемокapілярів із щільними міжклітинними контактами та нечисленними піноцитозними везикулами; (2) щільну суцільну базальну мембрану; (3) ніжки астроцитів, які охоплюють гемокapіляри з формуванням суцільного неперервного шару. Гематоенцефалічний бар'єр відсутній у нейрогіпофізі, чорній субстанції та блакитному місці (лат. *locus ceruleus*) – пігментованому підвищенні у верхньому куті дна четвертого шлуночка головного мозку.



Рис. 15.11. Схема будови гематоенцефалічного бар'єра

Периферична нервова система

До складу периферичної нервової системи належать нерви, ганглії (вузли), а також нервові закінчення – сенсорні (чутливі) та ефektorні (рухові, секреторні).

Нерв

Нерв (лат. *levius*) побудований з мієлінових та безмієлінових нервових волокон, а також сполучнотканинних елементів (рис. 15.12). До складу окремих нервових стовбурів можуть також належати тіла поодиноких нейронів і навіть дрібні нервові ганглії. Зовні стовбур периферичного нерва вкритий оболонкою зі щільної неоформленої сполучної тканини, що має назву **епіневрію**. Епіневрій багатий на фібробласти, макрофаги, адипоцити, товсті колагенові та еластичні волокна. Тут проходять кровоносні судини, містяться нервові закінчення. Великі нерви, як правило, оточені жировою сполучною тканиною (параневральна клітковина).

Вростання щільної сполучної тканини вглиб нерва, якими оточені окремі пучки нервових волокон, отримали назву **периневрію**. Останній складається з тонких колагенових та еластичних волокон, переважно поздовжньої орієнтації, і клітин сполучної тканини. Внутрішня поверхня периневрію вистелена кількома шарами плоских епітеліоїдних клітин і базальною мембраною: так формується своєрідний бар'єр, що відмежовує окремі пучки нервових волокон від їхнього оточення.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Пошкодження периферичних нервів нерідко трапляються у мирний, а особливо – у воєнний час. Механічна травма призводить до порушення неперервності нерва. При цьому утворюються центральний (проксимальний) та периферичний (дистальний) відрізки, між якими формується сполучнотканинний рубець. У нервових волоках периферичного відрізка, які втратили зв'язок із ЦНС, відбувається так звана вторинна (уоллерівська) дегенерація: осьові циліндри та мієлінові оболонки руйнуються, їхні рештки фагоцитується шваннівськими клітинами та макрофагами. Нервові закінчення також руйнуються і фагоцитується.

Згодом шванноцити інтенсивно проліферують, утворюючи в ділянці травми тяжі (бюнгнерівські стрічки). У тілах нейронів, відростки яких формують пошкоджений нерв, відбуваються певні зміни, наслідком яких є посилення синтетичних процесів, що призводить до росту осьових циліндрів через ділянку травми у напрямку до периферичного відрізка. Осьові циліндри розташовуються між бюнгнерівськими стрічками. Пізніше шванноцити охоплюють їх і забезпечують формування мієлінових і безмієлінових нервових волокон (так, як це відбувається в ембріогенезі). Згодом осьові циліндри досягають ділянок, де раніше розташовувалися нервові закінчення. Останні формуються *de novo* (рис. 11.11, 15.14).

Успіх регенерації нерва значною мірою залежить від своєчасного надання спеціалізованої медичної допомоги. Відтермінування операції загрожує розвитком щільного рубця в ділянці травми, що перешкоджає росту осьових циліндрів. Останні відхиляються від прямолінійного росту і можуть замість периферичного відрізка потрапляти у параневральну клітковину. Мікрохірургічна техніка дозволяє точно зіставити відповідні пучки центрального і периферичного відрізків і накладати шви, з'єднуючи їх периневральні оболонки. Це набагато полегшує регенерацію.

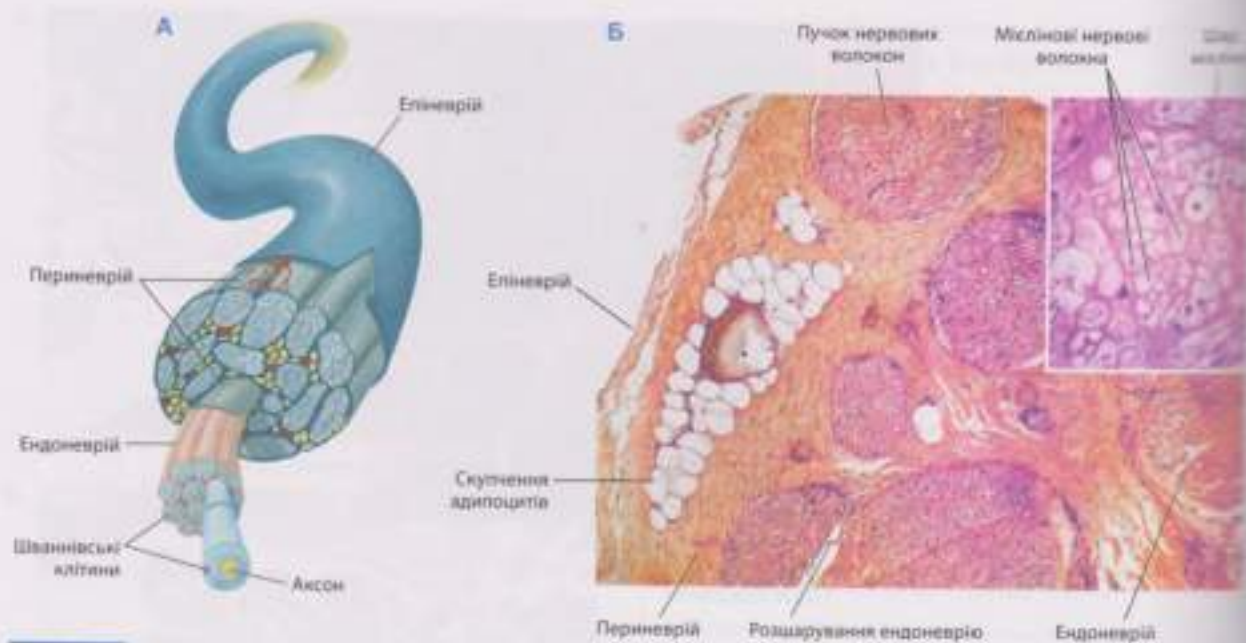


Рис. 15.12. Периферичний нерв. А – схема будови; Б – світлові мікрофотографії, $\times 80$ та $\times 600$ (вставка)

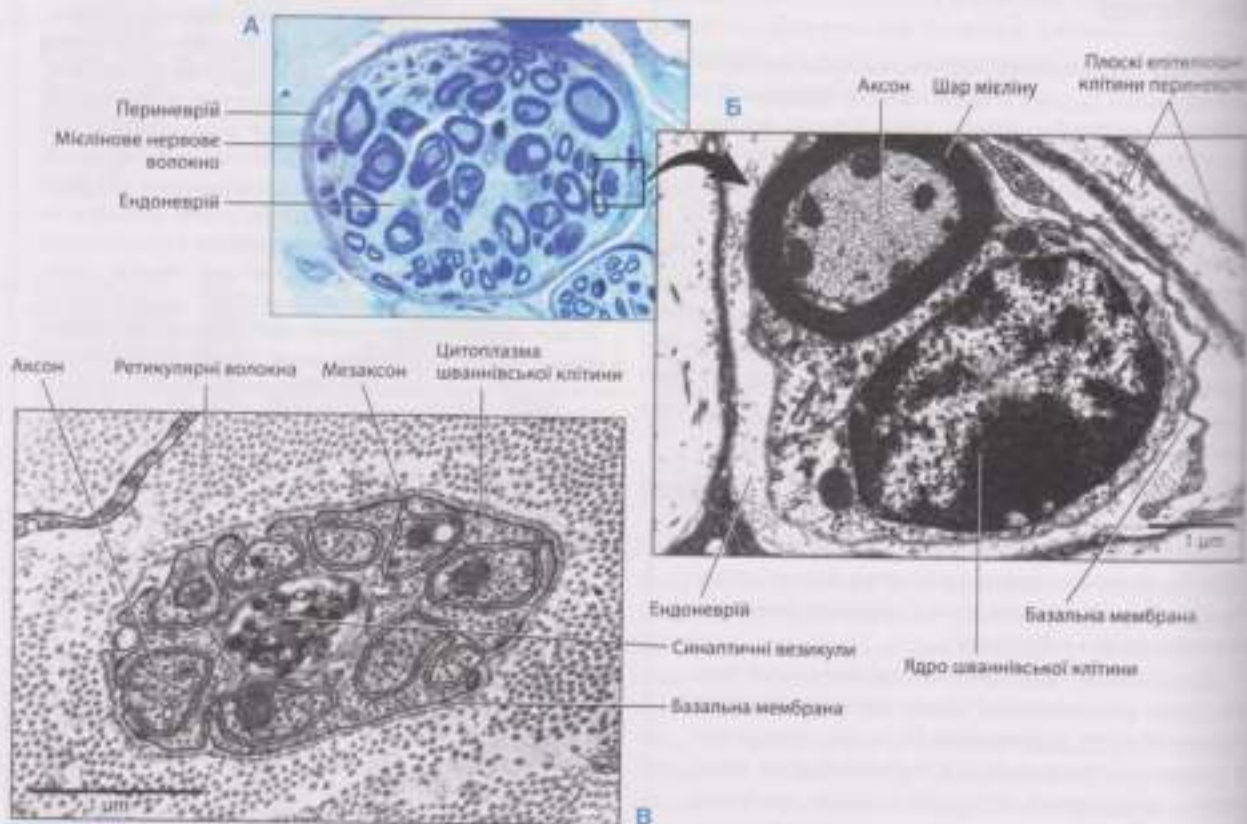


Рис. 15.13. Периферичний нерв. А – світлова мікрофотографія пучка нервових волокон, $\times 1200$; Б – електронна мікрофотографія мієлінового нервового волокна, $\times 17\,000$; Б' – електронна мікрофотографія безмієлінових нервових волокон, $\times 33\,000$



Рис. 15.14. Світлова мікрофотографія нервових волокон і кровосносних судин у сідничому нерві; ін'єкція судин тушко-желатином, забарвлення азур-II-еозином, $\times 140$

Індивідуальні нервові волокна оточені **ендоневрієм**. Це тонкий шар пухкої сполучної тканини, у якому містяться ретикулярні волокна, фібробласти, макрофаги, а також гемокapіляри в оточенні мастоцитів. Ендоневрій контактує з базальними мембранами шваннівських клітин, що ними утворені оболонки нервових волокон. Усі оболонки периферичного нерва містять розвинене гемомікроциркуляторне русло.

Нервові ганглії

Гангліями, або нервовими вузлами, називають скупчення тіл нейронів поза межами центральної нервової системи. Розрізняють сенсорні та автономні ганглії. Сенсорними є ганглії V, VII, VIII, IX, X черепних нервів, а також спинномозкові ганглії.

Спинномозковий ганглії

Спинномозковий ганглії (спинномозковий вузол, лат. *ganglion spinale*) – скупчення чутливих (аферентних) нейронів у складі дорсального корінця спинного мозку, поблизу від його злиття з вентральним корінцем. У спинномозкових гангліях розміщені перикаріони перших нейронів

спинномозкових рефлекторних дуг. Зовні спинномозковий вузол укривий сполучнотканинною капсулою, під якою локалізуються тіла **псевдоуніполярних нейронів** (рис. 15.15).

Свою назву ці клітини отримали у зв'язку з тим, що обидва їхні відростки – аксон і дендрит – відходять від однієї ділянки перикаріона, на певному протязі лежать поруч, імітуючи наявність лише одного відростка, і лише потім розходяться у різних напрямках. Для псевдоуніполярних нейронів характерні великі округлі тіла, пухирчасті ядра з центральною локалізацією і добре вираженими поодинокими ядерцями; дендрити цих клітин вплітаються у дорсальний корінець спинного мозку та прямують на периферію до органів, які вони іннервують; аксони псевдоуніполярних нейронів у складі дорсального корінця надходять до дорсального рогу спинного мозку, де утворюють синаптичні контакти з інтернейронами сірої речовини.

Тіло кожного псевдоуніполярного нейрона оточене одним шаром **сателітних гліоцитів**, до яких іззовні прилягають прошарки тонковолокнистої сполучної тканини. Відростки нейронів укриві мієліновими оболонками, утвореними нейролемоцитами (клітинами Шванна). Крім псевдоуніполярних нейронів, у спинномозкових гангліях містяться також дрібні мультиполярні нейрони, котрі забезпечують внутрішньогангліонарні зв'язки. Подібно до спинномозкових гангліїв побудовані чутливі ганглії V, VII, IX, X черепних нервів. Чутливі ганглії VIII черепного нерва містять не псевдоуніполярні, а типові біполярні нейрони.

Автономний (вегетативний) ганглії

Автономний ганглії (лат. *ganglion autonomicum*) – скупчення тіл ефektorних нейронів, які регулюють скорочення гладких або серцевих м'язів, а також залозисту секрецію. На відміну від спинномозкових вузлів, ганглії автономної (вегетативної) нервової системи побудовані з мультиполярних нейронів, окремі групи яких розмежовані пучками мієлінових нервових волокон та прошарками сполучної тканини. За функціональною спеціалізацією автономні ганглії поділяються на симпатичні та парасимпатичні. Ганглії симпатичного відділу вегетативної нервової системи (див. нижче) мають паравертебральну, превертебральну або парааортальну локалізацію; ганглії парасимпатичного відділу розташовані або біля органа, який вони іннервують, або безпосередньо у ньому.

Перикаріони і відростки нейронів автономного ганглія оточені клітинами нейроглії (рис. 15.16). Дендрити нервових клітин ганглія утворюють численні розгалуження і контактують з відростками нейронів центральних відділів автономної нервової системи; аксони у складі постгангліонарних волокон надходять до відповідних органів. Частина прегангліонарних волокон,



Рис. 15.15. Спинномозковий ганглії. А – схематичне відтворення топографії та мікроморфології; Б – світлові мікрофотографії, $\times 140$ та $\times 400$ (вставка)

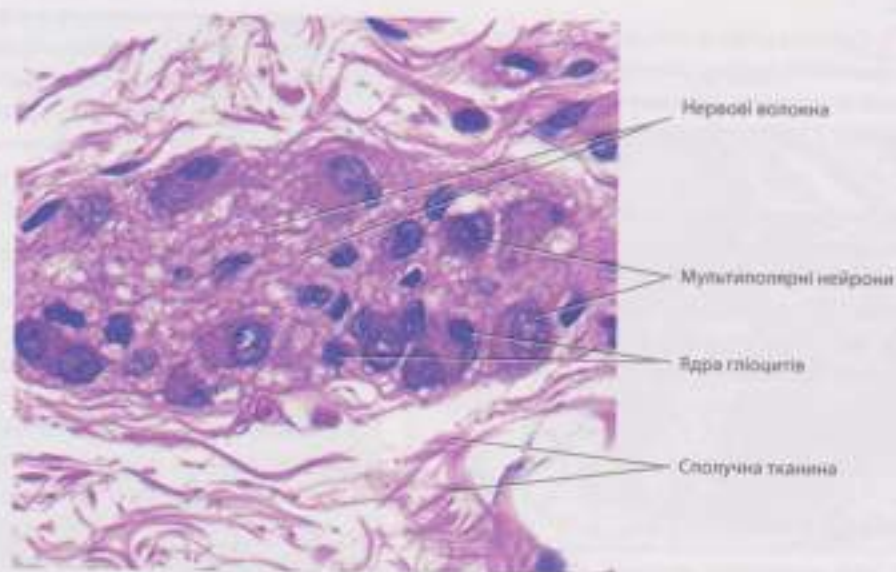


Рис. 15.16. Світлова мікрофотографія парасимпатичного ганглія стінки травного каналу, $\times 400$

які вступають у вузол, закінчуються безпосередньо на перикаріонах нейронів, утворюючи аксосоматичні холінергічні синапси.

Переважає більшість нейронів автономних гангліїв є холінергічними. У складі симпатичних гангліїв знайдені також дрібні нейрони з короткими відростками, які під дією збуджувальних впливів прегангліонарних волокон виділяють адреналін. Ці клітини формують не-

великі групи і відіграють роль внутрішньогангліонарної гальмівної системи. До складу внутрішньоорганичних гангліїв парасимпатичної нервової системи, крім еферентних нейронів, входять також рецепторні та асоціативні нейрони місцевих рефлекторних дуг. Таким чином, між сенсорними і автономними гангліями існують істотні відмінності у топографії, функції, а також нейрогліальних взаємовідношеннях.

Нервові закінчення

Нервові закінчення поділяють на рецептори, ефектори та міжнейронні синапси. **Рецептори** – чутливі закінчення дендритів нервових клітин, пристосовані до сприйняття подразнень, що надходять до організму із зовнішнього та внутрішнього середовищ. **Ефектори** утворені закінченнями аксонів нервових клітин; розрізняють ефектори двох типів – рухові і секреторні. **Міжнейронні синапси** – особлива форма міжклітинних зв'язків, характерна для нервової тканини. Детальна характеристика різних типів нервових закінчень наведена у розділах 10, 11, 18 та 19.

Автономна (вегетативна) нервова система

Автономна нервова система регулює діяльність органів травної системи, тиск крові, пото- і сечовиділення, температуру тіла, процеси, пов'язані з обміном речовин, ростом і розмноженням. Вегетативна нервова система включає центральні відділи, утворені ядрами головного і спинного мозку, та периферичні, до яких належать нервові вузли, стовбури і сплетення.

З урахуванням функціональних ознак, вегетативну нервову систему поділяють на два відділи – симпатичний і парасимпатичний, які чинять протилежний вплив на відповідні органи та системи організму. Для прикладу, симпатичні нейральні впливи на травний канал пригнічують перистальтику і активують діяльність сфінктерів; парасимпатична іннервація, навпаки, стимулює перистальтику, розслабляє сфінктери і "запускає" секреторну активність. Загалом вважають, що симпатичний відділ готує організм до виконання екстремальних фізичних навантажень, тоді як роль парасимпатичного відділу полягає у забезпеченні відпочинку і травлення.

Ядра центральних ланок вегетативної нервової системи локалізуються у середньому, довгастому і спинному мозку (в його грудних, поперекових та крижових сегментах) (рис. 15.17). До симпатичної нервової системи належать вегетативні ядра бічних рогів грудного і верхньоперекових сегментів спинного мозку, до парасимпатичної – вегетативні ядра III, VII, IX, X черепних нервів і ядра крижових сегментів спинного мозку. Ядра центральних ланок вегетативної нервової системи побудовані з мультиполярних асоціативних нейронів. Аксони цих клітин у складі передніх корінців спинного мозку або черепних нервів виходять за межі центральних ланок і контактують з нейронами автономних гангліїв, дендрити утворюють синапси з аксонами псевдоуніполярних нейронів спинномозкових гангліїв або асоціативних нейронів спинного мозку.

Ганглії автономної нервової системи локалізуються як у складі органів, іннервацію яких вони забезпечують, так і за їхніми межами (рис. 15.17). Позаорганну локалізацію мають пре- та паравертебральні симпатичні ганглії, парасимпатичні ганглії голови. Паравертебральні ганглії розташовані по обидва боки від хребтового стовпа, утворюючи симпатичні ланцюжки. Превертебральні ганглії включають черевний, верхній та нижній брижові ганглії, які спереду від черевного відділу аорти та його розгалужень утворюють черевне сплетення. Внутрішньоорганні нервові ганглії (сплетення) локалізуються у складі стінки серця, матки, сечового міхура, травної трубки та інших органів.

Ентеральна нервова система

Ентеральна нервова система забезпечує іннервацію травного каналу. Вона включає численні групи мультиполярних нейронів та пов'язаних з ними нервових волокон, які локалізуються у підслизовій основі та міжшарамі м'язової оболонки травної трубки, починаючи від стравоходу і закінчуючи анальним відтинком прямої кишки. Слід зауважити, що чисельність нейронів у складі ентеральної нервової системи складає порядку 100 мільйонів клітин, що прірівнюється до чисельності нейронів спинного мозку і віддзеркалює її вагоме фізіологічне значення. У складі ентеральної нервової системи дослідниками виявлено 8 різновидів нейронів, а також інтерстиціальні збуджувальні клітини, котрі подібно до серцевих пейсмейкерних клітин чинять регуляторний вплив на перистальтику шлунково-кишкового тракту.

Із сукупності мікрогангліїв ентеральної нервової системи формуються підслизове сплетення Мейснера та міжентеральне сплетення Ауербаха. Функція сплетення Мейснера полягає у регулюванні секреторної активності, локальної моторики та кровонаповнення слизової оболонки, тоді як сплетення Ауербаха контролює перистальтику травного каналу. Хоча симпатичний і парасимпатичний відділи автономної нервової системи і чинять певний вплив на ентеральну нервову систему, доведено,



Леонід Ауербах

(Auerbach L., 1828–1897) – відомий невролог; у 1860 р. вперше описав нервові сплетення в стінці шлунку, що локалізуються між двома шарами м'язової оболонки (ауербахівське міжентеральне нервово-сплетення)

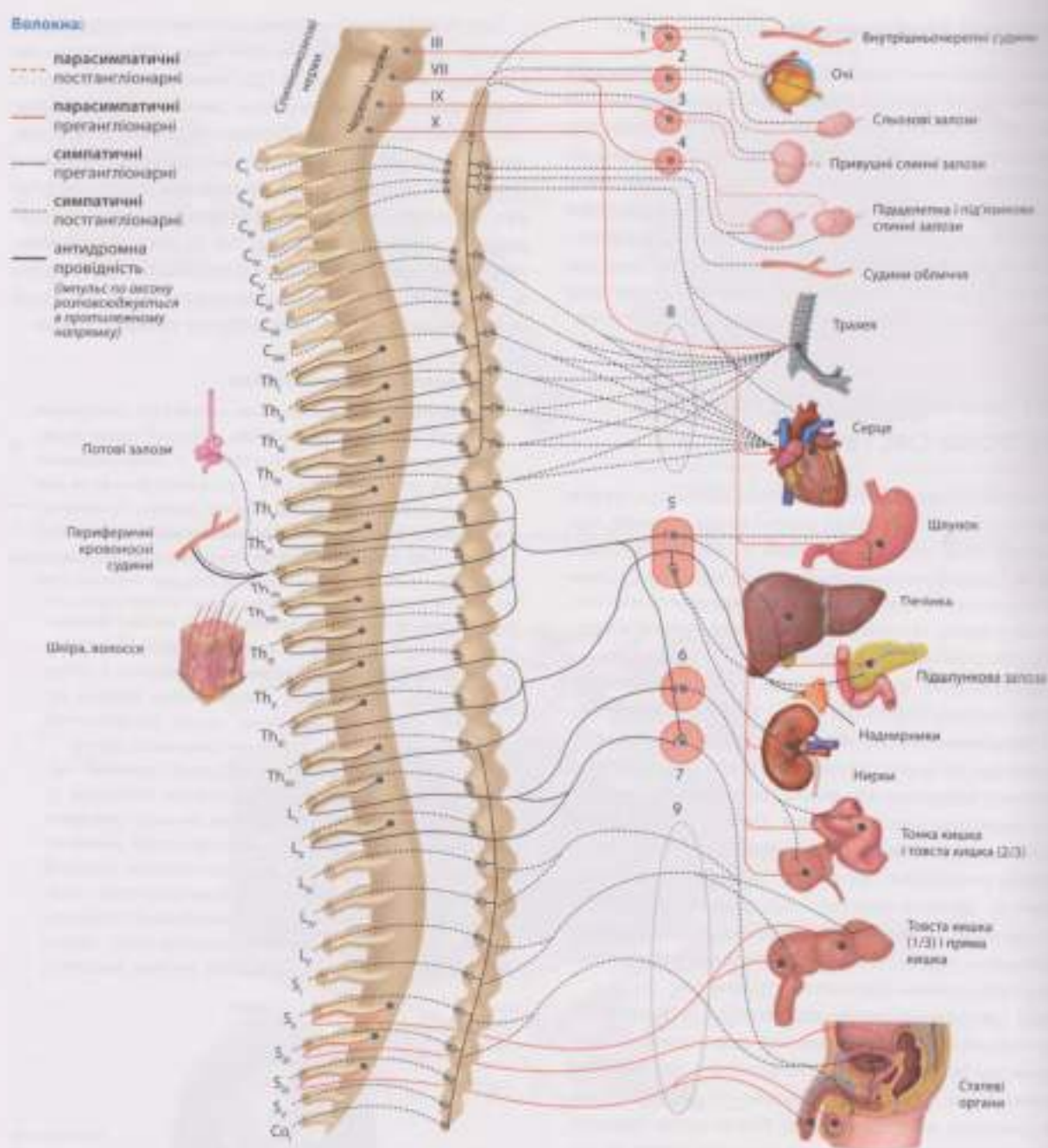


Рис. 15.17. Схема локалізації центральних і периферичних ланок симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи. III – *n. oculomotorius*, VII – *n. intermedius*, IX – *n. glossopharyngeus*, X – *n. vagus*. 1 – *ganglion ciliare*, 2 – *ganglion pterygopalatinum*, 3 – *ganglion oticum*, 4 – *ganglion submandibularis*, 5 – *ganglion coeliacum*, 6 – *ganglion mesentericum superius*, 7 – *ganglion mesentericum inferius*, 8 – *plexuses cardiacus et pulmonaris*, 9 – *plexus hypogastricus*

що остання здатна до самостійного регулювання діяльності травного каналу за умов виключення симпатичної і парасимпатичної іннервації. Це дозволило сформу-

лювати концепцію щодо існування у складі автономної нервової системи трьох взаємопов'язаних відділів: симпатичного, парасимпатичного та ентєрального.

Певним розширенням цієї концепції слугує гіпотеза щодо існування метасимпатичної нервової системи, яка включає ентрамуральні мікроганглії низки внутрішніх органів – травного каналу, дихальної системи, серця, нирок. Вважають, що ці мікроганглії мають значний ступінь самостійності в регуляції функції означених органів і у фізіологічних умовах перебувають поза межами контролю центральних ланок вегетативної і соматичної нервової системи. Згідно з цією гіпотезою, метасимпатична нервова система є третім відділом автономної нервової системи, який доповнює її симпатичний та парасимпатичний відділи.

Поняття про рефлекторну дугу

В основі функціонування нервової системи лежать рефлекторні дуги – ланцюжки нейронів, які передають

нервові імпульси від чутливих нервових закінчень (рецепторів) до рухових або секреторних закінчень (ефекторів) у складі робочих органів. Найпростіша рефлекторна дуга складається з двох нейронів: аферентного, дендрит якого закінчується рецептором, а аксон передає імпульс на дендрит еферентного нейрона; еферентний нейрон по своєму аксону надсилає імпульс до ефектора у робочому органі. Складні рефлекторні дуги містять між аферентним і еферентним нейронами одну або декілька асоціативних нервових клітин (інтернейронів). Нервове збудження по рефлекторній дузі передається лише в одному напрямку, що має назву фізіологічної (або динамічної) поларизації нейронів. Рис. 15.18 ілюструє принцип побудови рефлекторних дуг, а також відмінності між рефлекторними дугами соматичної та автономної нервової системи.

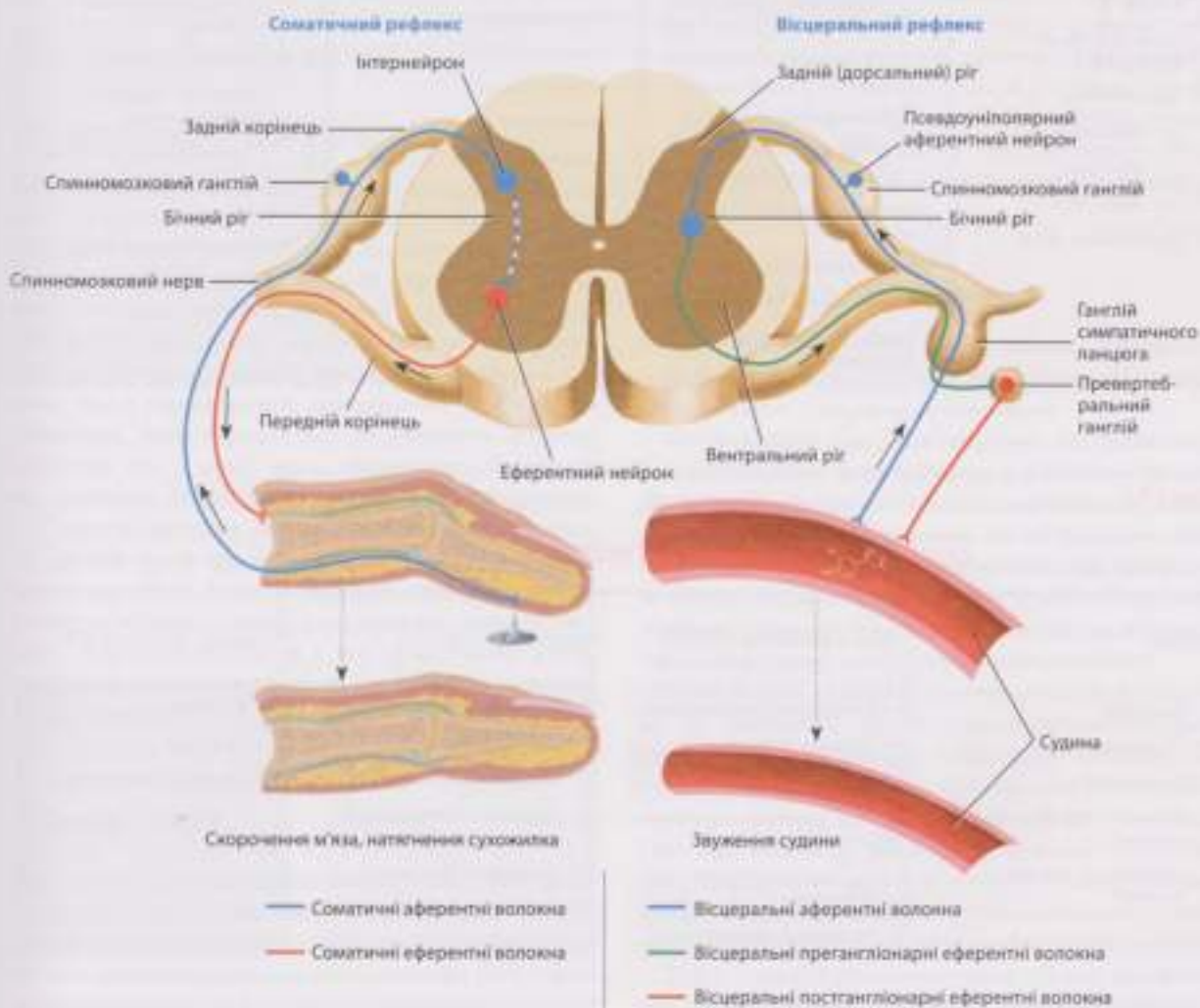


Рис. 15.18. Схема будови рефлекторних дуг соматичної та автономної (вегетативної) нервової системи

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

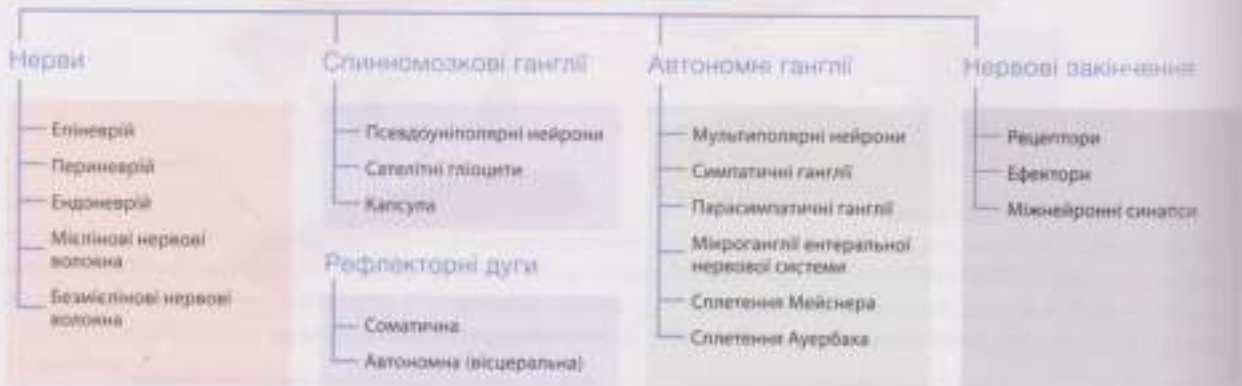
Граф 15.1

ЦЕНТРАЛЬНА НЕРВОВА СИСТЕМА



Граф 15.2

ПЕРИФЕРИЧНА НЕРВОВА СИСТЕМА



РОЗДІЛ 16

Органи чуття. Орган зору

Під органами чуття розуміють сукупність органів і структур, які забезпечують сприйняття різноманітних подразників, що діють на організм; перетворення і кодування зовнішньої енергії в нервові імпульси, передачу останніх по нервових шляхах у підкіркові і кіркові центри мозку, де відбувається аналіз отриманої інформації і формування суб'єктивних відчуттів.

Класифікація органів чуття

Залежно від будови і функції рецепторної частини, органи чуття поділяють на три типи. До першого типу належать органи чуття, у яких рецепторами є спеціалізовані **нейросенсорні клітини** (орган зору, орган нюху), які перетворюють зовнішню енергію в нервові імпульси. До другого типу належать органи чуття, у яких роль рецепторів відіграють **сенсорно-епітеліальні клітини**. Вони перетворюють подразнення у потенціали збудження, котрі передаються до дендритів чутливих нейронів, які, у свою чергу, сприймають збудження від сенсорно-епітеліальних клітин і трансформують їх у нервові імпульси (органи слуху, рівноваги, смаку). До органів чуття третього типу, з анатомічно невираженою органною формою, відносять пропріоцептивну (скелетно-м'язову), шкірну і вісцеральну сенсорні системи. Периферичні відділи в них представлені різноманітними **некапсульованими та інкапсульованими рецепторами**.

Орган зору

Око (лат. *oculus*, грец. *офтальмос*) є складним і високорозвиненим світлочутливим органом, який аналізує форму, інтенсивність і колір світла, відбитого від об'єкта. За його допомогою людина отримує понад 80% інформації про навколишній світ. Важливу роль орган зору відіграє у розвитку просторових уявлень, удосконаленні рухових реакцій. Багато в чому око схоже на цифрову

фотокамеру. Як і оптична система фотокамери, **рогівка** і **кристалик** ока виконують функцію захоплення та автоматичного фокусування світла. **Райдужна оболонка** також автоматично налаштовує очі на відмінності в освітленні полів зору. **Фоторецептори сітківки** ідентифікують інтенсивність світла і кольору (довжину хвиль видимого світла, відбитих від різних об'єктів) і кодують ці параметри в електричні імпульси для передачі в мозок за посередництва **зорового нерва**. Складні нейронні механізми координації рухів очей дозволяють сприймати глибину і дистанцію між об'єктами для отримання тривимірного зображення.

Загальний план будови

Зорову сенсорну систему можна вважати периферичною ділянкою мозку, оточену високоспеціалізованими епітеліальною та сполучною тканинами.

Очне яблуко (син. *очна цибулина*, лат. *bulbus oculi*) має неправильну кулясту форму, з діаметром близько 25 мм. Воно утримується в орбіті за допомогою шістьох зовнішніх посмугованих м'язів, що контролюють його переміщення. Товстий шар жирової тканини, що частково оточує око, амортизує його рухи в орбіті. М'язи очного яблука скоординовані таким чином, що очі переміщуються симетрично навколо своєї центральної осі.

Очне яблуко дорослої людини містить три оболонки, що виконують суто специфічні функції. Зовнішня оболонка очного яблука побудована головним чином зі сполучної тканини; включає непрозору задню частину – **склеру**, що складає близько 5/6 її поверхні, і прозору передню – **рогівку**, яка охоплює 1/6 частину (рис. 16.1). Ділянка переходу склери в рогівку має назву **лімба** очного яблука, а всю зовнішню оболонку останнього фахівці-офтальмологи називають **корнеосклерою**.

Друга, **середня оболонка** очного яблука, що лежить під **корнеосклерою**, має назву **судинної оболонки**. Остання включає задню частину – **власне судинну оболонку**, яка ближче до переднього полюса ока перехо-

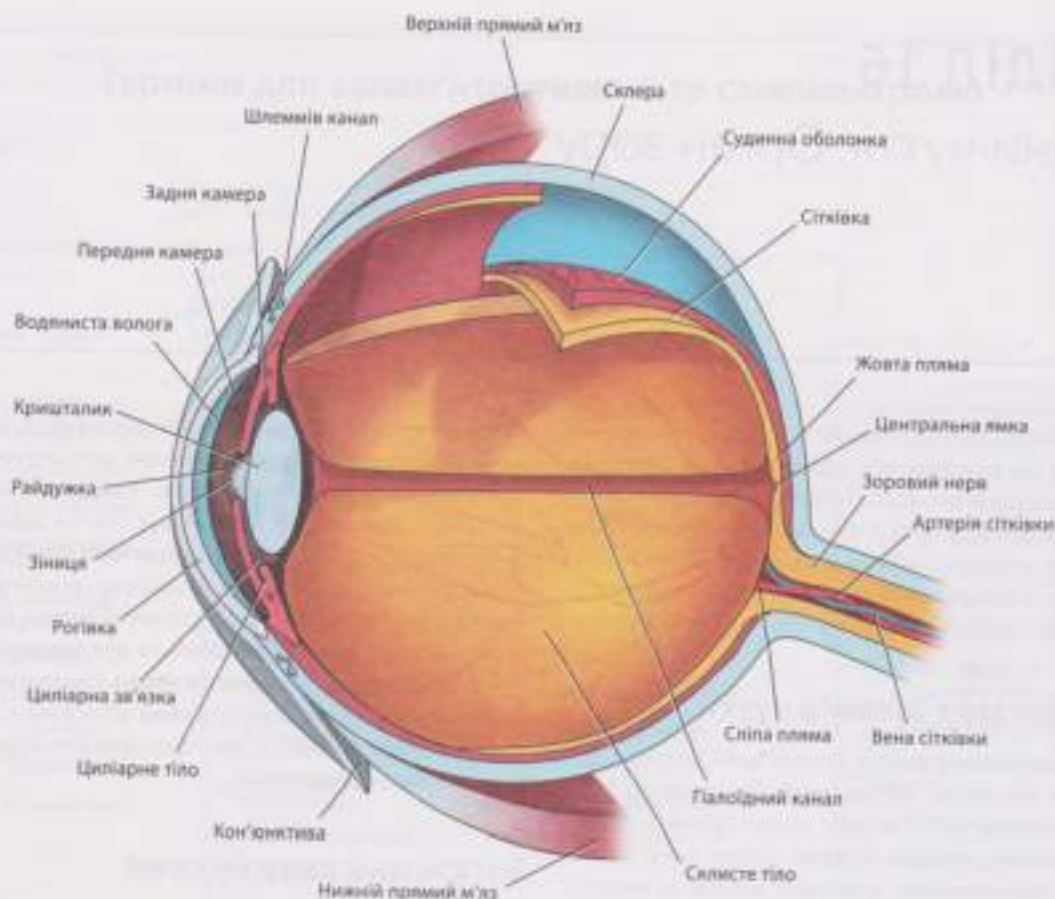


Рис. 16.1. Загальний план будови очного яблука

дять у циліарне (війкове) тіло та райдужку. Третя, внутрішня оболонка очного яблука, утворена сітківкою, що включає жовту пляму з центральною ямкою (місце найкращого зору) і сліпою плямою (місце виходу зорового нерва).



Йоганн Цвілл

(1747-1830) - німецький вчений і ботанік, першим детально описав зоровий нерв (1785), на його честь названа циліарна зв'язка

Око містить дві заповнені рідиною порожнини: передню камеру, яка локалізується між рогівкою і райдужною оболонкою, і задню камеру – між райдужкою, циліарною зоною (війковим пояском, або циліарною зв'язкою) і кристаликом. Передня і задня камери сполучаються між собою через зіницю та містять прозору рідину, яка має назву водянистої вологи. За кристаликом і війковим пояском знаходиться ще одна камера, оточена сітківкою. Ця камера заповнена прозорою гелеподібною масою, яка має назву склистого тіла. Водяниста волога і склисте тіло забезпечують тургор очного яблука (внутрішньоочний тиск).

Орган зору містить три функціональних апарати: (1) світлозаломлювальний (діоптричний), який включає в себе всі прозорі структури на шляху променів світла до сітківки, а саме: рогівку, водянисту вологу, кристалик, склисте тіло; (2) акомодацийний, до якого належать частини ока, що забезпечують фокусування променів світла на сітківці та утворення чіткого зображення, а також пристосування ока до різного рівня освітленості.

ті: включає циліарне тіло, війковий поясок, райдужку; (3) **фотосенсорний (рецепторний)**, який забезпечує сприйняття світлових подразнень та їхнє перетворення на електричні імпульси: до нього належить зорова частина сітківки.

Розвиток

Очне яблуко починає формуватися на ранній стадії ембріонального розвитку людини. На 22 добу гестації на поверхні нервового валика краніального відділу ембріона утворюється неглибока заглибина, що має назву **очної борозни**. Надалі, після змикання нервових валиків, очні борозни трансформуються у випинання – **очні пухирці**. Останні ростуть у латеральному напрямі, однак залишаються з'єднаними з ембріональним мозком за допомогою порожнистих **очних стеблин**.

Ділянка ектодерми, що прилягає до очного пухирця, потовщується та формує **кришталікову плакodu**, яка згодом разом із стінкою очного пухирця врослає у його порожнину з формуванням двостінного **очного келиха**. Формування цієї важливої структури знаходиться під контролем низки біологічно активних речовин, зокрема, білків RX, PAX6 та PTX2. Експериментальне вилучення цих білків з процесу розвитку у мишей призводить до порушення формування очного яблука. З цими ж речовинами пов'язують деякі вади розвитку ока людини. Клітини очного келиха індукують процес формування **кришталікового пухирця**, який на п'ятому тижні ембріогенезу втрачає зв'язок з ектодермою та приєднується до внутрішнього листка очного келиха. Відтак на тому ж місці виникає нове потовщення ектодерми, з якого надалі формується епітелій рогівки. Прилеглі мезенхімальні клітини дають початок ендотелію (задньому епітелію) та власній речовині (стромі) рогівки (рис. 16.2).

Уздовж нижньої поверхні очного келиха та очної стеблини формуються борозни – **хороїдальні щілини**, що містять кровоносні судини – **гіалоїдні (склисті) артерії та вени**, а також їхні гілки, що постачають кров до внутрішньої камери очного келиха та кришталікового пухирця. Дистальні ділянки цих судин згодом дегенерують та формують **гіалоїдний (склистий) канал** у склистому тілі, а проксимальні започатковують **центральні артерії та вени сітківки**. Наприкінці сьомого тижня ембріогенезу хороїдальні щілини замикаються та формують отвір у кришталіковому пухирці – **майбутню зіницю**.

Зовнішня стінка очного келиха формує моношар пігментного епітелію, який наприкінці п'ятого тижня розвитку починає виробляти меланін. Внутрішня стінка очного келиха піддається складній диференціації та за-

початковує усі шари сітківки. Фоторецепторні, біполярні, амакринні та гангліонарні нейрони, а також нервові волокна диференціюються на сьомому місяці вагітності.

Протягом третього місяця ембріогенезу з очного келиха формуються циліарне тіло та майбутня райдужка, які складаються з двох рядів епітеліальних клітин, що лежать спереду від кришталіка. Із мезодерми, що оточує цю ділянку, формується строма війкового тіла та райдужки. Обидва шари епітелію райдужки набувають ознак пігментації, тоді як у циліарного тіла лігментованим є тільки зовнішній шар. **М'яз-звужувач та м'яз-розширювач зіниці** розвиваються протягом шостого місяця ембріогенезу як похідні нейроектодерми зовнішнього та внутрішнього листків очного келиха.

Мікроскопічна будова

Склера (син. білова, або фіброзна оболонка, лат. *sclera*) – шар щільної оформленої сполучної тканини, що виконує захисну та опорну функції. Складається з плоских пучків колагенових волокон, орієнтованих у різних напрямках паралельно до поверхні очного яблука. Зустрічаються також еластичні волокна, фіброласти та меланоцити, оточені помірною кількістю основної речовини. Склера пронизана кровоносними судинами та нервами, у тому числі й зоровим нервом. У місці виходу зорового нерва товщина склери складає понад 1 мм, тоді як в ділянці лімба вона стоншується до 0,6–0,7 мм. Найтонша ділянка склери локалізована на екваторі очного яблука – тут її товщина не перевищує 0,3–0,4 мм.

Склера включає два нечітко розмежовані шари: **епісклеральний шар**, що складається з пухкої волокнистої сполучної тканини та прилягає до періорбітальної жирової тканини; **власну речовину (тенонову капсулу)** – щільну сполучну тканину, до якої прикріплюються сухожилля зовнішніх м'язів очного яблука.

Діоптричний апарат

Рогівка (лат. *cornea*) – частина світлозаломлювального апарату ока, що виконує захисну функцію, вирізняється високою оптичною гомогенністю, пропускає і заломлює світлові промені. Пластинки колагенових волокон, з яких побудована основна частина рогівки, мають однаковий показник заломлення з нервовими гілками й основною речовиною, що разом із хімічним складом та відсутністю кровоносних судин визначає її прозорість. Також ці волокна мають однаковий діаметр та розташовані на відстані 20 нм одне від одного, що забезпечує безперешкодне проходження фотонів світла між ними.

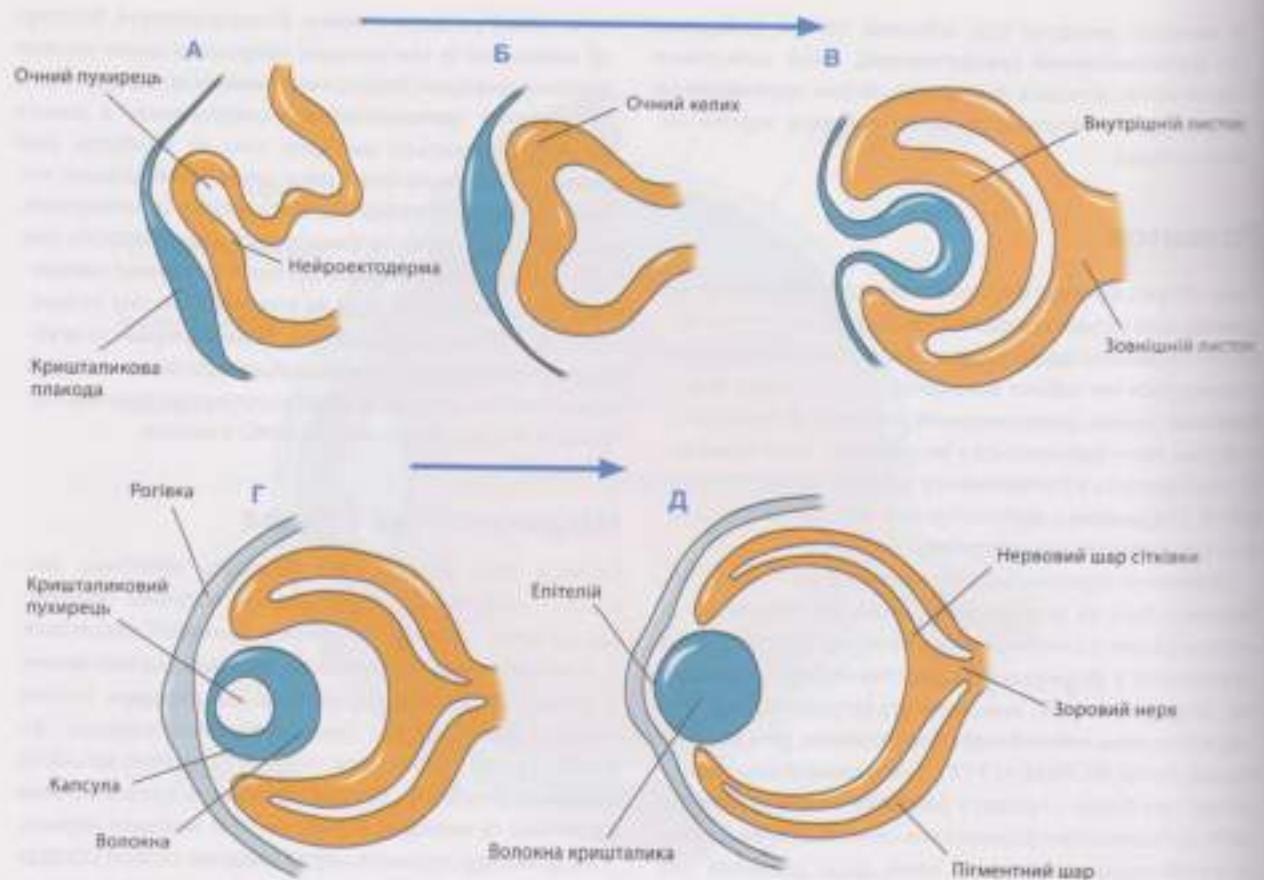


Рис. 16.2. Схема послідовних стадій розвитку очного яблука (А-Д)

Відсутність кровоносних судин пов'язана з продукцією клітинами сполучної тканини рогівки особливих молекул (зокрема, білка теномодуліну), що пригнічують розвиток капілярів. Лімфатична система рогівки формується з вузьких лімфатичних щілин, сполучених із циліарним венозним сплетенням. Товщина рогівки становить 0,8–0,9 мм у центрі та 1,1 мм на периферії, радіус кривизни складає 7,8 мм, показник заломлення – 1,37, сила заломлення – 40 діоптрій.

Рогівка складається з трьох шарів, які відрізняються як зовнішнім виглядом, так і походженням. Ці шари розділені двома мембранами, які під світловим мікроскопом мають однорідну структуру.

Таким чином, на сагітальному зрізі рогівки розрізняють наступні шари (рис. 16.3): (1) передній епітелій; (2) передня погранична пластинка (мембрана Боумена); (3) власна речовина рогівки; (4) задня погранична пластинка (мембрана Десцемє); (5) задній епітелій (ендотелій) рогівки.

2013 року британський офтальмолог Харміндер Дюк застосувавши спеціальний метод дослідження, визначив, що між задньою пограничною пластинкою та заднім епітелієм рогівки знаходиться ще один шар. Частина вчених запропонувала "переписати підручники з офтальмології" і назвати дану структуру шаром Дюк. Але інші вважають це передчасним і пропонують подальше поглиблене вивчення будови рогівки.

Передній епітелій рогівки завтовшки 50 мкм, за будовою багатoshаровий плоский незроговілий, контактує з епітелієм кон'юнктиви (рис. 16.4А). Він містить численні нервові закінчення, чим обумовлена висока тактильна чутливість рогівки. Поверхня епітелію зволожена секретом сльозових та кон'юнктивальних залоз, що поліпшує його проникність для рідин та газів. Ця особливість широко використовується в клінічній практиці для нанесення на рогівку медичних препаратів при місцевому лікуванні.

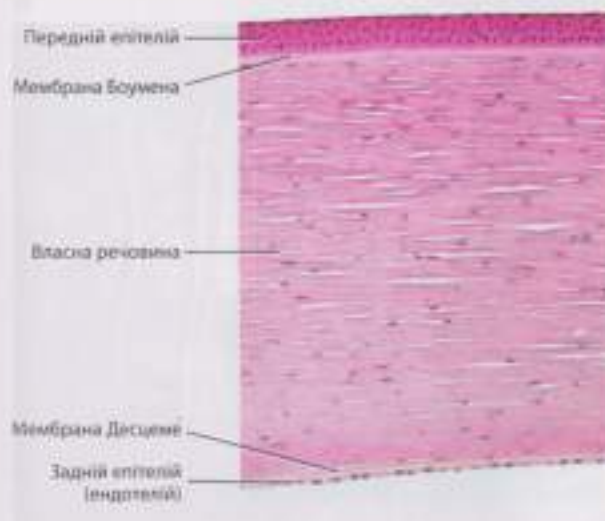


Рис. 16.3. Світлова мікрофотографія рогівки, $\times 300$

Передній епітелій рогівки складається з п'яти шарів епітеліоцитів, які з'єднані між собою десмосомними контактами, що розташовані на коротких інтердигтуючих (пальцеподібних) відростках. Базальні клітини – низькі призматичні з круглими або овальними ядрами; поверхні клітини набувають плоскої або дископодібної форми, їхні ядра сплюснені або пікнотичні. По мірі того як клітини мігрують до поверхні, органили поступово зникають, що вказує на прогресуюче зниження їх метаболічної активності. Епітелій рогівки має високі регенераційні можливості з циклом близько 7 днів. Малодиференційовані стовбурові клітини переднього епітелію рогівки локалізуються в ділянці лімба – перехід рогівки у склеру. Мікросередовище цієї ділянки має важливе значення у підтриманні популяції стовбурових клітин, які в нормі блокують міграцію клітин кон'юнктиви на поверхню рогівки.

Передня погранична пластинка (мембрана Боумена) розташована між переднім епітелієм та власною речовиною рогівки (рис. 16.4А). Це гомогенна структура, яка під електронним мікроскопом набуває фібрилярних ознак. Розмежування між мембраною та епітелієм чітко виражене.

Власна речовина становить приблизно 90 % товщини рогівки (рис. 16.4А, Б). Вона складається з тонких гомогенних сполучнотканинних пластинок, що правильно чергуються і розташовані паралельно до поверхні рогівки. У пластинках та між ними локалізуються кератоцити – плоскі клітини з відростками, що є різновидами фібробластів. Пластинки побудовані з паралельно орієнтованих пучків колагенових фібрил діаметром 0,3–0,6 мкм. Клітини та фібрили оточені основною ре-

човиною, багатою на глікозаміноглікани (переважно кератансульфати та хондроїтинсульфати), що у поєднанні з білком декорином забезпечує прозорість власної речовини рогівки. В ділянці райдужно-рогівкового кута остання переходить у непрозору склеру.

Задня погранична пластинка (мембрана Десцемє) утворена сукупністю колагенових волокон, має товщину 5–10 мкм і високі світлозаломлювальні властивості (рис. 16.4Б). Цей шар є похідним заднього епітелію (ендотелію) рогівки. На відміну від мембрани Боумена, мембрана Десцемє здатна до регенерації після ушкодження і з віком потовщується. В ділянці лімба мембрана Десцемє стає тоншою та переходить у склеру. Частина волокон задньої пограничної пластинки бере участь у формуванні корнеосклеральної частини трабекулярного апарату, який включає в себе також гребенясту зв'язку. Ця особливість будови забезпечує участь циліарного м'яза у підтриманні оптимальної кривизни рогівки.

Задній епітелій (ендотелій передньої камери ока) утворений одним шаром плоских клітин (рис. 16.4Б), що вкривають поверхню рогівки, звернену до передньої камери ока, і забезпечує практично весь обмін речовин між рогівкою і водянистою вологою. Цей шар має обмежені регенераційні властивості і при значному ушкодженні може бути поновлений лише після трансплантації донорської рогівки.

Ділянка лімба (перехід рогівки у склеру), особливо райдужно-рогівковий кут, містить морфологічні структури, що забезпечують відтік водянистої вологи з камери ока. За хімічним складом водяниста волога нагадує

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Більмо (лейкома) – захворювання, для якого характерне помутніння рогівки. Причиною хвороби стають рубцеві зміни різного генезу: внаслідок рубцювання рогівка втрачає свою прозорість і набуває специфічного фарфорово-білого кольору. Із часом забарвлення більма змінюється, оскільки в нього проростають кровоносні судини та відбувається його жирове переродження, внаслідок чого більмо набуває жовтуватого відтінку. На зір людини більмо впливає неоднозначно: іноді людина з лейкомою може повністю осліпнути, хоча зазвичай ця патологія призводить до часткової втрати гостроти зору.

Кератит – захворювання запального характеру, що уражує рогівку ока. Захворювання проявляється помутнінням, почервоюванням рогівки, супроводжується больовими симптомами.

Кератоконус – дегенеративне захворювання рогівки, що веде до її поступового витончення, зниження міцності і випинання вперед під дією внутрішньоочної тиску. Рогівка при цьому набуває конусоподібної форми.

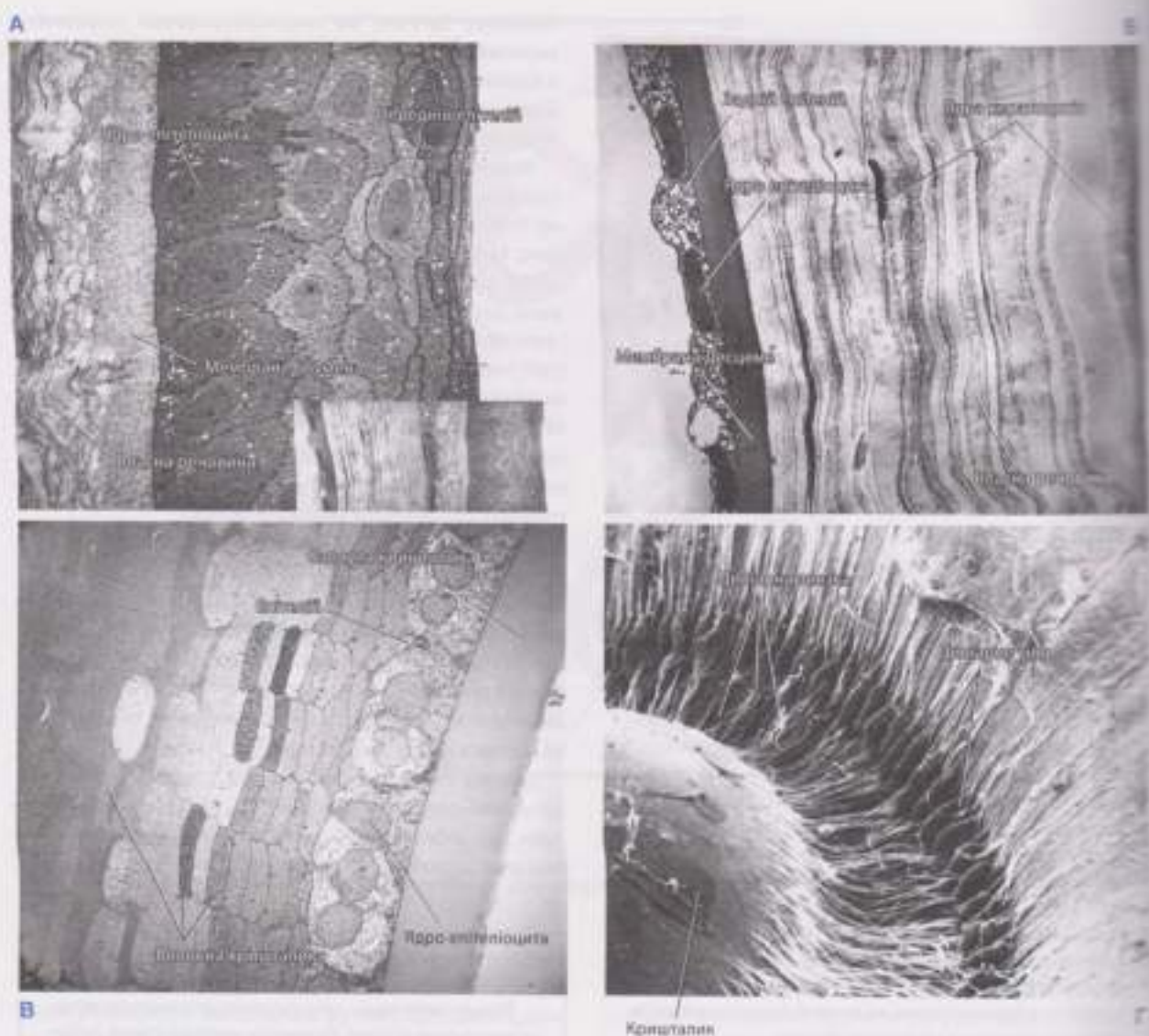


Рис. 16.4. Електронні мікрофотографії різних ділянок рогівки і кришталика: А – передня поверхня рогівки, $\times 6000$ (вставка – п'ять шарів рогівки); Б – задня поверхня рогівки, $\times 4500$; В – передня поверхня кришталика, $\times 3600$; Г – скануюча електронна мікрофотографія кришталика циліарного (війкового) тіла, вид ззаду, $\times 2800$

плазму крові, але містить майже в 70 разів менше білків. Водяниста волога продукується циліарними відростками. Щілиноподібні простори між корнеосклеральними волокнами трабекулярного апарату вистелені одношаровим епітелієм, що є продовженням ендотелію рогівки та мають назву просторів Фонтана. Зливаючись, вони утворюють венозний синус склери – шлеммів канал (рис. 16.5).

Водяниста волога циркулює від задньої камери ока через зіницю до передньої камери, далі – через отвори в трабекулярній сітці в ділянці лімба – потрапляє у венозний синус склери; збірні судини склери, що мають назву водянистих вен, оскільки по них циркулює водяниста волога, транспортують внутрішньоочну рідину у кровеносні вени склери.



Рис. 16.5. Світлова мікрофотографія ділянки корнеосклерального лімба, $\times 24$



Фрідріх Шлемм

(Schlemm F., 1790–1856) – німецький анатом, один із перших (1850) описав великий синус скарни (назва на його честь).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Глаукома – клінічний стан, що проявляється довготривалим підвищенням внутрішньоочного тиску. Може розвиватися або внаслідок підвищення продукції водянистої вологи, або через порушення її відтоку з передньої камери ока через шлеммія канал. Залежно від ступеня прохідності шлеммія каналу розрізняють глаукому закритокутову (канал повністю закритий) та відкритокутову (прохідність каналу знижена). Відкритокутова глаукома є найчастішою причиною сліпоти у дорослих людей.

Кристалик (лат. *lens*) – прозора двоопукла структура, яка не містить кровоносних судин та утримується між краями циліарного тіла за допомогою волокон **циліар-**

ної або циннової зв'язки (війкового пояса) (рис. 16.4Г). Натягнення цих волокон фіксує кристалик у більш плоскому стані, що дозволяє бачити віддалені об'єкти. Збільшення кривизни кристалика внаслідок послаблення натягу волокон війкової зв'язки збільшує заломлювальну силу кристалика, що дозволяє фокусувати зір на близьких предметах. Це явище має назву акомодациї і зумовлене скороченням циліарного м'яза. Поряд з рогівкою і склистим тілом кристалик належить до основних світлозаломлювальних структур очного яблука. Радіус кривизни кристалика змінюється від 6 до 10 мм, показник заломлення складає 1,42.

Кристалик включає три основних структурних компоненти: (1) **капсулу** – еластичну пластинку завтовшки 10–20 мкм, яка складається головним чином з колагену IV типу та протеогліканів; (2) **субкапсулярний епітелій** – одношаровий плоский епітелій, розташований на передній поверхні кристалика, який продукує компоненти капсули; (3) **кристаликові волокна**.

У напрямку до екватора клітини субкапсулярного епітелію стають вищими і утворюють росткову зону кристалика. Ця зона протягом усього життя постачає нові клітинні елементи як на передню, так і на задню поверхню кристалика. Новоутворені епітеліоцити поступово відокремлюються і отримують назву кристаликових волокон (рис. 16.4В, 16.5, 16.6).

Кожне кристаликове волокно має форму шестигранної призми, у складі якої нагромаджується білок **кристалин**, що збільшує світлозаломлювальну силу кристалика. Специфічними компонентами кристаликових

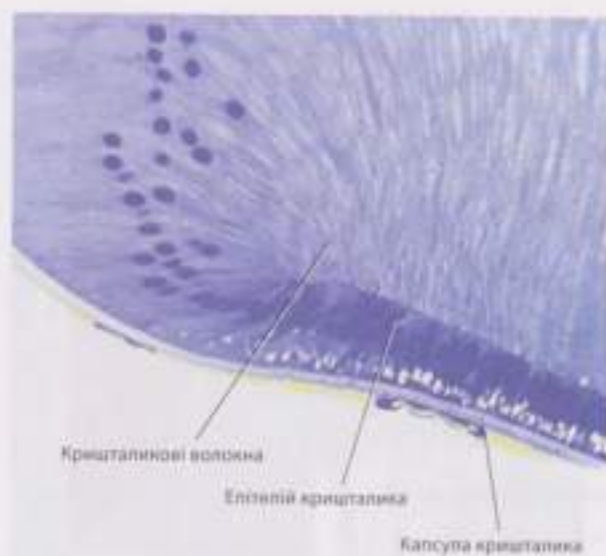


Рис. 16.6. Світлова мікрофотографія кристаліка, зафарбовування гематоксиліном Ерліха, $\times 400$

волокон є також філензинові і факінінові філаменти, яким належить провідна роль у забезпеченні прозорості кристаліка. У складі кристаліка людини налічується близько 2000 кристалікових волокон. Зрілі кристалікові волокна мають довжину 7–10 мкм, ширину 8–10 мкм і товщину 2 мкм. Волокна центральної локалізації втрачають свої ядра та формують ядро кристаліка, ближче до центральної частини кристаліка вони стискаються і конденсуються до такого ступеня, що окремі волокна неможливо розрізнити.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Катаракта – часткове або повне помутніння кристаліка з пониженням гостроти зору аж до повної його втрати. З віком маса і товщина кристаліка збільшуються, а світлозаломлювальна сила зменшується. Ядро кристаліка стискається внаслідок нашарування нових волокон, які розташовуються концентрично, і стає твердішим. Результатом є зменшення прозорості кристаліка. Хімічно змінені білки ядра кристаліка поступово надають йому пігментації: з віком кристалік набуває відтінків від жовтого до коричневого. Катаракта може також розвинути після травми ока або на тлі різноманітних патологічних станів в організмі. Зокрема, мутації генів, що кодують утворення філензинових чи факінінових філаментів, зумовлюють у людини розвиток деяких форм вродженої катаракти.

Скliste тіло (лат. *corpus vitreum*) – прозора гелеподібна речовина, яка заповнює порожнину між кристаліком

та сітківкою. Скliste тіло вільно контактує з прилеглими структурами, включаючи внутрішню пограничну мембрану сітківки. Основна частина склистого тіла є однорідним гелем, що містить приблизно 99 % води, колаген, глікозаміноглікани (головним чином, гіалуронову кислоту) а також невелику кількість клітин – гіалоцитів. Ці клітини забезпечують синтез колагену і глікозаміногліканів. Вони містять добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку та апарат Гольджі. На периферії склистого тіла інколи зустрічаються фібробласти і мастоцити. Через центр склистого тіла – від диска зорового нерва до задньої поверхні кристаліка – проходить не завжди помітний склистий (гіалоїдний) канал (канал Клоке), який є залишком ембріональної артерії склистого тіла.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Помутніння склистого тіла – так звані "пташчі мушки" – сприймаються як темні утвори різного виду (крапки, нитки, частинки "сажі", пластівці тощо), які при русі очей зміщуються в межах якоїсь ділянки поля зору. Особливо чітко їх видно на тлі рівномірно освітленої білої поверхні. Поява "мушок" зумовлена різними причинами – початковою дистрофією склистого тіла (короткозорість, літній вік) чи проникненням до його складу окремих клітин.

Акомодаційний апарат

Акомодаційний апарат забезпечує зміну форми і заломлювальної сили кристаліка, фокусування зображення на сітківці, а також пристосування ока до різної інтенсивності освітлення. Включає райдужку та циліарне (війкове) тіло.

Райдужка (лат. *iris*) – передня частина судинної оболонки ока, яка формує перед кристаліком скорочувальну діафрагму. Райдушна оболонка переходить у циліарне тіло і прикріплюється до склери на 2 мм позаду від корнеосклерального з'єднання. Райдужка має форму тонкого диска, у центрі якого міститься отвір – зіниця. Складається з пронизаної судинами сполучнотканинної стріми, задня поверхня якої вкрита меланоцитами (рис. 16.7).

Задній пігментний епітелій райдужки є продовженням пігментного епітелію сітківки, який вкриває також циліарне тіло. Його внутрішня погранична мембрана межує з задньою камерою ока. Ступінь пігментації меланоцитів райдужки настільки високий, що під світловим мікроскопом неможливо розрізнити ані ядер, ані елементів цитоплазми. Дещо глибше розташований шар міоцитів, які формують м'яз-розширювач зіниці.



Рис. 16.7. Світлова мікрофотографія райдужки, $\times 490$

Райдужка є динамічною структурою, яка шляхом звуження або розширення зіниці оптимізує кількість світла, що потрапляє до ока. Виконання цієї функції забезпечується двома м'язами: м'язом-розширювачем (дилататором) зіниці, що був згаданий вище, та м'язом-звужувачем (сфінктером), який у формі кільця охоплює зіницю. Баланс активності цих двох м'язів визначає діаметр зіниці та кількість світла, що досягає сітківки.

Циліарне (війкове) тіло (лат. *corpus ciliare*) є похідним судинної оболонки та сітківки. У поперечному перерізі має форму трикутника, довша основа якого контактує зі склерою, друга сторона – зі склистим тілом, третя – звернена до задньої камери ока. Розрізняють дві частини циліарного тіла: внутрішню – **циліарну корону** і зовнішню – **циліарне кільце**. Від поверхні циліарної корони у напрямку кришталика відходять **циліарні (війкові) відростки**, до яких прикріплюються волокна **циліарної, або циннової зв'язки (війкового пояса)**.

Морфологічно війкове тіло складається зі строми, що включає два шари: зовнішній шар гладких міоцитів – циліарний м'яз, що оточений еластичними волокнами, меланоцитами та кровоносними капілярами; внутрішню судинну ділянку, що продовжується в циліарні відростки.

Циліарний (війковий) м'яз складається з пучків гладких міоцитів, орієнтованих у трьох різних напрямках. Розрізняють зовнішні меридіональні м'язові пучки, що лежать безпосередньо під склерою; середні радіальні і внутрішні циркулярні м'язові пучки, що утворюють кільцевий м'язовий шар.

Циліарні (війкові) відростки є продовженням внутрішньої судинної ділянки циліарного тіла та містять певну кількість еластичних волокон і макрофагів з фагоцитованими гранулами меланіну в цитоплазмі.

Внутрішня поверхня циліарного тіла та його відростків вкрита циліарною частиною сітківки. Вона складається з двох різновидів епітеліальних клітин – інтенсивно пігментованих та безпігментних. Циліарні відростки забезпечують продукцію водянистої вологи та служать місцем прикріплення **циліарної циннової зв'язки**, волокна якої своїм другим кінцем влітають в капсулу кришталика. Вищезазначена система відіграє важливу роль в акомодатції – процесі, який забезпечує можливість фокусування зору на близьких і віддалених об'єктах шляхом зміни кривизни кришталика (див. вище). Зокрема, щоб сфокусувати зір на близькому об'єкті, циліарний м'яз скорочується, зумовлюючи зміщення допереду судинної оболонки і циліарного тіла. Це знімає частину напруженості волокон циліарної зв'язки та дозволяє кришталику набутти округлішої форми, що збільшує його оптичну силу.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Альбінізм – генетичний дефект синтезу меланіну в організмі, у тому числі в райдужці ока. Остання стає прозорою для променів світла, внаслідок чого судини строми робляться видимими, що зумовлює рожево-червоний колір очей.

Судинна оболонка (лат. *choroidea*) – розміщена між склерою та сітківкою інтенсивно васкуляризована пухка сполучна тканина завтовшки 0,25–0,1 мм, що вкриває задні дві третини очного яблука. Ця оболонка забезпечує трофіку сітківки, регулює тиск і температуру очного яблука. Завдяки великій кількості меланоцитів судинна оболонка ока має темно-коричневий колір.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Неповносправність акомодативного апарату зумовлює фокусування зображення перед або позаду сітківки, що призводить до втрати гостроти зору.

Міопія (короткозорість) – патологія зору, спричинена фокусуванням променів світла перед сітківкою; зумовлена невідповідністю довжини очного яблука до заломлювальної сили його оптичних середовищ.

Гіперопія (гіперметропія, далекозорість) – порушення заломлення, при якому промені світла, що входять в око паралельно до оптичної осі, збігаються у фокус позаду сітківки.

Астигматизм – неоднорівна кривизна різних ділянок заломлювальної поверхні ока або кришталика, через що точкове джерело світла не може утворити точковий фокус на сітківці, а поширюється на меншу чи більшу площу.

Судинна оболонка ока включає чотири шари: (1) надсудинну пластинку, що прилягає до склери і містить тонкі колагенові та еластичні волокна, велику кількість меланоцитів, фібробласти, макрофаги, інші клітини сполучної тканини; (2) судинну пластинку, що містить велику кількість взаємно переплетених артерій та вен, між якими залягає пухка волокниста сполучна тканина, меланоцити та невеликі пучки гладких міоцитів; залежно від джерела кровопостачання, судини цієї пластинки формують передню і задню циліарні системи з численними анастомозами; (3) судинно-капілярну пластинку, що складається з фенестрованих та синусоїдних капілярів, між якими лежать фібробласти; цей шар безпосередньо забезпечує живлення сітківки; в ділянці центральної ямки сітківки судинно-капілярна пластинка товща та містить щільнішу мережу судин; (4) склисту мембрану (мембрану Бруха) – базальний комплекс завтовшки 1–4 мкм, розташований між судинно-капілярною пластинкою та пігментним епітелієм сітківки; на ультраструктурному рівні у склистій мембрані розрізняють п'ять шарів – базальну мембрану ендотелію, два шари колагенових волокон, між якими лежить прошарок еластичних волокон завтовшки 2 мкм, та базальну мембрану пігментного епітелію сітківки.

Фотосенсорний апарат

Фотосенсорний апарат представлений зоровою частиною сітківки (лат. *retina*), що є внутрішньою оболонкою очного яблука. Крім зорової частини, сітківка містить також сліпу частину, що вкриває задню поверхню циліарного тіла і райдужки. Межа між цими двома функціональними зонами сітківки має назву *зубчастої лінії* (лат. *ora serrata*). У складі зорової частини сітківки розрізняють зовнішній пігментний шар та внутрішній світлочутливий нервовий шар, які відрізняються за своїм походженням і відносно слабо з'єднані один з одним, внаслідок чого ділянка нейропігментного сполучення часто слугує місцем відшарування сітківки (див. нижче). Нервовий шар на гістологічних препаратах складається з 9 шарів нервових клітин та їхніх відростків.

Послідовне розташування шарів сітківки у напрямку від судинної оболонки до склистого тіла наступне (рис. 16.8): (1) пігментний епітелій; (2) шар паличок і колбочок (фоторецепторний шар); (3) зовнішня погранична мембрана; (4) зовнішній ядерний шар; (5) зовнішній сітчастий шар; (6) внутрішній ядерний шар; (7) внутрішній сітчастий шар; (8) гангліонарний шар; (9) шар нервових волокон; (10) внутрішня погранична мембрана.

Пігментний епітелій складається з низьких призматичних клітин з ядрами базальної локалізації. Ці клітини мають добре розвинені щільні контакти, а також утворю-

ють численні інвагінації базальної мембрани, асоційовані з мітохондріями. Апікальні відростки (мікрроворсинки) пігментних клітин оточують верхівки та зовнішні сегменти фоторецепторів (рис. 16.9б). Цитоплазма містить численні гранули меланіну, вторинні лізосоми, пероксисоми, добре розвинену гладку ендоплазматичну сітку, яка виконує функцію ізомеризації похідних вітаміну А та разом із комплексом Гольджі забезпечує їхній транспорт до фоторецепторів. Пігментний епітелій абсорбує до 85–90 % світлових променів, що потрапляють в око, і задіяний у процесах антиоксидантного захисту. Вважають також, що ці клітини є високоспеціалізованими макрофагами сітківки.

Шар паличок і колбочок містить зовнішні та внутрішні сегменти фоторецепторів – видозмінених дендритів світлочутливих нейронів сітківки (рис. 16.9а, 16.10). Кожне око людини містить близько 7 мільйонів колбочок та 120 мільйонів паличок. Функціонально палички більш чутливі до світла та пристосовані до забезпечення зору при низькій інтенсивності освітлення, що проявляється у формуванні зображення в сірих тонах – це так званий "світінковий", або "нічний" зір. Максимум поглинання паличкового зорового пігменту родопсину припадає на довжину хвилі видимого спектра 496 нм.

Колбочки, навпаки, менш чутливі до слабкої освітленості та поділяються на три морфологічно нерозрізненні типи клітин, що містять специфічні різновиди пігменту йодопсину, які активуються при поглинанні променів світла з довжиною хвилі 420, 531 та 588 нм – синьої, зеленої та червоної частини видимого спектра (S-, M- та L-колбочки відповідно). Одночасна активація певної кількості колбочок різного типу призводить до змішування кольорів у відповідних пропорціях та формування повноцінного зображення.

Кожен фоторецепторний нейрон містить наступні частини: дендрит, що включає сполучені війкою зовнішній та внутрішній сегменти, тіло (перикаріон), а також аксон (рис. 16.10). Зовнішній сегмент, що має циліндричну або конічну форму – відповідно паличка або колбочка, – є видозміненим закінченням дендрита і виконує безпосередньо фоторецепторну функцію. Війка (сполучна ніжка) сполучає зовнішній та внутрішній сегменти. Внутрішній сегмент, який містить велику кількість мітохондрій, полірибосом, цистерн апарату Гольджі і невелику кількість елементів гладкої та гранулярної ендоплазматичної сітки, є центром метаболічної активності клітини. Тіло фоторецепторного нейрона переходить у відросток – аксон, який формує синапс із внутрішніми закінченнями дендритів біполярних і горизонтальних нейронів.

У паличкових нейронів зовнішній сегмент (паличка) циліндричної форми, діаметр внутрішнього сегмента

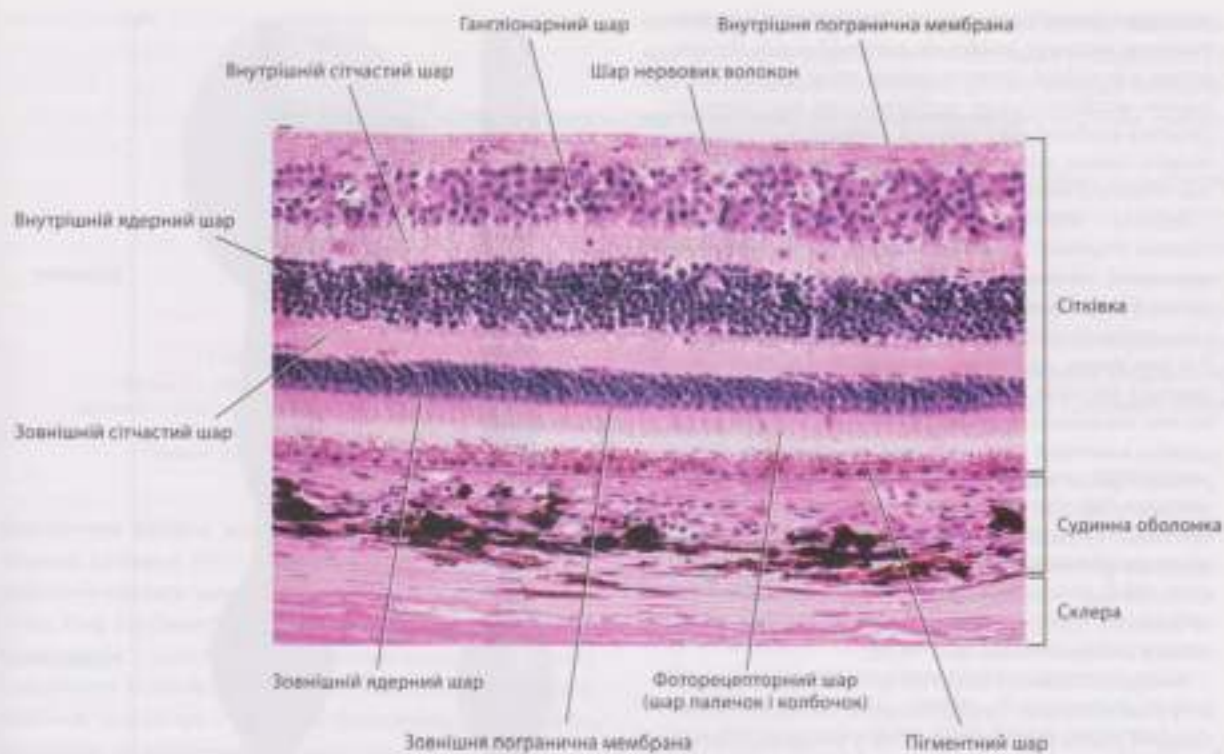


Рис. 16.8. Пошарова будова задньої стінки ока, склера показана частково, $\times 325$

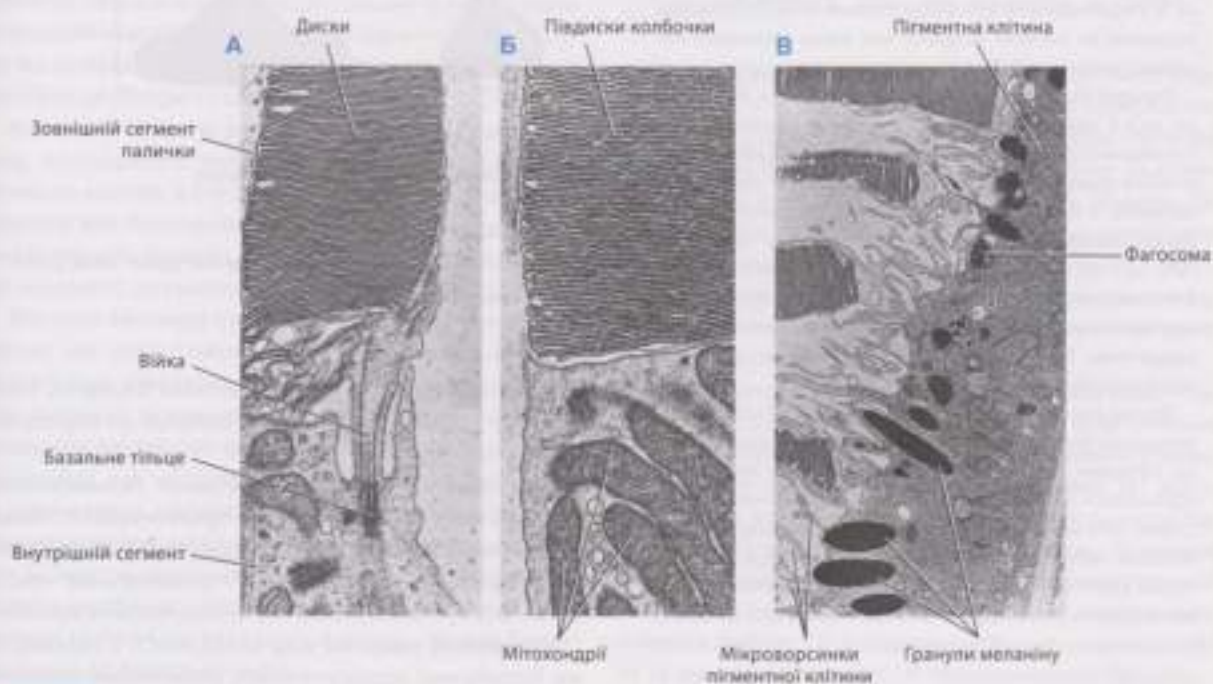


Рис. 16.9. Електронні мікрофотографії зовнішніх сегментів палички (А) та колбочки (Б), $\times 32\,000$; їх взаємовідношення з пігментним епітелієм (В), $\times 20\,000$

відповідає діаметру зовнішнього. Зовнішні сегменти колбочкових нейронів (колбочки) зазвичай мають конічну форму, а внутрішні сегменти значно товщі від зовнішніх. Іншими морфологічними особливостями внутрішнього сегмента колбочкового нейрона є наявність еліпсоїда – ліпідної краплі, оточеної скупченням мітохондрій, а також елементів цитоскелета, що мають назву міоїда.

Палички і колбочки утворені сукупністю з 600–1000 плоских мішечків – мембранних дисків та півдисків відповідно, які дещо різняться будовою у різних типів клітин. Так, диски паличок відокремлені від плазмалеми і складаються з двох світлочутливих мембран завтовшки 7–8 мкм кожна, що сполучаються по краях. Вони утворюються постійно впродовж усього життя у базальній частині зовнішнього сегмента фотосенсорного нейрона шляхом інвагінації його плазматичної мембрани. Новоутворені диски відщеплюються від плазмалеми та відтісняють старі, дистальні, які відтак фагоцитуються пігментними клітинами. Механізм біогенезу і деградації півдисків колбочок остаточно не з'ясований. Півдиски колбочок відрізняються від дисків паличок тим, що вони не замкнуті, тобто внутрішньодисковий простір сполучається з позаклітинним (рис. 16.10).

Мембрани паличок і колбочок містять специфічні світлочутливі молекули – зорові пігменти, які беруть безпосередню участь у поглинанні світла: у мембранах паличкових нейронів це родопсин, у колбочкових – йодопсин. Обидва зорові пігменти складаються з інтегрального білка опсину та хромофора. Важливою складовою хромофора родопсину є ретиналь – похідний вітаміну А. Перетворення фоторецепторами енергії світлових променів на нервові імпульси має назву візуальної обробки і включає в себе два основних етапи.

Перший етап – власне фотохімічна реакція, яка відбувається в зовнішньому сегменті паличок і колбочок при поглинанні світлової енергії, що викликає конформаційні зміни хромофора. Активовані молекули опсину взаємодіють з G-білком трансдуцином. Останній активує фосфодіестеразу, яка, у свою чергу, руйнує циклічний ГМФ (цГМФ). У темряві велика кількість цГМФ у клітинах фоторецепторів зв'язана з цитоплазматичною поверхнею Na^+ -каналів, внаслідок чого ці канали залишаються відкритими. Тому фотосенсорні нейрони мають низький мембранний потенціал.

Другий етап полягає у зниженні концентрації цГМФ у внутрішньому сегменті фоторецепторів. Ці індуковані енергією світлових променів зміни призводять до зменшення проникності плазматичної мембрани для іонів натрію, внаслідок чого мембрана стає гіперполяризованою. Цим зумовлене зменшення секреції нейротрансмітера (глутамату), що фіксується рецепторами біполярних клітин сітківки, які генерують та передають електричні імпульси до мозку.

Зовнішня погранична мембрана утворена периферичними закінченнями радіальних гліоцитів сітківки (клітин Мюллера), які щільно прилягають один до одно-

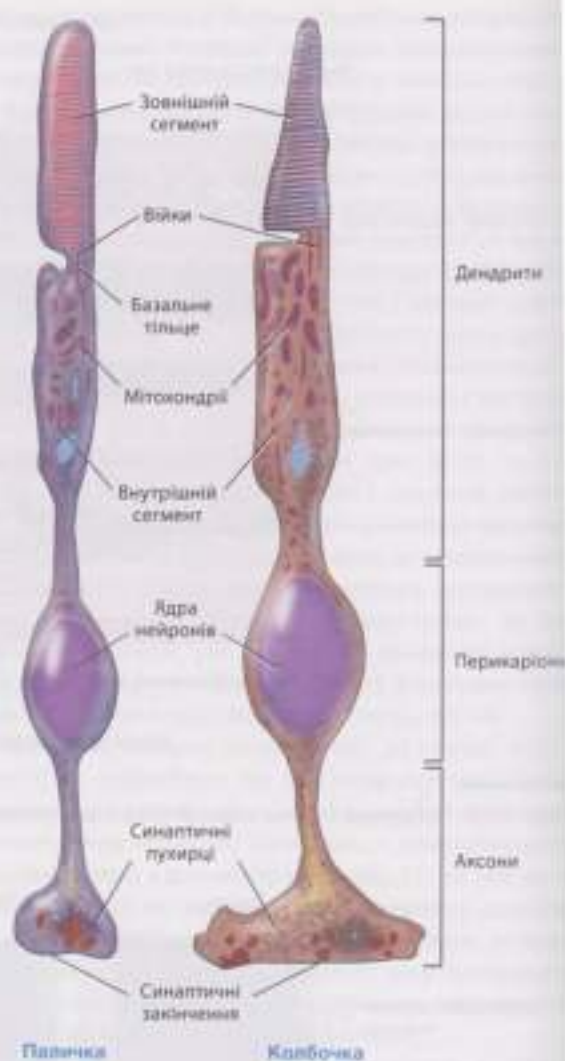


Рис. 16.10. Схематичне зображення двох типів фоторецепторних клітин

го. Цей шар вважається метаболічним бар'єром, який обмежує проходження великих молекул до внутрішніх шарів сітківки.

Зовнішній ядерний шар утворений перикаріонами (ядровісними тілами) фоторецепторних нейронів сітківки.

Зовнішній сітчастий шар сформований відростками фоторецепторних, біполярних та горизонтальних нейронів, які формують між собою численні синапсичні контакти.

Внутрішній ядерний шар складається з перикаріонів біполярних, горизонтальних, амакринних нейронів та клітин Мюллера (рис. 16.11).

Біполярні нейрони проводять збудження від фоторецепторних до гангліонарних нейронів. При цьому один



Гайрріх Мюллер

(Müller H., 1839–1904) – німецький анатом, відомий своєю працею з мієлоанатомії сітківки; перша описана променеві (радіальні) гліоцити сітківки (клітини Мюллера)

біполярний нейрон може сприймати подразнення від значної кількості (10–100) паличкових нейронів та передавати конверговане збудження до гангліонарної клітини. Така особливість організації важлива при низькій інтенсивності освітлення і забезпечує сприйняття навіть одиничних фотонів світла. Кожен колбочковий нейрон, навпаки, контактує з кількома біполярними клітинами, що сприяє підвищенню гостроти зору.

Горизонтальні нейрони формують велику кількість відростків, що контактують з аксонами як паличкових, так і колбочкових нейронів. Передача збудження з горизонтальних клітин на синапси між фоторецепторними та біполярними нейронами викликає тимчасову блокаду в передачі імпульсів від фоторецепторів (ефект латерального гальмування), що збільшує контраст у зоровому сприйнятті.

Амакринні нейрони розміщені біля внутрішньої границі внутрішнього ядерного шару. Найчастіше вони не мають аксонів, а їхні дендрити закінчуються в ділянці синапсів між біполярними та гангліонарними нейронами і виконують функцію модуляції та інтеграції імпульсів, що надходять до гангліонарних нейронів.

Клітини Мюллера (променеві гліоцити) утворюють каркас для всієї сітківки. Вони щільно охоплюють всі інші клітини, займаючи майже весь позаклітинний простір. Базальні та апікальні закінчення клітин Мюллера формують внутрішню та зовнішню пограничні мембрани сітківки, а їх частини, що залягають між колбочками та паличками, – мікроворсинки. Вважають, що, крім механічного зміцнення сітківки, клітини Мюллера модулюють активність нейронів, беруть участь у синаптогенезі, а також, подібно до оптоволоконних кабелів, проводять світлові промені від передньої поверхні сітківки безпосередньо до фоторецепторів.

Внутрішній сітчастий шар складається з відростків та синапсів між біполярними, гангліонарними та амакринними нейронами. Аксони біполярних та дендрити

гангліонарних нейронів орієнтовані майже радіально, тоді як напрям відростків асоціативних амакринних клітин спрямований паралельно до внутрішньої пограничної мембрани, що під світловим мікроскопом створює ефект посмугованості.

Гангліонарний шар сітківки утворений тілами великих (до 30 мкм) мультиполярних нейронів. Їхні дендрити розгалужуються у внутрішньому сітчастому шарі, аксони ж формують шар нервових волокон. Гангліонарні нейрони мають світлі ядра з добре вираженими ядерцями, цитоплазма містить велику кількість базофільної речовини. Ці клітини інтегрують в електричні імпульси від усіх нейронів сітківки та передають їх у головний мозок.

Функціонально гангліонарні клітини відрізняються одна від одної. Так, один з різновидів цих нейронів може отримувати інформацію приблизно від 100 паличок. Це означає, що така гангліонарна клітина може бути активована лише кількома фотонами світла, при цьому точно локалізацію збудженої палички встановити неможливо. Вищезначені нейрони забезпечують зір у сутінках, але не дають точного уявлення про локалізацію візуального стимулу. Подразнення іншого типу гангліонарних клітин може викликати лише одну колбочку. Це означає, що для генерації потенціалу збудження необхідно багато фотонів світла, однак це дозволить максимально точно визначити джерело стимулу. Такі гангліонарні клітини пристосовані до точного кольорового зору при яскравому освітленні.

Шар нервових волокон містить аксони гангліонарних клітин, які орієнтовані паралельно до поверхні сітківки. Цей шар потовщується в ділянці диска зорового нерва (сліпа пляма), де сходяться усі волокна. За структурою вони тонкі, безмієлінові, до 5 мкм у діаметрі. Також переважно в цьому шарі розташовані судини сітківки, в тому числі поверхнева капілярна сітка.

Внутрішня погранична мембрана утворена з'єднаннями базальних частин клітин Мюллера та відокремлює сітківку від склистого тіла (рис. 16.11).

Підсумовуючи вищевикладене, слід зазначити, що *внутрішній світлочутливий (нервовий) шар сітківки містить декілька типів клітин, які відрізняються своєю будовою та функціональною спеціалізацією*: (1) фоторецепторні нейрони – дендрити яких мають назву паличок і колбочок; (2) провідникові нейрони – біполярні та гангліонарні клітини, які разом із фоторецепторними нейронами беруть участь у формуванні тринейронного ланцюга сітківки; (3) асоціативні нейрони – горизонтальні та амакринні клітини; (4) підтримувальні гліоцити – клітини Мюллера, астроцити та мікрогліоцити.

Для збудження паличок та колбочок промені світла повинні пройти крізь усі шари сітківки (рис. 16.11), тому

око людини належить до типу так званих інвертованих органів, тобто таких, у яких фоторецептори екрановані від світла і утворюють найглибший шар, прилеглий до шару пігментного епітелію.

Поряд з існуванням вищеописаного непрямого шляху проходження імпульсів (через біполярні нейрони), у сіт-

ківці людини існує також прямих шлях – від колбочкового нейрона безпосередньо до гангліонарної клітини. При цьому один канал забезпечує передачу інформації про світловий стимул, що темніший від фону, інший – про світліший; означений феномен лежить в основі контрастності зору.

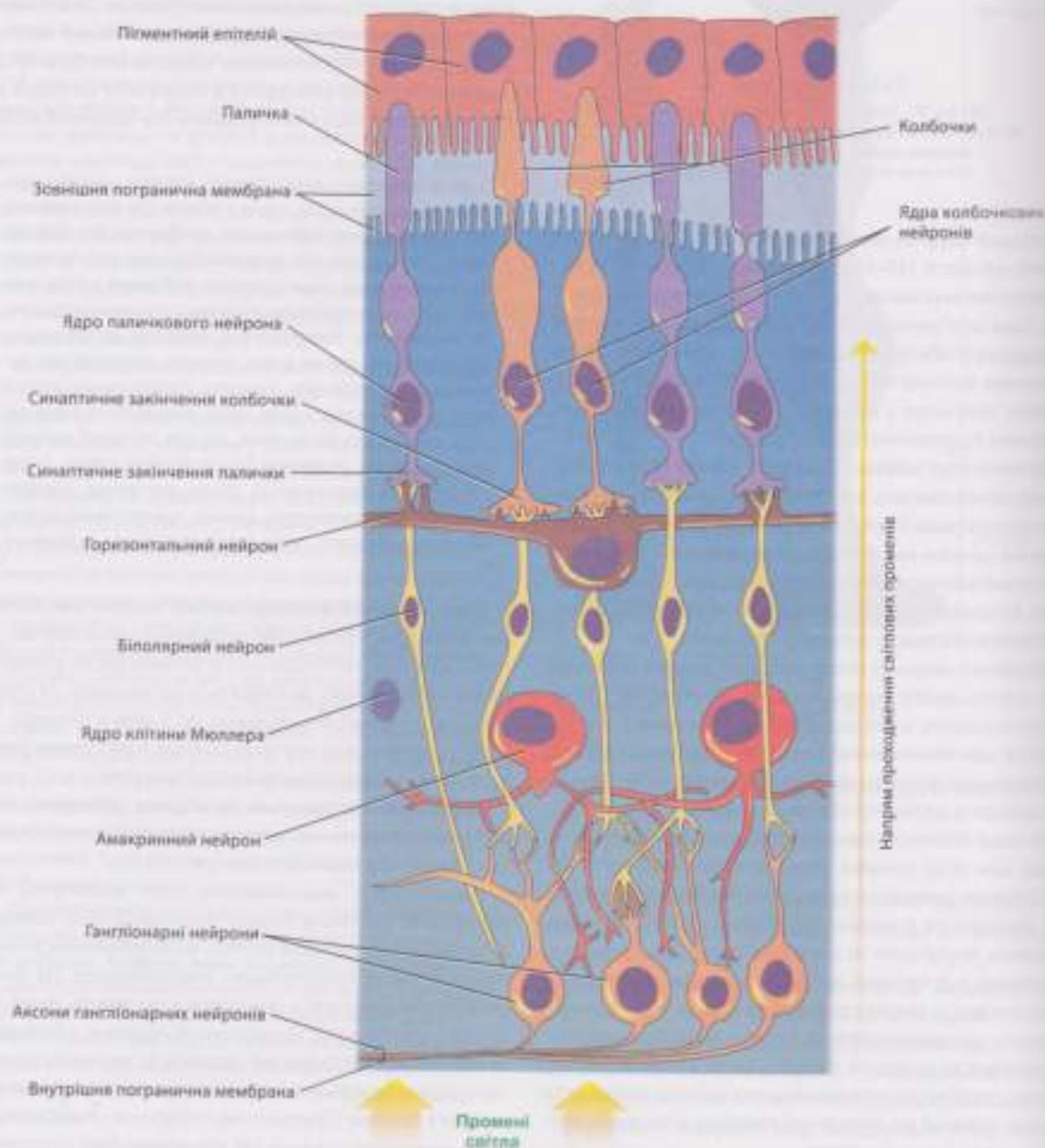


Рис. 16.11. Схема взаємодій структурних компонентів сітківки

Жовта пляма та центральна ямка сітківки

На задньому полюсі ока знаходиться жовтуватого кольору пляма розміром близько 5,5 мм з невеликим заглибленням – **центральною ямкою**. Специфічного кольору їй надає пігмент ксантофіл, що міститься у біполярних та гангліонарних клітинах. У ділянці **жовтої плями** (лат. *macula lutea*) локалізуються головним чином колбочки, а на її периферії також невелика кількість паличок; кровоносні судини тут відсутні. Центральна ямка має діаметр 1,5–2 мм, розташована вона на оптичній осі ока, що зумовлює найвищу гостроту зору в цій ділянці сітківки.

Морфологічним підґрунтям означеного феномену є відсутність в ділянці центральної ямки внутрішніх шарів сітківки, окрім фоторецепторного, зовнішнього ядерного та зовнішнього сітчастого (рис. 16.12). Фоторецептори тут складаються виключно з колбочок, які тонші та вищі, ніж в інших ділянках сітківки. Вони пристосовані для максимальної деталізації об'єктів та кольорового зору. Прилегли до цієї ділянки шар пігментного епітелію та судинно-капілярний шар дещо потовщені.

Сліпа пляма сітківки

Медіальніше від центральної ямки локалізується так звана **сліпа пляма** – зона діаметром 1,7 мм, в якій відсутні фоторецептори, а аксони гангліонарних нейронів формують зоровий нерв. Останній при виході з сітківки через склеру має форму диска з піднятими у вигляді валика краями і невеликим заглибленням у центрі. Ця ділянка сітківки не здатна сприймати жодних світлових подразнень (рис. 16.13).

Допоміжні структури зорового апарату

Кон'юнктива (лат. *tunica conjunctiva*) – це тонка прозора слизова оболонка, яка починається від корнеосклерального лімба, вкриває склеру і внутрішню поверхню повік. Вона складається з багатшарового незроговілого епітелію, в якому відсутній остистий шар; епітелій лежить на власній пластинці, що складається з пухкої волокнистої сполучної тканини. Секрет численних хемілоподібних клітин кон'юнктиви зволожує поверхню ока, повік та є компонентом сльозової рідини.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Кон'юнктивіт – запальне захворювання кон'юнктиви, викликане бактеріальною або вірусною інфекцією, хімічними подразниками або алергічного генезу. Проявляється почервонінням очей, набряком кон'юнктиви, свербіжем, мимовільною сльозотечею.

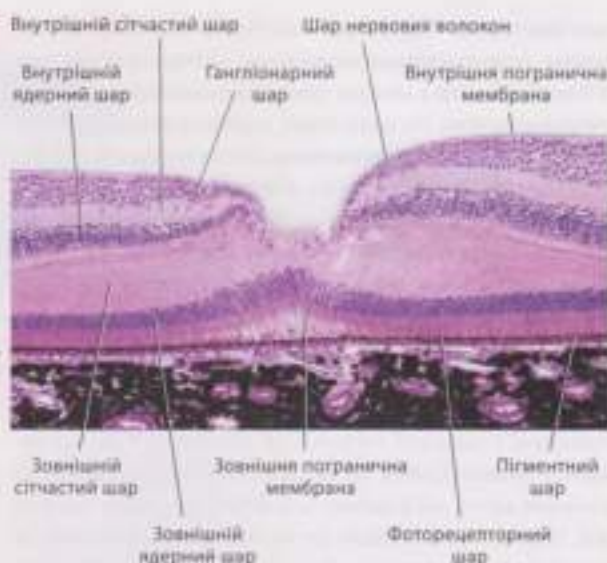


Рис. 16.12. Світлова мікрофотографія ділянки центральної ямки та жовтої плями сітківки людини, $\times 300$

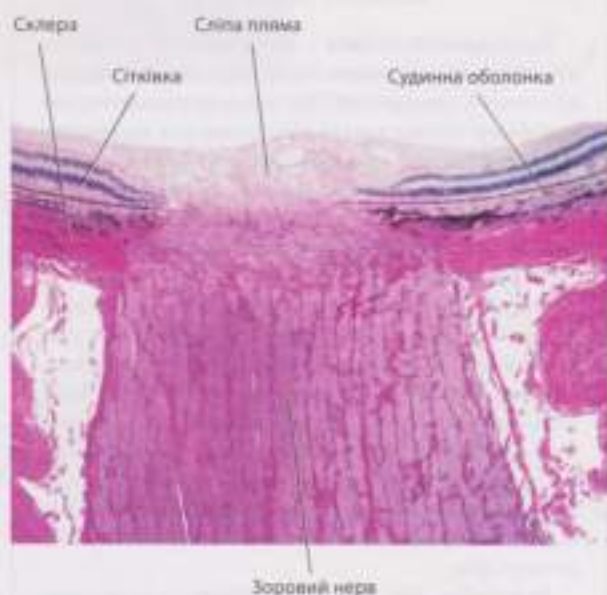


Рис. 16.13. Світлова мікрофотографія ділянки сліпої плями сітківки людини, сагітальний зріз, $\times 200$

Повіки (лат. *palpebrae*) мають передню шкірну та задню кон'юнктивальну поверхні. Шкіра повік тонка й еластична; вона вкриває гнучку основу – **тарзальну пластинку** (хрящ повіки), яка багата на еластичні волокна; ззаду – з боку очного яблука – повіки вкриті

кон'юнктивою. Тарзальна пластинка оточена циркулярно орієнтованими волокнами колового м'яза ока, а її верхній край є місцем прикріплення м'яза-підіймача верхньої повіки. По краю повік, в ділянці переходу шкірної поверхні у кон'юнктивальну, локалізуються фолікули волосин щетинкового типу – вій (рис. 16.14).

Поряд із екринними потовими залозами, що виділяють свій секрет на поверхню шкіри, в товщі повік локалізуються ще кілька інших типів залоз. Зокрема, на краю повік відкриваються протоки видозмінених сальних залоз (так звані тарзальні, або мейбомієві залози): їхня кількість сягає 25 у верхній та 20 – у нижній повіці. Вони продукують компоненти ліпідного шару поверхні сльозової плівки, що затримує її випаровування. Залози Цейса також належать до видозмінених сальних залоз, які виділяють свій секрет у ліжку коренів вій. Поряд з волосяними фолікулами зустрічаються також невеликі апокринні потові залози (залози Молля).

Сльозовий апарат ока представлений сльозовими залозами та сльозовивідними шляхами, які вклю-

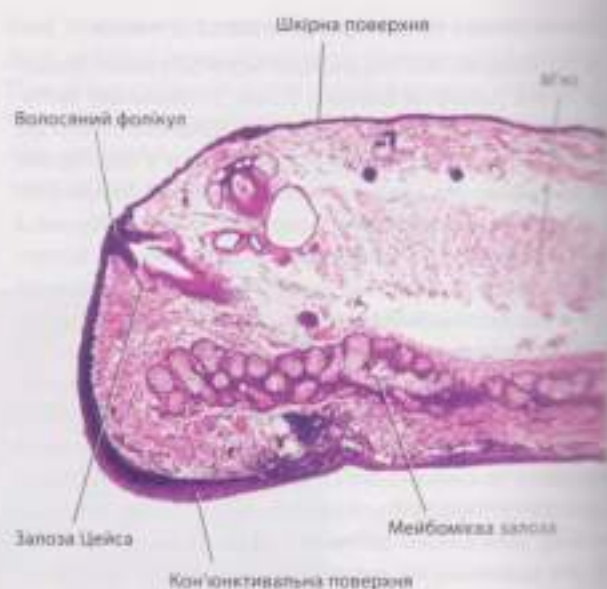


Рис. 16.14. Сакітальний зріз повіки людини, x 140

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Відшарування сітківки – найскладніший у хірургічній офтальмології патологічний стан, що призводить до сліпоти й інвалідизації. При цьому фоторецепторний шар в силу певних причин відшаровується від пігментного епітелію, що призводить до порушення трофіки та функціонування сітківки. Основними симптомами захворювання, на які скаржаться пацієнти, можуть бути світлові спалахи, поява плаваючих помутнень чи втрата периферичної частини поля зору.

Вікова макулярна дегенерація – хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується ураженням жовтої плями, при якому страждають сітківка, пігментний епітелій і судинно-капілярний шар. Центральний зір поступово стає нечітким, затуманеним, у центрі поля зору з'являються темні плями; прями лінії і предмети починають спотворюватися, погіршується сприйняття кольору. Периферичний зір при цьому зберігається. Найчастіше зустрічається в людей літнього віку.

Дальтонізм, або кольорова сліпота, – це знижена здатність сприймати відмінності між деякими кольорами, які здорові люди можуть розрізнати. Зазвичай природа цього розладу генетична, однак він може також виникати через пошкодження очей, нервів, мозку або вплив певних хімічних речовин. Кольорова сліпота може бути повною або частковою. **Гемералопія** (хуряча або нічна сліпота) характеризується різким погіршення зору в темряві, сутінках, при зміні освітлення. Розвивається при різкому дефіциті або відсутності в організмі вітамінів А, В₁₂, РР.

чають сльозове м'ясце, сльозові каналці, сльозовий мішок і носо-сльозову протоку (рис. 16.15). Сльозова залоза утворена з кількох груп складних альвеоларно-трубчастих серозних залоз. Секрет сльозових залоз містить близько 1,5% хлориду натрію, незначну кількість альбуміну (0,5%) і слизу. Сльозова рідина має у своєму складі лізоцим, який надає їй бактерицидні властивості. Сльозова рідина зволожує та очищує рогівку ока, захищає її від ультрафіолетового випромінювання. Вона безперервно виділяється під верхню повіку, звідки потрапляє на рогівку, медіальний кінець очної щілини, де утворюється сльозове озерце. Сюди відкриваються вічка верхнього та нижнього сльозових каналців, кожен з яких впадає в сльозовий мішок, останній переходить у носо-сльозову протоку, що відкривається в нижній носовий хід. Стінки сльозового мішка і носо-сльозової протоки вистелені дво- та багатошаровим епітелієм.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Блефарит (грец. блефарон – повіка) – запалення повік.

Халазіон (грец. халазіон – маленький вузлик, син. тарзальна кіста, або кіста мейбомієвої залози) – ущільнення на повіці, що є наслідком хронічного запалення тарзальної залози і при гістологічному дослідженні виявляє гранулематозну реакцію до продукованого цією залозою ліпідного секрету.

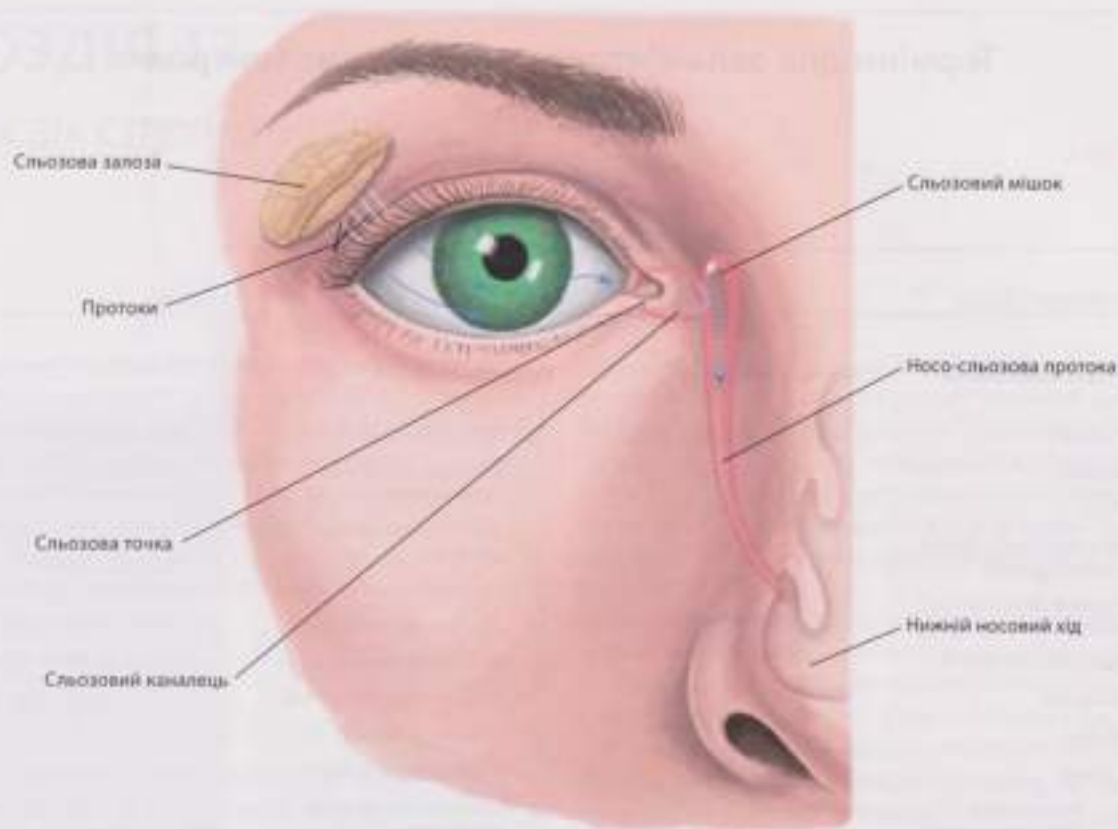


Рис. 16.15. Схема будови сльозового апарату (стрілками показано напрям руху сльозової рідини)

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 16.1



Граф 16.2



РОЗДІЛ 17

Орган слуху та рівноваги

Орган слуху та рівноваги (присінково-завитковий орган, вестибулокохлеарний орган, вухо) (рис. 17.1) включає: зовнішнє вухо, яке сприймає звукові коливання; середнє вухо, яке перетворює звукові хвилі у коливання рідини – перилімфи; внутрішнє вухо, яке здійснює функції сприйняття звукових, гравітаційних та вібраційних стимулів, лінійних та кутових прискорень з наступною їх трансформацією у нервові імпульси.

Розвиток

Вухо складається з трьох частин, які мають різне походження (рис. 17.2). Так, вушна мушля розвивається з шести мезенхімних горбиків, розташованих уздовж

першої та другої глоткових (горлових) дуг. Зовнішній слуховий хід розвивається з першої глоткової щілини. Він відокремлений від барабанної порожнини барабанною перетинкою, яка складається із зовнішнього епітеліального шару (має ектодермальне походження), проміжного шару (розвивається з мезенхіми) та внутрішнього шару (похідне ендодерми першої глоткової кишені).

Середнє вухо: барабанна порожнина та слухова труба походять із першої глоткової кишені та вистелені ендодермальним епітелієм. Молоточок та коваделко походять з першої, а стремінце – з другої глоткових дуг.

Внутрішнє вухо розвивається з ділянки ектодерми поблизу від зачатка ромбоподібного мозку, що має назву **слухової (вушної) плакоти**. Остання занурюється у мезенхіму, утворюючи **слуховий пухирець**, який на

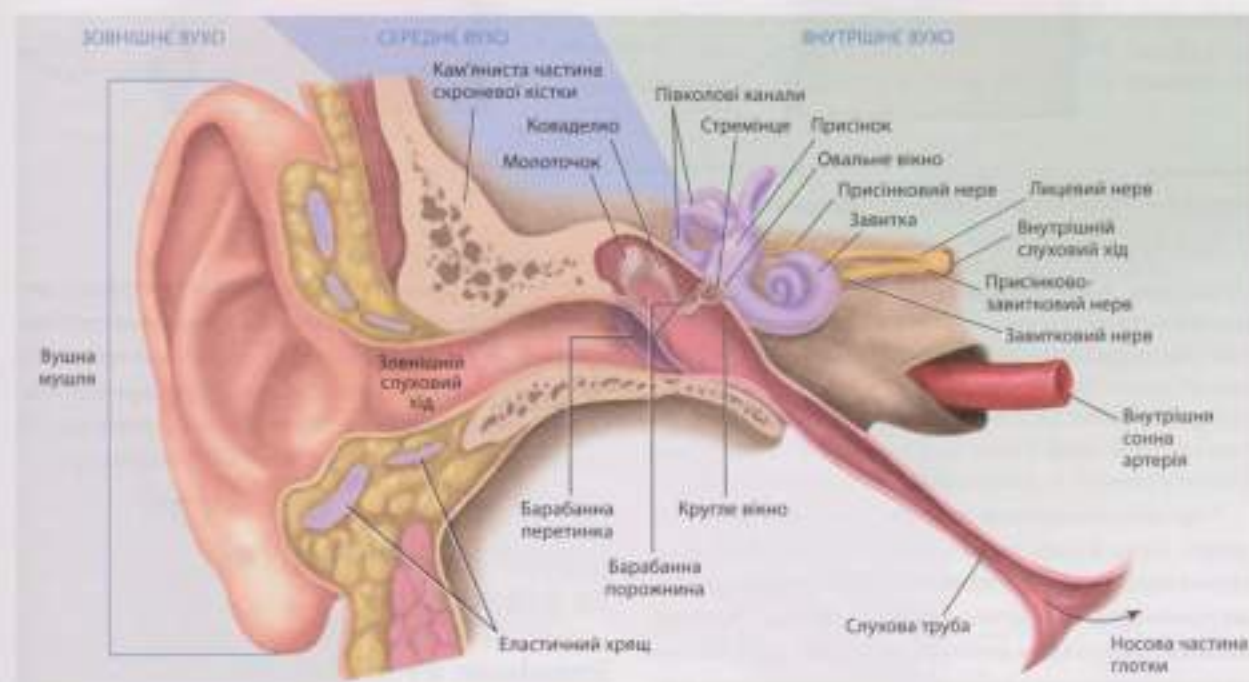


Рис. 17.1. Загальний план будови органа слуху та рівноваги

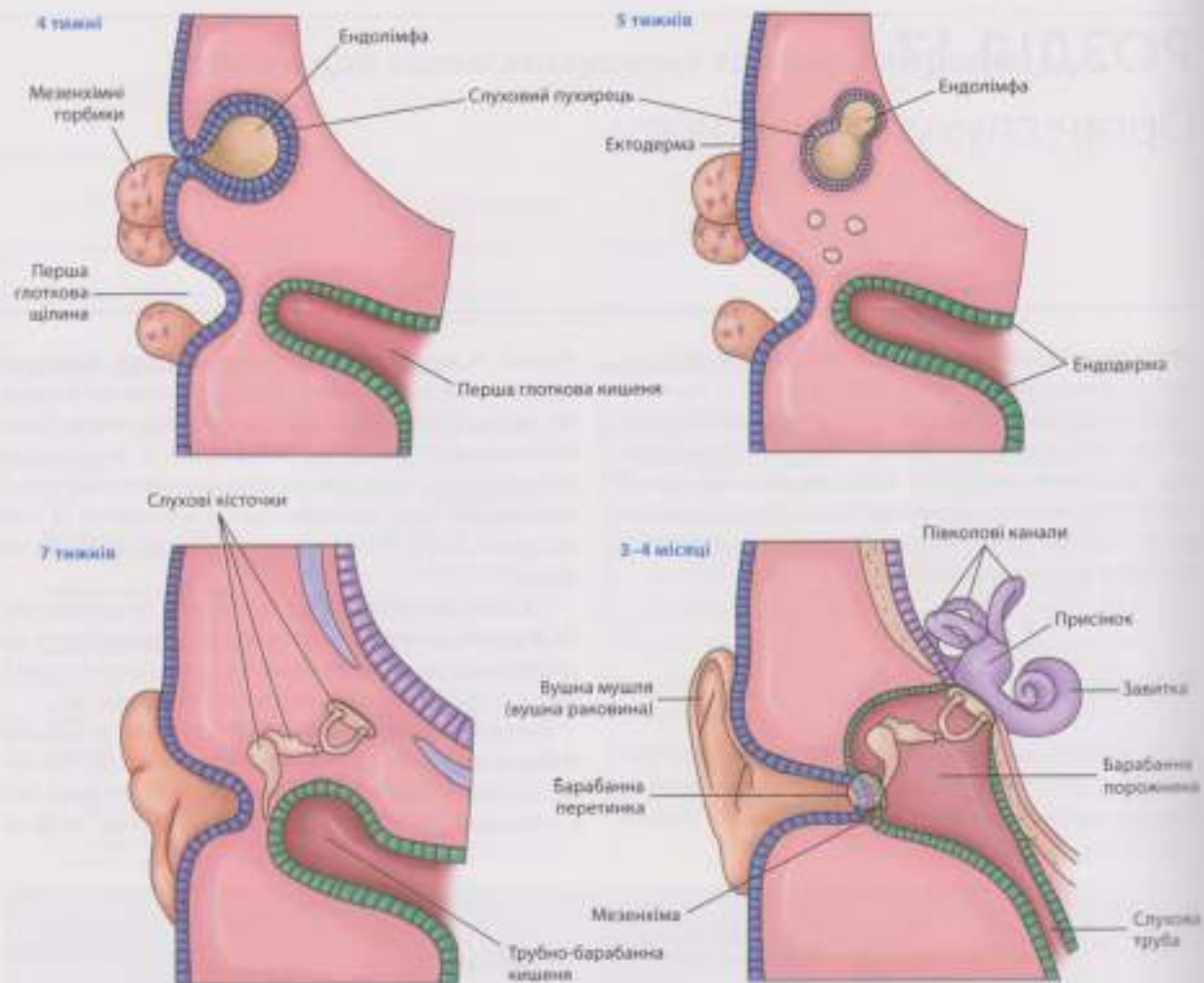


Рис. 17.2. Розвиток внутрішнього, середнього та зовнішнього вуха

четвертому тижні ембріогенезу відокремлюється від поверхневої ектодерми. Слуховий пухирець побудований з багаторядного епітелію, який продукує ендолімфу, що заповнює порожнину пухирця. Одночасно слуховий пухирець контактує з ембріональним слуховим нервовим ганглієм, який надалі поділяється на присінковий (вестибулярний) та завитковий (кохлеарний) ганглії.

У процесі подальшого розвитку слуховий пухирець змінює свою форму, поділяючись на дві частини: дорсальна перетворюється на **маточку з трьома півколовими протоками**, вентральна утворює **мішечок і протоку завитки**. Вищезгадані епітеліальні структури отримали назву **перетинчастого лабіринту**. У місці прилягання слухового ганглію до слухового пухирця стінка останнього потовщується, утворюючи **чутливу пляму**, яка відтак по-

діляється на верхню та нижню частини. З верхньої частини розвивається **пляма маточки й ампульні гребінці**, а з нижньої – **пляма мішечка та спіральний орган**. Перилімфатичні простори та хрящова капсула утворюються з прилеглої мезенхіми. Пізніше здійснюються процеси **скостеніння і формування кісткового лабіринту**.

Будова органа слуху та рівноваги

Зовнішнє вухо

Зовнішнє вухо (лат. *auris externa*) включає **вушну мушлю** та **зовнішній слуховий хід** (рис. 17.1). **Вушна мушля**

(вушна раковина) – складної форми пластинка, утворена еластичним хрящем, який вкриває тонка шкіра. Остання містить пушкове волосся, сальні залози та невелику кількість потових залоз. Вушна мушля сприяє визначенню локалізації джерела звуку.

Зовнішній слуховий хід – трубка завдовжки 2,5–3 см. Основа його стінки ближче до зовнішнього слухового отвору утворена еластичним хрящем, а в глибині – скроневою кісткою. Хрящова частина становить приблизно 1/3, а кісткова – 2/3 усієї довжини зовнішнього слухового ходу. Поверхня зовнішнього слухового ходу, подібно до вушної мушлі, вкрита тонкою шкірою, яка містить волосся і сальні залози. Глибше лежать **церумінозні залози** (лат. *cerumen* – вушна сірка) – видозмінені апокринові потові залози, що продукують вушну сірку. Секреторні клітини цих залоз отримали назву **церуміноцитів**. Зовні вони оточені шаром веретеноподібних міоепітеліоцитів. Протоки церумінозних залоз або відкриваються самостійно на поверхні шкіри зовнішнього слухового ходу, або впадають у протоки сальних залоз.

У глибині зовнішнього слухового ходу підтримується постійний рівень температури і вологості, незалежно від коливань температури і вологості у зовнішньому середовищі, і це забезпечує стабільність пружно-еластичних властивостей барабанної перетинки. Крім того, в зовнішньому слуховому ході відбувається вибіркове підсилення на 10–12 дБ звукових хвиль частотою близько 3 кГц. З фізичної точки зору це пояснюється резонансними властивостями слухового ходу, довжина якого близько 2,7 см, що становить 1/4 довжини хвиль резонансної частоти.

Середнє вухо

Середнє вухо (лат. *auris media*) включає барабанну порожнину, слухові кісточки, слухову трубу та повітроносні простори соскоподібного відростка скроневої кістки (рис. 17.3).

Барабанна порожнина має розміри 12–14 на 5–6 мм; за формою – це низький циліндр, що стоїть на ребрі. У барабанній порожнині розрізняють шість стінок – передню, задню, верхню, нижню, медіальну – кісткові, та латеральну – нею є барабанна перетинка. Медіальна стінка має два отвори – так звані вікна. Верхнє – **овальне вікно** – закрите основою стремінця; коливання останнього передаються на перилімфу вестибулярних сходів завитки. Нижнє – **кругле вікно** – закрите фіброзною мембраною (**вторинною барабанною перетинкою**), яка відмежовує порожнину середнього вуха від барабанних сходів завитки.

Барабанна перетинка лежить на межі зовнішнього слухового ходу та порожнини середнього вуха, утворюючи її латеральну стінку. Це тонка пружна мембрана завтовжки 0,1 мм, яка натягнена нерівномірно і не має власного періоду коливань. Останній чинник має суттєве значення для адекватної передачі звукових коливань, що надходять із зовнішнього середовища. Основою барабанної перетинки становить власна пластинка, яка складається з двох шарів колагенових волокон (зовнішнього радіального і внутрішнього циркулярного), а також фібробластів, що залягають між волокнами. В ділянці верхньопереднього квадранта барабанної перетинки колагенові волокна містяться у мінімальній



Рис. 17.3. Структурні компоненти середнього вуха

кількості, тому натягнення у цій ділянці відсутнє (це так звана перетинка Шрапнеля). Ізовні барабанна перетинка вкрита тонким епідермісом (товщиною 50–60 мкм), а зсередини, з боку середнього вуха, – слизовою оболонкою (товщиною 20–40 мкм), яка вистелена одношаровим плоским епітелієм. Із барабанною перетинкою зрощена одна зі слухових кісточок, а саме – молоточок.

Повітряні простори соскоподібного відростка скроневої кістки представлені печерою та соскоподібними комірками і є важливим додатком барабанної порожнини. Їхня величина та кількість коливаються в дуже широкому діапазоні.

Слухові кісточки – молоточок, коваделка та стремінець – розташовані у барабанній порожнині, сполучаються між собою справжніми суглобами. **Молоточок** має головку, яка шийкою з'єднана з ручкою. Остання зрощена з внутрішньою поверхнею барабанної перетинки. Головка молоточка рухома і прилягає до коваделки, яке сполучається зі стремінцем. **Стремінець** складається із двох ніжок і кісткової пластинки, яка закриває овальне вікно, фіксуючись до стінки останнього тонкою зв'язкою. Таким чином, слухові кісточки утворюють рухомий ланцюжок, що проходить через барабанну порожнину від латеральної до медіальної стінки, за якою лежить внутрішнє вухо. Зсередини усі стінки барабанної порожнини, повітряні простори соскоподібного відростка скроневої кістки, а також поверхня слухових кісточок вистелені одношаровим плоским (місцями кубічним) епітелієм. До слухових кісточок прикріплюються м'язи середнього вуха, а саме – стремінцевий м'яз та м'яз-натягувач барабанної перетинки.

Слухова (евстахієва) труба сполучає барабанну порожнину з носовою частиною глотки і забезпечує зрівноваження тиску повітря у порожнині середнього вуха із зовнішнім атмосферним тиском. Слухова труба має довжину 35–40 мм, діаметр просвіту 1–2 мм; ближче до барабанної порожнини її основу утворює кістка, а ближче до глотки – галіновий хрящ. Внутрішня поверхня слухової труби вкрита слизовою оболонкою. Її епітелій – багаторядний війчастий, тобто такий, як і в дихальних шляхах. Рух війок епітелію спрямований до носоглотки. Ближче до глоткового отвору слухової труби, під слизовою оболонкою лежить підслизова основа. Сполучна тканина, що її утворює, збагачена лімфоцитами і містить слизові залози. Навколо глоткового отвору слухової труби локалізується трубний мигдалик (див. Розділ 14).

Сполучення порожнини середнього вуха через слухову трубу з носоглоткою дозволяє регулювати тиск у середньому вусі. Стінки слухової труби зімкнуті, тому при швидкій зміні тиску, наприклад, при піднятті у повітря на літаку, виникає різниця в тиску на рівні барабанної пере-



Бартоломео Евстахіо

(Eustachii; lat. Eustachius; ita. Eustachio; бл. 1510–1574) – італійський анатом, один з основоположників наукової анатомії, в основу якої ним було покладено порівняльно-анатомічні дослідження органів людини і людського зародка, а також патологоанатомічні розтини.

тинки, що сприймається як “закладеність вух”. Коштовні рухи сприяють розкриттю просвіту слухових труб і зрівноваженню тиску.

Внутрішнє вухо

Внутрішнє вухо (лат. *auris interna*) розташоване у піривіді скроневої кістки, має складну форму і тому отримало назву лабіринту. Розрізняють кістковий і розташований у ньому перетинчастий лабіринт (рис. 17.4).

Кістковий лабіринт

Кістковий лабіринт складається з п'яти компонентів: трьох півколових каналів, присінка і завитки. **Півколові канали** мають дугоподібну форму, розташовані у трьох взаємно перпендикулярних площинах: верхній – у сагітальній, задній – у фронтальній і латеральний – у горизонтальній. Кожний канал закінчується двома ніжками, одна з яких перед впадінням у присінок, розширюючись, утворює так звану **ампулу**. Ампул налічується три – верхня, задня і латеральна. **Присінок** – порожнина овальної форми, що утворює середню частину лабіринту. Ззаду він п'ятьма отворами сполучається з півколовими каналами, а спереду ширшим отвором – з каналом завитки. За допомогою кісткового гребінця порожнина присінка поділена на дві заглибини – задню і передню.

Завитка – кістковий канал, що має форму мушлі слимака. Утворює приблизно 2,5 оберта навколо осі – горизонтально розміщеного кісткового **веретена** (стрижня завитки). Діаметр каналу неоднаковий: біля основи він становить 6 мм, у середній частині – 4 мм, біля верхівки – 2 мм. Загальна довжина завитки 35 мм. Стінки каналу, розташовані ближче до осі, називають внутрішніми, протилежні – зовнішніми; ті стінки, що лежать ближче

до верхівки завитки – верхніми, ближче до основи – нижніми. На внутрішній стінці кісткового каналу завитки є кістковий виступ, який називається спіральним. Зсередини кісткова стінка вкрита окістям. У ділянці спірального виступу окістя потовщується і утворює опуклість – **лімба**. Останній поділений спіральним тунелем на дві губи – верхню вестибулярну (присінкову) і нижню тимпанальну (барабанну). По краю тимпанальної губи розташований один ряд отворів, через які до клітин спірального органа проходять нервові волокна. Зовнішня стінка кісткового каналу також має потовщення окістя, яке називається спіральною зв'язкою.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Дзвін у вухах: відчуття дзвону, шумів, клацань, свисту у вухах. Ці шуми можуть виникати в результаті порушень у середньому, внутрішньому вусі або внаслідок порушень у провідних шляхах центральної нервової системи.

Отит – запалення слизової оболонки середнього вуха. Часто уражує дітей раннього віку в результаті поширення інфекції зі слизової оболонки глотки через слухову трубу до слизової оболонки середнього вуха. Симптоми отиту – субфебрильна температура, млявість і дратівливість – часто важко діагностуються. Інфекція може викликати зниження або втрату слуху.

Отосклероз – обмежений остеодистрофічний процес у вигляді дрібних вогнищ новоутвореної кісткової тканини в кісткових стінках вушних лабіринтів, що супроводжується фіксацією основи стремінця до овального вікна. Рідше отосклеротичне вогнище локалізується в ділянці завитки, що супроводжується ураженням кохлеарних рецепторів і нейросенсорною глухотою. Процес, як правило, спочатку більше виражений в одному вусі, однак у подальшому провалюється й в іншому. Захворювання найчастіше (у 80–85 % випадків) уражує жінок віком 20–40 років, нерідко носить спадковий характер, зазвичай прогресує після вагітності та пологів.

Перетинчастий лабіринт

Перетинчастий лабіринт – це замкнута система каналців і трубочок, всередині якої міститься рідина – **ендолімфа**. Стінка перетинчастого лабіринту складається з епітелію, що лежить на базальній мембрані, та сполучної тканини. Перетинчастий лабіринт в цілому повторює форму кісткового лабіринту і розташований в останньому так, що між двома лабіринтами лишається щілиноподібний просвіт (перилімфатичний простір), у якому міститься **перилімфа**.

Перилімфатичний простір з'єднується із субарахноїдальним простором головного мозку за допомогою водопроводу завитки (перилімфатичної протоки). Він

починається внутрішнім отвором, розташованим біля основи барабаних сходів поруч із вікном завитки, і закінчується на нижній поверхні скроневої кістки. У водопроводі проходить вена, а інша частина просвіту заповнена сполучнотканяними елементами, що являють собою продовження твердої мозкової оболони.

Ендолімфа і перилімфа відрізняються за хімічним складом (див. нижче табл. 17.1) і в нормі не змішуються. Перетинчастий лабіринт в окремих ділянках прикріплений до окістя стінки кісткового лабіринту за допомогою сполучної тканини.

Перетинчастий лабіринт складається з шести компонентів: трьох півколових проток, маточки і мішечка, протоки завитки (рис. 17.4). У кістковому присінку містяться дві структури, які належать до перетинчастого лабіринту – **еліптичний мішечок (маточка)** і **сферичний мішечок (мішечок)**. Обидва мішечки сполучені вузькою протокою, що локалізується у кісткових заглибинах присінка. У півколових кісткових каналах розміщені три **півколові протоки** перетинчастого лабіринту. Півколові протоки п'ятьма отворами відкриваються в еліптичний мішечок.

Шостим компонентом перетинчастого лабіринту є **протока завитки (завиткова протока)**, яка сполучається зі сферичним мішечком за допомогою вузької перетинчастої протоки. Завиткова протока – це спіральний канал довжиною близько 35 мм, що сліпо закінчується біля верхівки кісткової завитки і з'єднаний з нею у ділянці спіральної зв'язки і лімба. Завиткова протока поділяє порожнину кісткового каналу завитки на три поверхи – верхній, середній і нижній. Верхній і нижній поверхи мають назву відповідно **вестибулярних (присінкових) сходів** і **тимпанальних (барабаних) сходів** (рис. 17.4). Вони заповнені перилімфою і сполучаються між собою на верхівці завитки за допомогою отвору, що має назву **гелікотреми**, або **щілини купола завитки**. Середній поверх – це заповнена ендолімфою **завиткова протока**.

У складі перетинчастого лабіринту є шість ділянок, де на сенсорно-епітеліальних клітинах закінчуються дендрити нейронів присінкового і завиткового нервових гангліїв. Три з них локалізовані в ампулах півколових проток і називаються **ампулярними гребенями**, два – у мішечках під назвою **плям маточки і мішечка**, одна – у завитковій протоці. Остання ділянка отримала назву **спірального, або кортієвого органа**.

Вестибулярна частина перетинчастого лабіринту

Включає маточку, мішечок та три півколові протоки (рис. 17.4). Стінка цих структур вистелена одношаровим

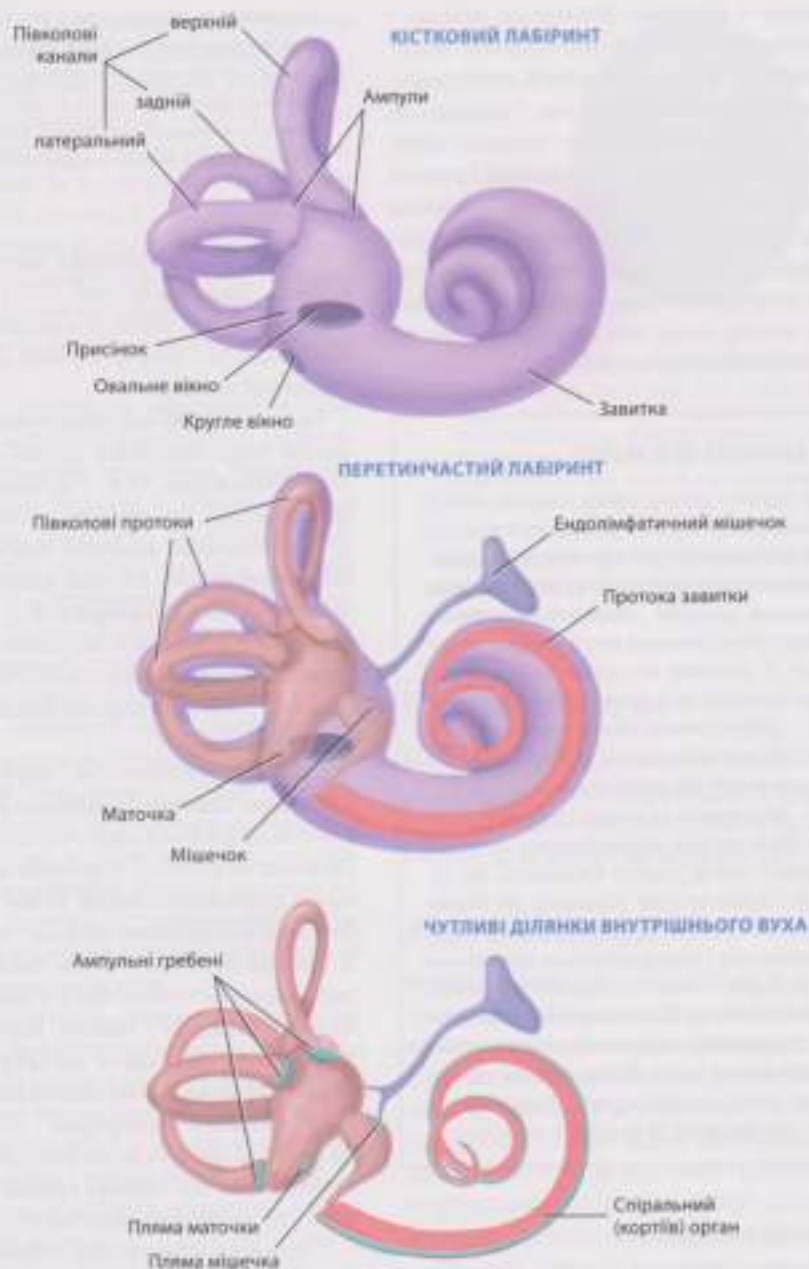


Рис. 17.4. Структурні компоненти внутрішнього вуха

плоским епітелієм, що лежить на базальній мембрані, під якою міститься шар щільної волокнистої сполучної тканини. У ділянці ампульних гребенів півколових проток, плям маточки та мішечка сполучнотканинна основа потовщується й утворює підвищення, а епітелій стає призматичним.

Плями маточки і мішечка утворені епітелієм, який складається з волоскових і опорних клітин (рис. 17.5).

Волоскові клітини свою назву отримали у зв'язку з наявністю на їхній оберненій до порожнини лабіринту апікальній поверхні численних волоскоподібних виростів – стереоцилій та кіноцилій. Інша, сучасніша назва клітин чутливих ділянок вестибулярної частини перетинчастого лабіринту – **вестибулоцити**. Кожен сенсорний вестибулоцит містить лише одну кіноцилію і від 30 до 150 стереоцилій.

Опорні клітини (опорні вестибулоцити) мають призматичну форму, розташовуються безпосередньо на базальній мембрані. Від сенсорних вестибулоцитів відрізняються темними та меншими за розміром овальними ядрами, містять велику кількість мітохондрій. На їхній апікальній поверхні локалізується велика кількість мікрроворсинок, під якими знаходиться крайова сітка мікрофіламентів. Опорні та сенсорні вестибулоцити зв'язані між собою різноманітними типами контактів: щільними, адгезивними, десмосомними та щільними (нексусами).

Поверхня плям маточки і мішечка вкрита драглистою мембраною статоконій (отолітовою мембраною), у яку занурені кіноцилії та стереоцилії волоскових клітин. У мембрані статоконій містяться так звані статоконії, або отоліти, побудовані з кристалів карбонату кальцію.

Ампульні гребені мають вигляд поперечних складок в ампулах півколових проток (рис. 17.6). Утворені вони волосковими та опорними клітинами, будова, різновиди та іннервація яких подібні до описаних вище у плямах маточки і мішечка. Апікальна частина волоскових клітин вкрита ампульним, або желатинозним куполом, який має форму дзвона без порожнини висотою близько 1 мм. Ампульний купол, рівно як і мембрана статоконій, є продуктом секреторної діяльності опорних клітин.

Ділянки перетинчастого лабіринту, у яких відсутні волоскові вестибулоцити, тобто ті ділянки, які лежать поза межами плям маточки і мішечка та ампульних гребенів, сенсорних функцій не несуть – відтак вони отримали назву несенсорних ділянок лабіринту. Вони вистелені одношаровим кубоїдним епітелієм, у складі якого розрізняють світлі і темні клітини. Хоча достеменно функція

цих клітин невідома, більшість дослідників вважають, що світлим клітинам належить певна роль у реабсорбції, а темним клітинам – у забезпеченні сталості хімічного складу ендолімфи.

Гістофізіологія вестибулярного апарату. Плями маточки і мішечка та ампульні гребені, хоча й подібні за клітинним складом, відрізняються функціями. Плями маточки – рецептор лінійних прискорень і гравітації, а пляма мішечка – гравітації та вібрації. Під час відповідних рухів голови отолітова мембрана, в силу інерції, ковзає по поверхні плями і тягне за собою кіноцилії та стереоцилії волоскових клітин. Зміщення стереоцилії у напрямку до кіноцилії спричиняє деполяризацію волоскових клітин, викид нейротрансмітера та наступне збудження нервових закінчень вестибулярного нерва; зміщення у протилежному напрямку зумовлює гіперполяризацію волоскових клітин та гальмування нервових імпульсів (рис. 17.7).

Еферентні холінергічні нервові волокна контролюють поріг чутливості волоскових клітин. Для сенсорних вестибулоцитів маточки і мішечка характерна своєрідна поляризація відносно умовної лінії – так званої стріли (або смужки), яка ділить плями маточки і мішечка на дві симетричні половини. У плямі маточки протилежні групи волоскових клітин розміщені симетрично відносно стріли, так що кіноцилії займають максимально зближене положення; у плямі мішечка кіноцилії розміщені так само симетрично відносно стріли, однак займають максимально віддалене положення, а ближче до стріли локалізуються найнижчі стереоцилії. Таким чином, наявність стріли забезпечує кращу орієнтацію стосовно напрямку переміщення тіла у просторі (рис. 17.8).

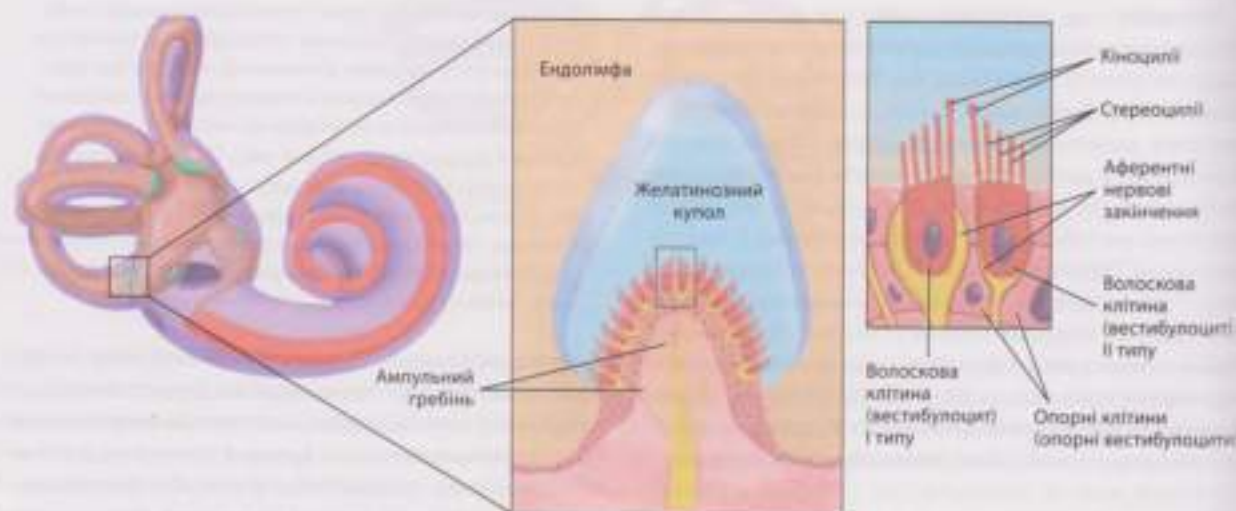


Рис. 17.6. Будова ампульних гребенів

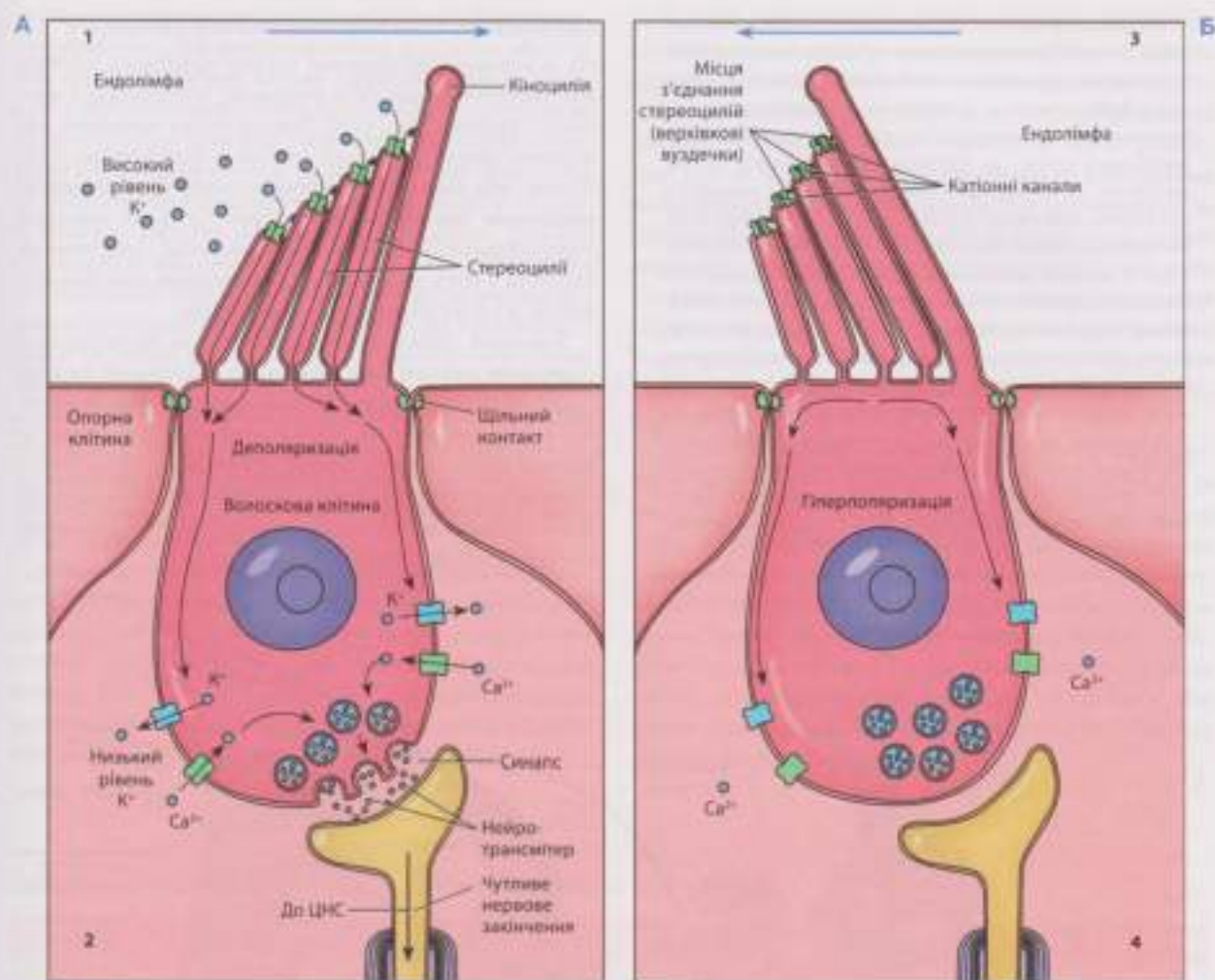


Рис. 17.7. Механізм механоелектричних перетворень у вестибулярному апараті внутрішнього вуха: А – генерація потенціалу збудження; Б – блокування збудження. 1 – зміщення стереоцилій у напрямі до кіноцилії відкриває кальцієві канали у плазмалемі волоскової клітини; 2 – надходження іонів Ca^{2+} до цитоплазми волоскової клітини зумовлює вивільнення нею нейротрансмітера, що викликає генерацію потенціалу збудження; 3 – зміщення стереоцилій у напрямі від кіноцилії закриває кальцієві канали; 4 – наслідком цього є гіперполяризація (відсутність збудження)

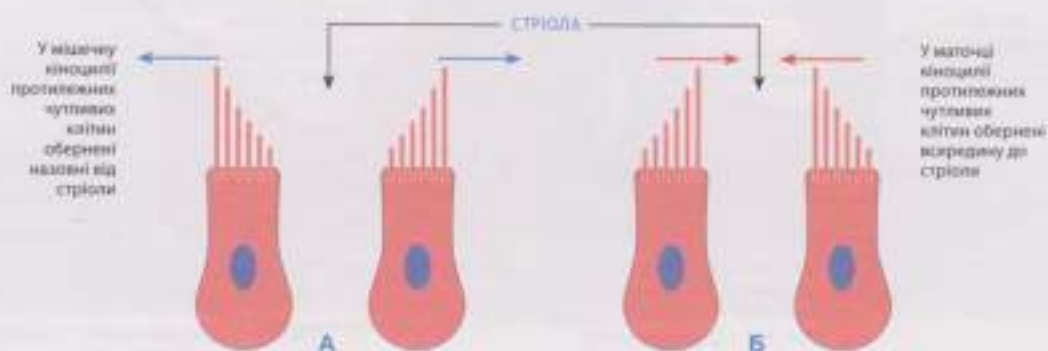


Рис. 17.8. Симетричне розміщення волоскових клітин відносно стріоли у плямах мішечка (А) і маточки (Б)

Ампульні гребені є рецепторами кутових прискорень. У випадку виникнення кутового прискорення у площині відповідної півколової протоки інерція ендолімфи зумовлює її зміщення у напрямку, протилежному до напрямку обертання. Рух рідини зміщує ампульний купол, що викликає згинання кіно- та стереоцилій. За умови досягнення постійної швидкості обертання ендолімфа рухається з такою ж швидкістю, як і кісткові стінки півколових каналів, і купол повертається у вихідне положення. При зменшенні швидкості обертання купол знову зміщується під дією ендолімфи, що за інерцією продовжує рухатися з більшою швидкістю, аніж усе тіло. Потік ендолімфи тисне на купол, викликає його зміщення, що призводить до відповідного зміщення кіно- та стереоцилій, як і у волоскових клітинах плям маточки і мішечка, веде до їх деполаризації або гіперполаризації. Означений феномен отримав назву механоелектричного перетворення (англ. MET – *Mechano-Electrical Transduction*).

Слухова частина перетинчастого лабіринту

На осьовому (аксіальному) розрізі завиткова протока має трикутний просвіт із верхньою, зовнішньою і нижньою стінками (рис. 17.9). Верхня стінка натягнута між верхнім краєм спіральної зв'язки й основою вестибулярної губи лімба. Вона отримала назву **вестибулярної мембрани (мембрани Рейснера)**. Остання утворена тонкофібрилярною сполучнотканинною пластинкою, відкритою з боку ендолімфи одношаровим плоским епітелієм, а з боку перилімфи – ендотелієм.

Зовнішня стінка завиткової протоки представлена **судинною смугою**, яка лежить на **спіральній зв'язці**. Судинна смуга утворена особливим різновидом епітеліальної тканини – так званим **крайовим епітелієм**. Це єдиний представник епітеліїв, у складі якого містяться кровоносні капіляри. За будовою він належить до псевдобішарових епітеліїв, що включає три різновиди клітин: базальні, проміжні та крайові.

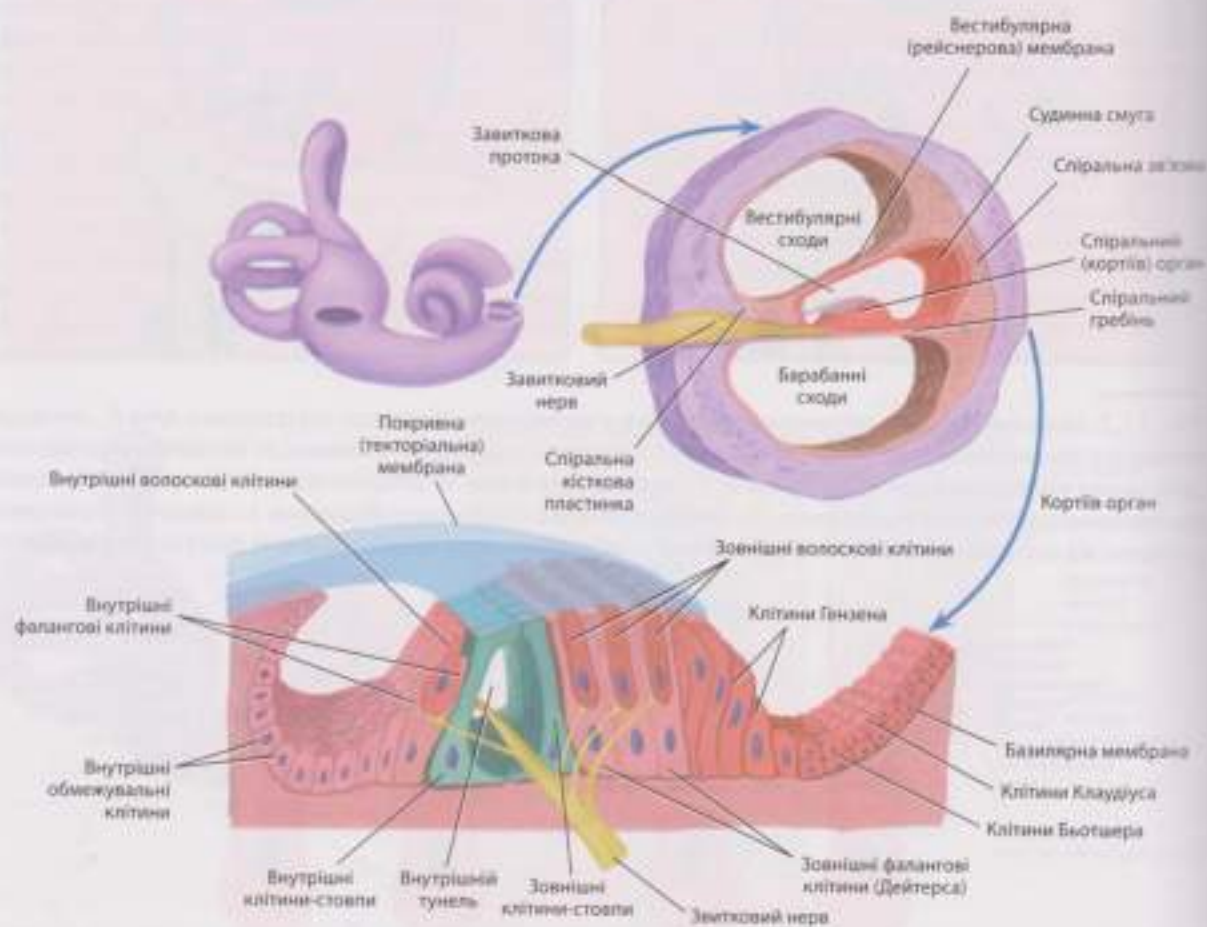


Рис. 17.9. Схема будови завиткової протоки та спірального (кортієвого) органа

Базальні клітини судинної смуги лежать біля базальної мембрани, їхні цитоплазматичні відростки обплітають основи крайових клітин. Проміжні клітини походять з ембріонального нервового гребеня, у цитоплазмі містять гранули меланіну, тому повна їхня назва – проміжні меланоцитні клітини. Крайові клітини прилягають до просвіту завиткової протоки; вони формують численні базальні вирости, збагачені мітохондріями. Для них характерний високий рівень Na-K-АТФ-ази та наявність електрогенної K-помпи, що свідчить про залучення цих клітин до транспорту води й електролітів. Сукупною діяльністю клітин судинної смуги забезпечується висока концентрація в ендолімфі іонів калію та низька – іонів натрію, наслідком чого є різниця потенціалів у +80 мВ, яка встановлюється між ендолімфою, що міститься у завитковій протоці, та перилімфою вестибулярних і барабанних сходів. Порівняльна характеристика пери- та ендолімфи наведена у табл. 17.1.

Нижня стінка завиткової протоки утворена **базиллярною мембраною**, яка у вигляді спіралі йде вздовж усієї протоки і натягнута між барабанною губою лімба та виступом спіральної зв'язки. Основу цієї стінки складає волокниста сполучна тканина. На базиллярній мембрані розміщений спіральний (кортів) орган, який є периферичним відділом слухового аналізатора.

Будова спірального органа. Спіральний орган – це епітеліальна пластинка довжиною близько 3,5 см, що має ширину близько 0,5 мм біля основи завитки та 0,05 мм біля її верхівки. Подібно до сенсорних ділянок вестибулярного лабіринту, спіральний орган утворений двома типами клітин – **опорними та сенсорними волосковими** (останні отримали назву **кохлеоцитів**). За топографічною ознакою всі клітини спірального органа поділяються на зовнішні та внутрішні. Межею між ними служить **внутрішній тунель**. Клітини, що лежать між внутрішнім тунелем і спіральною зв'язкою, отримали назву **зовнішніх**; ті ж, що локалізуються між внутрішнім тунелем і спіральним лімбом, – **внутрішніх** клітин спірального органа (рис. 17.9, 17.10).

До опорних клітин належать епітеліоцити-стовпи (зовнішні та внутрішні), фалангові епітеліоцити (зовнішні та внутрішні), обмежувальні (зовнішні та внутрішні) та зовнішні підтримувальні епітеліоцити. Своїми основами опорні клітини лежать на базиллярній мембрані, а їхні розширені апікальні частини сполучаються між собою і утворюють так звану **ретикулярну мембрану**. Епітеліоцити-стовпи розташовані у два ряди. Їхні тіла видовжені, дещо вигнуті, основи розширені, а вершини контактують. Між двома рядами цих клітин утворюється просвіт трикутної форми – **внутрішній тунель**.

Таблиця 17.1. Порівняльна характеристика перилімфи та ендолімфи

	Перилімфа	Ендолімфа
Локалізація	Між перетинчастим лабіринтом та стінками кісткового лабіринту; внутрішній тунель спірального органа	У перетинчастому лабіринті
Об'єм	75–80 мм ³	2,5–3 мм ³
Джерело утворення	<ol style="list-style-type: none"> Ультрафільтрація крові з судин осісти кісткового лабіринту; Надходження спинномозкової рідини в перилімфу через міжклітинні проміжки; Поширення внутрішньотканинної рідини периневральними просторами прионково-завиткового нерва 	<ol style="list-style-type: none"> Утворення за рахунок секреції епітеліоцитами судинної смуги; Секреція епітеліоцитами, розташованими в стінці маточки і ампулярних розширених піволових проток; Фльтрація перилімфи через вестибулярну мембрану до ендолімфатичного простору
Механізм функціонування	Просочується через базиллярну пластинку і заповнює внутрішній тунель та щілину між основами внутрішніх і зовнішніх волоскових клітин спірального органа	Волоскові та фалангові клітини формують бар'єр, що перешкоджає проникненню ендолімфи до осей волоскових клітин
Шляхи відтоку	<ol style="list-style-type: none"> Через каналець завитки (перилімфатичну протоку) надходить до підлаутинного простору; Резорбція через глієрові канали скроневої кістки і відтік до венозної системи; Фльтрація через вестибулярну мембрану до ендолімфатичного простору 	Через водопровід прионки (ендолімфатичну протоку) надходить до ендолімфатичного мішка, розташованого під твердою мозковою оболонкою на задній поверхні прамиди скроневої кістки. Далі, за рахунок спеціальних епітеліальних клітин, здійснюється адсорбція рідини в розташоване поряд судинне сплетення субарахноїдального простору
Хімічний склад	Концентрація K – 16 мМ/л Концентрація Na – 140 мМ/л Нагадує міжклітинну рідину	Концентрація K – 140 мМ/л Концентрація Na – 12 мМ/л

Досередини від внутрішніх епітеліоцитів-стовпів знаходиться один ряд **внутрішніх фалангових епітеліоцитів**. Вони мають призматичну форму. Ядро міститься в базальній частині, а в апікальній частині є чашоподібна заглибина, в якій локалізуються основи внутрішніх волоскових клітин. Вузький апікальний відросток фалангових епітеліоцитів (так звана фаланга) доходить до поверхні спірального органа та розмежує волоскові епітеліоцити, які сполучаються з фалангами щільними контактами. Таким чином створюється бар'єр, який перешкоджає проникненню ендолімфи до основ волоскових клітин. Перилімфа ж просочується через базальну мембрану та заповнює внутрішній тунель і щілини між основами волоскових клітин та апікальними частинами фалангових епітеліоцитів. Назовні від зовнішніх епітеліоцитів-стовпів у три-п'ять рядів розташовані **зовнішні фалангові епітеліоцити (клітини Дейтерса)**, подібні до описаних вище внутрішніх фалангових клітин.

Досередини від внутрішніх фалангових клітин лежать **внутрішні обмежувальні епітеліоцити**, які поступово

переходять в епітелій спірального тунелю, що локалізується між вестибулярною та барабанною губами лімба. Назовні від зовнішніх фалангових епітеліоцитів у декілька рядів лежать **зовнішні обмежувальні епітеліоцити (клітини Гензена)**. Це призматичні клітини неправильної форми. Їхня висота поступово зменшується у латеральному напрямку, ядра розташовані на різних рівнях. На вершинах міститься велика кількість мікрроворсинок, а в цитоплазмі – значна кількість глікогену, що свідчить про їхню трофічну функцію. Назовні від клітин Гензена розташовуються **зовнішні підтримувальні епітеліоцити (клітини Клаудіуса)**, які поступово переходять в епітелій судинної смужки. Під клітинами Клаудіуса залігають **клітини Бьотшера**.

Таким чином, у мікроскопічних розмірах спіральному органу сконцентровано аж п'ять епонімичних термінів, пов'язаних з іменами Корті, Дейтерса, Гензена, Клаудіуса, Бьотшера. Це може свідчити про складність вивчення будови кортієвого органа, ніжні епітеліальні клітини яко-



Ерст Рейснер

(Reissner E., 1824-1878) – латвійський анатом, досліджував формування лабіринту внутрішнього вуха у людей і тварин; на його честь назвали метаболітарна зв'язки завесної протазки



Альфонсо Корті

(Corti A., 1822-1870) – італійський анатом і фізіолог. У 1851 зперше описав будову спірального органа людини, названого пізніше на його честь.



Отто Дейтерс

(Deiters O., 1814-1893) – німецький анатом і фізіолог, відомий своєю працею з мікроанатомії органа слуху та рівноваги, чоловічого жовтка, порівняльної анатомії центральної нервової системи



Віктор Гензен

(Hensen V., 1835-1924) – німецький фізіолог; відомий численними анатомічними, гістологічними та ефізіологічними дослідженнями органів чуття



Артур Бьотшер

(Böttcher A., 1831-1882) – латвійський анатом і фізіолог, відомий дослідженнями внутрішнього вуха та постільної статичної системи; описав однією з клітин, їхнє Бьотшера носить ектоліфогенний зміст.

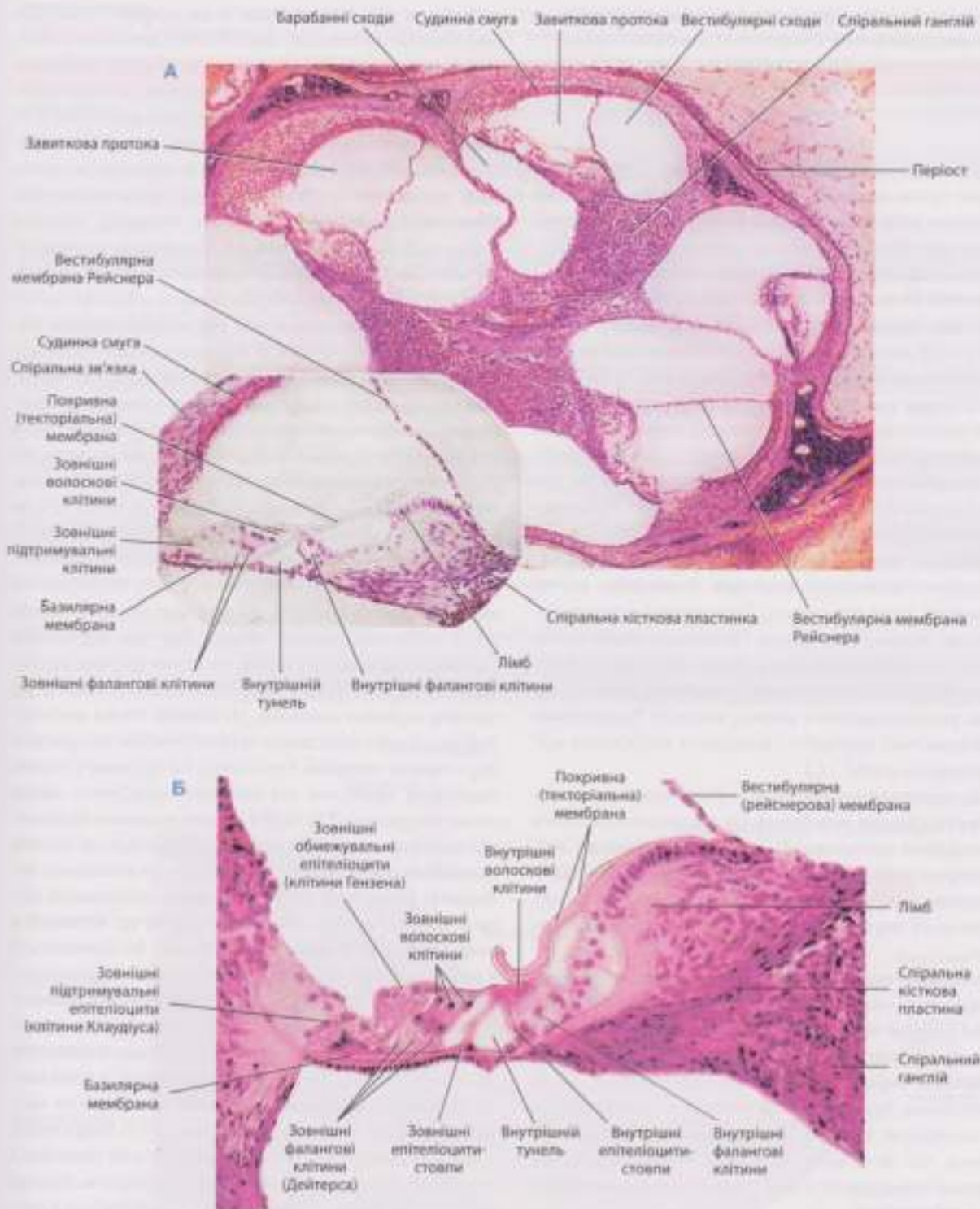


Рис. 17.10. Світлові мікрофотографії аксіального зрізу завитки (А), $\times 80$, (вставка $\times 200$) та спірального (кортієвого) органа (Б), $\times 400$

го надійно захищені від дослідників твердими стінками кісткового лабіринту. З іншого боку, відмінності морфології і топографії різних типів опорних клітин можуть віддзеркалювати особливості їхньої функціональної спеціалізації.

Волоскові клітини (кохлеоцити) спірального органа також поділяються на зовнішні та внутрішні. **Внутрішні волоскові клітини** розташовані в чашоподібних заглибинах внутрішніх фалангових клітин (відповідно в один ряд). Їхня кількість у людини становить 3,5 тисячі. Вони мають форму глечика з розширеною округлою основою та звуженою апікальною частиною, в якій знаходиться кутикулярна пластинка, а від поверхні відходять численні стереоцилії. За будовою та особливостями цитофізіології стереоцилії кохлеоцитів практично не відрізняються від описаних раніше стереоцилії сенсорних вестибулоцитів. Єдиною істотною відмінністю волоскових клітин спірального органа від сенсорних клітин вестибулярного лабіринту є відсутність кіноцилії.

Зовнішні волоскові клітини розташовані в чашоподібних заглибинах зовнішніх фалангових клітин (у три-п'ять рядів відповідно). Таких клітин у спіральному органі людини налічується 12–20 тисяч. Вони мають циліндричну форму й округлу основу. На апікальній поверхні знаходиться кутикулярна пластинка зі стереоциліями, розташованими у вигляді літери V. Порівняльна характеристика зовнішніх і внутрішніх волоскових клітин наведена у табл. 17.2.

Над верхівками волоскових клітин нависає **покровна (текторіальна) мембрана**. Це спіральна пластинка гелеподібної консистенції, яка є продовженням вестибулярної губи лімба. Кінчики стереоцилії зовнішніх волоскових клітин занурені у текторіальну мембрану. Стереоцилії внутрішніх волоскових клітин її не досягають.

Покровна мембрана утворена тонкими радіально орієнтованими кератиновими філаментами, між якими залягає прозора основна речовина з високим вмістом глікозаміногліканів та низьки глікопротеїнів, головними серед яких вважаються отогелін, α - та β -текторини. Продуцентами компонентів текторіальної мембрани служать **міжзубцеві епітеліоцити** – клітини, що залягають у виїмках на вестибулярній поверхні спірального лімба – між так званими **слуховими зубцями**.

Гістофізіологія органа слуху (рис. 17.11, 17.12).

(1) звукові хвилі потрапляють у зовнішній слуховий хід і зумовлюють коливання барабанної перетинки; (2) ланцюжок слухових кісточок, як система важелів, підсилює

коливання удвічі та передає їх до основи стріменця, яке, подібно до поршня, зміщується в овальному вікні. Оскільки площа овального вікна у 25 разів менше за площу барабанної перетинки, то сила механічних коливань при його досягненні збільшується приблизно у 50 разів. Це дає можливість чути навіть дуже тихі звуки. М'язи середнього вуха покращують проведення коливань до лабіринту. При скороченні м'яза-натягувача барабанної перетинки ланцюжок слухових кісточок зміщується до овального вікна. Барабанна перетинка натягується і покращується сприйняття звуків високої частоти. При скороченні стріменцевого м'яза ланцюжок слухових кісточок зміщується від овального вікна. Передача надмірно сильних та високих коливань обмежується, але покращується сприйняття низьких звуків. (3) коливання стріменця викликають коливання перилімфи вестибулярних сходів завитки, де виникає серія так званих пересувних хвиль. Через отвір на верхній завитці коливання переходить на перилімфу барабанних сходів. Віддача коливань відбувається через кругле вікно: у той час, коли основа стріменця заглиблюється в овальне вікно, вторинна барабанна перетинка випинається у барабанну порожнину. У міру пересування хвилі по завитці її висота досягає максимуму у певній точці, після чого швидко спадає. Відстань від основи стріменця до місця у завитці, де хвиля досягає максимальної висоти, перебуває в оберненій залежності від частоти звукових коливань; (4) кісткові стінки вестибулярних сходів є жорсткими та практично не зміщуються під впливом коливань перилімфи. На противагу цьому базиллярна мембрана під впливом пересувних хвиль легко зміщується. У зв'язку з різною шириною базиллярної мембрани за ходом завитки, у відповідь на звукові коливання різної частоти за принципом резонансу коливання виникають у різних ділянках спірального органа. Високочастотні хвилі призводять до коливання ширших ділянок базиллярної мембрани, які знаходяться в нижній частині завитки; низькочастотні – викликають коливання базиллярної мембрани біля верхівки завитки, спричиняючи подразнення волоскових клітин відповідної локалізації. Короткі хвилі викликають зміщення базиллярної мембрани біля овального вікна, а довгі хвилі викликають зміщення базиллярної мембрани на певній відстані від овального вікна (рис. 17.12). Стереоцилії зовнішніх волоскових клітин торкаються до покровної мембрани. Просторова дисоціація подразнень пізніше відповідним чином проектується і обробляється у слухових центрах великого мозку; (5) вібрація перилімфи у вестибулярних сходах та ендолімфи в завитковій протоці передається на барабанні сходи; (6) вібрація перилімфи барабанних сходів передається на кругле вікно, де згасає.

Таблиця 17.2. Порівняльна характеристика внутрішніх та зовнішніх волоскових клітин спірального органа

	Внутрішні	Зовнішні
Локалізація	Лежать на відповідних фалангових клітинах, у спеціальних заглибленнях, утворюючи аналогічну кількість рядів Не контактують з базальною мембраною Верхівками сягають поверхні спірального органа	
Кількість клітин	3500	12000–20000
Кількість рядів	Один ряд	3–5 рядів
Форма клітини	Мають форму глинця з розширеною основою	Мають циліндричну форму з округлою основою
Розміщення стереоцилій	Стероцилії різної висоти розташовані в порядку зростаючої висотою	Стероцилії утворюють щільну з кількох рядів у вигляді літери V
Кількість стереоцилій	30–60	Близько 70
Цитоплазма	Містить мітохондрії, гранулярну ендоплазматичну сітку, актинові та міозинні філаменти, значну кількість ферментів	
Ядро	Ядро розміщене центрально, мітохондрії розподілені рівномірно, висота клітини постійна	Ядро лежить у базальній частині, мітохондрії утворюють суцільний на базальному та апікальному полюсах. Клітини здатні змінювати висоту
Контакт з позривною мембраною	Не мають постійного контакту	Фіксовані до позривної мембрани і занурені у неї на глибину 0,1–0,4 мм
Звукосприйняття	Реагують на звуки як значної інтенсивності, так і слабі	Сприймають звуки більшої інтенсивності
Інервація	Аферентна: від дендритів біполярних нейронів спірального ганглію Інервація забезпечують 90–95 % нейронів спірального ганглію	Інервацію забезпечують 5–10 % нейронів спірального ганглію. Крім аферентної, є аферентна інервація

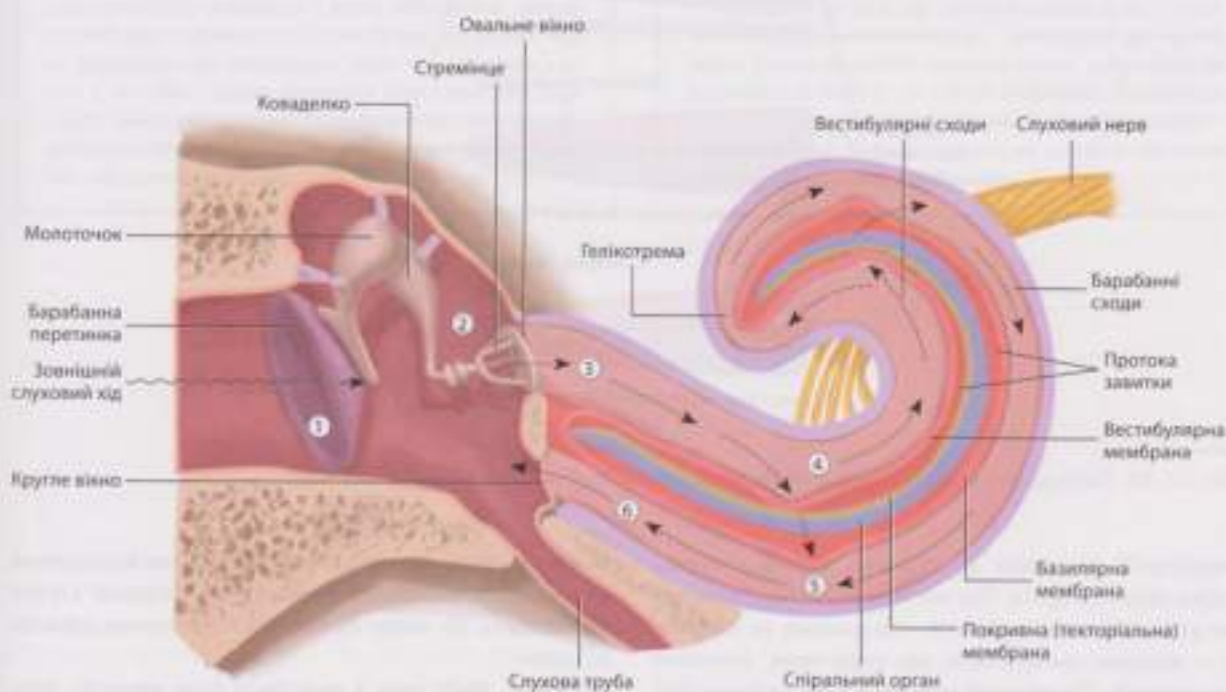


Рис. 17.11. Схема руху звукової хвилі (гістофізіологія звукосприйняття)

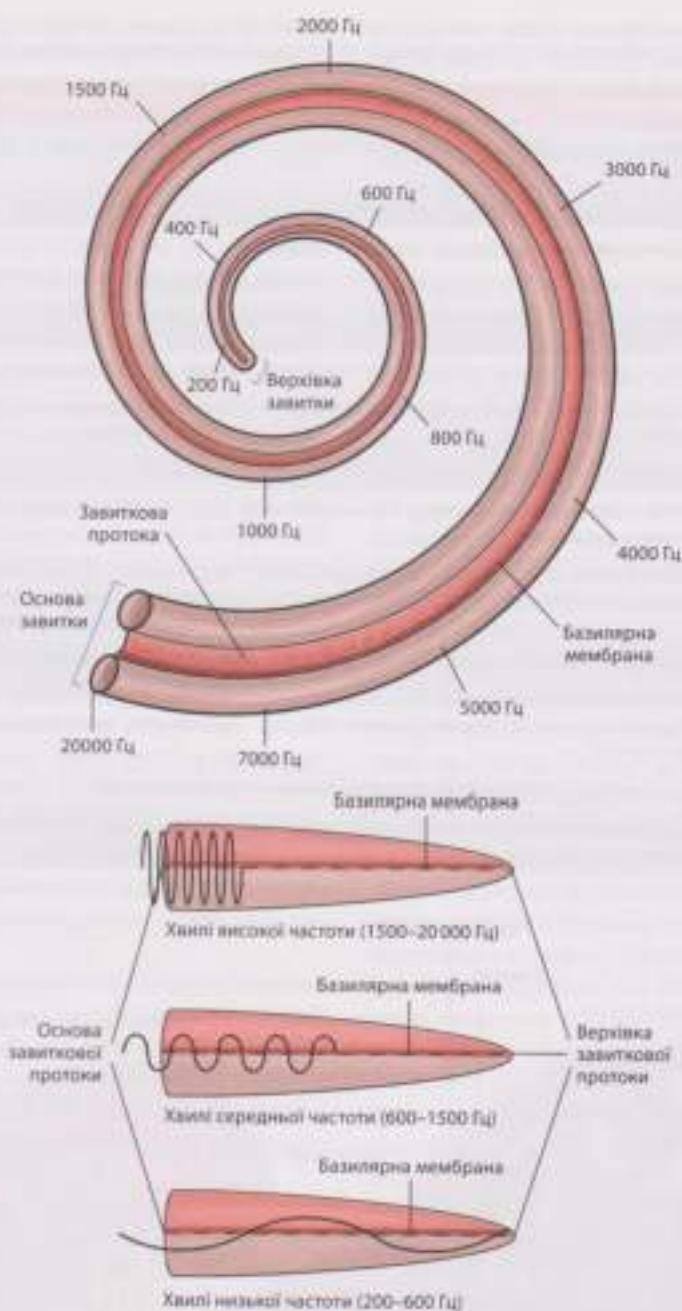


Рис. 17.12. Карта ділянок завитки, що сприймають звуки різної частоти

Стереоцилії зовнішніх волоскових клітин занурені у покривну мембрану. Під час проходження пересувних хвиль обидві мембрани – базиллярна та покривна – взаємно зміщуються, що спричиняє згинання стереоцилії. Стереоцилії внутрішніх волоскових клітин, хоча й не досягають покривної мембрани, також згинаються під дією зміщень ендолімфи у проміжку

між покривною мембраною та верхівками волоскових клітин. Деформація стереоцилії волоскових клітин призводить до зміни проникності катіонних каналів останніх.

Іони K^+ , вміст яких в ендолімфі дуже високий, проникають всередину волоскових клітин і викликають деполаризацію їхньої плазматичної мембрани. Деполар-

ризація, у свою чергу, обумовлює відкриття кальцієвих каналів у базолатеральних частинах волоскових клітин, що призводить до надходження в цитоплазму останніх іонів кальцію. Внаслідок цього з волоскової клітини вивільняється нейротрансмітер, який спричинює генерацію потенціалу збудження на мембранах нервових закінчень аферентних нейронів, котрі іннервують волоскові клітини (див. рис. 17.7).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Морська хвороба включає захитування, нудоту, блювоту, слабкість та інші дисфункції, викликані стимуляцією піволових каналів під час руху; зокрема у човні, автомобілі, літаку. Для протидії нудоті або блювоті при захитуванні рекомендується приймати протиблювотні лікарські засоби – як антихолінергічні, так і антигістаміні.

Хвороба Мен'єра. Зростання об'єму ендолімфи зумовлює розвиток хвороби Мен'єра, яка характеризується запамороченням (ілюзія обертального руху в просторі), нудотою, ністагмом (мимовільними швидкими ритмічними рухами очних яблук), блювотою та глухотою чи дзвоном у вухах. У патогенезі хвороби Мен'єра, зокрема, мають значення наступні причини: закупорка ендолімфатичної протоки, аномалії судинної смуги або ендолімфатичного мішка, підвищення внутрішньочерепного тиску. В результаті гіперпродукції ендолімфи або порушення її відтоку підвищується тиск всередині перелинчастого лабіринту і може відбуватися розрив вестибулярної (рейснерової) мембрани. Це, у свою чергу, призводить до змішування пери- та ендолімфи – рідин з різними фізико-хімічними властивостями. Внаслідок цього порушується трансформація волосковими клітинами механічної енергії в нервові імпульси і виникає напад захворювання.

Внутрішні волоскові клітини є головними чутливими елементами спірального органа, які отримують 90–95 % аферентних нервових волокон кохлеарного нерва. Зовнішні волоскові клітини іннервуються переважно холінергічними нервовими волокнами, що надходять з верхніх оливних ядер. За умов гіперполяризації під дією ацетилхоліну ці клітини видовжуються, а при деполляризації стають нижчими. Таким чином, функція зовнішніх волоскових клітин в основному полягає у збільшенні амплітуди і загостренні піків вібрації базиллярної мембрани.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Тривала або часта дія надмір гучного шуму, вищого за 120 дБ, може викликати дегенерацію спірального органа біля основи завитки, внаслідок чого виникає так звана високочастотна глухота. Дефекти слуху можуть включати зниження чутливості до звуку у певних вузьких діапазонах частот і зниження здатності розрізнити дві мелодії.

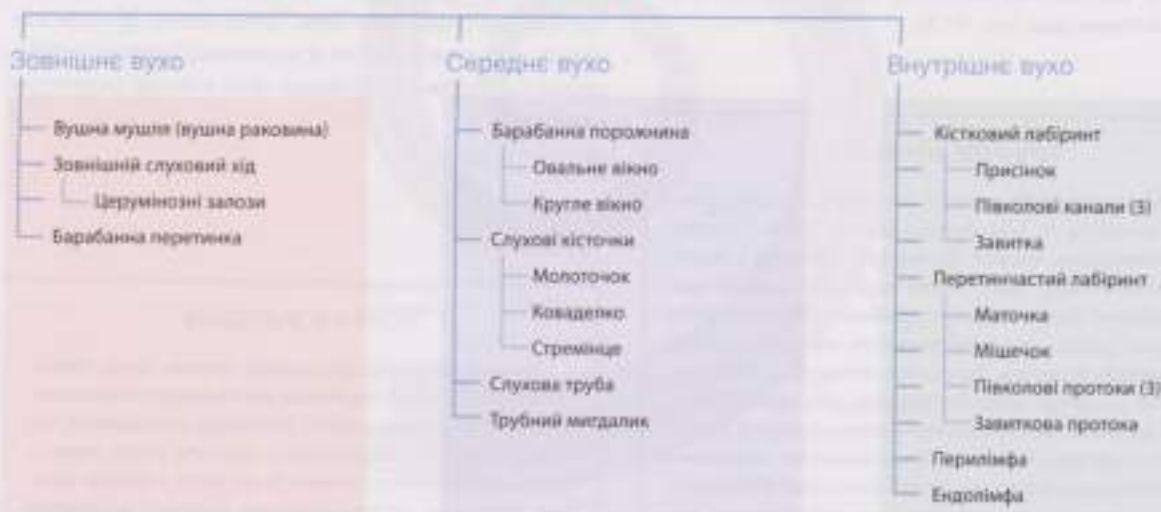
Мутації генів, які кодують синтез отогеліну і текторинів – головних глікопротеїнів текторіальної мембрани спірального органа та куполів ампульних гребенів – обумовлюють глухоту і втрату відчуття рівноваги.

Мутація гена, що кодує синтез коннексину 26 – головного білка щільних контактів, – призводить до глухоти через втрату здатності опорних клітин забезпечувати рециклізацію іонів K^+ до складу ендолімфи. Порушення синтезу вірлінів – специфічних білків стереоцилій – обумовлює патологічне вкорочення останніх, що погіршує вестибулокохлеарну функцію.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

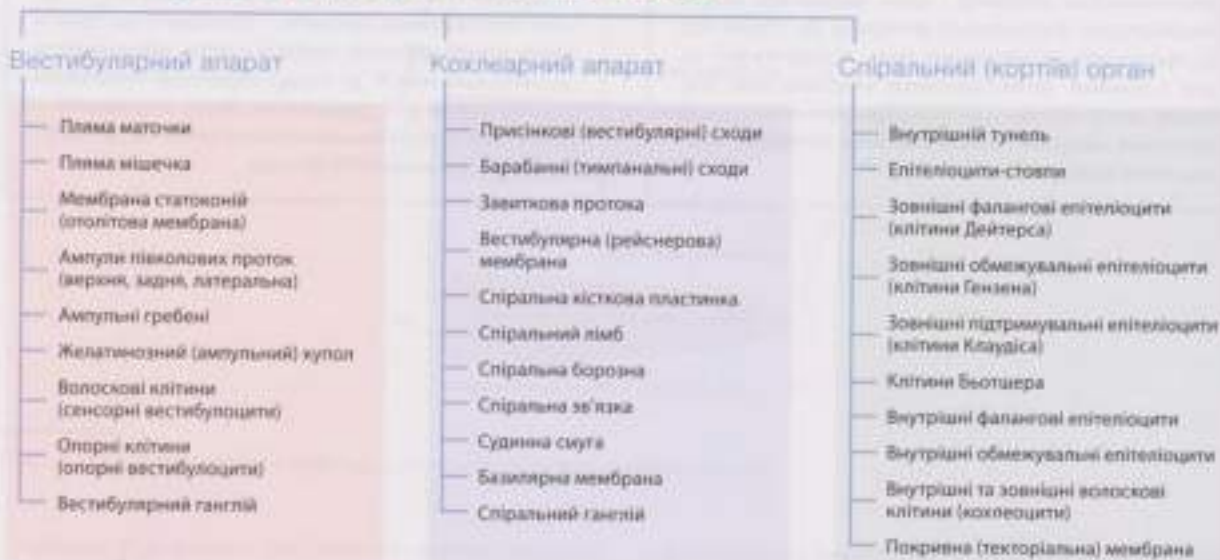
Граф 17.1

ОРГАН СЛУХУ ТА РІВНОВАГИ



Граф 17.2

СЕНСОРНІ АПАРАТИ ВНУТРІШНЬОГО ВУХА



РОЗДІЛ 18

Нюховий та смаковий аналізатори. Морфологічні основи шкірної, глибокої та вісцеральної чутливості

Нюховий аналізатор

Мікроскопічна будова

Периферичний відділ нюхового аналізатора представлений нюховою слизовою оболонкою, яка локалізується в ділянці даху носової порожнини, верхній носовій раковині та у верхній третині носової перегородки, характеризується жовтуватим кольором (через присутність пігменту в клітинах) і у людини займає площу близько 2,5–5 см². Нюхова слизова оболонка складається з нюхового епітелію і власної пластинки.

Нюховий епітелій за будовою є одношаровим багаторядним призматичним, що містить клітини трьох типів: нюхові нейросенсорні, опорні та базальні (рис. 18.1): (1) нюхові нейросенсорні клітини – біполярні нейрони, аксони яких утворюють нюхові шляхи, а протилежні, дендритні частини формують так звані нюхові цибулини. Від поверхні останніх відходять довгі знерухомлені нюхові війки, в мембрану яких вмонтовані рецептори для пахучих речовин – одорантів; (2) опорні епітеліоцити мають циліндричну форму, є найчисленнішими клітинами нюхового епітелію. Їхня апікальна поверхня вкрита великою кількістю мікроворсинок. Ці клітини виконують трофічну й опорну функції; (3) базальні клітини – дрібні, малодиференційовані клітини, які слугують джерелом фізіологічної регенерації нюхових та опорних клітин, життєвий цикл котрих доволі короткий (нейросенсорних – близько трьох місяців, опорних – до року).

Власна пластинка нюхової слизової оболонки містить кінцеві відділи трубчасто-альвеолярних нюхових залоз (залози Боумана), які виділяють на поверхню епітелію водянистий білковий секрет, що містить IgA, лізоцим, лактоферин, одорантзв'язувальні протеїни. Молекули одорантів розчиняються в секреті цих залоз і сприймаються рецепторами на війках нюхових нейро-

сенсорних клітин. У результаті виникає каскад внутрішньоклітинних реакцій, які призводять до виникнення потенціалу збудження. Останній по аксонах нюхового нерва передається до нюхових цибулин мозку і далі – до нюхового центру в корі великого мозку.

Розвиток

Орган нюху людини розвивається з нюхових плакод – потовщення передньої частини ектодерми голови зародка. В результаті прогину нюхових плакод формуються нюхові ямки. На четвертому місяці ембріогенезу зі складових елементів стінки нюхових ямок виокремлюються нейросенсорні нюхові клітини та опорні епітеліоцити. Аксони нюхових клітин, об'єднуючись між собою, утворюють нюхові шляхи, які досягають нюхових цибулин кінцевого мозку. Частина епітеліальних клітин нюхових ямок врастає у прилеглу сполучну тканину й утворює нюхові залози.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Аносмія – повна відсутність; **гіпоосмія** – зниження сили нюхових відчуттів. Найчастіше спостерігається респіраторна аносмія, що виникає у зв'язку зі змінами в порожнині носа, які перешкоджають проникненню пахучих речовин в нюхову область. Причинами можуть бути: набуття слизової оболонки носа при нежиті, поліпі і пухлині носа, викривлення носової перегородки, атрезія носових ходів або ходів.

Нейрогенна аносмія розвивається внаслідок ураження периферичного або центрального відділу нюхового аналізатора. Аносмія центрального походження спостерігається при пухлинах і травмах лобної частки мозку. Пошкодження нюхової слизової оболонки може виникнути, зокрема, після тривалого впливу нейротоксичних промислових хімічних речовин.

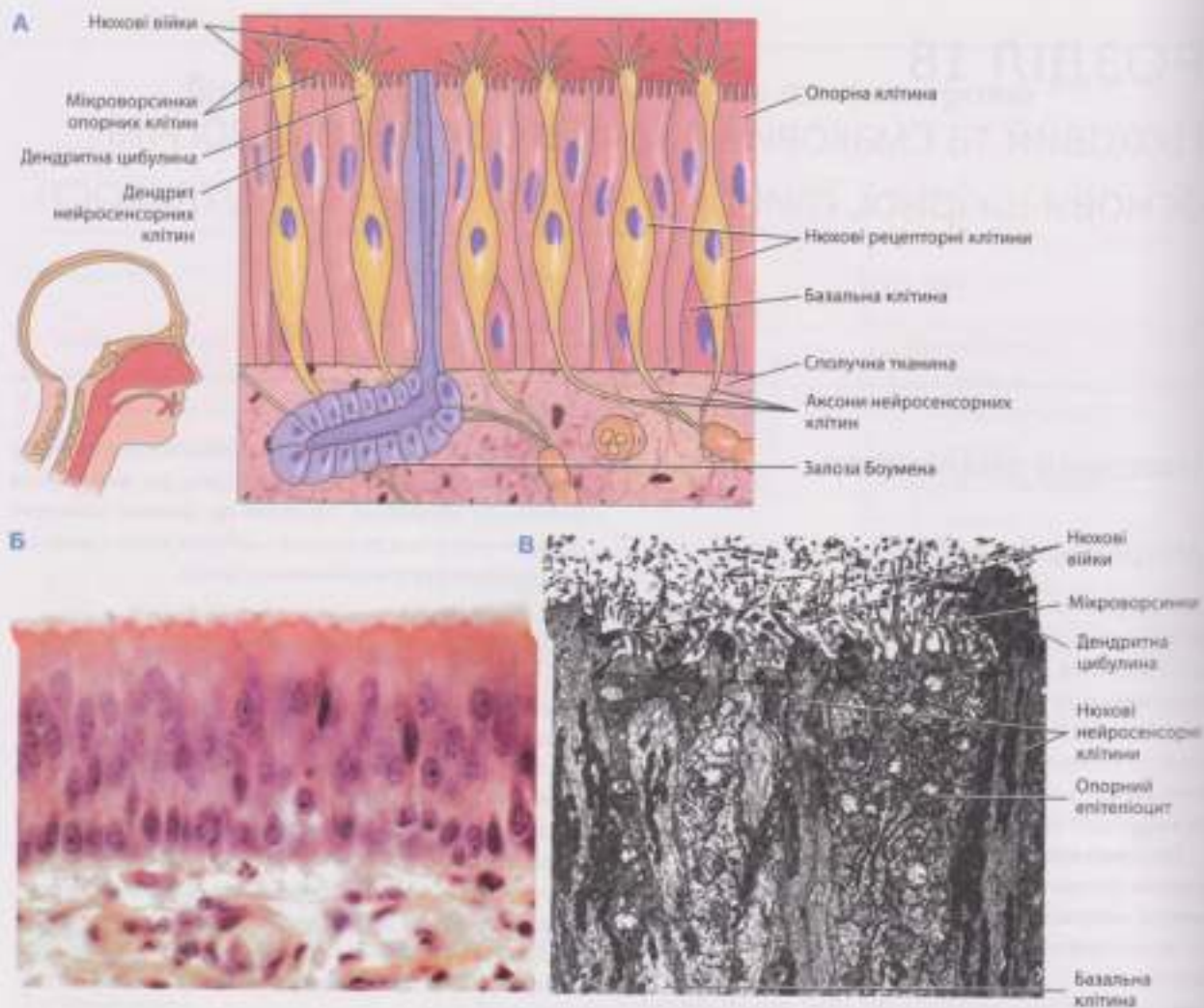


Рис. 18.1. Будова периферичного відділу нюхового аналізатора: А – схема будови та структурної організації; Б – світлова мікрофотографія нюхової ділянки, $\times 1200$; В – електронна мікрофотографія нюхового епітелію, $\times 8000$

Лемешевно-носовий орган

У багатьох хребетних тварин позаду нюхової ділянки знаходиться невелике лемешевно-носове заглиблення, де розміщений так званий лемешевно-носовий орган. Його слизова оболонка подібна до нюхової слизової оболонки, але нюхові нейросенсорні клітини замість знерухомлених віток мають мікрворсинки. Вони реагують на леткі феромони, які практично не сприймаються як запахи. Сприйняття феромонів має велике значення для формування статевої поведінки та емоцій.

У людини лемешевно-носовий орган відкрив Фредерік Рюйш у 1703 році. Довгий час вважали, що у людини лемешевно-носовий орган закладається в ембріогенезі, а потім редукується і функціонального значення не має. Але дослідження наприкінці ХХ сторіччя показали, що приблизно у 25–30% людей він активно функціонує.

Смаковий аналізатор

Мікроскопічна будова

Периферичний відділ смакового аналізатора представлений рецепторними епітеліальними клітинами **смакових бруньок**, які локалізовані головним чином у сосочках язика (рис. 18.2А), а також, у вигляді окремих включень, в епітелії губ, м'якого піднебіння, надгортанника, задньої стінки глотки, мигдаликах. Пересічно в ротовій порожнині людини міститься близько 3000 смакових бруньок.

Смакова брунька має еліпсоїдну форму, займає всю товщу епітеліального пласта, на поверхні якого відкривається **смаковою порою** (рис. 18.2Б, В, Г). Кожна

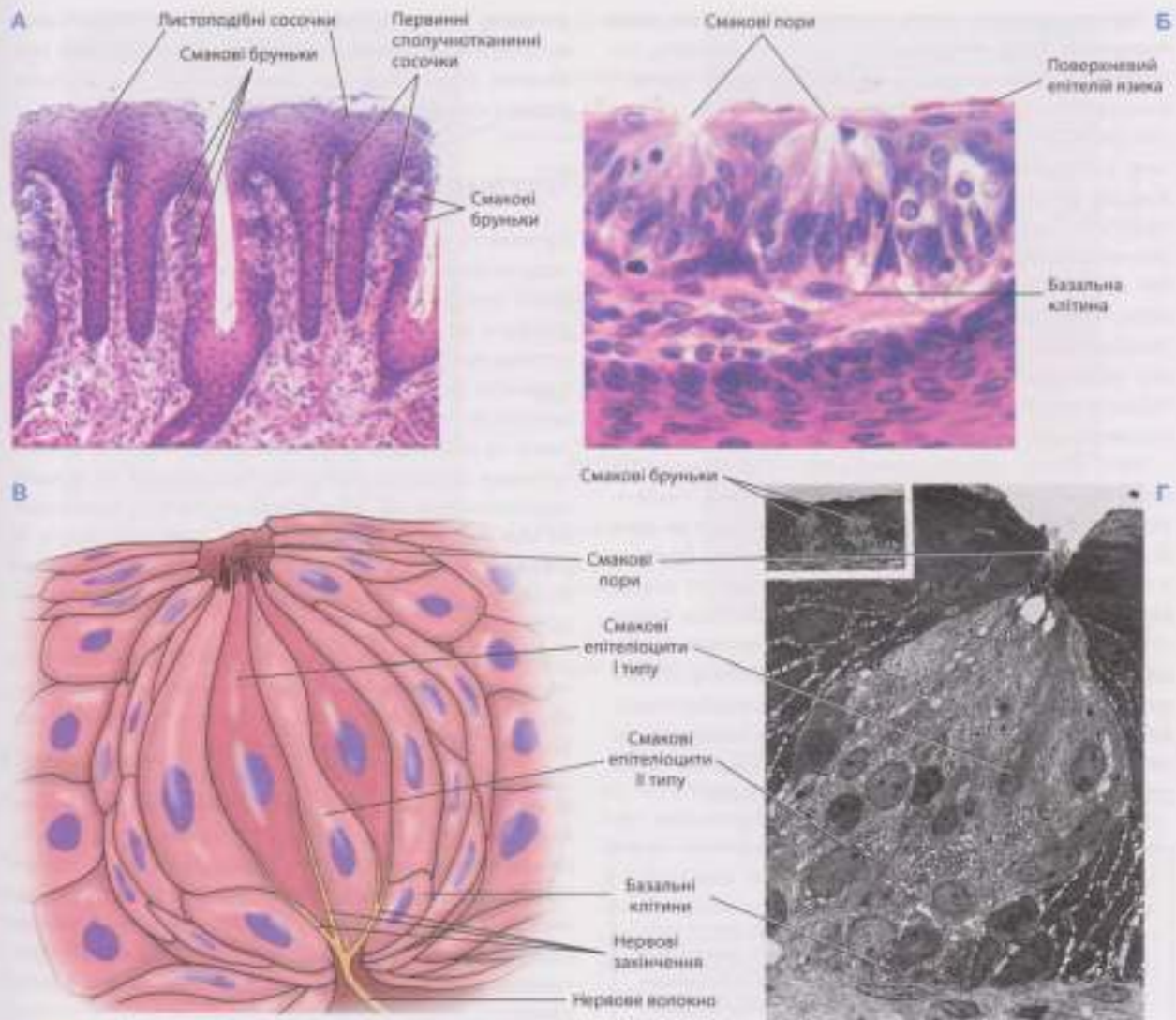


Рис. 18.2. Будова периферичного відділу смакового аналізатора: А – світлова мікрофотографія двох листоподібних сосочків; Б – світлова мікрофотографія трьох смакових бруньок, $\times 1200$; В – схема будови; Г – електронна мікрофотографія смакової бруньки, $\times 1600$ (вставка – дві смакові бруньки, $\times 1000$)

смакова брунька складається з 60–80 щільно прилеглих одна до одної клітин, серед яких розрізняють **смакові епітеліоцити** чотирьох типів: 1) клітини I типу – темні; 2) клітини II типу – світлі; 3) клітини III типу – проміжні; 4) клітини IV типу – базальні.

Взаємовідношення між окремими різновидами клітин смакових бруньок достеменно не з'ясовані, однак вважають, що базальні клітини функціонують як стовбурові клітини, котрі забезпечують регенерацію трьох інших типів клітин, життєвий цикл яких в середньому складає 10 днів. При дозріванні базальних клітин спершу утворюються темні клітини, з них – світлі клітини,

які, у свою чергу, перетворюються на проміжні клітини; останні після короткотривалого функціонування гинуть.

Базальна і латеральна поверхні смакових клітин I, II і III типів містять синаптичні контакти з чутливими нервовими закінченнями, що свідчить про участь цих клітинних популяцій у рецелції смакових подразнень. На апікальних частинах смакових клітин містяться мікроворсинки, в цитолемі яких вбудовані рецепторні білки. Взаємодія останніх з молекулами смакових речовин викликає генерацію імпульсів, які сприймаються аферентними нервовими закінченнями.

Смакові клітини мають здатність розрізнати п'ять первинних типів подразників: солоного, кислого, солодкого та гіркого смаку, а також так званого юмамі – специфічного присмаку, що сприймається за участю глутаматних рецепторів. Сприйняття солоного та кислого реалізується із залученням специфічних іонних каналів плазмалемі рецепторних клітин; солодкого, гіркого та юмамі – за участі G-протеїнів'язаних мембранних рецепторів. Нещодавно у смакових клітинах був відкритий CD36-рецептор жирних кислот, присутність якого пояснює, чому деякі індивіди надають перевагу жирній їжі. У складних процесах смакового аналізу вагоме місце належить нюховому апарату, про що свідчить зниження смакових відчуттів у осіб з катаром носових ходів.

Хоча кожна смакова брунька здатна розрізнати усі п'ять типів смакових подразників, існує певна спеціалізація – найвищу чутливість вона виявляє лише до двох із них. У залежності від локалізації смакових бруньок з переважанням чутливості до того чи іншого смакового подразника, різні ділянки язика різняться своєю чутливістю. Зокрема, кінчик і передня третина язика, де розташовані грибоподібні сосочки, найбільш чутливі до солодкого; бічні поверхні язика (листоподібні сосочки) – до кислого і солоного; корінь язика (валкуваті сосочки) – до гіркого. Топографію і будову сосочків язика розглянуто також у розділі 20 "Травна система".

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення смаку – досить часте явище, яке не тільки приносить хворому різні проблеми у повсякденному житті, але й може бути ознакою серйозного захворювання. Розрізняють кілька типів порушення смаку: **агевзія** – повна втрата смакової чутливості, **гіпогевзія** – часткова втрата смаку, **дисгевзія** – збочення смаку.

Причиною смакових розладів може бути порушення контакту смакової речовини зі смаковою брунькою при ураженні слизової оболонки порожнини рота (герпес, кандидоз, плоский лишай), синдромі Шегрена (зменшення слиновиділення внаслідок ураження слинних залоз), променевої терапії, побічній дії ліків тощо. До порушення сприйняття смакових подразників можуть також призводити пошкодження смакових бруньок (тисит при пеларгі, залізодефіцитній анемії, авітамінізмі А, дефіциті вітаміну B₁₂); ураження лицевого нерва; пошкодження відповідних центрів головного мозку (пухлиною, при травмі, порушенні кровообігу тощо).

Розвиток

Розвиток смакових бруньок в ембріональному періоді починається з того, що до епітелію сосочків язика про-

растають терміналі блукаючого, лицевого і язикоглоткового нервів. Під індукційним впливом цих нервових терміналей розпочинається диференціація епітеліальних клітин у чотири різновиди клітин смакових бруньок.

Чутливі нервові закінчення

Чутливість – це здатність організму сприймати різні подразнення, що виходять із зовнішнього та внутрішнього середовища, й адекватно реагувати на них. Розрізняють загальну і спеціальну чутливість. Спеціальна чутливість пов'язана з функцією органів чуття. До неї належать зір, слух, рівновага тіла, нюх, смак. Загальну чутливість поділяють на екстероцептивну, пропріоцептивну та інтероцептивну. Вона реалізується за участю чутливих нервових закінчень (рецепторів) та їхнього мікрооточення, які сприймають сигнали із зовнішнього або внутрішнього середовища і перетворюють їх у аферентні нервові імпульси. Рецептори поділяються на екстерорецептори, пропріорецептори та інтерорецептори.

Екстерорецептори – чутливі структури, розташовані на чи біля поверхні тіла, що сприймають подразнення, які діють на організм із зовнішнього середовища (тактильні, больові й температурні).

Пропріорецептори – спеціалізовані чутливі нервові закінчення, що сприймають сигнали, які виникають всередині організму, пов'язані з функцією збереження положення тіла або його руху. Пропріорецептори локалізуються у м'язах, сухожилках, зв'язках, суглобах; нервові імпульси в них виникають у зв'язку зі зміною ступеня натягу сухожилків, напруження м'язів і орієнтують стосовно положення тіла чи його частин у просторі.

Інтерорецептори – чутливі структури, розташовані у внутрішніх органах і тканинах тіла, що сприймають сигнали, які надходять із внутрішнього середовища організму (хемо- і барорецептори). Інтерорецептори відіграють важливу роль у підтримці постійності внутрішнього середовища організму, рефлекторної регуляції діяльності внутрішніх органів і систем.

Залежно від структурної організації нервові закінчення поділяють на: (1) вільні нервові закінчення, що складаються з термінальних розгалужень дендритів чутливих нейронів, які позбавлені мієлінової оболонки; (2) некапсульовані чутливі тільця, що складаються з термінальних розгалужень дендритів, оточених клітинами Шванна; (3) інкапсульовані чутливі тільця, що складаються з розгалужень дендритів, оточених клітинами Шванна, а також зовнішньою сполучнотканиною капсулою.

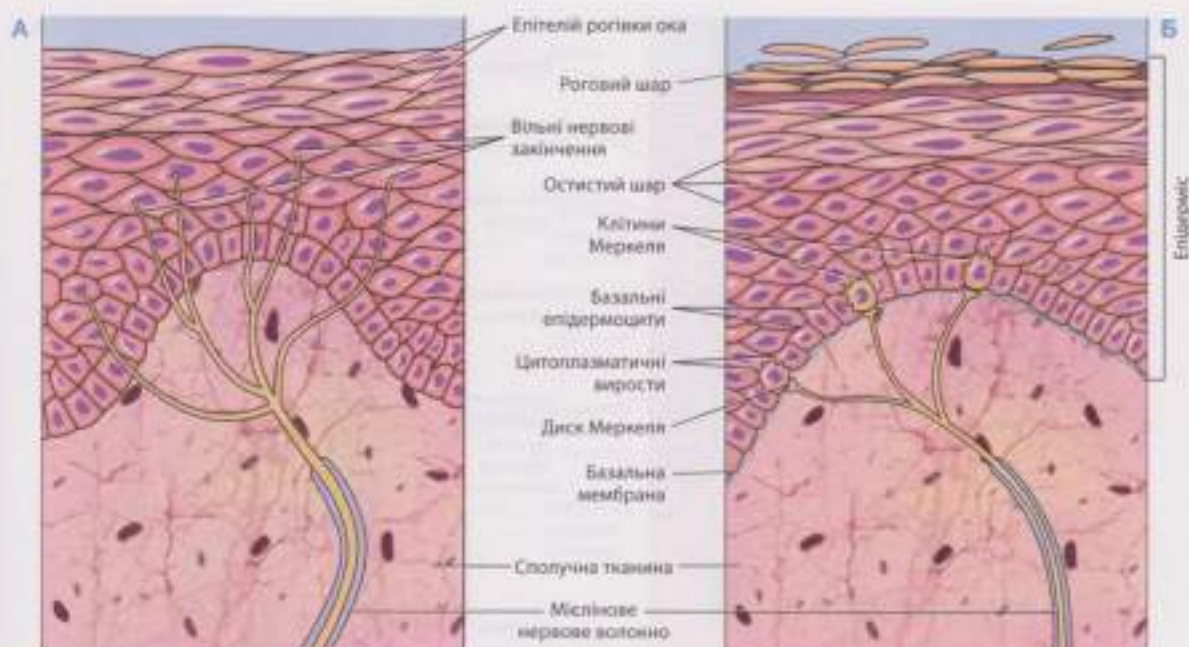


Рис. 18.3. Схема будови: А – вільних нервових закінчень; Б – некапсульованих чутливих тілець (менісків Меркеля) епідермісу

Поверхнева (екстероцептивна, шкірна) чутливість

Поверхнево-шкірна чутливість об'єднує тактильну (дотик і тиск), температурну та больову чутливість. Чутливі нервові закінчення, що знаходяться в шкірі і пов'язаних з нею структурах, не зібрані в окремі органи чуття, а дифузно розсіяні по всій шкірі, рецепторна поверхня якої становить 1,5–2 м². Нижче розглянуто будову окремих структурних елементів, які забезпечують шкірну чутливість.

Вільні нервові закінчення – неінкапсульовані безмієлінові терміналі мієлінових нервових волокон, розташовані в епідермісі, навколо волоссяних фолікулів, а також у рогівці ока. Перед вrostанням в епітеліальний пласт мієлінові нервові волокна втрачають мієлінову оболонку, а їхні осьові циліндри проникають в епітелій і розкладаються там між клітинами на тонкі термінальні розгалуження (рис. 18.34). В епідермісі вільні нервові закінчення утворюють механорецептори, які сприймають дотик і тиск, терморецептори та рецептори больової чутливості (ноцицептори). Терморецептори, у свою чергу, поділяються на рецептори холодової (25–30°C) і теплової (40–42°C) чутливості. Перитрихіальні (навколотовоскові) нервові закінчення, обкручуючись навколо основ і стрижнів волосин, сприймають механічні подразнення, пов'язані з деформаціями та зміщеннями волосся.

Меніски (тілця) Меркеля (рис. 18.36) належать до некапсульованих чутливих нервових тілець. Утворені закінченнями (дисками Меркеля) чутливих нервових волокон, які формують контакти з клітинами Меркеля – дотиковими (тактильними) епітеліоцитами базального шару епідермісу, що здатні до сприйняття мінімальних зміщень епітеліального пласта. Меніски Меркеля локалізовані у неволосистих частинах шкіри, забезпечують відчуття дотику.

Дотикові тілця Мейснера – невеликі інкапсульовані механорецептори, спеціалізовані на тактильній чутливості. Локалізуються в сполучнотканинних сосочках дерми неволосистої частини шкіри пальців, підшав, а також на інших частинах шкіри.



Георг Мейснер

(Meissner G., 1829–1905) – німецький анатом і фізіолог, у 1850 році вперше описав дотикові тілця шкіри

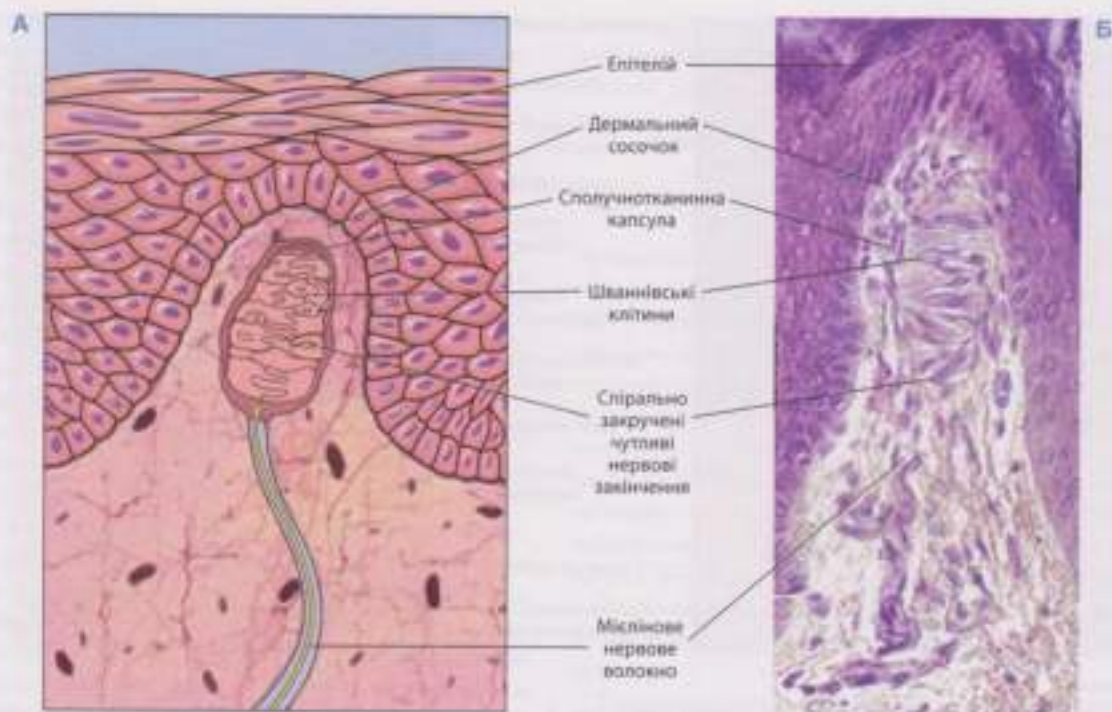


Рис. 18.4. Дотикове тільце Мейснера: А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 1600$

а також на повіках, губах, язика, сосках молочних залоз. Мають еліпсоїдну форму, розміри 30×80 мкм, їхня довга вісь орієнтована перпендикулярно до поверхні шкіри (рис. 18.4). Кожне тільце Мейснера містить 3–4 нервових терміналі петлеподібної конфігурації в оточенні шваннівських клітин; зовні вкрите сполучнотканинною капсулою. Окремі нервові терміналі розмежовані тяжами епітеліоїдних клітин, які є видозміненими шванноцитами або фібробластами.

Пластинчасті тільця Пачіні – овоїдної форми інкапсульовані механорецептори завдовжки $1\text{--}2$ мм з діаметром $0,1\text{--}0,7$ мм, які знаходяться в сполучній тканині шкіри (дермі і гіподермі), суглобів, періоста, очеревини, а також деяких внутрішніх органів. Тільця Пачіні реагують на тиск, дотик і вібрацію внаслідок деформації пластинок, що зумовлює деполаризацію нервового закінчення.

Кожне пластинчасте тільце складається з поздовжньо орієнтованого безмілінового чутливого нервового волокна, яке оточене видозміненими клітинами Шванна. Навколо цієї серцевинної ділянки модифіковані шванноцити, фібробласти і колагенові волокна формують від 10 до 60 концентричних пластинок, між якими знаходиться рідина, що складом нагадує лімфу (рис. 18.5). Зовні пластинчасте тільце вкрите сполучнотканинною капсулою.



Франціско Пачіні

(Pacini F., 1812–1883) – італійський фізик і лікар, у 1840 році детально описав нервові закінчення в шкірі людини, у тому числі пластинчасті тільця

Тільця Руффіні – інкапсульовані нервові закінчення, які знаходяться в сполучній тканині шкіри, нігтьових ложах, періодонті, капсулах суглобів. Мають веретеноподібну форму: довжину $1\text{--}2$ мм, діаметр – $0,2$ мм. Містять розгалужені чутливі безмілінові нервові терміналі зі специфічними потовщеннями на кінцях, які обплітають колагенові волокна; зовні оточене сполучнотканинною капсулою, в яку вплітаються пучки колагенових волокон (рис. 18.6). Зовнішня сполучнотканинна капсула

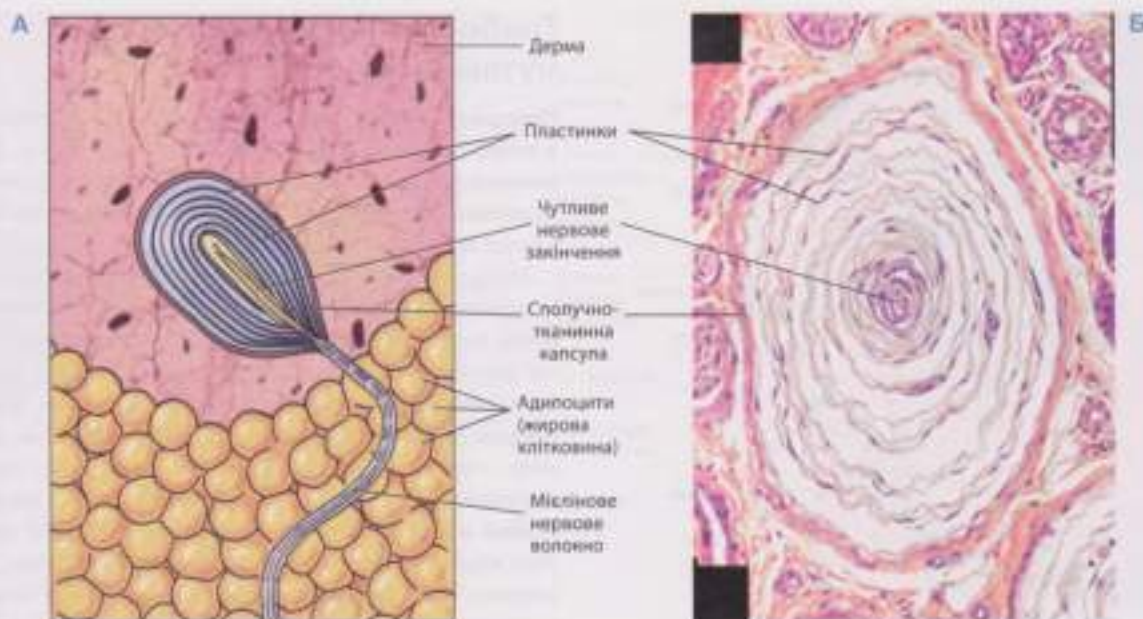


Рис. 18.5. Пластинчасте тільце Пачіні: А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 140$

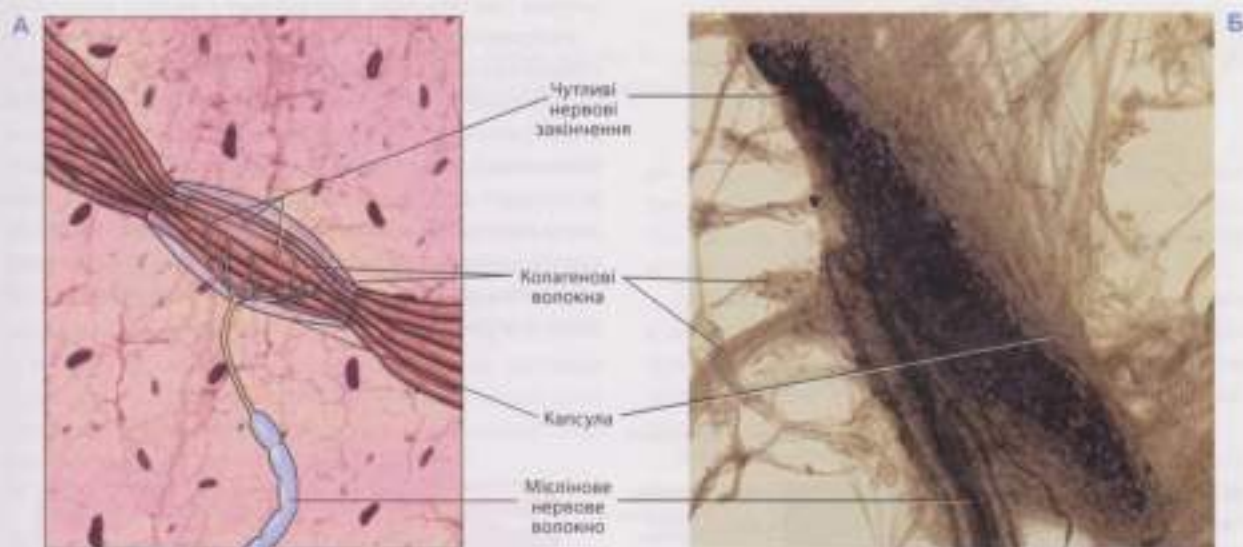


Рис. 18.6. Тільце Руффіні: А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 140$

на обох кінцях тілець Руффіні фіксована до прилеглих структур, що підвищує їх чутливість до тиску та розтягу.

Кінцеві колби Краузе – невеликі інкапсульовані округлі структури, розташовані в сосочковому шарі дерми, власній пластинці слизової оболонки ротової та носової порожнин, кон'юнктиві ока, суглобах, очеревині, зовнішніх статевих органах. Колба Краузе

утворена безміліновими розгалуженнями дендрита, які утворюють сплетення у вигляді клубка, в оточенні модифікованих шванноцитів та зовнішньої сполучнотканинної капсули (рис. 18.7). Донедавна вважалося, що колби Краузе є холодowymi рецепторами, однак новітні дослідження це заперечують; їх функція дотепер не встановлена.

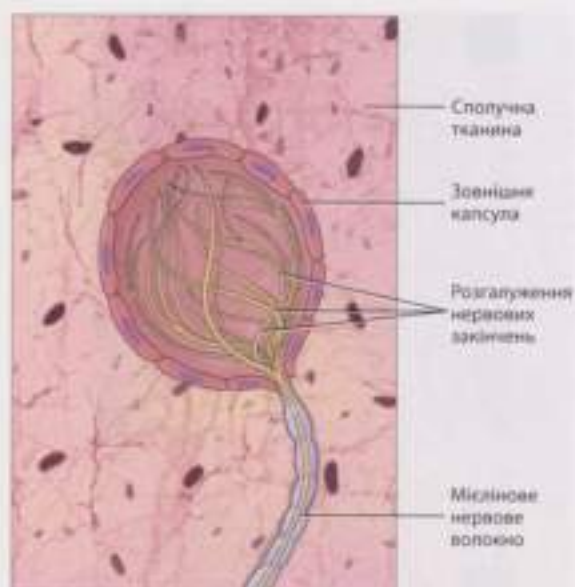


Рис. 18.7. Схема будови колби Краузе



Вільгельм Краузе

(Крайс W., 1831-1900) - німецький анатом і гістолог, у 1869 році вперше описав чутливі колби



Рис. 18.8. Нейром'язове веретено: А - схема будови; Б - світлова мікрофотографія, $\times 120$

Глибока (пропріоцептивна) чутливість

Пропріоцептивна чутливість включає відчуття м'язово-суглобове відчуття, відчуття тиску і м'язово-просторове відчуття. Забезпечується існуванням нейром'язових веретен і чутливих суглобових органів.

Нейром'язові веретена - складні інкапсульовані нервові закінчення, присутні в більшості скелетних м'язів (особливо багато їх у м'язах, що вимагають точної регуляції рухів, зокрема, у дрібних м'язах, що є рецепторами розтягу волокон скелетних м'язів). Нейром'язове веретено має довжину до 10 мікрметрів - близько 100 мкм, його довга вісь орієнтована паралельно до напрямку скоротливих або потягнутих м'язових волокон. Власне нейром'язове веретено вкрите тонкою сполучнотканинною капсулою, що охоплює від 2 до 10 внутрішньоверетених м'язових волокон (рис. 18.8). Розрізняють два типи таких волокон: волокна з ядерною сумкою, які в центральній розширеній частині містять щільне скупчення ядер, і волокна з ядерним ланцюжком, які не утворюють розширень і містять ядра, розташовані у вигляді ланцюжка.

Нейром'язові веретена іннервуються чутливими нервовими волокнами. Чутливі нервові закінчення утворюють кільцево-спірально нервові закінчення в центральній частині внутрішньоверетених волокон обох типів і гоніоподібні нервові закінчення біля периферії волокон з ядерним ланцюжком. Перші реагують на зміни довжини м'язових волокон і швидкості цієї зміни, а другі - лише зміни довжини. Рухові нервові закінчення утворюють дрібні нейром'язові синапси в кінцевих частинах внутрішньоверетених волокон.

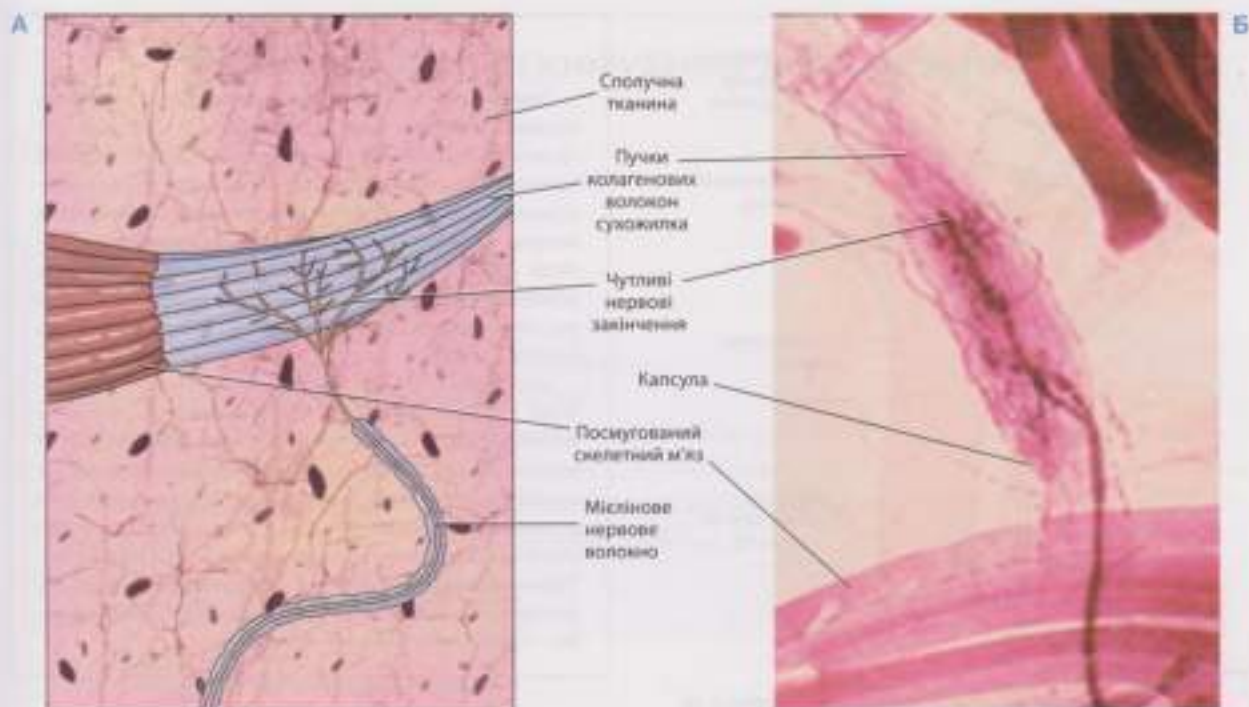


Рис. 18.9. Сухожилковий орган Гольджі: А – схема будови; Б – світлова мікрофотографія, $\times 240$ (сухожилковий орган зміщений відносно осі м'язових волокон)

Сухожилкові органи Гольджі – інкапсульовані чутливі нервові закінчення довжиною 0,5–1 мм, розташовані в ділянках сполучення волокон посмугованих скелетних м'язів з колагеновими волокнами сухожилків. Кожен сухожилковий орган оточений сполучнотканинною капсулою, всередині якої знаходяться пучки колагенових волокон, облетених закінченнями чутливих нервових волокон (рис. 18.9). Збудження чутливих сухожилкових органів відбувається при розтягуванні сухожилка в момент скорочення м'яза.

Вісцеральна (інтероцептивна) чутливість

Вісцеральна, або інтероцептивна чутливість – здатність сприймати подразнення, які діють на рецептори внутрішніх органів. Рецептори вісцеральної чутливості залежно від типу подразника поділяються на барорецептори, хеморецептори, терморецептори, осморорецептори і больові рецептори (ноцицептори). Барорецептори подразнюються внаслідок зміни тиску в порожнистих органах і кровоносних судинах. Хеморецептори володіють вибірковою чутливістю до

дії певних хімічних сполук. Вісцеральний біль може бути викликаний сильним розтягуванням порожнистих органів, а також спастичним скороченням гладких м'язів.

Інтероцептивні хеморецептори сконцентровані у спеціалізованих рефлексогенних зонах, а також дифузно розкидані в різних органах і тканинах. Подібний розподіл характерний і для хеморецепторів серцево-судинної системи.

Хеморецептори рефлексогенних зон знаходяться в **каротидних тільцях**, які локалізовані в ділянці біфуркації загальної сонної артерії (рис. 18.10), а також в **аортальних тільцях**, що знаходяться на верхній і нижній поверхнях дуги аорти. Нестача в крові кисню, надлишок вуглекислого газу та іонів водню, зсув рН крові в кислому сторону – всі ці чинники викликають подразнення хеморецепторів.

Каротидне тільце складається зі скупчень клітин – так званих **каротидних клубочків**, облетених густою сіткою гемокapілярів (рис. 18.11, 18.12). Кожен каротидний клубочок (**глобус**) містить 2–3 **глобусні клітини** (клітини I типу) в оточенні кількох **опорних клітин** (клітин II типу) – на периферії клубочка. Клітини I типу утворюють синаптичні контакти з закінченнями чутливих нервових волокон.



Рис. 18.10. Схема локалізації каротидного синуса та каротидного тільця

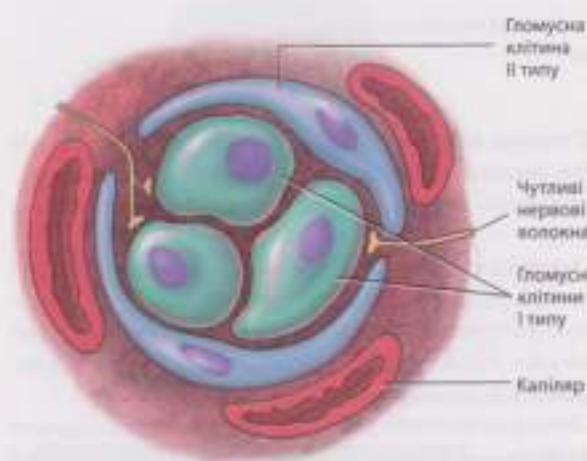


Рис. 18.11. Схема будови каротидного клубочка

Барорецептори – вільні розгалужені чутливі нервові закінчення, що реагують на зміни внутрішньосудинного тиску крові. Основні барорецептори розташовані в каротидному синусі (рис. 18.10) та дузі аорти, інші знаходяться в стінках великих артерій і вен, а також у стінці серцевого м'яза.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення чутливості – це нездатність адекватно сприймати подразнення, що надходять із навколишнього середовища або від власних тканин і органів. Основна причина порушень чутливості – структурні зміни в центральних і периферичних відділах нервової системи. Вони можуть бути викликані пухлинами, травмами, недостатністю кровопостачання, первинною атрофією нервових волокон тощо. Нижче наведена низка термінів, які використовуються для окреслення різних типів порушень чутливості.

Анестезія – втрата тактильної чутливості. **Гіперестезія** – посилення тактильної чутливості. **Гіпестезія** – зниження тактильної чутливості. **Парестезія** – відчуття печіння, поколювання, повзання мурашок, стягання, які виникають спонтанно. **Дизестезія** – збочене сприйняття рецепторного подразнення (наприклад, тепло сприймається як холод, болюче подразнення – як тепло тощо). **Термоанестезія** – втрата температурної чутливості. **Анальгезія** – втрата больової чутливості. **Гіперальгезія** – підвищення больової чутливості.

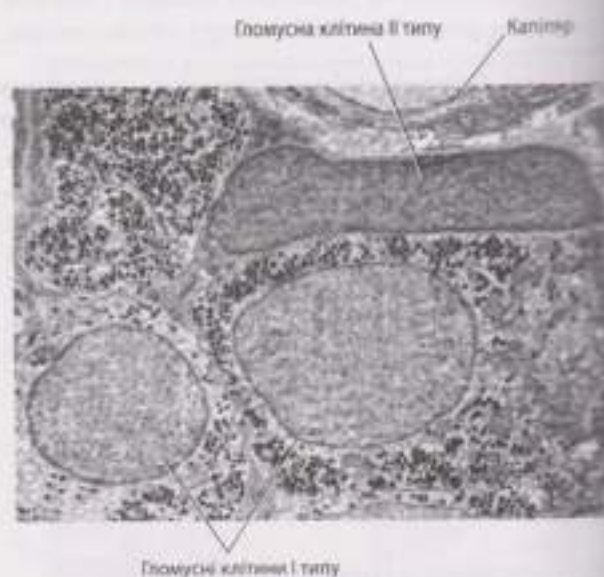


Рис. 18.12. Електронна мікрофотографія каротидного клубочка, $\times 6000$

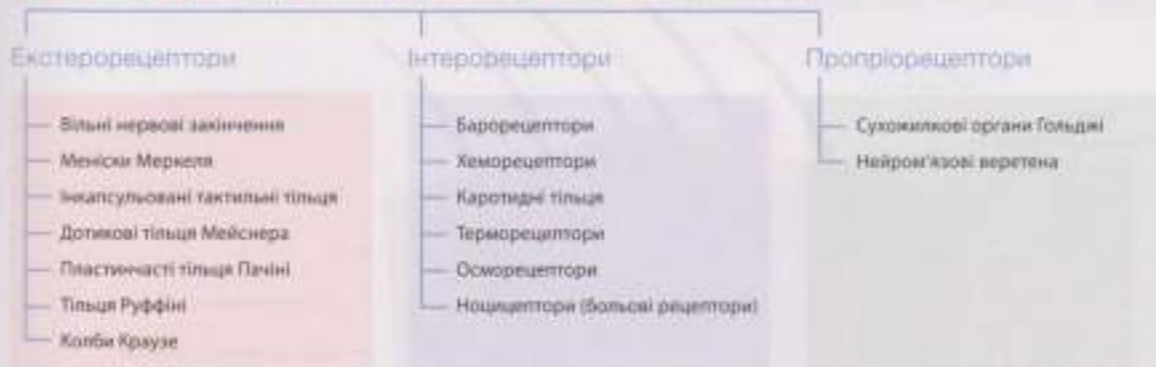
Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 18.1



Граф 18.2

КЛАСИФІКАЦІЯ РЕЦЕПТОРІВ (ЧУТЛИВИХ НЕРВОВИХ ЗАКІНЧЕНЬ)



РОЗДІЛ 19

Загальний покрив організму

Загальний покрив організму включає власне шкіру та її похідні – волосся, потові та сальні залози, нігті, грудні залози. Шкіра – найбільший орган, маса якого складає 15–20 % від загальної маси тіла; вона вкриває всю поверхню тіла (має площу 1,2–2,3 м²) і включає три компоненти (рис. 19.1): (1) епідерміс – багат шаровий плоский зроговілий епітелій; (2) дерму – сполучнотканинну основу шкіри, яка забезпечує механічну її міцність та трофіку. Межа між епідермісом і дермою нерівна – дер-

ма втрає в епідерміс у вигляді сосочків, що збільшують поверхню контакту між ними. В дермі локалізуються корені волосся з їхнім мікрооточенням, а також кінці відділи сальних і потових залоз, секрет яких зволожує поверхню шкіри; (3) гіподерму – підшкірну жирову клітковину, яка утворена часточками білої жирової тканини, що розмежовані прошарками пухкої сполучної тканини. Товщина шкіри без гіподерми коливається в межах від 0,5 до 4 мм.

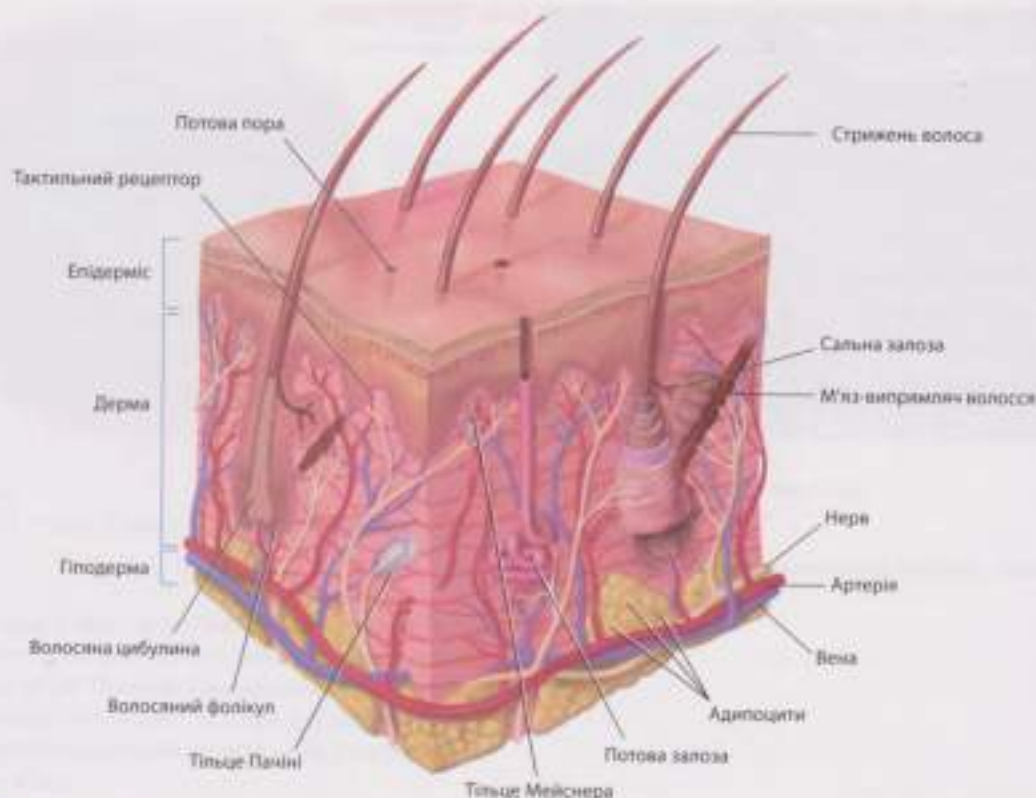


Рис. 19.1. Загальний план будови шкіри

Ступінь розвитку гіподерми залежить від статі, віку, локалізації в організмі, режиму харчування та нейрогормональної регуляції. Поверхня шкіри, за винятком червоної облімівки губ, сосків грудних залоз, шкіри головки та передньої шкірочки статевих членів, малих статевих (соромітних) губ, долонь та підшав, вкрита волоссям.

Шкіра виконує низку важливих функцій, а саме: 1) утворює захисний бар'єр (захищає організм від дії механічних та хімічних подразників, ультрафіолетового випромінювання, проникнення мікробів, втрати води і проникнення її іззовні); 2) забезпечує терморегуляцію (за рахунок випромінювання тепла і випаровування поту); 3) бере участь у підтриманні водно-сольового балансу (пов'язано з потовиділенням); 4) виконує екскреторну функцію (за рахунок виведення з потом продуктів обміну, солей, ліків); 5) слугує депо крові (в судинах шкіри може депонуватися до 1 л крові); 6) виконує ендокринну та метаболічну функцію (здійснює синтез вітаміну D і деяких гормонів); 7) забезпечує імунний гомеостаз (захоплення, процесинг і транспорт антигенів з подальшим розвитком імунної реакції); 8) завдяки наявності численних нервових закінчень шкіра є суцільним рецепторним полем.

Розвиток шкіри та її похідних

Головними джерелами розвитку шкіри служать ектодерма і мезенхіма. Крім того, в розвитку шкіри беруть

участь клітини нервового гребеня. Ектодерма дає початок основній масі клітин епідермісу – кератиноцитам. Мезодерма та мезенхіма є джерелом утворення фібробластів та судин дерми. Клітини нервового гребеня слугують джерелом утворення меланоцитів та клітин Меркеля епідермісу. Крім того, до зачатків шкіри у процесі їхнього морфогенезу мігрують клітини, попередниками яких є моноцити периферійної крові. Вони дають початок клітинам Лангерганса в епідермісі, дендритним клітинам та макрофагам – у дермі.

Розвиток епідермісу починається на другому місяці ембріогенезу. При цьому з одношарової поверхневої ектодерми зародка внаслідок проліферації її клітинних елементів утворюється два шари – глибокий базальний і перидерма (або епітріхій) – поверхневий шар плоских клітин (рис. 19.2). Подальша проліферація і міграція клітин базального шару призводять до утворення проміжного шару; до четвертого місяця ембріогенезу епідерміс набуває чотиришарової будови. Упродовж перших трьох місяців ембріогенезу в епідерміс мігрують клітини нервового гребеня, які до моменту народження трансформуються у меланоцити та клітини Меркеля. Порушення цього процесу веде до розвитку диспигментацій, зокрема – відсутності пігменту, альбінізму тощо.

Розвиток дерми відбувається з мезенхіми упродовж 3–4 місяців ембріогенезу. При цьому у процесі взаємодії епідермісу та мезенхіми утворюються численні впли-

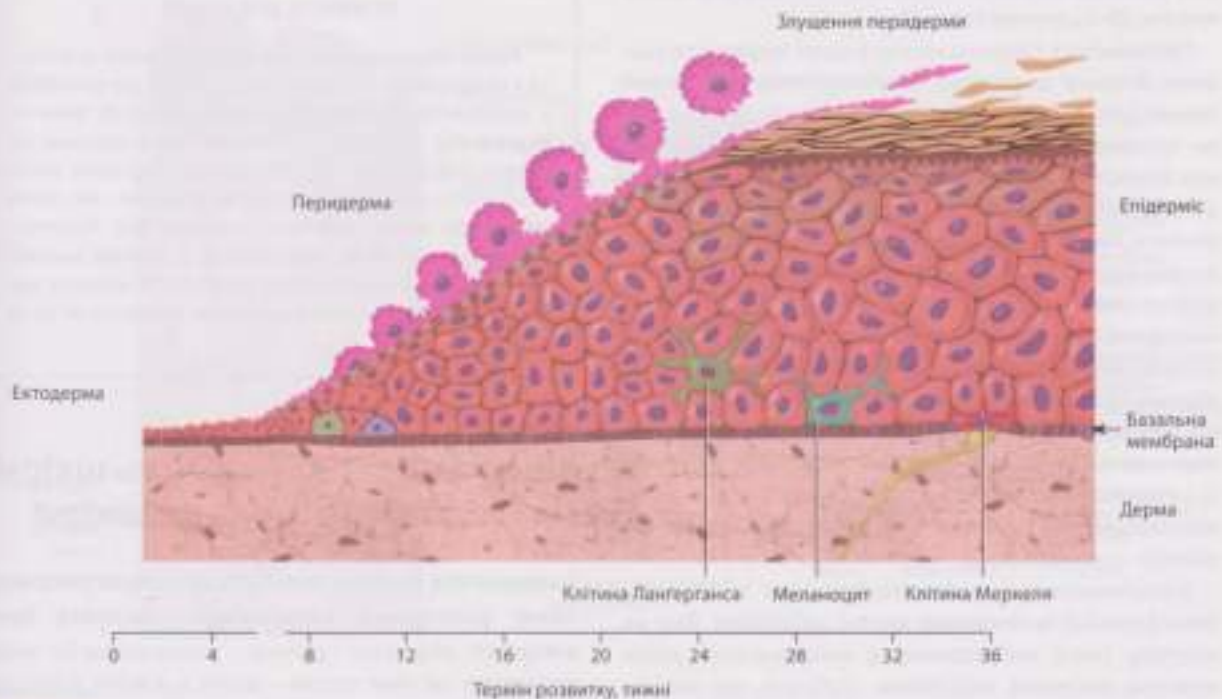


Рис. 19.2. Схематичне відтворення розвитку епідермісу в ембріогенезі

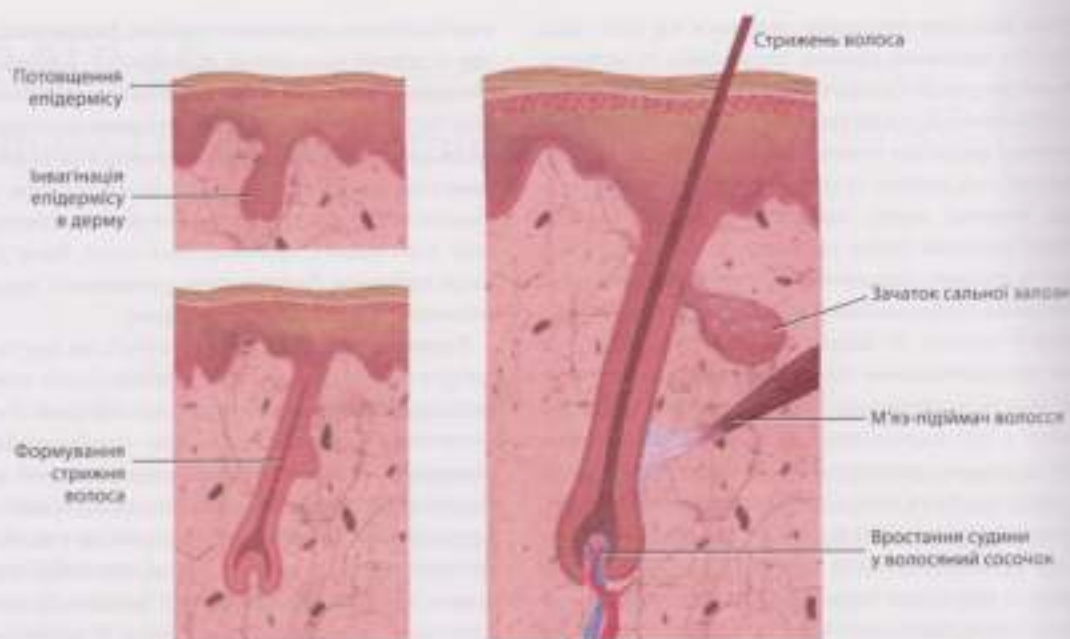


Рис. 19.3. Послідовні етапи розвитку пілосебацеозної одиниці (комплексу кореня волосини і сальної залози)

нання сполучної тканини в епідерміс – сосочки, а також інвагіації епідермісу у сполучну тканину – гребінці. Глибше закладається гіподерма, проте її формування та ріст адипоцитів відбуваються тільки перед народженням (на 30–32 тижнях гестації).

Починаючи з третього місяця в шкірі ініціюється розвиток волосся за рахунок вrostання епідермісу вглиб дерми (рис. 19.3). Ріст епітелію стимулюється особливими клітинами мезенхіми (нейромезенхіми), що формують волосні сосочки. Протягом наступних трьох місяців у ділянці брів та верхньої губи утворюється перше волосся. Первинне пушкове волосся – лануго – випадає до або одразу після народження дитини і замінюється дефінітивним волоссям за рахунок утворення нових волосяних фолікулів. Одночасно з розвитком волосся відбувається утворення сальних залоз. Їхній секрет формує на поверхні шкіри сироподібну плівку (змазку), що захищає плід від мацерації. Морфогенетичний, анатомічний та функціональний зв'язок кореня волосини із сальними залозами привели до виникнення терміну пілосебацеозна одиниця (лат. *pilus* – волос, *glandula sebacea* – сальна залоза).

Утворення судин шкіри відбувається за рахунок трансформації ангіогенних клітин мезенхіми. Вже на шостому тижні ембріогенезу в ембріональній дермі присутні вистелені ендотелієм трубочки, що містять еритробласти. Утворення глибокого судинного сплетення відбувається у дещо пізніші терміни – до 50–70

днів гестації. Розвиток перицитів також відбувається за рахунок мезенхіми.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Варіантами порушень морфогенезу шкіри та волосся є гіпертрихоз (надмірне оволосіння), що пов'язано з надмірною кількістю волосяних фолікулів. Зони гіпертрихозу можуть локалізуватися як в окремих ділянках, найчастіше в куприковій зоні (тоді вони часто поєднуються зі спинномозковими грижами – лат. *spina bifida*), або охоплювати всю поверхню тіла. Патологією, протилежною до гіпертрихозу, є атрихія (алопеція), пов'язана з вродженою відсутністю волосся, що часто супроводжується аномаліями розвитку нігтів та зубів.

Зональна гетерогенність шкіри. Класифікація ділянок шкіри

Залежно від будови та регуляції нейрогуморальними факторами розрізняють наступні типи шкіри: (1) шкіра стоп і долонь – товста шкіра; (2) шкіра волосистої частини голови – шкіра з довгим волоссям; (3) шкіра обличчя та шиї – тонка шкіра; (4) зони шкіри, залежні від статевих стероїдів, – шкіра пахвових впадін,

лобка, підборіддя, верхньої губи; (5) шкіра тіла та кінцівок – тонка шкіра.

Товста шкіра (рис. 19.4А, В) утворена епідермісом, товщина якого сягає 400–600 мкм, що містить шість шарів, має відносно тонку дерму та добре розвинену гіпо-

дерму. Волосся і сальні залози відсутні. На відміну від товстої шкіри, тонка шкіра (рис. 19.4Б, Г) має епідерміс завтовшки 50–140 мкм, проте у дермі, крім потових залоз, є корені волосся та сальні залози.

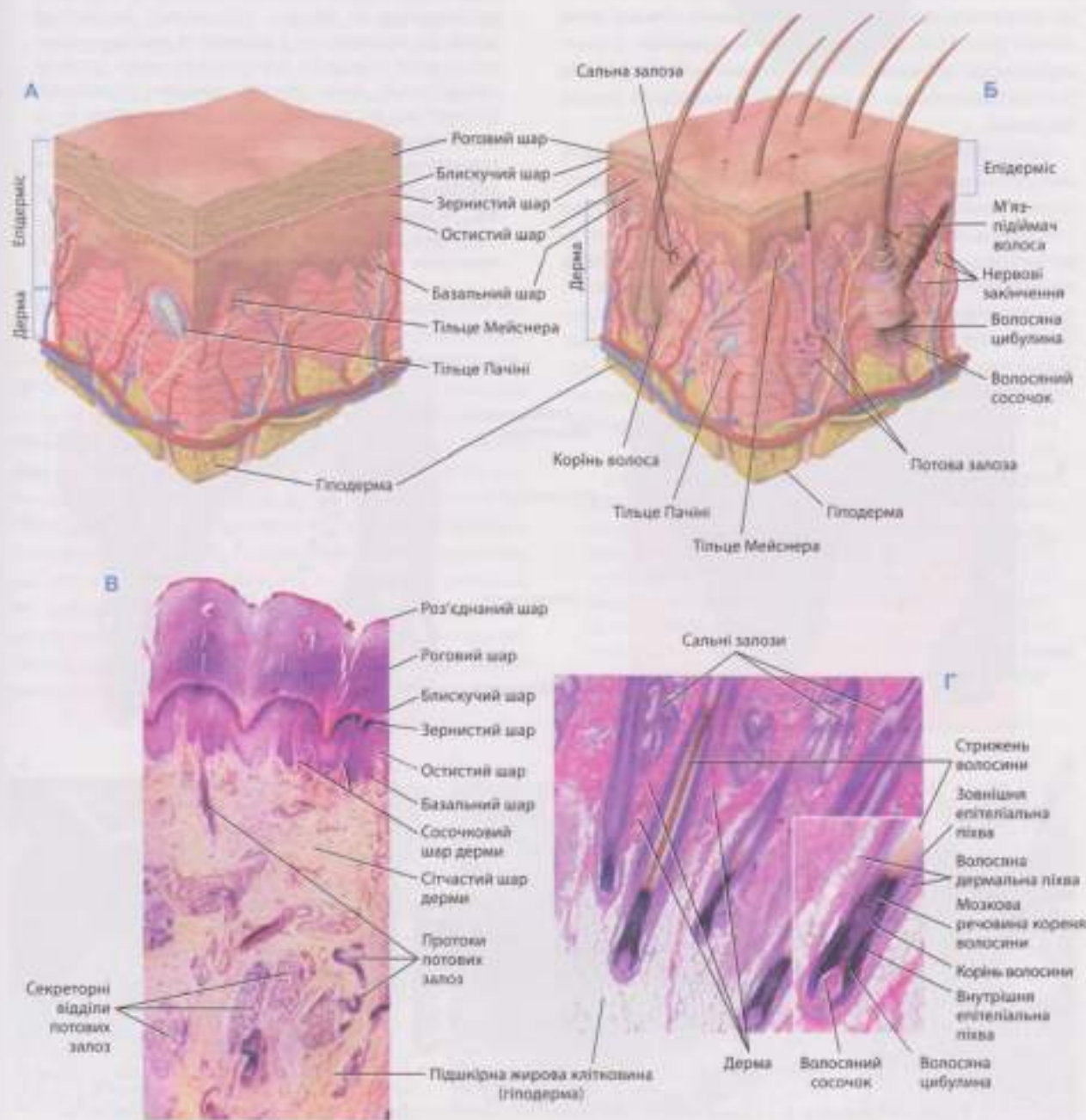


Рис. 19.4. Схематичне відтворення будови, світлові мікрофотографії товстої (А, В) і тонкої (Б, Г) шкіри, $\times 120$

Епідерміс

Епідерміс – багатошаровий плоский зроговілий епітелій, який забезпечує захисну функцію шкіри. У його складі розрізняють 6 шарів: базальний, остистий, зернистий, блискучий (міститься тільки у товстій шкірі), роговий і роз'єднаний. Підтримання структури і функції епідермісу забезпечується інтеграцією кількох типів клітин (рис. 19.5), що мають різне походження, а саме: кератиноцитів, меланоцитів, епідермальних макрофагів (клітин Лангерганса) та дотикових епітеліоцитів (клітин Меркеля).

Кератиноцити – епітеліальні клітини, що мають ектодермальне походження і є основним морфологічним компонентом усіх шарів епідермісу. Ці клітини утворюють пласт, розташований на базальній мембрані, та поєднані між собою численними міжклітинними

контактами (десмосоми, адгезивні, щілинні контакти). Оновлення кератиноцитів відбувається завдяки наявності епідермальних стовбурових клітин.

Диференціація цих клітин відбувається уздовж вертикальної осі епідермісу і супроводжується зміною форми, ядерно-цитоплазматичного співвідношення, експресії цитокератинів та процесу кератинізації (зроговіння) клітин, що проявляється у формуванні вищезазначених шести шарів епідермісу. Кератиноцити мають розвинутий цитоскелет, представлений переважно проміжними філаментами, які утворені специфічними білками цитокератинами. Для стовбурових та незрілих кератиноцитів характерна експресія цитокератинів 5, 14, 15. Упродовж диференціації в них починається експресія цитокератинів 1 та 10 (рис. 19.5Г, Д).

Клітинна та ліпідна оболонки кератиноцитів поверхневих шарів епідермісу забезпечують водонепро

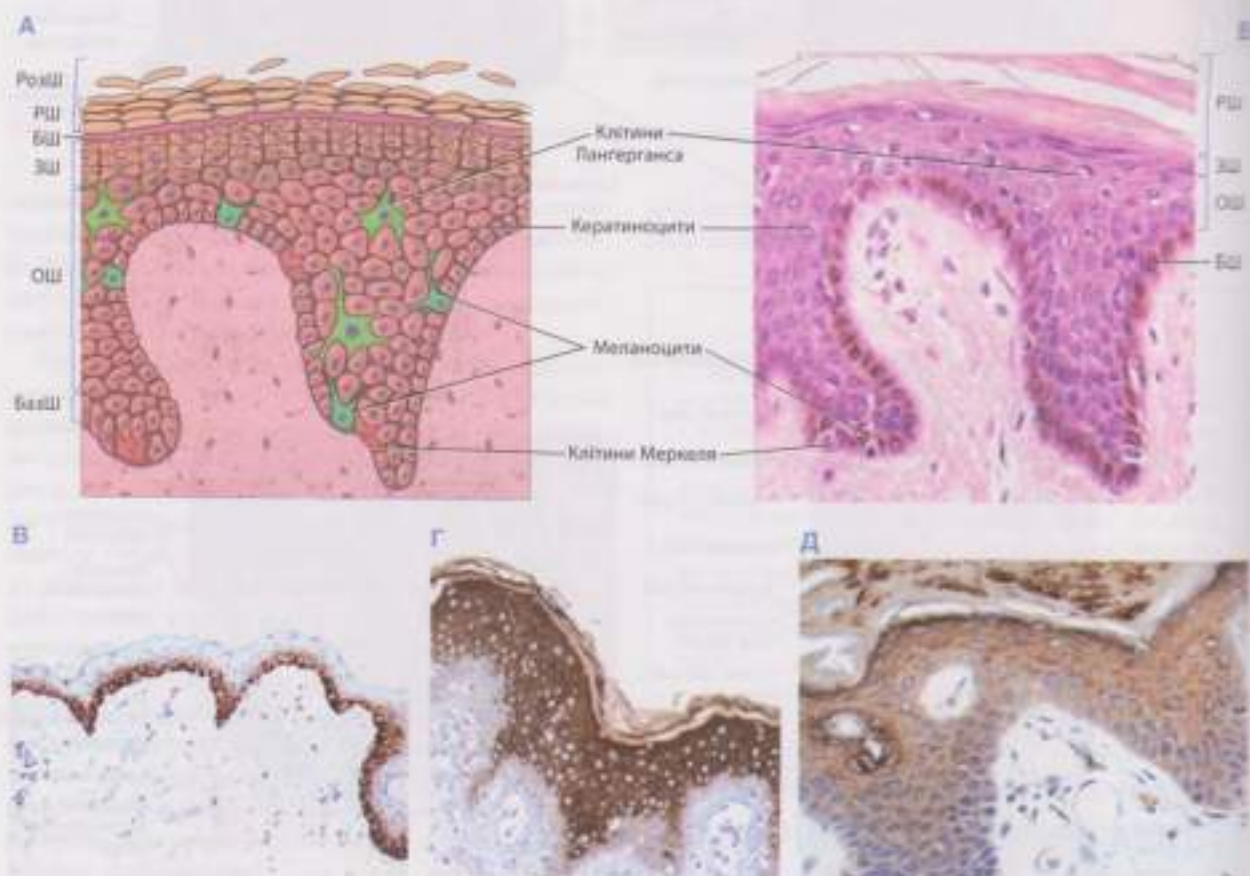


Рис. 19.5. Будова епідермісу: А – схематичне відтворення клітинного складу; Б – світлова мікрофотографія, забарвлення гематоксиліном та еозином; В–Д – зміна експресії цитокератинів у кератиноцитах: В – цитокератин-14 у клітинах базального шару, $\times 120$; Г – цитокератин-10, $\times 240$; Д – цитокератин-1 у клітинах, що диференціюються, $\times 420$. Використані скорочення: базШ – базальний шар, ОШ – остистий шар, ЗШ – зернистий шар, БШ – блискучий шар, РШ – роговий шар, РозШ – роз'єднаний шар

проникність шкіри. Клітинна оболонка утворена шаром товщиною 15 нм, що містить білки з високими бар'єрними та механічними властивостями. Основним компонентом клітинної оболонки кератиноцитів є білок лорікрин, що формує під плазмалею білкову плівку. Товщина такої плівки збільшується в зонах з високим механічним навантаженням (губи, долоні, стопи). Крім того, до клітинної оболонки входять дрібні багаті проліном білки та великі структурні білки (циклатин), десмосомні білки (десмоплакін), елафін, еноплакін, філагрин, інволюкрин та п'ять різних цитокератинів. Ліпідна плівка 5 нм завтовшки розташована назовні від плазмалеми та зв'язана з нею за допомогою ефірних зв'язків. Найважливішим компонентом ліпідної плівки є ацилглікозилцераміди (варіант сфінголіпідів), холестерол та вільні жирні кислоти. Цераміди відіграють важливу роль у формуванні клітинної сигналізації, індукції диференціації, ініціації апоптозу та гальмуванні проліферації.

Клітини Лангерганса походять зі стовбурових клітин (CD34⁺) червоного кісткового мозку, безпосередніми їх попередниками є моноцити периферійної крові. За своєю природою клітини Лангерганса – різновид антигенпрезентуючих дендритних клітин. Як правило, вони розташовані на межі між базальним та остистим шарами епідермісу (рис. 19.5А, 19.6). Їхня кількість становить від 2 до 8% у популяції.

Функції клітин Лангерганса: 1) участь у неспецифічному імунному захисті – шляхом фагоцитозу антигенів, що потрапляють до епідермісу, та продукції цитокінів, які регулюють запалення. За умов інфекційного ушкодження кількість клітин Лангерганса в епідермісі значно збільшується; 2) індукція імунних реакцій: при інвазії мікроорганізмів у епідерміс, клітини Лангерганса забез-



Пауль Лангерганс

Langerhans P., 1847-1888; німецький лікар і патолог; відомий своїми працями з мікроскопічної анатомії, відкриттям клітин Лангерганса

печують процесинг антигенів, мігрують у регіональні лімфатичні вузли, де презентують антигени лімфоцитам, ініціюючи імунну реакцію; 3) регуляція проліферації та диференціації кератиноцитів; 4) регуляція процесу злищення рогових лусочок з поверхні шкіри внаслідок руйнування міжклітинних контактів лізосомальними ферментами, які продукують клітини Лангерганса.

Клітини Лангерганса мають відростки (від цього походить їхня друга назва – "дендритні клітини") і не утворюють десмосом із сусідніми кератиноцитами. Мають ядра неправильної форми в цитоплазмі, крім органел загального призначення, містять специфічні гранули, що мають характерну форму тенісної ракетки (так звані гранули Бірбека, рис. 19.6В). Імуногістохімічними маркерами цих клітин є експресія антигенів CD1а, CD11b,c, MHC II класу, ультрамікроскопічними ознаками – присутність гранул Бірбека.

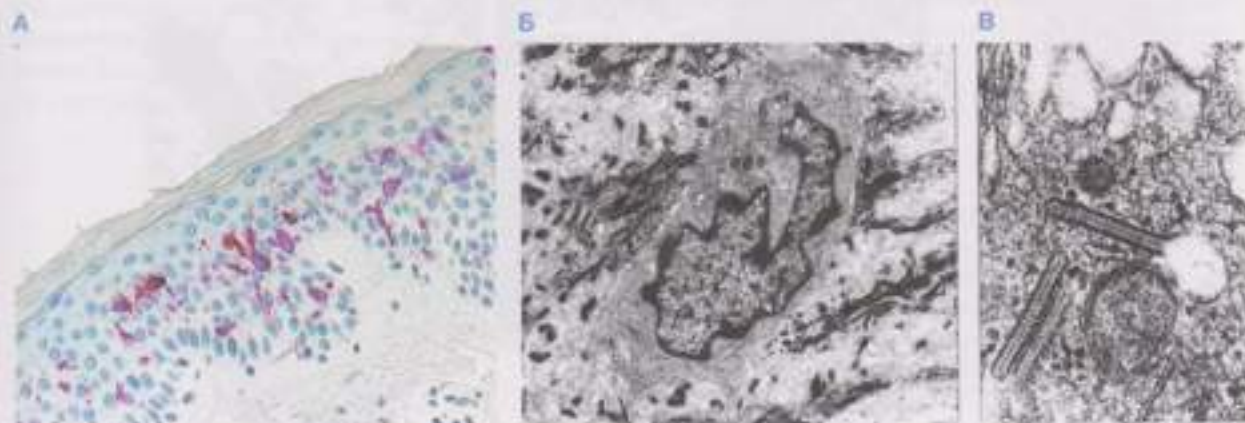


Рис. 19.6. Клітини Лангерганса: А – імуногістохімічне виявлення з використанням моноклональних антитіл до CD1а, $\times 240$; Б – електронна мікрофотографія, $\times 8000$; В – специфічні гранули Бірбека у формі тенісних ракеток, $\times 64\,000$

Меланоцити – клітини нейрального походження – в ембріогенезі утворюються з клітин нервового гребеня. Їхні тіла локалізуються у базальному шарі, а цитоплазматичні відростки спрямовані до остистого шару епідермісу (рис. 19.5А, 19.7). Ці клітини синтезують пігмент меланін, який накопичується і виділяється у міжклітинне середовище у формі специфічних гранул – меланосом. Синтез і секреція меланіну посилюються під впливом ультрафіолетового випромінювання. Слід пам'ятати, що дія ультрафіолету викликає ушкодження клітин, може призводити до сонячних опіків, фотостаріння та є одним із чинників ризику розвитку раку шкіри.

Вивільнені меланосоми захоплюються кератиноцитами і накопичуються переважно у над'ядерній зоні останніх, що забезпечує захист ДНК стовбурових та напістобурових клітин-попередниць від пошкоджувального впливу ультрафіолетових променів. Кератиноцити, які накопичують у цитоплазмі гранули меланіну, отримали назву меланофороцитів. Меланоцити здатні до проліферації протягом усього життя організму. Ця властивість лежить в основі не лише компенсаторно-приспосовуваних процесів (засмага), але й може бути причиною виникнення злоякісних пухлин – меланом.

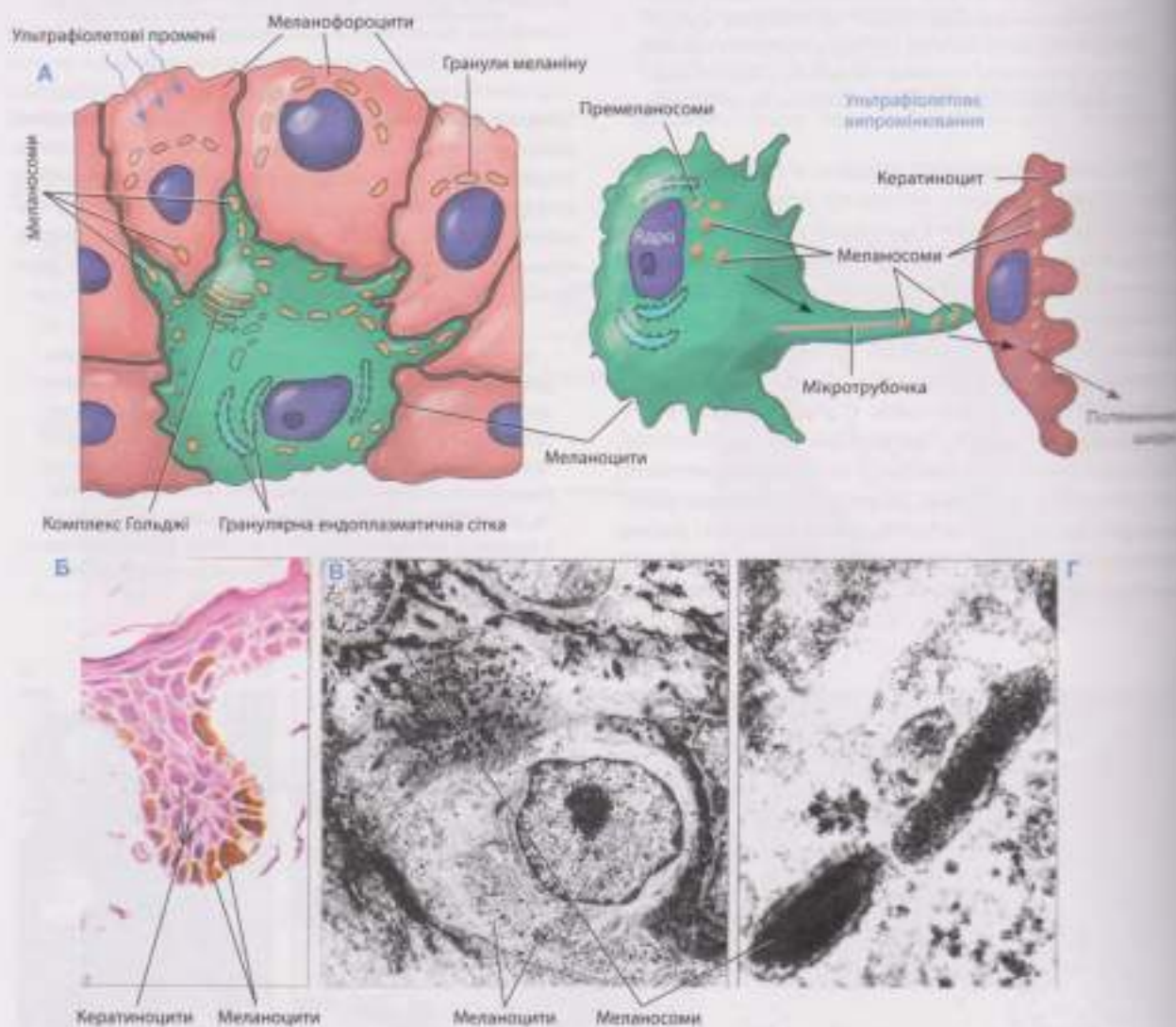


Рис. 19.7. Меланоцити у складі епідермісу: А – схематичне відтворення біосинтезу меланіну, формування меланосом та їх переносу до цитоплазми кератиноцитів (меланофороцитів); Б – світлова мікрофотографія меланоцитів, $\times 320$; В – електронна мікрофотографія меланоцита з гранулами меланіну в цитоплазмі, $\times 12\,000$; Г – меланосоми в цитоплазмі меланоцита, $\times 42\,000$.

В організмі людини присутні два типи меланіну – **еумеланін** (чорний пігмент) та **феомеланін** (пігмент червоного кольору). Еумеланін є фотопротектором, тоді як феомеланін під дією сонячного опромінення може сприяти утворенню вільних радикалів у цитоплазмі, що зумовлює uszkodження шкіри. Люди з рудим волоссям, світлою шкірою та голубими очима містять у шкірі та у волоссі переважно феомеланін, тому вони уразливіші до сонячних опіків.

Джерелом утворення меланіну є амінокислота тирозин. Її окиснення за участю ферменту тирозинази веде до утворення доксифенілаланіну (ДОФА). Фермент ДОФА-оксидаза каталізує реакцію утворення меланіну із ДОФА. Лістохімічна реакція на ДОФА дозволяє ідентифікувати меланоцити серед інших клітин. За кількістю меланоцитів у шкірі та активністю тирозинази виділяють декілька фенотипів шкіри, що характеризуються особливостями кольору та реакції на дію ультрафіолетового випромінювання. Стимулятором продукції меланіну та секреції цього пігменту є меланоцитстимулюючий гормон (МСГ), що виробляється в аденогіпофізі з проопіомеланокортину. МСГ має також потужний імуномодулюючий ефект, що використовується під час фототерапії.

Окрім утворення меланіну, меланоцити також беруть участь у регуляції водно-сольового і зокрема кальцієвого обміну. В меланоцитах шкіри відбувається перший етап продукції вітаміну D з холестерину, наступний крок – утворення D_2 – здійснюється в печінці, утворення остаточної (активної форми) – в нирках. Вітамін D_3 є важливим регулятором кальцієвого гомеостазу, чинником мінералізації та ремоделювання кісткової тканини.

Дотикові клітини Меркеля – розвиваються з клітин нервового гребеня і заселяють епідерміс в ембріогенезі. Функціонально та морфологічно вони пов'язані з чутливими нервовими волокнами, формуючи з останніми **меніски Меркеля**. Зустрічаються в епідермісі пальців, кінчика носа, еrogenних зонах, здійснюють механорецепторну функцію. За розмірами клітина Меркеля більша за кератиноцит. Її тіло розташоване у базальному шарі епідермісу та утворює відростки, які за посе-



Фрідріх Меркель

(Merkel F., 1845–1919) – німецький анатом і фізіолог, відомий своєю працею з ультраструктури шкіри, пелли

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Альбінізм (від лат. *albus* – білий) – вроджена вада, що характеризується відсутністю пігменту меланіну, який визначає колір шкіри, волосся та райдужної оболонки ока. Зустрічається очно-шкірний та власне очний альбінізм. Це група автосомно-рецесивних захворювань. До провідних генів, участь яких у розвитку альбінізму доведена, відносяться P-ген (кодує білок мембран меланосом, залучений до транспорту тирозину), а також гени TYR, OCA2, TYRP1 і MATP, що залучені до контролю експресії тирозинази, метаболізму меланіну і транспорту меланосом.

Гіперпігментація шкіри спостерігається при дії ультрафіолетового випромінювання, а також при хворобі Аддісона, в основі якої лежить дисфункція мозкової речовини наднирників, що виробляють із тирозину катехоламіни.

Меланома (від грец. *melas* – чорний) – злоякісна пухлина, що розвивається з меланоцитів. Провідним чинником розвитку меланоми є ультрафіолетове випромінювання. Крім того, важливу роль відіграють такі фактори, як фенотипічно світла шкіра та очі, вік понад 50 років, чоловіча стать, наявність меланоформних невусів. Останнє пов'язане з порушенням балансу експресії протоонкогенів (цикліназалежної кінази-4, CDK4) та супресорів пухлинного росту.

редництва десмосом поєднуються з кератиноцитами (рис. 19.5A, 19.8).

Окрім рецепторної функції, клітини Меркеля синтезують нейропептиди (ендорфіни, метенкефалін, вазоактивний інтестинальний поліпептид, інтерлейкіни), що накопичуються в цитоплазмі клітин у формі електроннощільних гранул розміром близько 80 нм. Вищезазначені нейропептиди стимулюють імунологічні процеси в організмі, впливають на швидкість проліферації та диференціації кератиноцитів, мікроциркуляцію в сосочковому шарі дерми тощо.

Пошарова будова епідермісу

Наявність шарів епідермісу зумовлена процесом диференціації кератиноцитів. Цей процес супроводжується зміною розміру, форми клітин, будови їх ядра та цитоплазми, експонуванням цитокератинів тощо.

Базальний шар представлений кубоїдними або призматичними кератиноцитами з овальним ядром, які забарвлюються базофільно. У цитоплазмі клітин містяться вільні рибосоми та численні тонофіламенти (проміжні філаменти), побудовані з цитокератинів 14 та 15 типів.

Остистий шар складається з 5–10 рядів великих епітеліоцитів полігональної форми. Клітини цього шару мають велике світле ядро з добре вираженим ядерцем



Рис. 19.8. Клітина Меркеля: А – схема будови; Б – електронна мікрофотографія, $\times 8000$

(рис. 19.9А), в цитоплазмі вони накопичують пучки тонофіламентів – **тонофібрили** (рис. 19.9Б). Плазмалема та кортикальна частина цитоплазми цих клітин формують численні короткі відростки – “ості” (рис. 19.9А, Б, В), якими кератиноцити сполучаються між собою з утворенням десмосомних контактів (рис. 19.9В). Цим забезпечується міцний механічний зв'язок між клітинами та резистентність епідермісу до дії фізичних чинників. В остистому шарі зустрічаються клітини, що проліферують, тому базальний і остистий шари часто об'єднують під назвою **росткової зони епідермісу (зона Мальпігі)**.

Зернистий шар епідермісу – доволі тонкий, утворений із 3–5 рядів плоских клітин, у цитоплазмі яких виявляються гранули двох типів: 1) **кератиносоми** – дрібні гранули з пластинчастою структурою, що містять ферменти і ліпіди, які шляхом екзоцитозу виділяються у міжклітинний простір, забезпечуючи бар'єрну функцію і водонепроникність епідермісу; 2) **кератогіалінові гранули** – великі базофільні безмембранні гранули, що містять полісахариди, ліпіди та протеїни, багаті на гістидин і цистеїн, які слугують джерелом утворення білка філагрину.

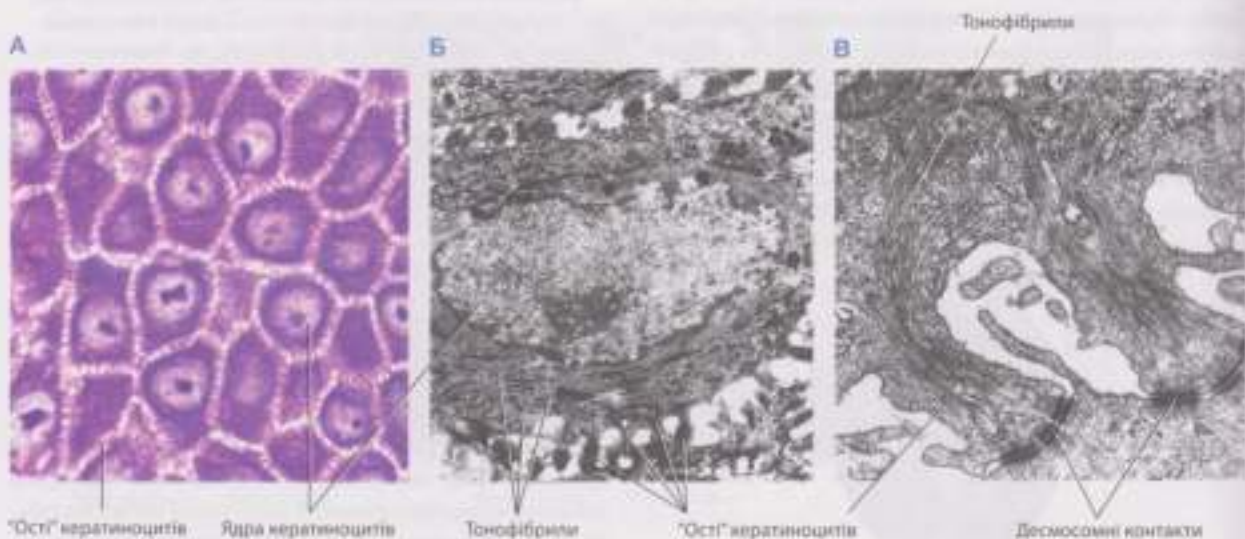


Рис. 19.9. Клітини остистого шару епідермісу: А – світлова мікрофотографія, $\times 400$; Б – електронна мікрофотографія кератиноцита, $\times 7500$; В – електронна мікрофотографія двох суміжних остистих відростків кератиноцита, $\times 40000$

Філагрин і трихогалін функціонують як індуктори агрегації кератинових філаментів у тонофібрили, забезпечуючи щим поступову трансформацію клітин зернистого шару у лусочки більш поверхневого рогового шару. При цьому в клітинах збільшується кількість лізосом, які забезпечуватимуть автофагію органел, фрагментацію та лізис ядра і десмосом під час кератинізації. Під плазмалемою розташований електронно-щільний шар завтовшки 10–12 нм. Така будова кератиноцитів збезпечує формування водонепроникного бар'єра.

Блискучий шар присутній лише в епідермісі товстої шкіри. Він світлий, гомогенний, складається з 1–2 рядів плоских оксифільних клітин, у яких органели та ядро не визначаються. Із зерен кератогаліну та тонофібрил шляхом окиснення сульфгідрильних груп утворюється специфічний білок **елеїдин**, який забезпечує тинкторіальні властивості цього шару.

Роговий шар утворений плоскими роговими лусочками, у яких відсутні ядра та органели, а ниткоподібні молекули білка **кератину** (так званого м'якого кератину) мають впорядковану просторову орієнтацію. Кератин – фібрилярний білок з високою стійкістю до дії хімічних речовин. Зроговілі лусочки цього шару вважаються термінально диференційованими кератиноцитами.

У сучасній Міжнародній гістологічній термінології кілька найбільш поверхневих рядів лусочок епідермісу отримали назву **роз'єднаного шару**. Цим терміном підкреслюється феномен злушення (десквамації) зрогові-

лих кератиноцитів від поверхні епідермісу. Роз'єднаний шар можна вважати останнім, шостим шаром епідермісу.

Загальна тривалість процесу кератинізації від утворення нових кератиноцитів до злушення рогових лусочок з поверхні епідермісу триває від 20 до 40 днів (залежно від локалізації шкіри). При цьому повинен підтримуватися баланс утворення нових кератиноцитів та злушення рогових лусочок з поверхні, що забезпечує постійне оновлення популяції кератиноцитів по вертикалі та підтримання структурного гомеостазу епідермісу. Злушення рогових лусочок з поверхні епідермісу відбувається за рахунок дії зовнішніх механічних чинників, а також завдяки секреції клітинами Лангерганса ліполітичних ферментів (зокрема, холестеринсульфатази), які руйнують міжклітинні контакти.

Епідермально-дермальне розмежування

Межа між епідермісом та дермою нерівна: епідерміс утворює численні інвагінації у підлеглу сполучну тканину – **гребінці**; випинання дерми в епідерміс мають назву сполучнотканинних **сосочків**. Така нерівна межа забезпечує збільшення площі контакту між епідермісом та дермою, що сприяє міцному механічному з'єднанню тканин та оптимальній трофіці епідермісу. Безпосереднє з'єднання епітеліальної та сполучної тканин забезпечується за рахунок базальної мембрани (рис. 19.10).

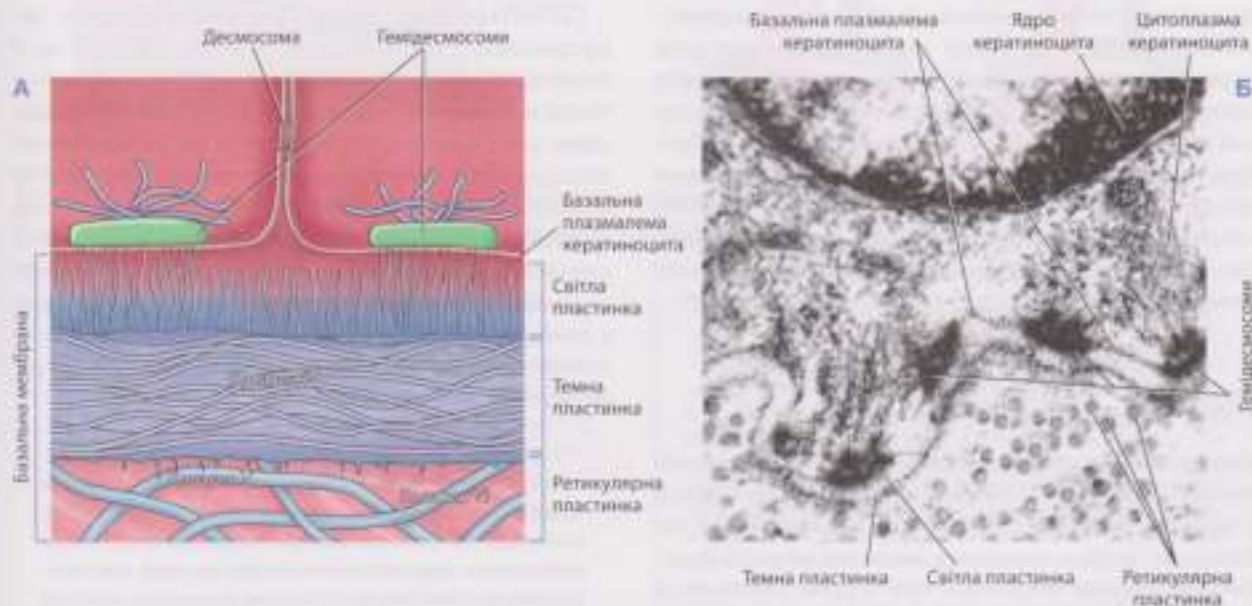


Рис. 19.10. Структура базальної мембрани, що розмежує епідерміс та дерму: А – схематичне відтворення; Б – електронна мікрофотографія, $\times 24\,000$

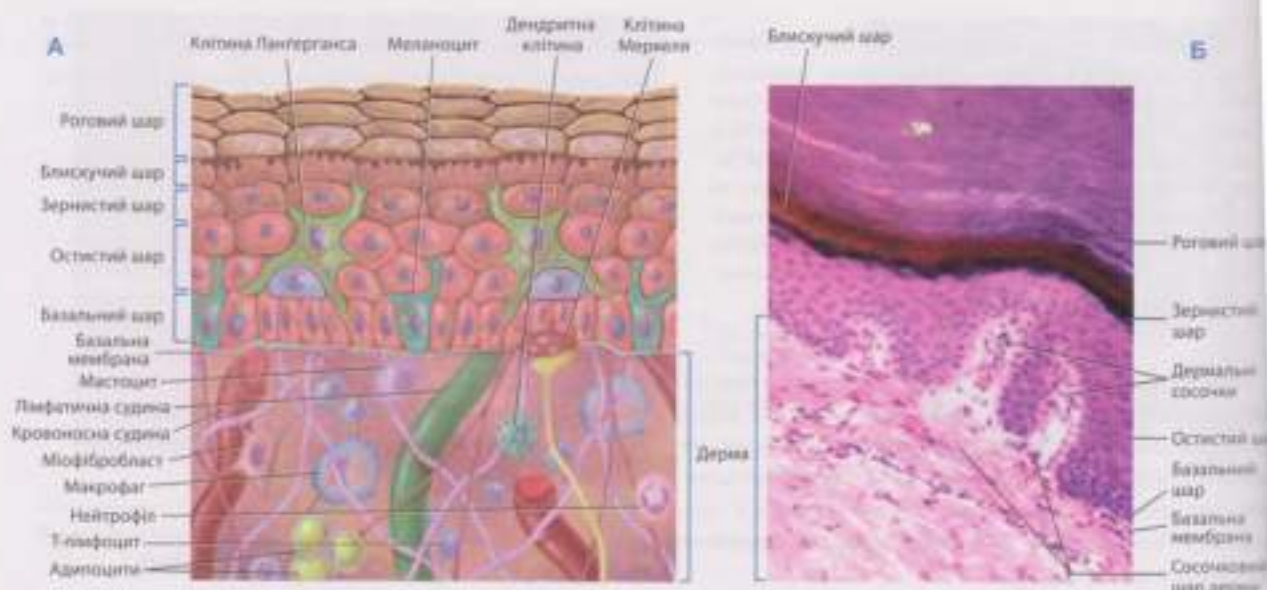


Рис. 19.11. Ділянка дермо-епідермального сполучення: А – схематичне відтворення клітинного складу; Б – світлова мікрофотографія, $\times 240$

Вираженість інтердигітацій залежить від механічного навантаження на шкіру, вона максимальна у товстій шкірі. Численні та глибокі сосочки на поверхні доповнюють унікальний малюнок, що визначає індивідуальність "людини" і лежить в основі професії "відуня долі".

Під електронним мікроскопом базальна мембрана включає три пластинки – світлу, темну та ретикулярну. Світла пластинка містить ламінін, який забезпечує прикріплення кератиноцитів. До складу темної пластинки входить колаген IV типу, у ретикулярній пластинці переважають колагени V та VI типів, що забезпечують фіксацію базальної мембрани до волокнистих структур і зв'язок з фібробластими дерми. Таким чином, одна поверхня базальної мембрани за посередництва ламініну поєднана з кератиноцитами, інша поверхня – через якірні колагенові фібрили – з фібробластими дерми. Детальніше будова базальної мембрани розглянута в розділі 6 "Епітеліальні тканини".

Дерма

Дерма включає два шари: сосочковий, що утворений пухкою сполучною тканиною, та сітчастий, який представлений щільною сполучною тканиною. Дерма забезпечує трофіку епідермісу, визначає міцність, еластичність і тургор шкіри. Крім того, у дермі розташовані залози шкіри та корені волосся.

Сосочковий шар. У складі пухкої сполучної тканини сосочкового шару дерми переважають фібробласти; зу-

стрічаються також макрофаги, дендритні клітини, мастоцити, лімфоцити, нейтрофілії гранулоцити (рис. 19.11). Сосочковий шар дерми забезпечує трофіку епідермісу за рахунок сосочкових капілярних петель і зв'язок з базальною мембраною за посередництва ретикулярних, еластичних волокон і специфічних якірних фібрил, побудованих з колагену VII типу.

Сітчастий шар дерми утворений щільною неформленою сполучною тканиною, що містить товсті пучки колагенових волокон (колаген I типу), які орієнтовані в різних напрямках (рис. 19.12). Така організація надає шкірі міцність, резистентність до дії механічних навантажень. Важливим компонентом матриксу дерми є велика кількість товстих еластичних і ретикулярних волокон та наявність у складі основної міжклітинної речовини дерматансульфату. Додаткову міцність шкіри надає поступовий перехід сітчастого шару у гіподерму, з якою дерма зв'язана пучками колагенових волокон. У сітчастому шарі дерми та гіподермі є судинні сплетення, здатні депонувати кров.

Трофічна функція дерми пов'язана з наявністю великої кількості судин, що утворюють поверхневе і глибоке дермальні судинні сплетення (рис. 19.13). Найбільші за розмірами судини надходять до шкіри з гіподерми. Їхні вертикальні гілки на межі між гіподермою та сітчастим шаром дерми утворюють глибоке дермальне судинне сплетення. Від нього формуються сітки капілярів, що локалізуються навколо волоссяних фолікулів, потових і сальних залоз. У сітчастому шарі

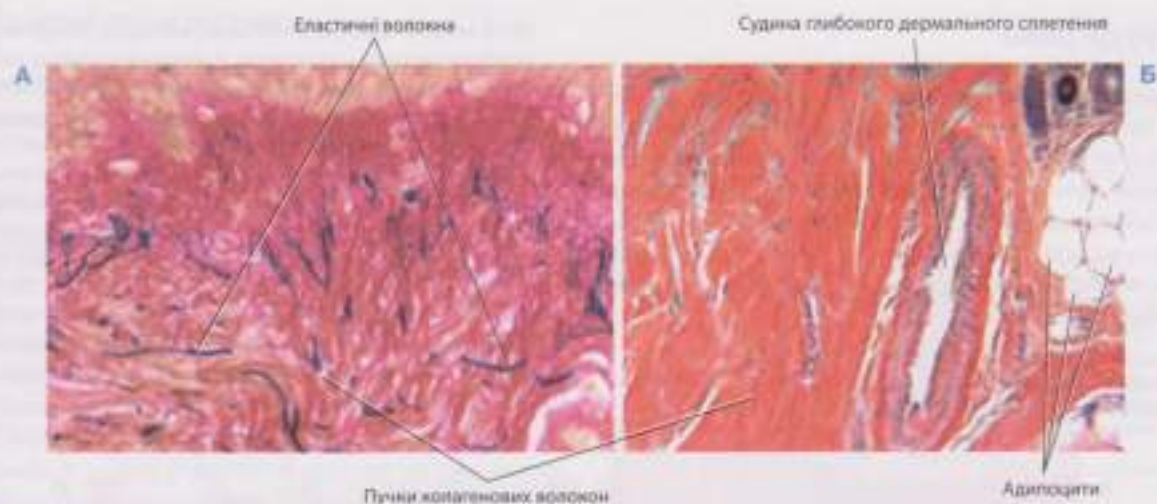


Рис. 19.12. Світлові мікрофотографії сітчастого шару дерми (А) і судини глибокого дермального сплетення (Б), $\times 120$

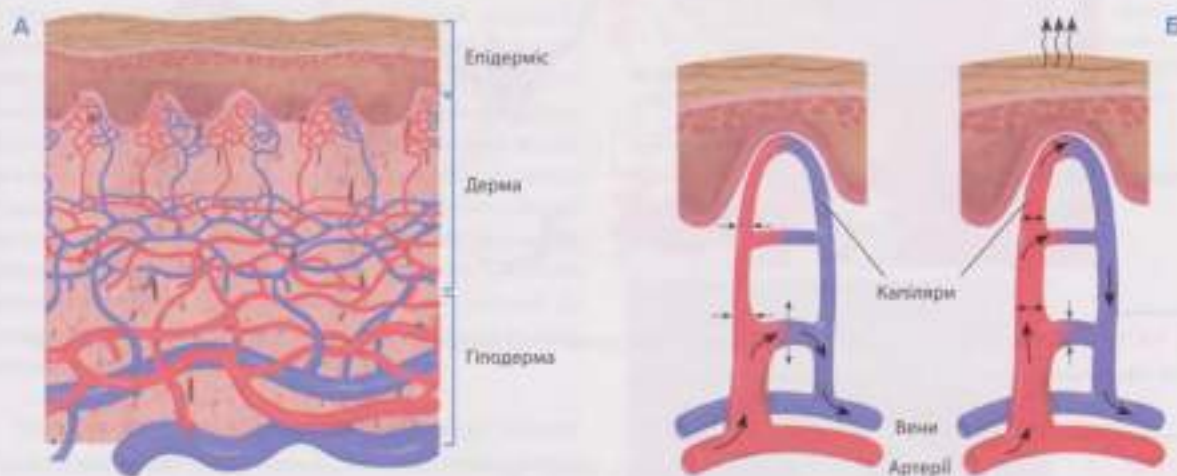


Рис. 19.13. Кровообіг шкіри: А – схематичне відтворення поверхневого та глибокого дермальних судинних сплетень; Б – механізм залучення судин сосочкового капілярного сплетення до терморегуляції

дерми присутня велика кількість артеріоло-венулярних анастомозів.

Поверхнєве (підсосочкове) дермальне сплетення розташоване на межі сосочкового й сітчастого шарів і має дрібніші артерії та артеріоли. Від нього артеріоли примують до епідермісу і переходять у капіляри сосочків, які утворюють сосочкові петлі. Останні беруть участь у трофіці епідермісу та здійсненні терморегуляції. З капілярів кров надходить у венозні поверхневі і глибокі підсосочкові сплетення, а відтак – у глибоке дермальне венозне сплетення. Лімфатичні судини дерми також утворюють два сплетення.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Алергічні захворювання шкіри – зумовлені ініціацією та розгортанням алергічних реакцій негайного типу. В основі цього захворювання лежить активація реакцій гуморального імунітету та продукція імунoglobulinів класу E, які фіксуються на поверхні мастоцитів. За умов дії алергенів (з їжею, пилом, інфекціями) взаємодія алергену з антитілами на поверхні мастоцитів призводить до їх масованої дегрануляції з вивільненням гістаміну, гепарину та інших біологічно активних речовин. Це веде до зростання проникності судин, виходу лейкоцитів (зокрема еозинофілів) та продукції ними медіаторів запалення і протеаз. Останні руйнують зв'язки між базальною мембраною епідермісу та волокнами дерми, що зумовлює формування пухирів.

Гіподерма

Гіподерма утворена часточками білої жирової тканини, між якими залягають прошарки пухкої сполучної тканини (рис. 19.14). Гіподерма виконує теплоізоляційну функцію, деponує трофічні речовини, вітаміни та гормони, забезпечує рухомість шкіри. Товщина гіподерми залежить від особливостей харчування, локалізації в організмі, а загальний характер розташування – від впливу статевих гормонів.

Гіподерма виконує важливу ендокринну функцію. Адипоцити гіподерми не лише служать мішенями різних гормо-

нів та нейромедіаторів, але й самі є джерелом біологічно активних речовин – адипокінів. Адипокіни (гормони жирової тканини) є різновидом цитокінів – невеликих пептидних інформаційних молекул. До адипокінів належать інтерлейкін 6 (IL-6), фактор хемотаксису моноцитів (MCP-1), фактор некрозу пухлин (TNF α), лептин, резистин, апелін тощо. Біологічні ефекти адипокінів забезпечують здатність білої жирової тканини впливати на підтримання метаболізму, відчуття голоду, стан гіпоталамо-гіпофізарної системи завдяки продукції гормону – лептину та інших біологічно активних речовин (табл. 19.1). Окрім того, в гіподермі локалізуються численні клітини-попередниці, що можуть слугувати джерелом репаративної регенерації дерми за умов її ушкодження.

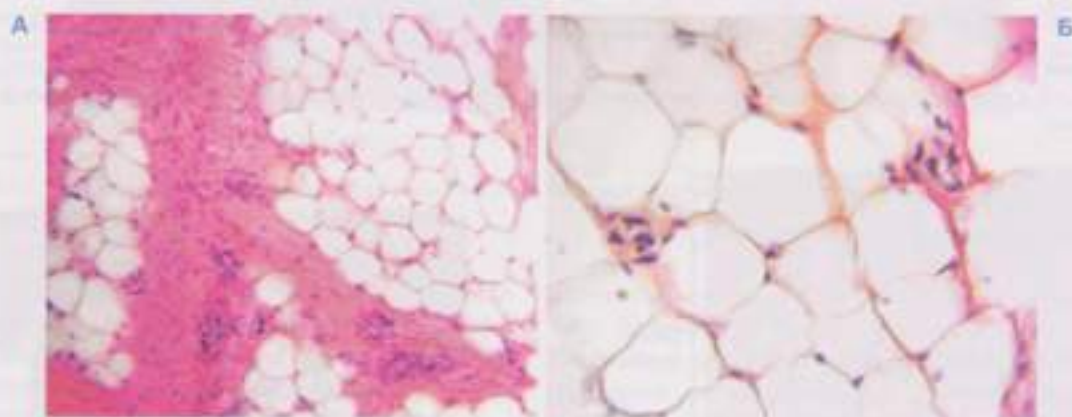


Рис. 19.14. Світлові мікрофотографії гіподерми: А – часточки білої жирової тканини, розмежовані прошарками пухкої сполучної тканини, $\times 80$; Б – білі адипоцити, $\times 240$

Таблиця 19.1. Біологічно активні речовини (адипокіни), що продукуються адипоцитами гіподерми, їхні мішені та зумовлені ними ефекти

Адипокін	Джерело утворення	Рівень при зміні харчування	Біологічний ефект
Лептин	Адипоцити	Ожиріння – \uparrow Голодування – \downarrow	Регулює апетит, підвищує окиснення жирів та витрати енергії, підвищує чутливість до інсуліну
Адипонектин	Адипоцити	Ожиріння – \downarrow Голодування – \uparrow	Підвищує чутливість до інсуліну, стимулює окиснення жирів, обмежує накопичення жиру
Фактор некрозу пухлин α	Адипоцити та імуні-компетентні клітини	Ожиріння – \uparrow	Пригнічує апетит, викликає кашкоцю, зменшує чутливість до інсуліну
Інтерлейкін-6	Адипоцити та імуні-компетентні клітини, м'язи	Ожиріння – \uparrow	Пригнічує апетит, підвищує витрати енергії, зменшує чутливість до інсуліну
Інгібітор активатора плазміногену 1	Адипоцити та печінка	Ожиріння – \uparrow	Підвищує відкладання жиру та резистентність до інсуліну
Ангіотензин II	Адипоцити, судини, нирки	–	Підвищує адипогенез і знижує чутливість до інсуліну
Індукований голодом фактор жирової тканини (англосоїноподібний фактор-4)	Жирова тканина, печінка	При обмеженні калорій – \uparrow	Підвищує рівень тригліцеридів за рахунок пригнічення гепатотейліплази, стимулює синтез холестеролу, викликає резистентність до інсуліну

Шкірні придатки

До придатків шкіри належать:

(1) волосся; (2) сальні залози; (3) потові залози; (4) нігті.

Волосся

Волосся (лат. *pilus, pilif*) є важливим структурним елементом шкіри більшої частини тіла. З урахуванням діаметра, довжини та будови розрізняють **довге** (волосиста частина голови), **щетинкове** (брови, вії) та **пушкове** волосся. Кожна волосина складається зі **стрижня** та **кореня**. Останній слугує джерелом утворення та росту стрижня. Корінь волоса розташований на межі дерми з гіподермою. В основу розширеної кінцевої частини волоса врослає сполучнотканинний **волоссяний сосочок**. Разом із волоссяним сосочком розширена глибока частина кореня волоса формує **волоссяну цибулину** (рис. 19.1, 19.3, 19.4, 19.15, 19.16, 19.17).

Корінь і стрижень волоса з їх шкірним мікрооточенням отримали назву **волоссяного фолікула** (лат. *folliculus* – маленька сумка або мішечок). До мікрооточення волоса належать **внутрішня коренева епітеліальна піхва**, **зовнішня коренева епітеліальна піхва**, **склиста мембрана** та **дермальна коренева піхва**. У верхню розширену частину волоссяного фолікула – **волоссяну лійку** – відкривається вивідна протока сальної залози. Волос разом із прилеглими до нього сальними залозами отримав назву **пілосебацеозної одиниці**. До середньої частини волоссяного фолікула кріпиться **м'яз-випрямляч волосини**.

Волоссяна цибулина (рис. 19.16) слугує джерелом формування стрижня волоса і забезпечує його ріст. Вона включає: (1) **матрикс** – прилеглу до волоссяного сосочка епітеліальну частину кореня волоса. У складі матрикса, що відмежований від волоссяного сосочка базальною мембраною, локалізуються недиференційовані стовбурові кератиноцити та меланоцити. Продуктами синтетичної активності останніх є меланосоми, які поглинаються та нагромаджуються кератиноцитами кіркової речовини волоса, що визначає колір останнього; (2) **волоссяний дермальний сосочок** – вросання пухкої сполучної тканини в основу кореня волоса. Містить судини, які забезпечують трофіку кореня волоса, у першу чергу його матриксу, нервові закінчення та спеціалізовані клітини (за деякими даними – міофібробласти), чутливі до впливу гормонів. Ці клітини виділяють спектр специфічних регуляторів, що індукують ріст і циклічні зміни у волоссяному фолікулі.



Рис. 19.15. Схема будови пілосебацеозної одиниці



Рис. 19.16. Світлова мікрофотографія волоссяної цибулини, поздовжній зріз, $\times 240$

Стовбурові клітини матриксу кореня волоса диференціюються у цілий типів клітин, які розрізняють на поперечних зрізах волосяного фолікула. До них належать три типи клітин, що формують власне корінь і стрижень волоса (відповідно їхню мозкову та кіркову речовину, кутикулу), а також три типи клітин, з яких формується внутрішня коренева епітеліальна піхва (її кутикула, внутрішній гранулярний і зовнішній блідий шари). Вище від волосяної цибулини вищеозначені структури оточені також зовнішньою кореневою епітеліальною піхвою (рис. 19.17).

Стрижень волоса включає: (1) мозкову речовину, яка утворюється в результаті проліферації клітин центральної зони матриксу кореня волоса; мозкова речовина присутня в довгому та щетинковому, відсутня у пушковому волосі; складається з великих слабо пігментованих клітин, які нашаровуються одна на одну у вигляді монетних стовпчиків; клітини містять у цитоплазмі гранули трихогіаліну (попередника рогової речовини); завершення кератинізації відбувається на рівні проток сальних залоз, де утворювані лусочки заповнюються м'яким кератином; (2) кіркову речовину, яка утворюється внаслідок проліферації клітин середньої зони матриксу кореня волоса; складається з плоских клітин, що містять пігмент і підлягають швидкій кератинізації; вони накопичують у цитоплазмі твердий кератин, механічна та хімічна стійкість якого вища, ніж у м'якого кератину; (3) кутикулу волоса, яка утворюється з клітин зовнішнього краю середньої частини волосяного матриксу; кутикула оточує кіркову речовину і складається з клітин, що перетворюються на рогові лусочки; вони містять твердий кератин і нашаровуються одна на одну у вигляді черепиці.

Внутрішня коренева епітеліальна піхва оточує корінь волоса до рівня протоки сальної залози. Джерелом її утворення служать клітини периферичної частини кореневого матриксу. Включає три шари – кутикулу, внутрішній гранулярний і зовнішній блідий шари: (1) кутикула внутрішньої кореневої епітеліальної піхви за будовою схожа на кутикулу волоса, проте її лусочки містять м'який кератин, своїми краями вони контактують з лусочками кутикули волоса; (2) внутрішній гранулярний шар (шар Гакслі) кореневої епітеліальної піхви представлений одним-двома рядами кубоїдних клітин, які містять у цитоплазмі гранули трихогіаліну, а в наближених до шкірної поверхні ділянках волосяного фолікула – м'який кератин; (3) зовнішній блідий шар (шар Генле) утворений одним шаром світлих кубоїдних клітин, цитоплазма яких заповнена м'яким кератином.

Зовнішня коренева епітеліальна піхва є продовженням росткового шару епідермісу та представлена його остистим і базальним шарами. Особливістю будови цих шарів полягає у відсутності в їхньому складі клітин Лангерганса та меланоцитів. Зовнішню кореневу епітеліальну піхву відокремлює від утвореної щільною сполучною тканиною **дермальної волосяної піхви** потовщена базальна мембрана – так звана **склиста мембрана**.

Волосся є динамічною структурою. Воно росте і підлягає випадінню. Ріст волосся відбувається із середньою швидкістю 0,35 мм/добу. Цей процес має певну циклічність та асинхронність у різних ділянках тіла. Зміна волосся визначається перебудовами у межах волосяного фолікула. Тривалість росту і довжина волосся різняться в окремих індивідів. Це пов'язано з циклічними змінами волосяного фолікула, які включають три фази – анаген, катаген і телоген (рис. 19.18).

Анаген – фаза активного росту – характеризується активністю клітин матриксу, подовженням фолікула та ростом самого волоса; у цій фазі перебуває понад 80 % волосяних фолікулів; тривалість цієї фази може становити від 1 до 10 років.

Катаген – фаза регресивних змін – визначає зупинку росту та редукцію волосяного фолікула; у цей час відбувається припинення проліферації клітин матриксу, редукція відростків меланоцитів, вкорочення фолікула до рівня перехідки зі збереженням зони стовбурових клітин; тривалість цієї фази становить 2-3 тижні.

Телоген – фаза спокою – стрижень волоса утримується у редюкованому фолікулі; його видалення відбувається у фазі анагену; проліферація та зроговіння кератиноцитів не відбувається. Тривалість цієї фази близько 100 днів.

На ріст волосся впливають наступні чинники: (1) андрогенні гормони посилюють ріст волосся в андрогензалежних зонах, однак на голові, навпаки, пригнічують; за умов тривалої дії викликають незворотну атрофію фолікулів, що веде до полісіння чоловіків, генетично схильних до цього; (2) естрогени – сповільнюють ріст волосся, подовжують фазу анагену; (3) кортизол – гальмує початок фази анагену; (4) тироксин – прискорює початок фази анагену.

Характеристики волосся багато в чому залежать від структури волосяних фолікулів. Так, волоссяні фолікули довгого волосся великі, їхні цибулини розташовані в глибині гіподерми. Пушкове волосся, у якому відсутня мозкова речовина, характеризується волоссяними фолікулами малих розмірів. При ушкодженні шкіри матрикс кореня волоса (за новішими даними – валік бруньки волосяного фолікула (рис. 19.15), котрий має вигляд локального потовщення зовнішньої кореневої піхви поблизу прикріплення м'яза-випрямляча волосся) служать джерелом стовбурових клітин для репаративної регенерації епідермісу та епітелізації ранової поверхні.

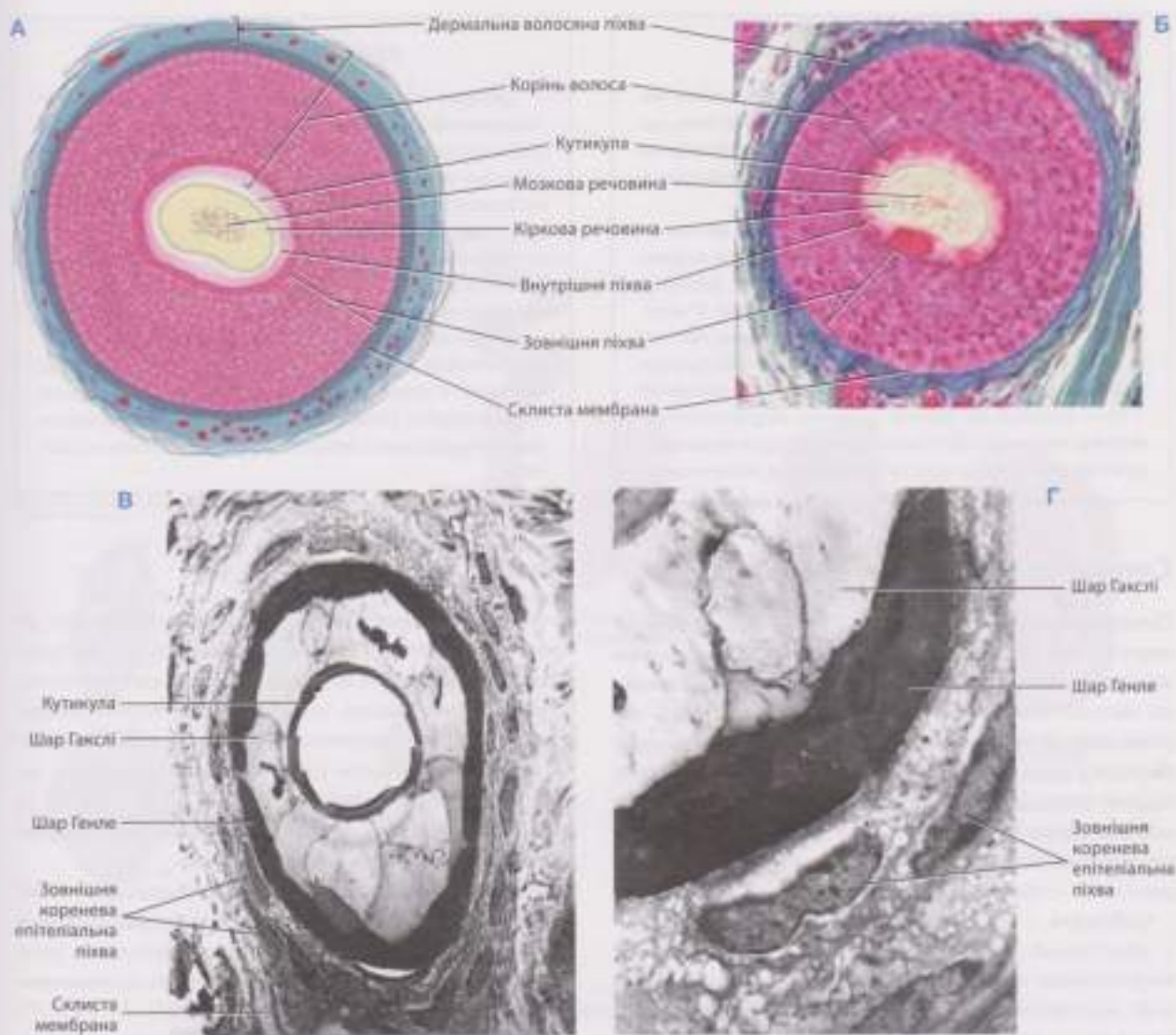


Рис. 19.17. Схема будови (А), світлова (Б) та електронні мікрофотографії (В, Г) кореня волоса з його мікрооточенням, поперечний зріз; $\times 240$ (Б), $\times 700$ (В), $\times 2100$ (Г)



Рис. 19.18. Схема циклічних перетворень волоссяного фолікула

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Алопеція (лат. *alopesia* – плішивість) – патологічне випадіння волосся, що призводить до зменшення його густини чи повного зникнення. Найпоширенішими видами алопеції є андрогенетична, дифузна чи симптоматична, осередкова чи гніздова, а також рубцева.

Андрогенетична алопеція являє собою витончення волосся, що пов'язано зі скороченням фази анагену та супроводжується зменшенням волоссяних фолікулів і трансформацією довгого волосся на пушкове. У чоловіків захворювання проявляється полісінням тім'яної та лобної ділянок голови, а у жінок – порідінням волосся в ділянці центрального проділу голови з поширенням на її бічні поверхні. До причин розвитку андрогенетичної алопеції належить підвищення чутливості клітин матриксу волосної цибулини до активної форми тестостерону.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Себорея (лат. *sebum* – сало + грец. *reia* – течу) – захворювання шкіри, обумовлене посиленням виділенням шкірного сала внаслідок порушення нейроендокринної регуляції діяльності сальних залоз. При себорей може відбуватися закриття розширених пор сальних залоз детритом, що призводить до утворення комедонів і вугрових висипань. Також знижується еластичність шкіри, спостерігається підвищена жирність волосся і жовтуваті лусочки на голові. Причиною себорей найчастіше є гормональні порушення внаслідок зміни балансу між андрогенами і естрогенами. У жінок прояви себорей пов'язані з порушенням співвідношення андрогенів і прогестерону. Поява себорей у чоловіків обумовлена підвищенням рівня і прискоренням метаболізму андрогенів.

Сальні залози

Сальні залози (лат. *glandulae sebaceae*) – прості альвеолярні залози з розгалуженими кінцевими секреторними відділами, найбільш поширені у шкірі обличчя і волосистої частини голови. Вивідні протоки сальних залоз – короткі, широкі, вистелені багат шаровим епітелієм, відкриваються у волосні ліжки. Залозисті мішечки (секреторні відділи) розташовані на межі між сосочковим і сітчастим шарами дерми (рис. 19.1, 19.4–19.15, 19.18, 19.19). У складі секреторних відділів сальних залоз розрізняють клітини двох типів – себоцити та базальні клітини.

Себоцити – великі клітини полігональної форми, з центрально розташованим ядром та численними включеними ліпідів у цитоплазмі. По мірі диференціації і накопичення ліпідних включень, себоцити зміщуються ближче до центру секреторного відділу і руйнуються (голокринозний тип секреції), утворюючи шкірне сало. За складом шкірне сало – це суміш ліпідів (містить холестерол, тригліцериди та інше) і клітинний детрит. Шкірне сало вкриває поверхню шкіри, пом'якшуючи її та підсилюючи її бар'єрні та антимікробні властивості. Секреторна активність себоцитів перебуває під впливом статевих гормонів.

Базальні клітини – залягають на базальній мембрані, по периферії кінцевого відділу залози. Це дрібні, низькодиференційовані клітини з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням та базофільною цитоплазмою. Базальні клітини здатні до мітотичного поділу, по мірі диференціації у себоцити вони мігрують вглиб секреторного відділу. Різновидом сальних залоз є тарзальні (мейбомієві) залози повік (див. розділ 16 "Орган зору").

Потові залози

Потові залози (лат. *glandulae sudoriferae*) належать до простих трубчастих нерозгалужених залоз із покрученим кінцевим відділом та довгою вивідною протокою. Стінка вивідних проток потових залоз утворена двошаровим кубіодним епітелієм; їх кінцеві секреторні відділи залягають у глибоких шарах дерми та у гіподермі, закручені у вигляді клубка (рис. 19.1, 19.4, 19.19–19.20). За способом виділення секрету розрізняють мерокринові (еккринові) та апокринові потові залози.

Мерокринові потові залози розташовані у шкірі долонь, підшов, лобної ділянки та більшої частини поверхні тіла. Їхні кінцеві відділи знаходяться на межі дерми та гіподерми. Секрецію здійснюють за мерокриновим типом.

Апокринові потові залози розташовані у зоні пахвових впадін, промежини, геніталій. Вони починають функціонувати від моменту статевого дозрівання, мають великі кінцеві секреторні відділи, які розташовані глибше порівняно з мерокриновими залозами. Раніше вважалося, що цим залозам притаманний апокриновий тип секреції – з відривом апікальної частини клітини. Нині переважна більшість дослідників дотримується думки, що виділення секрету апокринові залози здійснюють за мерокриновим типом – шляхом екзоцитозу секреторних гранул, а відрив апікальної частини клітин вважають артефактом, що виникає як наслідок виготовлення гістологічних препаратів.

Різновидами апокринових залоз є церумінозні залози зовнішнього слухового ходу (див. розділ 17 "Орган слуху і рівноваги"), потові залози вій (залози Молля, див. розділ 16 "Орган зору"), а також грудні (молочні) залози (див. розділ 24 "Жіноча статеві система").

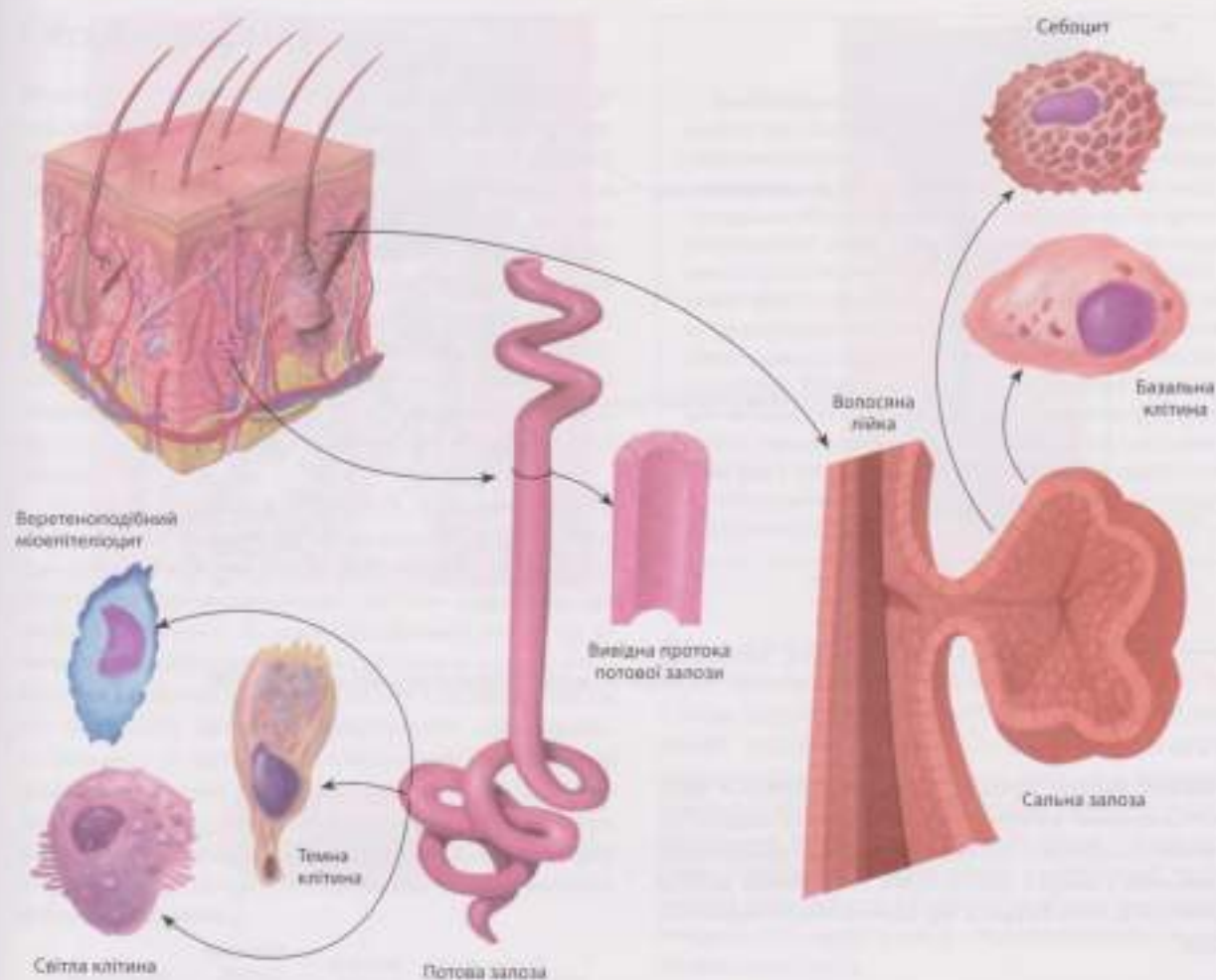


Рис. 19.19. Порівняльна мікроморфологія сальної й потової залоз, схематичне відтворення

Кінцеві відділи потових залоз включають три типи клітин: світлі та темні гландулоцити, а також веретеноподібні міоепітеліоцити. Світлі гландулоцити через систему міжклітинних каналців виділяють секрет, багатий на воду і солі; темні гландулоцити містять у цитоплазмі глікопротеїнові гранули та продукують слизовий секрет. Зовнішні кінцеві відділи потових залоз охоплюють веретеноподібні міоепітеліоцити, скорочення яких сприяє виведенню секрету.

Вивідні протоки мерокринових потових залоз побудовані з клітин двох різновидів – базальних і люмінальних. Базальні клітини лежать на периферії, для них характерне велике гетерохроматинізоване ядро і численні мітохондрії. Плоскі люмінальні клітини вистилають просвіт вивідної протоки, містять ядро неправильної форми, незначну кількість цитоплазми.

Протоки мерокринових потових залоз пронизують дерму у формі пологої спіралі; у складі епідермісу вони перебувають в оточенні кератиноцитів; на поверхні шкіри відкриваються потовою порою. Вивідні протоки апокринових потових залоз впадають у волосяні фолікули.

Піт, що продукується мерокриновими залозами, рідкий, він містить невелику кількість хлориду натрію, амонію, сечової кислоти, сечовини, що розчинені у воді. Утворення поту відбувається шляхом фільтрації рідини з сітки навколосалозистих капілярів, що є розгалуженнями судин глибокого судинного сплетення дерми. Апокринові залози продукують більш в'язкий секрет, що містить білкові молекули. Ензиматичне розщеплення бактеріями секрету апокринових залоз обумовлює специфічний запах тіла.

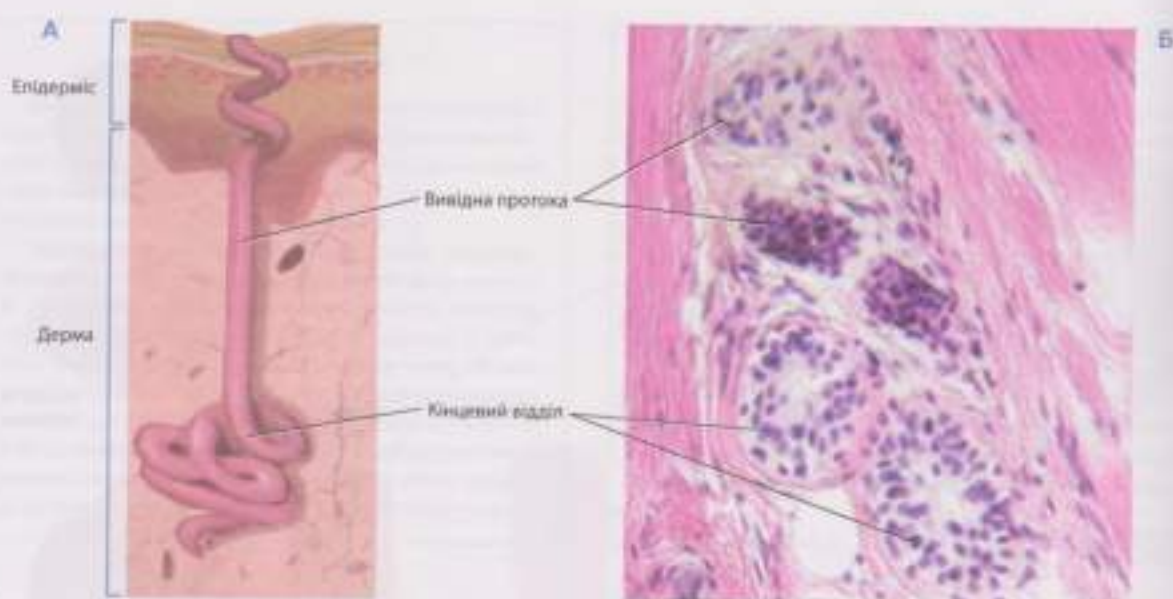


Рис. 19.20. Схема будови (А) та світлова мікрофотографія (Б) мерокринової потової залози, $\times 200$

Кінцеві відділи потових залоз іннервуються постгангліонарними волокнами симпатичного відділу вегетативної нервової системи, ключовим нейромедіатором яких у шкірі є ацетилхолін. Апокринові залози, окрім цього, перебувають під контролем статевих стероїдів.

Нігті

Ніготь (лат. *unguis*, грец. *onyxos*) є епітеліальним утвором, що лежить на дермальній поверхні дистальної фаланги пальця. Включає нігтьову пластинку і нігтьове ложе.

Нігтьова пластинка складається з численних шарів рогових лусочок, що містять твердий кератин і лежать на нігтьовому ложі. Проксимальна її частина – **корінь нігтя** – знаходиться у задній нігтьовій щілині і покрита потовщеним роговим шаром епідермісу – **епоніхієм**. Прилегла до епоніхію світліша частина нігтьової пластинки, яка має форму півмісяця, отримала назву **нігтьової луночки**. Під вільним дистальним краєм нігтьової пластинки розміщений **гілоніхій** (рис. 19.21).

Під нігтьовою пластинкою локалізоване **нігтьове ложе**, яке включає базальний та остистий шари епідермісу. Воно утворює поздовжні епідермальні гребінці, що чергуються з сосочками дерми, у яких містяться судини, еластичні та колагенові волокна, що міцно фіксують її до окістя фалангових кісток. Ріст нігтя від-



Рис. 19.21. Схематичне відтворення структурних компонентів нігтя

бувається за рахунок проліферації клітин **нігтьового матриксу**. Його утворюють недиференційовані клітини проксимальної частини нігтьового ложа. Новоутворені клітини пересуваються до кореня нігтя, де швидко кератинізуються.

Регенерація шкіри

Фізіологічна регенерація шкіри відбувається за рахунок клітин-попередниць та стовбурових клітин. Джерелом фізіологічної регенерації епідермісу служать низькодиференційовані клітини, що локалізуються у базальному шарі. Епідермальні стовбурові клітини розташовані у зоні валиків бруньок волосяних фолікулів у тонкій шкірі та на дні епідермальних гребінців у товстій шкірі. Маркерами епідермальних стовбурових клітин вважаються протеїн р63, нестин, фолістатин, інтегрин альфа та інші. При ушкодженні шкіри стовбурові клітини мігрують із зони своєї локалізації до країв рани і слугують джерелом епітелізації ранової поверхні.

Регенерація дерми відбувається за рахунок поділу, диференціації та секреторної активності фібробластів. Джерелом утворення нових фібробластів можуть слугувати низькодиференційовані клітини (періцити, адвентиційні клітини). За умов ушкодження дерми чи її механічного навантаження (розтягування) у дермі утворюється особлива популяція клітин – міофібробласти, що поєднують здатність продукування міжклітинного матриксу та здатність до скорочення. Саме вони за умов репаративної регенерації забезпечують утворення грануляційної тканини. Джерелом утворення міофібробластів служать стовбурові клітини, що походять з червоного кісткового мозку, періцити та резидентні фібробласти дерми.

Репаративна регенерація дерми завжди супроводжується утворенням нових судин – ангиогенезом. Мітотична активність, диференціація кератиноцитів, міофібробластів та фібробластів, а також ангиогенез контролюються нейромедіаторами, гормонами, біологічно активними речовинами та факторами росту. До факторів росту належать: 1) епідермальний фактор росту (EGF) та фактор росту кератиноцитів (KGF), які стимулюють проліферацію та міграцію кератиноцитів; 2) трансформуючий фактор росту (TGF β) – гальмує проліферацію та диференціацію кератиноцитів, посилює секреторну активність міофібробластів та фібробластів; 3) фактор росту фібробластів (FGF) – стимулює проліферацію фібробластів та їх секреторну активність; 4) фактор росту тромбоцитарного генезу (PDGF) – стимулює утворення та проліферацію міофібробластів; 5) фактор росту ендотелію судин (VEGF) – стимулює проліферацію та міграцію ендотеліоцитів, що сприяє утворенню та росту судин.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Загоєння ран. Ушкодження шкіри веде до формування ран. Загоєння ран – процес репаративної регенерації шкіри після ушкодження. Цей процес включає кілька фаз: запалення, утворення грануляцій, епітелізацію та ремоделювання. Важливим членом відновлення бар'єрних властивостей шкіри після ушкодження є епітелізація ран. Остання забезпечується за рахунок міграції стовбурових клітин з подальшою швидкою проліферацією та міграцією кератиноцитів. Порушення іннервації та зміни рівня гормонів можуть призводити до тривалого негоєння ран. Прикладом останнього є тривале негоєння ран та синдром діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет. Своєрідним варіантом порушення процесу загоєння ран є утворення рубців. Цей феномен пов'язаний з порушенням механізмів контролю об'єму та складу міжклітинного матриксу.

Вікові зміни шкіри

З віком будова шкіри змінюється – відбувається зменшення товщини її шарів, згладжування епідермальної межі, поява зморщок внаслідок зменшення тургору та еластичності. Паралельно знижується секреція сальних залоз і зростає сухість шкіри. Процеси старіння пов'язані з уповільненням проліферації кератиноцитів епідермісу та фібробластів дерми, зменшенням товщини сосочкового шару з відповідним обмеженням трофіки епідермісу.

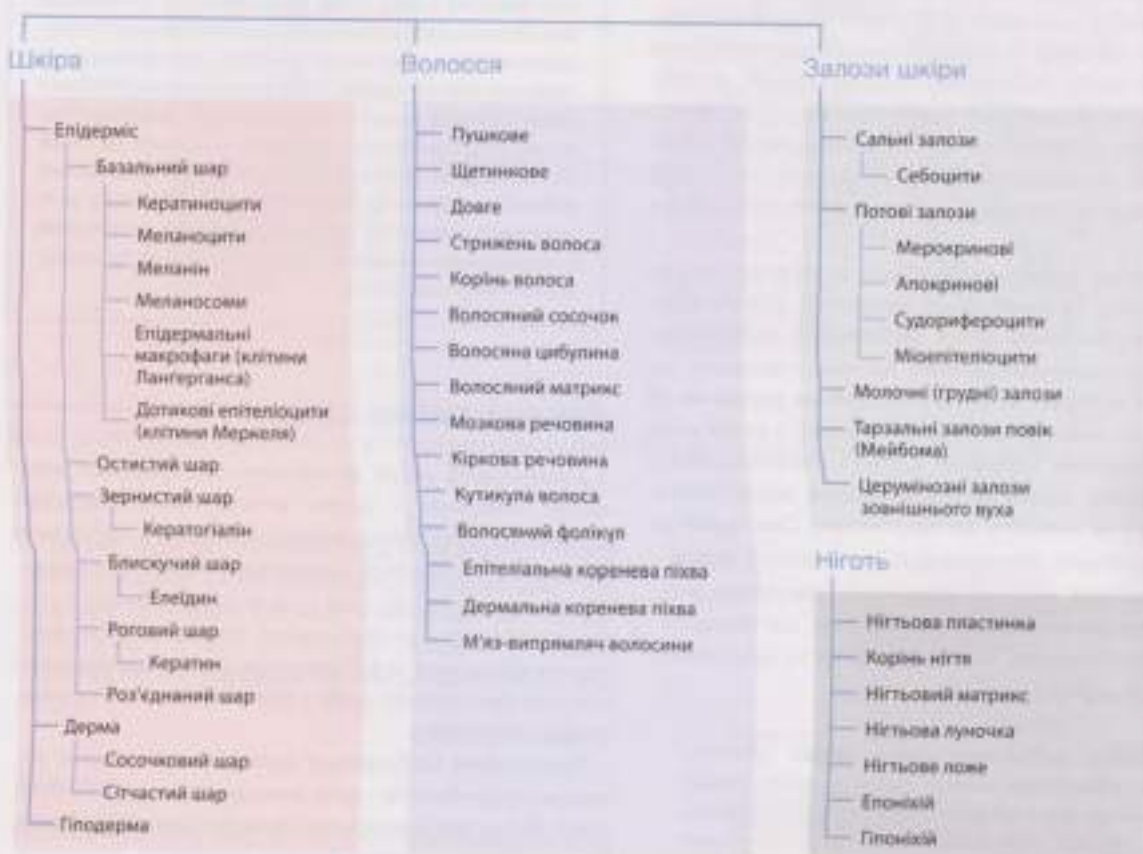
При старінні відбувається зниження секреторної активності фібробластів – вони зменшуються в об'ємі, втрачають відростки та контакти з колагеновими фібрилами. При цьому рівночасно зростає активність колагеназ. Колапс фібробластів у поєднанні з руйнуванням колагенових фібрил веде до дезорганізації дерми і вважається одним із чинників формування зморщок. Зменшення кількості еластичних волокон веде до втрати еластичності шкіри, обмеження об'єму протеогліканів і сульфатованих глікозаміногліканів, зумовлює зниження тургору шкіри, що також сприяє появі зморщок.

Серед причин старіння шкіри важлива роль належить зниженню продукції статевих стероїдів та дисбалансу гормонів. Важливим фактором, що ініціює механізми старіння шкіри, є ультрафіолетове випромінювання. Окрім впливу на меланоцити та кератиноцити, ультрафіолет впливає на стан сполучної тканини, ініціюючи в ній зміни будови та секреторної активності фібробластів. За умов фотостаріння відбувається зростання активності ферментів деградації при обмеженні продукції компонентів матриксу, а також колапс фібробластів.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 19.1

ЗАГАЛЬНИЙ ПОКРИВ ОРГАНІЗМУ



РОЗДІЛ 20

Травна система

Травна система (лат. *systema digestorium*) – це сукупність органів, які забезпечують надходження в організм із зовнішнього середовища поживних речовин, їх засвоєння і виведення неперетравлених залишків. Включає травний канал і травні залози. За морфологічними ознаками травний канал поділяють на ротову порожнину, глотку, стравохід, тонку і товсту кишку. До великих травних залоз належать парні привушні, підщелепні та під'язикові слинні залози, печінка з жовчним міхуром, підшлункова залоза (рис. 20.1).

З огляду на функціональні особливості, у складі травного каналу розрізняють: (1) **передній відділ** – забезпечує подрібнення та зволоження, початкову хімічну обробку їжі; включає ротову порожнину, глотку, стравохід; (2) **середній відділ** – до його функцій належать: хімічна обробка їжі і всмоктування поживних речовин та води; включає шлунок і більшу частину кишечника; (3) **задній відділ** – забезпечує виведення неперетравлених частинок їжі; до нього належить термінальна частина прямої кишки.

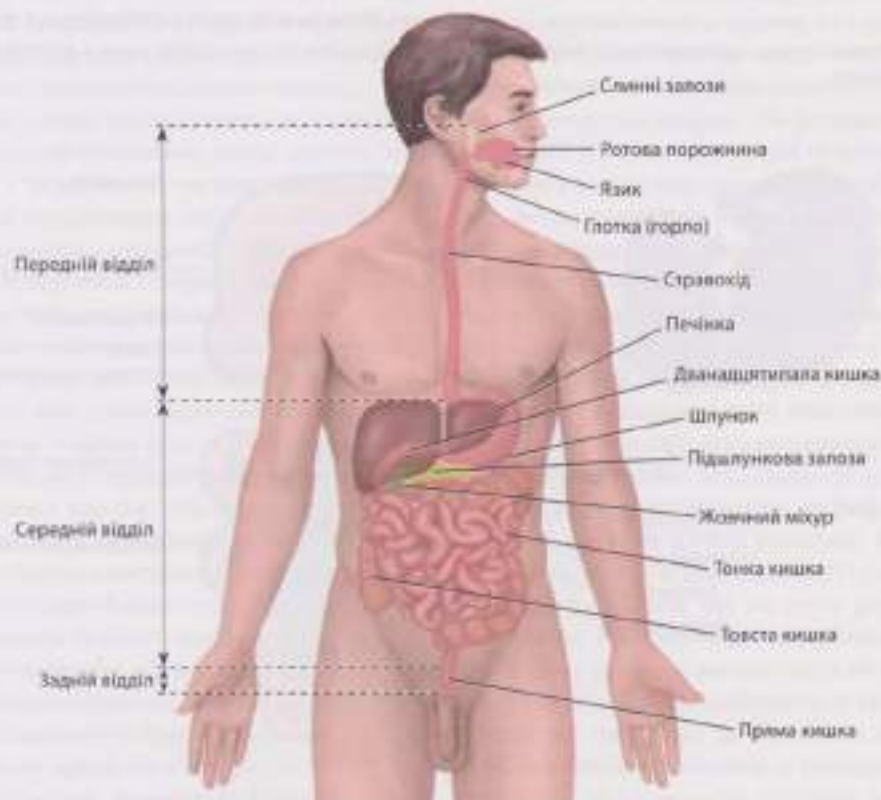


Рис. 20.1. Загальний план будови травної системи

Розвиток

На четвертому тижні ембріонального розвитку зачаток травної системи представлений замкненою з обох боків первинною кишкою. У ділянці пупкового кільця первинна кишка сполучається з жовтковим міхурцем. У краніальній (головній) частині зародка ектодерма утворює інвагінацію – **ротову ямку**. Подібним чином на каудальному (хвостовому) кінці зародка утворюється **анальна ямка**. Від первинної кишки ротова і анальна ямки відокремлені відповідно глотковою та анальною мембранами. Слід пам'ятати, що епітеліальне вистелення переднього та заднього відділів травного каналу має ектодермальне, середнього ж відділу – ентодермальне походження.

На п'ятому тижні ембріогенезу у ділянці глотки закладається **глотковий апарат**¹, що бере участь у формуванні деяких органів зубощелепної системи. У зародка людини глотковий апарат представлений чотирма парами глоткових кишень і щілин і такою ж кількістю розміщених між ними глоткових дуг. Глоткові кишень – це випинання ентодерми у ділянці бічних стінок глоткового відділу первинної кишки. Із зустрічних вростань ектодерми шийної ділянки зародка формуються **глоткові щілини**. Ділянки мезенхіми між відповідними зябровими кишеньками та щілинами отримали назву **глоткових дуг** (рис. 20.2).

¹ Колишня назва глоткового апарату – зябровий апарат, який вважається гомологом риб'ячих зябер.

Упродовж наступного ембріонального розвитку перша (мандибулярна) глоткова дуга диференціюється в значки нижньої та верхньої щелеп. Друга (гіюїдна) глоткова дуга перетворюється на під'язикову кістку; третя – бере участь у формуванні щитоподібного хряща гортані. Окрім того, I–III глоткові дуги беруть участь в утворенні язика. Четверта і п'ята глоткові дуги зростаються з третьою. З першої зябрової щілини утворюються зовнішній слуховий хід і вушна мушля, з першої глоткової мембрани (перетинки між першою глотковою кишенькою і відповідною глотковою щілиною) – барабанна перетинка. З першої глоткової кишки формуються вистелення порожнини середнього вуха і евстахієвої труби; з другої глоткової кишки утворюються піднебінні мигдалики; з третьої і четвертої глоткових кишень – тимус і щитоподібні залози (див. розділи 13 "Система органів кровообігу" і 14 "Ендокринна система").

Загальний план будови стінки травної трубки

У стінці травної трубки розрізняють слизову оболонку з підслизовою основою, м'язову і зовнішню оболонку (рис. 20.3).

Слизова оболонка вистилає травний канал зсередини. Вона складається з епітеліальної, власної та м'язової пластинок (остання відсутня у ротовій порожнині). Під

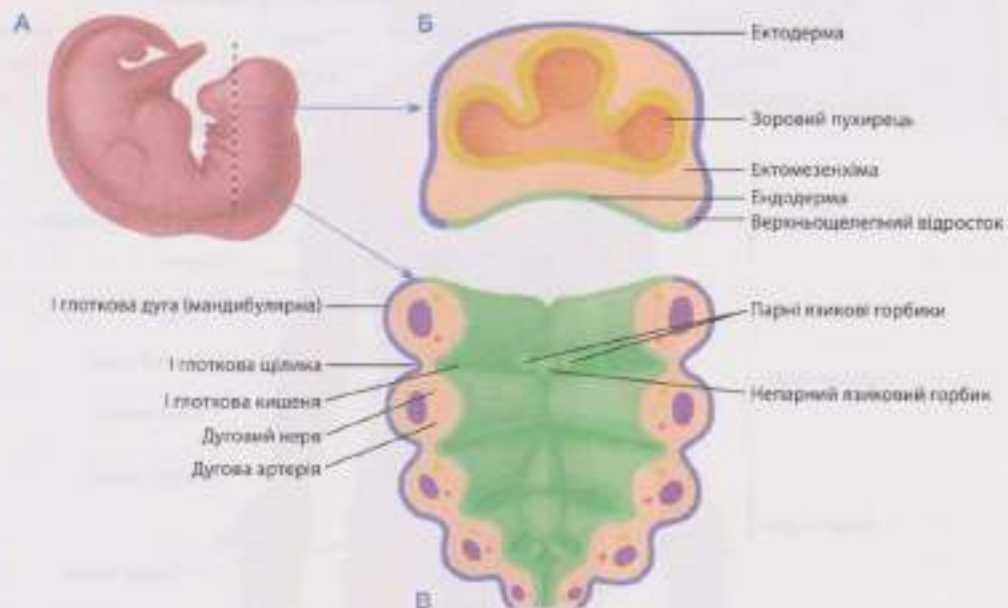


Рис. 20.2. Схема розвитку травної системи і глоткового апарату на п'ятому тижні ембріогенезу.

А – зовнішній вигляд зародка; Б – переріз через рот; В – глотковий апарат зародка

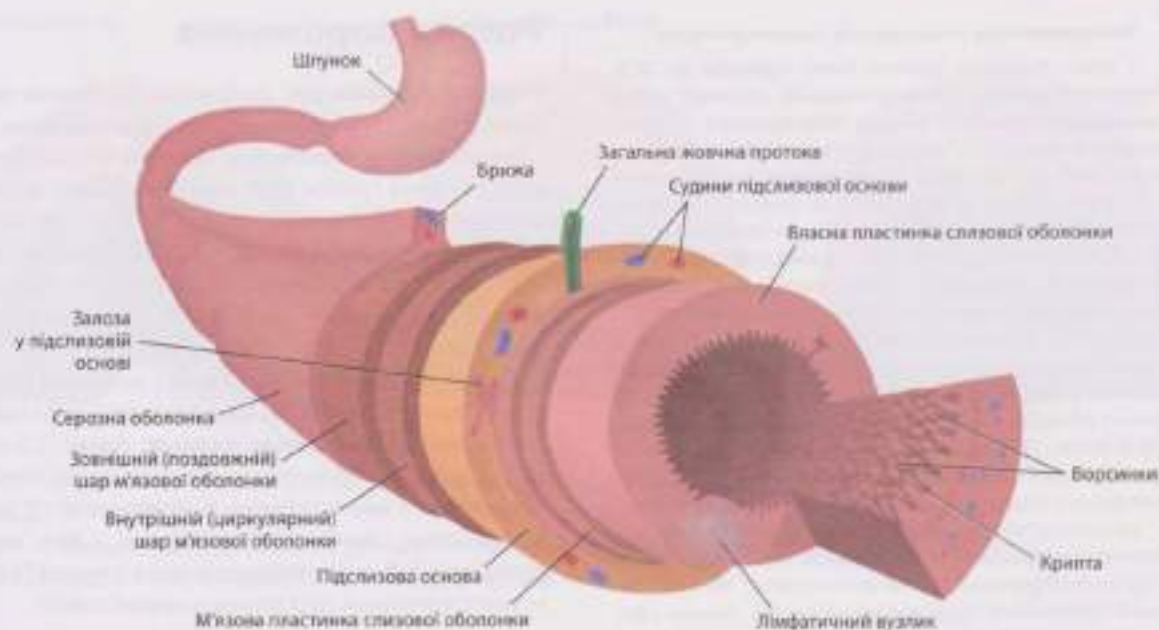


Рис. 20.3. Схема будови стінки травного каналу (на прикладі дванадцятипалої кишки)

слизовою оболонкою залягає утворена пухкою сполучною тканиною підслизова основа; остання відсутня у ділянці ясен, шовної та крайової зон твердого піднебіння, на спинці язика, що обумовлює незміцнуваність слизової оболонки відносно глибшєрозташованих тканин.

Назовні від підслизистої основи лежить м'язова оболонка. У стінці ротової порожнини, глотці, верхній третині стравоходу і термінальній частині прямої кишки м'язова оболонка представлена посмугованою скелетною м'язовою тканиною; у середньому відділі стравоходу поєднуються посмуговані і гладкі м'язи; у нижньому відділі стравоходу, шлунку та кишечника м'язова оболонка представлена виключно гладкою м'язовою тканиною.

Зовнішня оболонка, яка представлена лише сполучною тканиною, має назву адвентиційної; якщо ж поверхня сполучної тканини вкрита шаром мезотелію, така зовнішня оболонка отримала назву серозної. Адвентиційна оболонка вкриває більшу частину переднього (над діафрагмою) та заднього відділів травного каналу; серозна оболонка вистилає розташований у черевній порожнині середній відділ травного каналу.

Внутрішня поверхня травного каналу може бути гладкою (цока) або утворювати специфічний рельєф, як-от сосочки язика, складки стравоходу; окладки, поля та ямки шлунку; окладки, ворсинки та крипти кишечника. Рельєф слизової зумовлений наявністю м'язової пластинки і товщиною підслизистої основи. Залежно від функціонального призначення того чи іншого відділу травного каналу змінюється характер епітеліального покриву його слизової

оболонки: багатошаровий плоский епітелій ротової порожнини, глотки та стравоходу змінюється на одношаровий призматичний у шлунку, на одношаровий стовпчастий у тонкій і товстій кишці, який у термінальному сегменті прямої кишки заміщається спочатку багатошаровим стовпчастим, а відтак – багатошаровим плоским.

Травні залози поділяються на інтрамуральні – локалізовані в товщі стінки травного каналу, та екстрамуральні – розташовані поза його межами. До інтрамуральних залоз належать малі слинні залози (губні, щічні, піднебінні, язикові), кардіальні та власні залози стравоходу, кардіальні, фундальні та пілоричні залози шлунку, бруннерівські залози дванадцятипалої кишки, залози Ліберкюна (крипти) тонкої і товстої кишки. Екстрамуральними є великі слинні залози, печінка та підшлункова залоза.

У складі епітеліального вистелення слизової оболонки травного каналу локалізуються дисоційовані ендокринні клітини, що належать до дифузної нейроендокринної системи (DNES) організму. Вони є похідними нервових гребенів (див. розділ 11) і синтезують понад 20 різних гормонів, які не лише регулюють процеси травлення, але й впливають на загальні функції організму. У стінці травного каналу також містяться мигдалики, які утворюють лімфо-епітеліальне кільце Вальдесера – Пирогова, поодинокі та агреговані лімфоїдні вузлики (пейєрові пляшки), постійні та тимчасові лімфоїдні скупчення, які об'єднують під спільною назвою лімфоїдної тканини, асоційованої з травним каналом (англ. Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT).

Васкуляризація та іннервація травного каналу

У стані спокою на травний канал припадає до 20% серцевого викиду. При максимальній дилатації судин кишечника кровоплин у ньому збільшується в 10 разів, причому понад 90% додаткової крові надходить у судини слизової оболонки та підслизової основи, у яких залігають найбільші артеріальні та венозні сплетення. У тонкій кишці артеріальні сплетення присутні також у м'язовій оболонці. Співоміжний та лімфокапілярів локалізується під епітелієм – у стромі сосочків губ та язика, ворсинках тонкої кишки, навколо шлункових ямок, крипт кишечника, інтрамуральних залоз, а також у м'язовій пластинці слизової оболонки. Наявність артеріоло-венулярних анастомозів забезпечує регуляцію кровопостачання різних ділянок травного тракту залежно від фази травлення. Лімфатичні судини формують сплетення у підслизовій основі та у м'язовій оболонці, в окремих випадках (стравохід) – у складі зовнішньої оболонки.

Еферентну іннервацію забезпечують ганглії вегетативної нервової системи, розташовані як за межами травної трубки (екстрамуральні симпатичні ганглії, так і в її товщі (інтрамуральні парасимпатичні ганглії). Аксони еферентних нейронів симпатичних і парасимпатичних сплетень іннервують м'язи і залози. Аферентна іннервація здійснюється закінченнями дендритів нервових клітин, що знаходяться у складі інтрамуральних гангліїв і закінченнями дендритів клітин спинномозкових гангліїв. Аферентні закінчення в стінці травного каналу можуть одночасно іннервувати різні тканини – епітеліальну, м'язову, сполучну, а також кровеносні судини. Нещодавно сформульована концепція існування **ентеральної нервової системи**, яка за кількістю клітинних елементів і функціональною значимістю прирівнюється до спинного мозку і вважається третьою складовою (поряд із симпатичним та парасимпатичним відділами) автономної нервової системи (див. розділ 15).

Ротова порожнина

Ротова порожнина (лат. *cavitas oris*) є частиною переднього відділу травного каналу і влічє присінок рота і власне ротову порожнину. Передня стінка присінка рота утворена губами, бічні стінки – щоками. Зуби з яснами відмежовують присінок рота від власне ротової порожнини. Тверде і м'яке піднебіння служать верхньою стінкою ротової порожнини, діафрагма рота – її дном. До органів ротової порожнини належать язик, ясна та зуби (рис. 20.4).

Ротова порожнина виконує низку важливих функцій: (1) первинну обробку їжі (подрібнення і зволоження, початкова хімічна обробка амілазою слини); (2) захистну (обумовлена присутністю у складі слини лізоциму, секреторного імуноглобуліну А, лейкоцитів); (3) участь в артикуляції (звуко- та словотворенні – язик, тверде піднебіння, зуби); (4) сприйняття смаку (смакові бруньки м'якого піднебіння, дорсальної поверхні язика).

Розвиток ротової порожнини і лиця

Ротова порожнина і лице розвиваються з ектодерми, ендодерми і мезенхіми, зокрема, ектомезенхіми зародка. Остання є похідною нервового гребеня, клітини якого витісняють мезенхіму між переднім відділом нервової трубки і верхньою стінкою ротової ямки. Первинна ротова порожнина утворюється при сполученні ротової ямки зародка з первинною кишкою внаслідок перфорації глоткової мембрани приблизно на 26-ту добу ембріогенезу; внаслідок цього тут посідаються епітеліальні зачатки ектодермального й ендодермального походження.



Рис. 20.4. Загальний план будови ротової порожнини

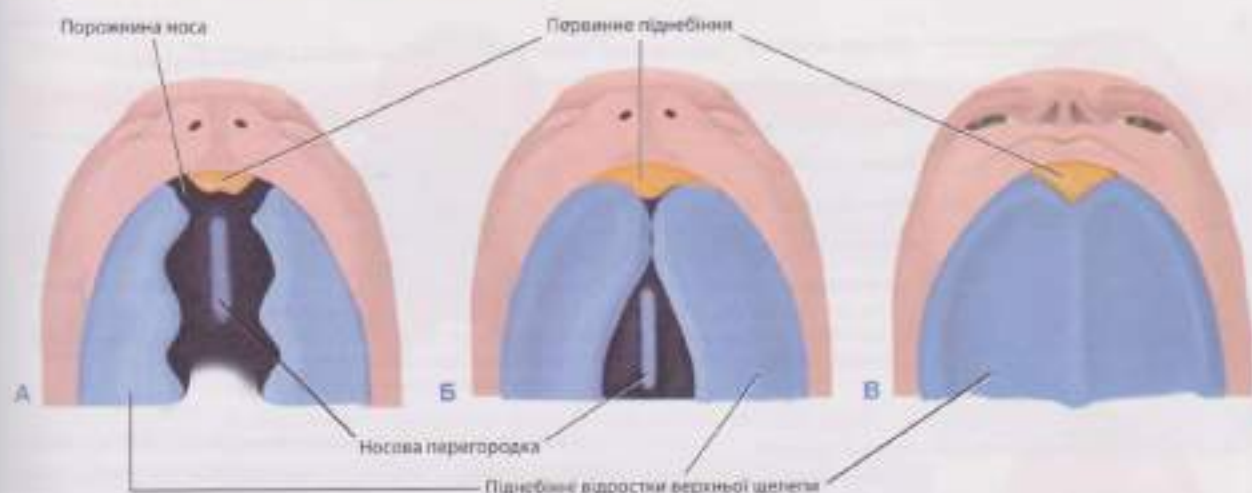


Рис. 20.5. Формування дефінітивних ротової і носової порожнин на послідовних етапах ембріогенезу. А – 5-й тиждень; Б – 8-й тиждень; В – 12-й тиждень гестації

Дефінітивна (остаточна) ротова порожнина утворюється у два етапи. На п'ятому тижні ембріогенезу, після зрощення медіальних носових відростків, утворюється первинне піднебіння, яке має трикутну форму (рис. 20.5А). Первинна носова порожнина (первинні ходи) утворюється в результаті поглиблення і прориву носових ямок. На шостому-сьомому тижнях ембріогенезу на внутрішній поверхні верхньої щелепи утворюються піднебінні відростки, які спочатку спрямовані похило донизу. На восьмому тижні внаслідок подальшого розвитку нижньої щелепи та збільшення розмірів ротової порожнини язык опускається, піднебінні відростки займають горизонтальне положення (рис. 20.5Б). На 11–12 тижні вони зростаються між собою, з первинним піднебінням і носовою перегородкою, яка росте згори і є похідним лобового відростка. Таким чином формуються дефінітивні піднебіння, ротова і носова порожнини (рис. 20.5В).

Формування лица. На четвертому тижні розвитку ягід у ротову ямку зародка має вигляд щілини, обмеженої п'ятьма відростками: згори в центрі – лобовий відросток, згори з боків – верхньощелепні відростки, знизу – піднижньощелепні відростки. На п'ятому тижні в латеральних частинах лобового відростка утворюються дві нюхових ямки, що оточені валкоподібними потовщеннями – медіальними і латеральними носовими відростками (рис. 20.6А). На шостому тижні медіальні носові відростки швидко ростуть вниз (рис. 20.6Б), зростаються один з одним і до 10-го тижня ембріогенезу утворюють спинку носа, середню частину верхньої щелепи і середню частину верхньої губи (рис. 20.6В).

У той же період латеральні носові відростки зростаються з верхньощелепними, утворюючи крила носа та носо-сльозовий канал. Верхні щелепи і латеральні частини верхньої губи формуються з верхньощелепних відростків. Нижня щелепа і нижня губа утворюються в результаті зрощення нижньощелепних відростків.

Між латеральними відділами лобового відростка і верхньощелепними відростками закладаються зачатки очей. Після опущення носових відростків вони переміщуються у медіальному напрямку на передню поверхню лица. Зовнішнє вухо утворюється шляхом зрощення слухових горбків першої глоткової щілини.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При формуванні лица і порожнини рота можливе виникнення низки **вад розвитку**: (1) при незрощенні медіальних носових відростків – медіальні розщелини верхньої губи, носа, твердого піднебіння; (2) при незрощенні медіальних носових і верхньощелепних відростків – латеральні розщелини верхньої губи, твердого піднебіння; (3) при незрощенні латеральних носових і верхньощелепних відростків – дефекти носо-сльозового каналу різного ступеня вираженості; (4) при незрощенні піднебінних відростків верхньої щелепи – дистальна розщелина твердого піднебіння; (5) при надмір швидкому підйомі піднебінних відростків верхньої щелепи – "ротичне піднебіння"; (6) при незрощенні мандибулярних відростків – розщелина нижньої губи; (7) при порушенні зрощення верхньо- і нижньощелепних відростків – макро- або мікростомія. Можливі також порушення міграції зачатків очей і зовнішнього вуха.

Будова слизової оболонки ротової порожнини

Слизова оболонка ротової порожнини складається з двох шарів – епітелію та утвореної сполучною тканиною власної пластинки. Епітелій багатосаровий плос-



Рис. 20.6. Схема формування лиця людини. А – 5-й тиждень; Б – 6-й тиждень; В – 10-й тиждень гестації

кий незроговілий, який на ниткоподібних сосочках язика, твердому піднебінні та яснах підлягає зроговінню. Поверхня слизової оболонки рота переважно гладка, однак окремі її ділянки характеризуються особливостями рельєфу, зокрема, сосочками на дорсальній поверхні язика, складками на твердому піднебінні, епітеліальними ворсинками на слизовій частині губи у немовлят. У щоках, губах і м'якому піднебінні товстий шар розміщеної під епітелієм сполучної тканини забезпечує зміцненість слизової оболонки цих ділянок стосовно прилеглих тканин.

Слизова оболонка ротової порожнини виконує наступні функції: (1) захист від механічних, хімічних, термічних, інфекційних чинників; (2) сенсорна функція включає смакові, температурні, тактильні і больові відчуття; (3) секреція компонентів слини – забезпечується малими і великими слинними залозами; (4) терморегуляторна функція ротової порожнини людини, на відміну від тварин, не має великого значення.

Джерелами розвитку слизової оболонки порожнини рота служать ектодерма, ендодерма, мезенхіма (зокрема ектомезенхіма, табл. 20.1).

У складі епітеліального вистелення ротової порожнини розрізняють клітини чотирьох типів – кератиноцити, меланоцити, клітини Лангерганса та Меркеля. Кератиноцити – найчисленніші клітинні елементи, які утворюють чотири шари, що у складі незроговілого та зроговілого епітелію характеризуються певними відмінностями (табл. 20.2). Гістофізіологічні особливості меланоцитів, клітин Лангерганса та Меркеля представлені у табл. 20.3.

Базальна мембрана, в якій переважають тонкі ретикулярні волокна, розмежовує епітелій і власну пластинку. Вростання епітелію у власну пластинку називають гребінцями, вростання сполучної тканини в епітелій отримали назву сосочків. Їхня висота варіабельна в різних ділянках ротової порожнини. Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка в ділянці твердого піднебіння і на яснах зростається з періостом кісткових пластинок і альвелярних відростків верхньої та нижньої щелепи, а на слизці язика – з м'язовою тканиною язика. Слід пам'ятати, що у слизовій оболонці ротової порожнини відсутня м'язова пластинка.

Регіональні особливості слизової оболонки ротової порожнини

З урахуванням морфофункціональних особливостей, у ротовій порожнині розрізняють три типи слизової оболонки, а саме: вистильну, жувальну і спеціалізовану – сенсорну (табл. 20.4).

Губа

Верхня і нижня губа (лат. *labium*) утворюють передню стінку присінка рота (рис. 20.4). Основу губи складає посмугована м'язова тканина. У складі губи розрізняють три частини: шкірну, перехідну і слизову (рис. 20.7). Зовнішня шкірна частина вкрита багатошаровим плоским зроговілим епітелієм, під яким у сполучній тканині залягають потові та сальні залози, волосяні фолікули.

Таблиця 20.1. Гістогенез слизової оболонки ротової порожнини

Термін	Епітелій	Власна пластинка
5-8-й тиждень	Епітелій ротової ямки набуває двошаровості	В обмеженій з'являється капілярна волозна
7-8-й тиждень	Епітелій намагається диференціюватися, з'являються листоподібні і вагучеві сосонки, починають формуватися грибоподібні сосонки. З'являється потовщення – майбутні зубні пластинки	
9-10-й тиждень	На передніх двох третинах ямки з'являються ніткоподібні сосонки. Частина клітин шлуро-губної пластинки гине шляхом апоптозу, що призводить до відокремлення шк і губ від ямки. Епітелій стає багатошаровим. Базальні клітини слизової оболонки виступного типу набувають кубічної форми, жувального типу – циліндричної	Між неспаредкованими капілярними волознами з'являються капілярні бруньки
11-12-й тиждень	Базальний контур епітелію слизової оболонки виступного типу майже рівний, жувального типу – утворює невисокі сосонки	
13-14-й тиждень	Епітелій протонжується, з'являються гранули кератогаліну, що дозволяє диференціювати клітини остистого і зернистого шарів	Формується мережа кровоносних судин
15-16-й тиждень	В епітелії з'являються меланоцити і клітини Лангерганса. Зроговіння здійснюється шляхом паракератозу	
17-20-й тиждень	Включаються ділянки зроговіння, яке реалізується шляхом ортокератозу	Включаються еластичні волозна

Таблиця 20.2. Морфологічні відмінності незроговілого та зроговілого епітелію ротової порожнини

Незроговілий епітелій	Шар	Зроговілий епітелій	Шар
Кубічні або стовпчасті клітини, що містять окремі тонофібрили та органели, необхідні для поділу	Базальний	Кубічні або стовпчасті клітини, що містять пучки тонофібрил та органели, необхідні для поділу	Базальний
Високі оvoidні клітини, що містять дисперсні тонофіламенти	Парабазальний	Високі оvoidні клітини, що містять поодинокі пучки тонофібрил і гранули, кількість яких зростає у поверхневих клітинах цього шару	Остистий
Сплюснуті клітини, що містять численні дисперсні тонофіламенти і глікоген	Проміжний	Плоскі клітини, що містять зв'язані з тонофібрилами гранули кератогаліну	Зернистий
Клітини злипка сплюснutoї форми з розсе-редженими філаментами і глікогеном, поодинокими органелами, збереженими вдрами	Поверхневий	Плоскі і злипані без'ядерні клітини, заповнені щільно упакованим фібрилярним кератином; при паракератинізації у них виявляються ліноцитичні ядра	Роговий

Таблиця 20.3. Характеристика додаткових клітинних елементів у складі епітелію ротової порожнини

Тип клітин	Положення в епітелії Походження	Специфічне забарвлення	Ультраструктурні особливості	Функції
Меланоцити	Базальний шар Нейральне	Імпрегнація сріблом	Утворюють численні відростки в цитоплазмі відсутні десмосоми і тонофіламенти, присутні меланосоми	Синтезують меланін, меланосоми транспортують до прилеглих кератиноцитів
Клітини Лангерганса	Остистий шар Червоний кістковий мозок	Поверхнєві антитілені маркери (СКТ-4)	Утворюють відростки, у цитоплазмі відсутні десмосоми і тонофіламенти, присутні гранули. Більшість характерної форми ("теничної різьби")	Антигенпрезентуючі макрофаги, беруть участь у протипузликових реакціях
Клітини Мереля	Базальний шар Нейральне	FAS-позитивні	Утворюють короткі відростки, котрими контактують з кератиноцитами; містять десмосоми і тонофіламенти, у базальній частині клітини присутні електронощільні гранули, кристалують зв'язані аферентних нейронів	Сприяють тактильним подразнень
Лімфоцити	Варіабельне Червоний кістковий мозок, тимус	Поверхнєві антитілені маркери (СКТ-3)	Велике округле ядро, невелика кількість цитоплазми і органел, десмосоми і тонофіламенти відсутні	Участь у місцевих імунних реакціях

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Для характеристики процесів зроговіння епітелію ротової порожнини використовується низка клінічних термінів.

Ортокератоз – природний процес зроговіння багатошарового епітелію, який призводить до втрати клітинами ядер і наявності на поверхні епітеліального пласта кількох шарів рогових лусочок.

Паракератоз – процес неповного зроговіння, який характеризується втратою клітинами здатності синтезувати кератоліліз; зернистий шар відсутній, роговий шар потовщений, клітини в ньому містять паличкоподібні ядра.

Гіперкератоз – потовщення рогового шару внаслідок посилення процесу зроговіння клітин (зокрема, при хронічній інтоксикації вітаміном А), або внаслідок гальмування відторгнення (злушення) поверхневих шарів епітелію.

Дискератоз – порушення зроговіння окремих кератиноцитів: останні збільшуються у розмірах, втрачають міжклітинні контакти, що призводить до появи у роговому шарі округлих тілець і зерен. При зловживанні дискератозі виявляються острівці зроговіння у глибоких шарах епітелію і атипові клітини (плоскоклітинний рак).

Акантоз – потовщення епітеліального гребінця внаслідок посилення проліферації в базальному та остилому шарах.

Акантоліз – втрата кератиноцитами міжклітинних контактів з наступним утворенням пухирів. Такі кератиноцити отримали назву клітин Тіданка. Вони мають невеликі розміри і округлу форму. Їх виявлення слугує підтвердженням діагнозу пухирчатки.

Лейкоплакія – ураження слизової оболонки, яке вважається передраковим станом: в епітелії виявляється гіперкератоз, у власній пластинці – лімфоцитарна інфільтрація і фіброз.

Таблиця 20.4. Структурні особливості різних типів слизової оболонки ротової порожнини

Ділянка	Слизова оболонка		Підслизова основа
	Епітелій	Власна пластинка	
Слизова оболонка вистильного типу			
Щока і слизова частина губи	Товстий (до 500 мкм), незроговілий	Високі сосочки, сполучна тканина містить колагенові та невелику кількість еластичних волокон; багато кровоносних судин, які в сосочках формують анастомози. Вивідні протоки слинних залоз	Пухка волокниста сполучна тканина, в якій виявляється жирова тканина, слинні залози, інді – слинні залози
Проміжна зона губи	Тонкий (150 мкм), зроговілий шляхом паракератозу	Численні вузькі сосочки, поверхні капілярні петлі	Пухка волокниста сполучна тканина, в якій виявляються слинні залози
Маха піднебіння	Тонкий (150 мкм), незроговілий, зустрічаються смакові бруньки	Численні широкі короткі сосочки, еластичні волокна формують пластинку, добре розвинена капілярна сітка	Пухка волокниста сполучна тканина, яка містить велику кількість малих слинних залоз
Дно ротової порожнини	Дуже тонкий (100 мкм), незроговілий	Низькі сосочки, колагенові та невелика кількість еластичних волокон, численні капіляри утворюють короткі петлі	Пухка волокниста сполучна тканина, в якій виявляються жирові клітини і малі слинні залози
Вентральна поверхня язика	Тонкий (150 мкм), незроговілий	Численні низькі сосочки, невелика кількість малих слинних залоз, капілярна сітка розвинена в сосочковому шарі, судин у сполучному шарі небагато	Тонка, інді майже відсутня, містить судини і жирові клітини
Альвеолярні відростки	Тонкий (150 мкм), незроговілий	Сосочки короткі, в сполучній тканині багато еластичних волокон, виражена поверхнева капілярна сітка	Пухка сполучна тканина, яка містить товсті еластичні волокна, малі слинні залози
Слизова оболонка жувального типу			
Ясна	Товстий (250 мкм), підлягає зроговінню шляхом орто- або паракератозу	Високі вузькі сосочки, щільна сполучна тканина, капіляри формують довгі петлі з численними анастомозами	Немає нічого шару, слизова оболонка прикріплена колагеновими волокнами до цементу зубів і окістя альвеолярних відростків
Тверде піднебіння	Тонкий (до 100 мкм у крайовій зоні, 50 мкм – в зоні шва), підлягає зроговінню шляхом ортокератозу	Товстий шар щільної сполучної тканини, сосочки високі в крайовій зоні і низькі – у зоні шва, кількість капілярів помірна, капілярні петлі короткі	Щільна сполучна тканина, що з'єднує слизову оболонку з окістям, містить адипоцити в жировій зоні і малі слинні залози – у засосній зоні; у маргінальній і шовній зонах відсутня
Слизова оболонка спеціалізованого (сенсорного) типу			
Дорозальна поверхня язика	Товстий (250–300 мкм), зроговілий і в окремих ділянках незроговілий, формує сосочки язика і смакові бруньки	Високі сосочки, малі слинні залози в задніх відділах, нервові волокна, особливо білі смакових бруньок, судинні сплетення в сосочковому шарі	Відсутня

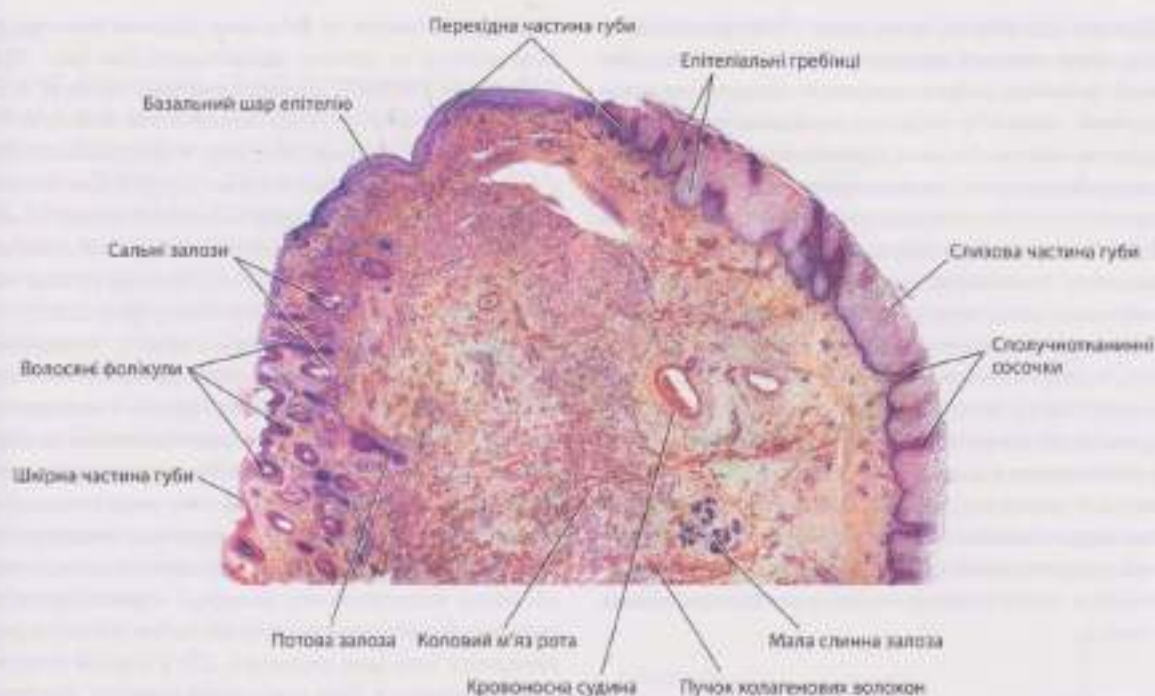


Рис. 20.7. Світлова мікрофотографія губи дитини, сагітальний зріз, $\times 40$

Перехідна частина (червона облямівка) губи – вкрита багатoshаровим плоским частково зроговілим епітелієм; у сполучній тканині зберігаються сальні залози; потові залози і волосся тут відсутні. Високі сполучнотканинні сосочки містять численні капілярні петлі, які залягають близько до поверхні, що обумовлює червоний колір цієї частини губи.

Внутрішня – слизова частина губи – вкрита слизовою оболонкою вистильного типу. Епітелій багатoshаровий плоский незроговілий формує високі гребінці. У субепітеліальній сполучній тканині залягають кровоносні судини і вивідні протоки малих губних слинних залоз. У підслизовій основі, крім судинно-нервових пучків, містяться кінцеві секреторні відділи малих слинних залоз зі слизовим і змішаним типом секрету. За будовою це складні розгалужені альвеолярно-трубчасті залози.

Щока

Основа щоки (лат. *bissa*) утворена посмугованою м'язовою тканиною; зовні щока вкрита шкірою, а з боку присінка рота – слизовою оболонкою вистильного типу. У слизовій оболонці щоки розрізняють три зони: верхню – максиларну, нижню – мандибулярну і середню – проміжну. Структурна організація

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хейліти – запалення проміжної, слизової і шкірної частини губ, які супроводжують системні захворювання або є самостійними, наприклад, метеорологічний хейліт. Найчастіше уражується проміжна зона губи.

В нормі у перехідній частині верхньої губи та у проміжній зоні щік приблизно у 75% дорослих людей виявляються сальні залози. Ектопічні сальні залози, локалізовані в слизовій оболонці губ, щік, ясен і спинки язика, мають вигляд блідо-жовтих плям і отримали назву плямок або гранул Фордайса.

максиларної і мандибулярної зон подібна до будови слизової частини губи. Підслизова основа тут добре виражена, що забезпечує змішувальність слизової оболонки при механічних навантаженнях. У підслизовій основі, перед м'язами щоки, залягають кінцеві секреторні відділи малих слинних залоз слизово-білкового типу. Кілька щічних слинних залоз більшого розміру, секреторні відділи яких локалізуються навколо дистальних сегментів проток привушних залоз, а протоки впадають у ротову порожнину на рівні третіх молярів (великих корінних зубів), отримали назву залоз молярів.

Середня (проміжна) зона щоки тягнеться від кута рота до гілки нижньої щелепи по лінії змикання зубів. Епітелій цієї зони – багатошаровий плоский зроговілий; слинні залози тут відсутні; зустрічаються поодинокі сальні залози. Ця зона відповідає зоні зрощення між мандибулярними і максиллярним відростками при формуванні ротового отвору зародка (так звана зона шва). У постембріональному періоді іммобілізація (знерухоплення) слизової оболонки цієї ділянки запобігає травматизації щоки при жуванні. Між пошмугованими м'язами щоки містяться значні скупчення жирової клітковини, які отримали назву **жирового тіла щоки**. Функцію цього утвору пов'язують з жуванням і ковтанням, особливо у дитячому віці, коли відносний вміст жирового компонента у складі щік набуває максимального розвитку. У дорослих жирове тіло щоки зберігається у дещо редукованому вигляді; вважають, що воно має певний регуляторний вплив на скорочення жувальних м'язів, а також захищає лицеві м'язи від механічних ушкоджень.

Піднебіння

Піднебіння (лат. *palatum*) утворює верхню стінку ротової порожнини і складається з твердого піднебіння (передні дві третини) та м'якого піднебіння (задня третина), яке закінчується язичком (рис. 20.4, 20.8).

Тверде піднебіння має кісткову основу, вкриту слизовою оболонкою жувального типу, яка протягом життя зазнає значних механічних, термічних і хімічних навантажень. За морфофункціональними ознаками слизову оболонку твердого піднебіння поділяють на три зони –

жирову, залозисту та фіброзну; остання включає крайову ділянку та ділянку піднебінного шва (рис. 20.8А). У крайовій і шовній ділянках епітелій підлягає зроговінню; у власній пластинці волокнистий компонент переважає над клітинним; відсутність підслизової основи у фіброзній зоні і тісний контакт з періостом кісткових пластинок забезпечує знерухоплення слизової оболонки цих ділянок. У підслизовій основі жирової зони локалізуються скупчення адипоцитів, у залозистій зоні – великі слинні залози слизово-білкового типу (рис. 20.8Б).

М'яке піднебіння складається з сухожильно-м'язової основи, яку вкриває слизова оболонка. Розрізняють передню – ротоглоткову, і задню – носоглоткову поверхні. Слизова оболонка **ротоглоткової поверхні** м'якого піднебіння вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм; у власній пластинці слизової міститься добре виражений шар еластичних волокон; у підслизовій основі розташовані малі слинні залози. Слизова оболонка **носоглоткової поверхні** м'якого піднебіння вкрита псевдобагатошаровим війчастим епітелієм респіраторного типу (див. розділи 6, 21); у власній пластинці тут локалізується сітка еластичних волокон; підслизова основа відсутня.

Задня частина м'якого піднебіння має назву **язичка**. За будовою язичок подібний до м'якого піднебіння, однак обидві його поверхні вкриті багатошаровим плоским незроговілим епітелієм. Під епітелієм залягає сухожильно-м'язова пластинка, представлена різноспрямованими пучками колагенових волокон, проміжки між якими заповнені кінцевими відділами малих слинних залоз та скелетними м'язовими волокнами, котрі забезпечують рухливість язичка.



Рис. 20.8. Піднебіння. А – схема розподілу на зони; Б – світлова мікрофотографія слизової оболонки залозистої зони, забарвлення толуїдиновим синім, $\times 400$

Язик

Язик (лат. *lingua*; грец. *glossa*) побудований із посмугованих м'язів, укритих слизовою оболонкою. М'язові волокна, орієнтовані у взаємно перпендикулярних площинах, формують тривимірну сітку (рис. 20.4, 20.9). Між окремими м'язовими волокнами залягають тонкі прошарки сполучної тканини (ендомізій). У перимізії – прошарках сполучної тканини, що ними оточені пучки м'язових волокон, – проходять кровоносні судини і нерви. Слизова оболонка язика складається з багатошарового плоского епітелію і власної пластинки, яка утворена пухкою сполучною тканиною з великою кількістю судин. На верхній (дорсальній) поверхні язика підслизова основа відсутня, а слизова оболонка утворює численні вирости – так звані сосочки. Розрізняють чотири види сосочків: ниткоподібні, грибоподібні, валкуваті (жолобкуваті) і листоподібні (рис. 20.9–20.10).

Ниткоподібні сосочки (рис. 20.9, 20.10А) найчисленніші. Їхню основу складають вирости сполучної тканини – так звані первинні сполучнотканинні сосочки, вкриті багатошаровим плоским епітелієм. Поверхніві шари епітелію, особливо на верхівці сосочка, підлягають зроговінню шляхом паракератозу, і рогові лусочки, у яких ще можна розрізнити залишки ядер, черепицеподібно покривають сосочки. Під епітелієм локалізується власна пластинка слизової оболонки. У ній виявляються численні дрібні кровоносні судини. Сполучнотканинна основа сосочка утворює численні розгалуження – вторинні сполучнотканинні сосочки.

Грибоподібні сосочки (рис. 20.9, 20.10Б) мають розширену верхню частину і звужену основу, нагадуючи своєю конфігурацією гриб. Поверхню вкриває пласт багатошарового плоского незроговілого епітелію. На бічних поверхнях грибоподібних сосочків зустрічаються **смакові бруньки**, що є периферичними відділами смакового аналізатора (див. розділ 18).

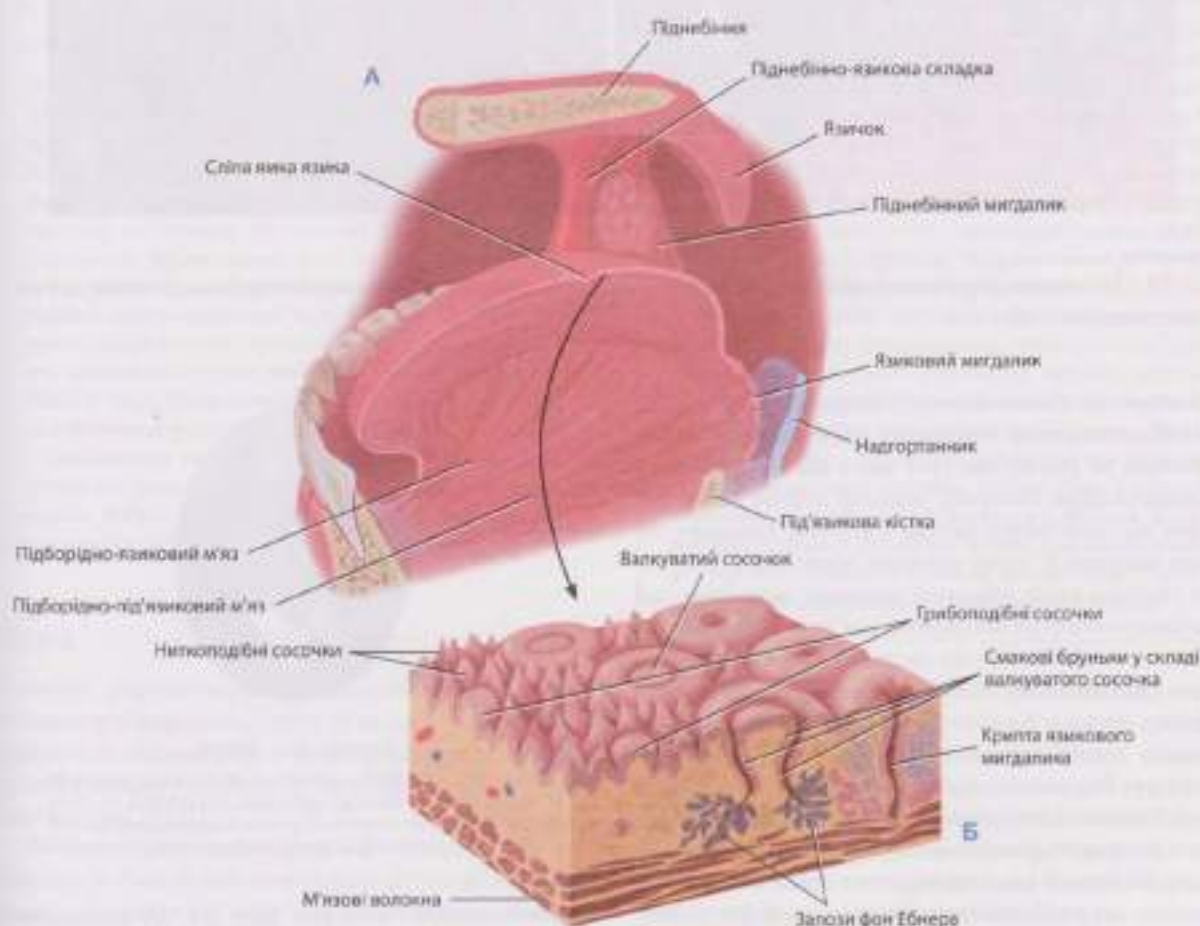


Рис. 20.9. Язик. А – схематичне відтворення язика та його макрооточення; Б – схема будови сосочків язика

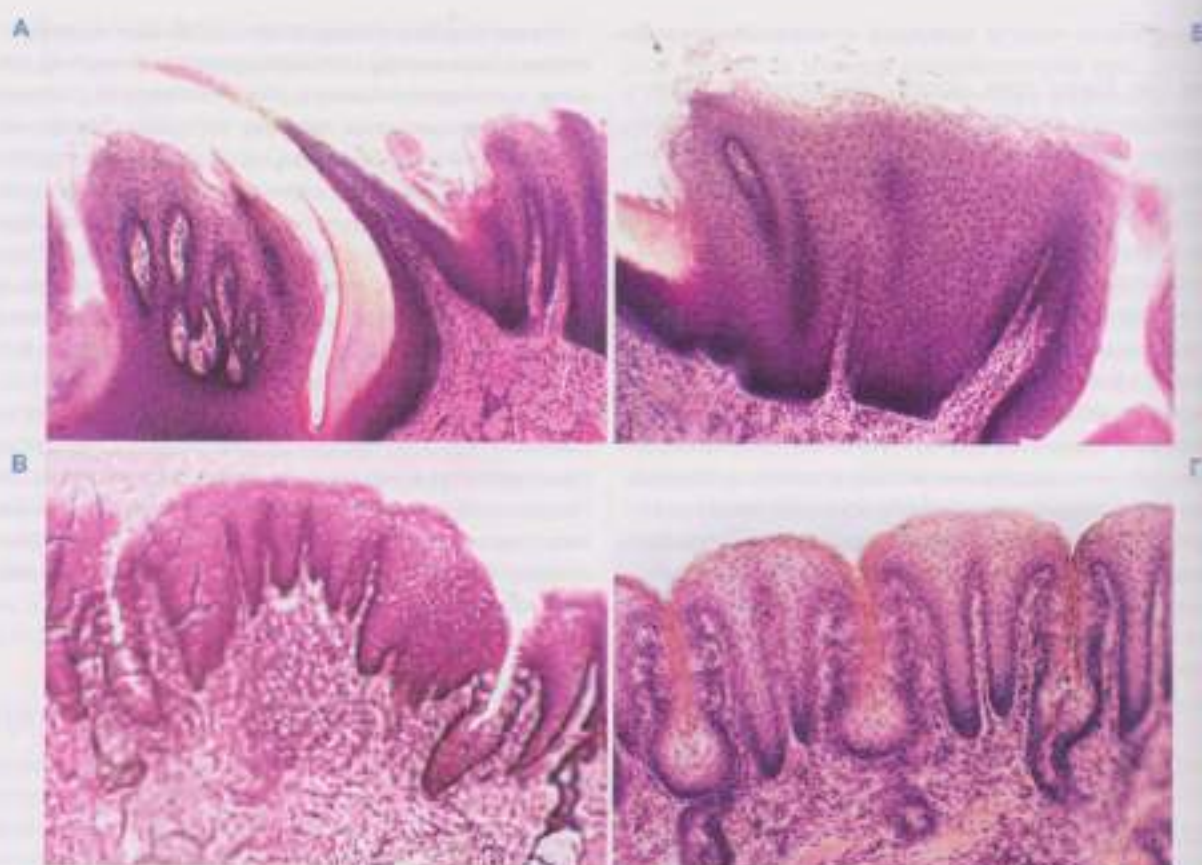


Рис. 20.10. Світлові мікрофотографії сосочків язика, $\times 400$. А – ниткоподібний; Б – грибоподібний; В – валкуватий; Г – листоподібні, $\times 80$

Валкуваті (жолобкуваті) сосочки (рис. 20.9, 20.10В) розташовані між тілом і коренем язика. Вони найбільші за розмірами (1–3 мм в діаметрі). Основу сосочка складає сполучна тканина, вкрита багатoshаровим плоским незроговілим епітелієм. Валкуваті сосочки занурені в товщу слизової оболонки язика: кожен сосочок зовні оточений валиком; заглибина, що відмежовує сосочок від валика, має назву борозни сосочка. У сполучній тканині сосочка і валика залягають пучки гладких м'язців, скорочення яких закривають борозну сосочка. В епітелії бічної поверхні валкуватих сосочків локалізуються смакові бруньки. У навколососочкову борозну виводиться секрет малих слинних залоз білкового типу (**залози Ебнера**). Під час споживання їжі смакові речовини потрапляють у борозну сосочка і на деякий час затримуються поблизу смакових бруньок, що викликає подразнення смакових рецепторних клітин. Після промивання борозни секретом залоз Ебнера до неї надходить нова порція речовин для визначення їх смакових якостей.



Віктор фон Ебнер

(Ebner V., 1842–1925) – австрійський фізіолог; у світовій літературі ім'я Ебнера, крім назви валкуватих сосочків язика, має ще колагенові волокна жовтопигментного дентину, а також ліній дентину

Листоподібні сосочки (рис. 20.10Г) розташовані на бічних поверхнях язика. Власна пластинка слизової оболонки в основі сосочків цього типу утворює розгалуження – так звані листочки сосочків. Кожен листопо-

дібний сосочок відокремлений від сусідніх глибокою борозною. В епітелії, що вистилає бічні поверхні листо-подібних сосочків, розташовані овальної форми смакові бруньки. Листоподібні сосочки добре виражені у дітей, з віком вони підлягають редукції.

У сполучній тканині кореня язика залягають скупчення лімфоцитів та лімфоїдних вузликів, із сукупності яких формується **язиковий мигдалик** (рис. 20.9). Будова мигдаликів лімфоепітеліального кільця Вальдейера – Пирогова розглянута у розділі 13 "Система органів кровотворення й імунного захисту". Поблизу від язикового мигдалика локалізується **сліпа ямка** – рудиментарний утвір, що вказує на ділянку, з якої в ембріогенезі розпочали свою міграцію зачатки щитоподібної залози. Незарощений шлях міграції цих зачатків – так звана персистуюча щито-язикова протока (див. розділ 14 "Ендокринна система") – може слугувати джерелом розвитку кіст і злоякісних новоутворів шийної ділянки.

Джерела розвитку язика

Язик розвивається з I–II–III збрових дуг у результаті зрощення п'яти зачатків – двох парних зачатків, які походять з I глоткової дуги (вони утворюють слизову оболонку тіла та кінчика язика); непарного язикового горбика, який утворюється між I і II глотковими дугами (з нього формується ромбоподібна частина спинки перед валкуватими сосочками); потовщення II і III глоткових дуг (утворюють корінь язика) (рис. 20.26). Епітелій язика диференціюється на 7-му тижні, коли з'являються листо-подібні і валкуваті сосочки. На 8–9-му тижні формуються грибоподібні сосочки. Ніткоподібні сосочки, які вкривають поверхню передніх двох третин язика, з'являються близько 10-го тижня розвитку. М'язи язика розвиваються з міотомів верхніх сомітів.

Особливості іннервації язика. Іннервацію слизової оболонки язика забезпечують V, IX і X пари черепних нервів. Робота м'язів язика регулюється під'язиковим нервом (XII пара).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Аномалії розвитку. Оскільки язик формується з п'яти ембріональних зачатків, можливі наступні порушення його зрощення: **роздвоєний язик** (незрощення парних язикових горбиків) та **додатковий язик** (незрощення непарного горбика).

Ромбоподібний глосит – розвивається внаслідок порушення ембріонального розвитку язика, що проявляється наявністю попереду від валкуватих сосочків ромбоподібної ділянки червоного або синюшного кольору з чіткими межами; в епітелії цієї ділянки спостерігається гіперкератоз, акантоз; у власній пластинці – лімфоцитарна інфільтрація. **Складчастий язик** – вроджена аномалія форми і розмірів язика (макроглосія), яка проявляється наявністю симетричних складок на його спинці; найглибшою є центральна подовжня складка.

Язик, за образним виразом, є "дзеркалом здоров'я", оскільки специфічні зміни на язиці супроводжують патологію не лише травного каналу, але й інших систем організму. Ці зміни можуть проявлятися явищами гіпер- або дискератозу (порушеннями процесів зроговіння), наявністю висипів десквамації (злущення) епітелію. Так, зокрема, **географічний язик** виявляється при десквамативному глоситі і супроводжується порушенням зроговіння і дистрофією сосочків. Причиною можуть бути захворювання травного тракту, ендокринна патологія, колагенози. **Малиновий язик** – атрофія ніткоподібних і набряк грибоподібних сосочків язика, які виникають на 3–4 добу захворювання на скарлатину. Після зникнення висипань на шкірі слизова оболонка язика відновлюється.

Обкладений язик – затримка десквамації поверхневих шарів епітелію (гіперкератоз); спостерігається при гіперацидному гастриті, виразковій хворобі, колітах. **Лаковий язик** – атрофія сосочків язика при гіпоацидному гастриті, ентериті, запаленні жовчовивідних шляхів. **Волохатий язик** – зроговіння ніткоподібних сосочків на задній і середній третинах спинки язика і набуття ними коричневої або чорної пігментації. Виникає внаслідок перенесених інфекційних хвороб, при захворюваннях печінки, тривалого прийому антибіотиків. Є патогномонічним симптомом ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ясна

Ясна (лат. *gingiva*) – вкрита слизовою оболонкою кісткові альвеолярні вирости верхньої та нижньої щелеп, якими облямовані корені зубів. У яснах розрізняють міжзубні ясенні сосочки, маргінальну (крайову) та альвеолярну частини (рис. 20.11).

Альвеолярна (прикріплена) частина ясен має ширину 2–7 мм, вкрита зроговілим епітелієм; вона зрощена з окістям і тому нерухома. На альвеолярній частині можна бачити вертикальні ясенні втиснення, які відповідають просторам між краями зубів. Хвилеподібна межа між альвеолярною частиною ясен та прилеглою

слизовою оболонкою ротової порожнини має назву **слизово-ясенної лінії**.

Маргінальна (вільна) частина ясен охоплює шийку зуба. Вона не зв'язана з окістям, має гладку поверхню і рожевий колір, вкрита зроговілим або паракератинізованим епітелієм. Простір між поверхнею зуба і вільним краєм ясен отримав назву **ясенної борозни** (рис. 20.12). У нормі глибина ясенної борозни становить 1–2 мм; її дно знаходиться на рівні цементно-емалевого з'єднання. Зсередини ясенна борозна вистелена тонким шаром епітелію, який у вигляді смужки шириною

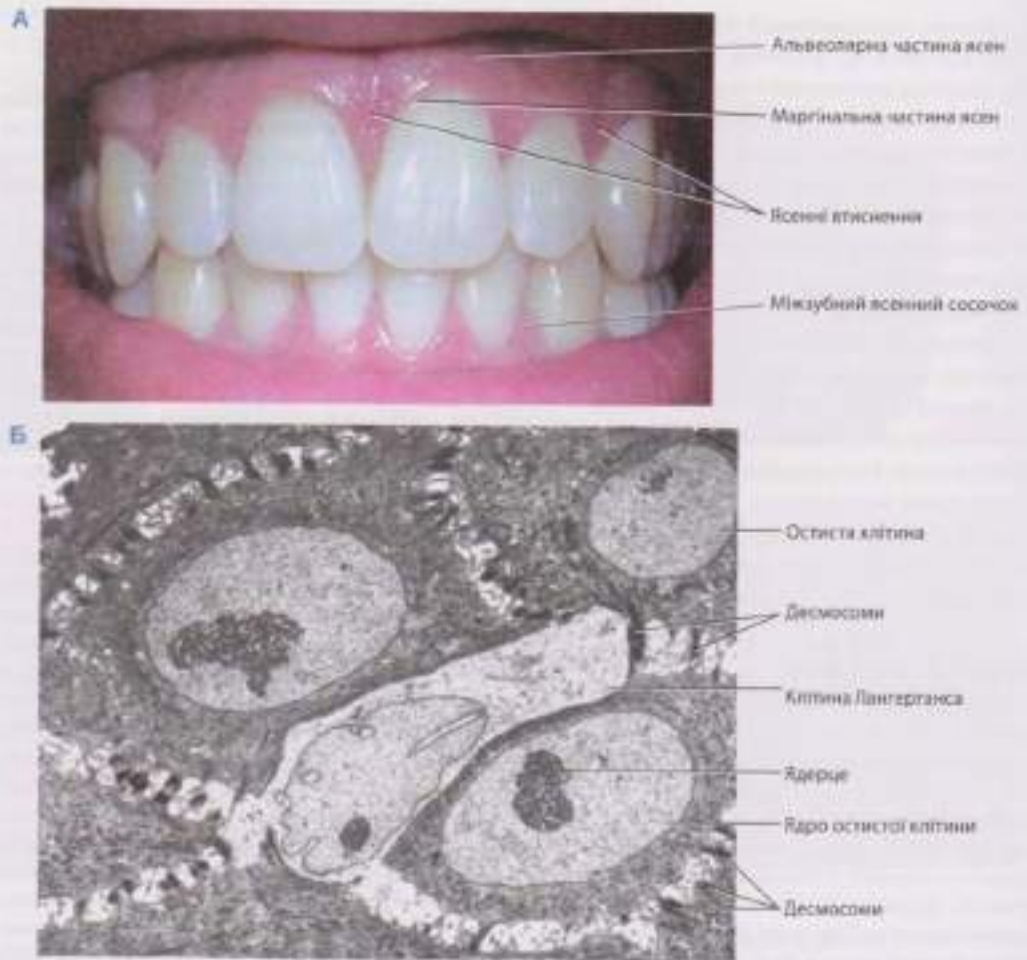


Рис. 20.11. Ясна і зуби людини. А – зовнішній вигляд; Б – електронна мікрофотографія клітин остистого шару слизової оболонки ясен восьмирічної дитини, $\times 4500$

близько 1 мм переходить на поверхню коронки, щільно фіксуючись гемідесмосомами до кутикули зуба. Епітелій ділянки зубоясенного прикріплення включає два шари клітин – базальний і поверхневий; він не підлягає зроговінню й оновлюється набагато швидше, ніж епітелій поверхні ясен. Епітелій ясенної борозни служить бар'єром, який перешкоджає проникненню мікроорганізмів з ротової порожнини до стерильного пародонта (зубної зв'язки). У ділянці ясенної борозни відсутні сполучнотканинні сосочки власної пластинки; класичні капіляри тут відсутні, однак виявляються посткапілярні венули з високою проникністю стінки.

Ясенні сосочки – це трикутні випинання слизової оболонки ясен, які виповнюють частину міжзубних проміжків. Основи ясенних сосочків знаходяться поблизу альвеолярної частини ясен, а верхівки – у проксимальній частині міжзубних проміжків. У складі ясенних

сосочків розрізняють щічну і язикову поверхні. У нормі міжзубні ясенні сосочки загострені, мають рожевий колір і майже не зміщуються.

У ділянках зростання ембріональних зачатків ротової порожнини утворюються **вуздечки** верхньої та нижньої губи. Їхню основу складають товсті еластичні волокна, що зв'язують губні м'язи з альвеолярною слизовою оболонкою. Вуздечка верхньої губи локалізується по середній лінії між вершинами медіальними різцями, на 4–7 мм вище межі міжзубного проміжку. Вуздечка нижньої губи розташована по середній лінії між вершинами медіальними різцями під альвеолярною слизовою оболонкою. Незважаючи на те, що вуздечки не виконують опорної функції, вони можуть сприяти опущенню ясен і слугувати місцевими чинниками розвитку патології тканин пародонта.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ясенна рідина, яка постійно присутня в ясенній борозні, має захисні властивості. У нормі за своїм складом вона відповідає сироватці крові і містить глобуліни, альбуміни, фібрин, антитіла (імунoglobуліни А, G, М), систему комплементу, ферменти. рН ясенної рідини доволі високий – від 6,3 до 7,9 – і залежить від вмісту азоту і сечовини. В ясенній рідині до 95–97 % клітинних елементів складають нейтрофільні гранулоцити. Вони є активними фагоцитами (знищують мікроби, віруси, грибки, токсини) і продукують понад 30 біологічно активних речовин, що беруть участь у різноманітних захисних і регуляторних реакціях організму.

При запальних процесах та інших захворюваннях ясен (наприклад, при гінгівіті) спостерігається зміна кольору, конфігурації та консистенції маргінальної частини ясен і міжзубних ясенних сосочків, які набувають червоного забарвлення, набрякають і розм'якшуються. У результаті неправильної фіксації вуздечки верхньої губи до ясен може формуватися розширений проміжок (діастема) між верхніми центральними різцями. При відкладенні у ясенній борозні солей та дії бактеріальних токсинів може спостерігатися відшарування епітелію від поверхні зуба (руйнування епітеліального прикріплення) з утворенням ясенної кишені. При цьому утворюються ворота для проникнення у простір зубної альвеоли патогенних мікроорганізмів, котрі зумовлюють пошкодження навкол зубних тканин і розвиток пародонтозу.

Зуби

Зуби (лат. *dentes*) – органи ротової порожнини, які забезпечують утримання та механічну обробку їжі, а також відіграють важливу роль у звукотворенні. Анатомічно зуби складаються з коронки, шийки та кореня; гістологічно – з твердих (емаль, дентин, цемент) та м'яких (пульпа, періодонт) тканин (рис. 20.4, 20.8, 20.9, 20.11, 20.12). Основа зуба утворена дентином. Коронку по-

криває емаль, корінь – цемент. Циркулярна межа між емаллю і цементом має назву анатомічної шийки зуба. Клінічна шийка в нормі локалізується дещо вище – по краю ясен. Всередині зуба міститься пульпарна порожнина, заповнена пульпою. Розрізняють коронкову і кореневу її частини. Утримуються зуби в щелепі завдяки наявності зубної зв'язки – періодонта.

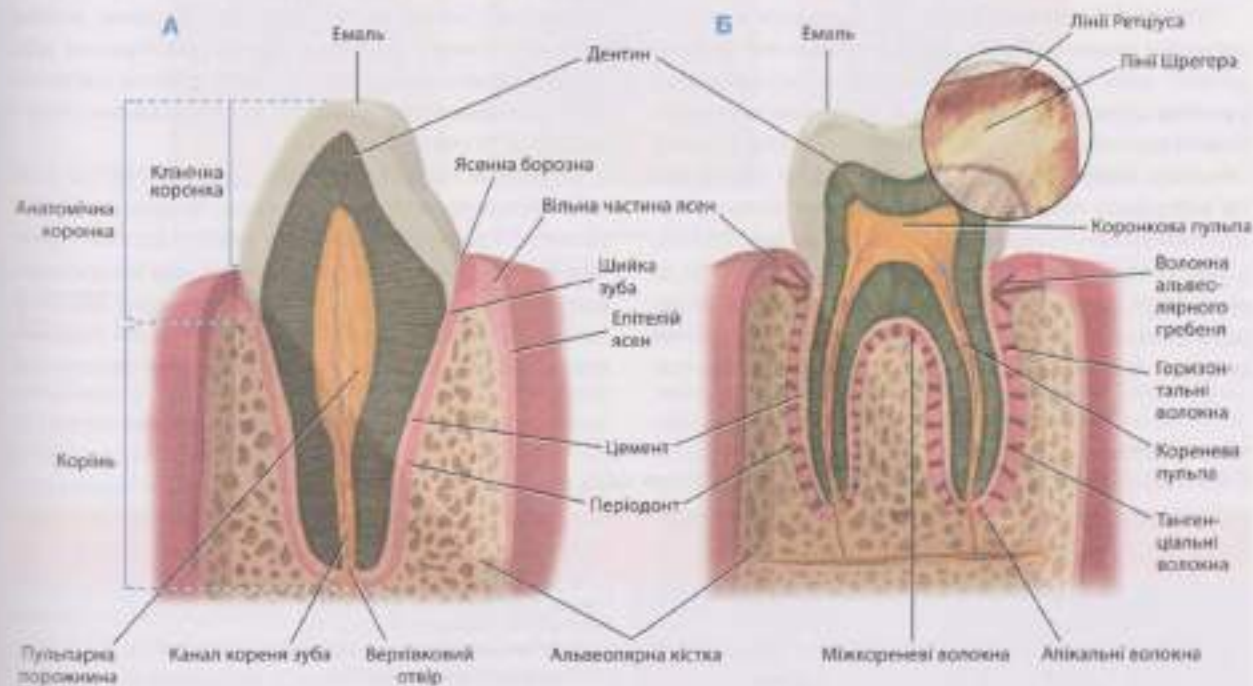


Рис. 20.12. Зуби. А – схема будови однокореневого зуба; Б – будова багатокореневого зуба та підтримуючого апарату

Молочні та постійні зуби

У людини упродовж життя змінюється дві генерації зубів – тимчасові (молочні) і постійні (перманентні). Молочних зубів налічується 20, постійних – 32. Прорізування молочних зубів починається від шести і закінчується до 24 місяців після народження. Відповідність кількості молочних зубів дитини до її віку можна перевірити за формулою: $x = n - 4$, де x – число зубів, n – вік у місяцях. Заміна молочного прикусу на постійний починається від п'яти і завершується до 29 років (табл. 20.5).

Відмінності молочних і постійних зубів

Висота постійних зубів більша, вони мають жовтуватий відтінок, на відміну від білувато-білих молочних. Молочні зуби орієнтовані вертикально. В тимчасовому прикусі відсутні премолари і треті молари. Корені молочних зубів коротші. Емаль молочних зубів приблизно удвічі тонша від емалі постійних. Молочні зуби випадають самостійно при зміні прикусу.

Джерела та процеси розвитку зубів

Розвиток зубів – одонтогенез – відбувається у три етапи: (1) утворення зубної пластинки і зубних зачатків; (2) диференціація зубних зачатків; (3) гістогенез тканин зуба (рис. 20.13–20.14).

Утворення зубних зачатків. Упродовж шостого-восьмого тижнів ембріогенезу багатошаровий епітелій ротової ямки потовщується, вростає в ектомезенхіму у вигляді щічно-губної пластинки, яка має вигляд дуги на кожній щелепі. Перпендикулярно до неї в каудальному напрямку відбувається формування зубної пластинки. На внутрішній поверхні зубної пластинки формуються краплеподібні потовщення – **зубні бруньки** (рис. 20.13А), з яких розвиваються зубні емалеві органи. Прилегла до емалевого органа ектомезенхіма активно проліферує, вдаючись в емалевий орган, утворюючи **зубний сосочок** (рис. 20.13Б; 20.14А). Емалевий орган при

цьому набуває форми шолома, або двостінного келиха. Мезенхіма навколо емалевого органа ущільнюється і формує **зубний мішечок** (рис. 20.13В, Г; рис. 20.14Б, В).

Диференціація зубних зачатків. На третьому місяці ембріогенезу взаємодія клітин зубного сосочка з емалевим органом приводить до формування у складі останнього трьох різновидів клітин – внутрішніх, проміжних і зовнішніх. Внутрішні клітини емалевого органа базальна мембрана яких межує із зубним сосочком, не бувають призматичної форми і перетворюються на **емалобласти** (амелобласти, рис. 20.13Г, 20.14Г). Зовнішні клітини набувають плоскої форми; їхня роль полягає не у забезпеченні надходження поживних речовин і мезенхіми. Клітини проміжного шару не мають зв'язку з базальною мембраною; внаслідок накопичення між ними рідини ці клітини набувають відростчастої форми і утворюють **зірчастий ретикулум** або **пульпу зубного емалевого органа**, забезпечуючи трофіку його внутрішніх клітин – емалобластів.

У процесі диференціації **зубного сосочка** його зовнішні клітини, які контактують з базальною мембраною емалевого органа, перетворюються на **дентинобласт** (**одонтобласт**). Дослідженнями останніх років встановлено, що останні є похідними мігранторних клітин нервового гребеня. Внутрішні клітини зубного сосочка диференціюються у фібробласти, які формуватимуть коронкову частину **пульпи зуба**. **Зубний мішечок** утворений ущільненою мезенхімою, яка охоплює основ зубного сосочка. У процесі розвитку і формування зубів з внутрішнього шару клітин зубного мішечка диференціюються **цементобласти**, а з його зовнішнього шару – **фібробласти періодонта**.

Розвиток тканин зуба (рис. 20.13Г; 20.14В, Г, Д) починається на четвертому місяці внутрішньоутробної розвитку з диференціації клітин зубного сосочка – дентинобластів. Вони синтезують перший шар колагенових волокон, що мають радіальне розташування (волокна Корфа), та основну міжклітинну речовину, які просочуються солями кальцію. З цього моменту надходжен

Таблиця 20.5. Середні терміни прорізування постійних зубів

Термін прорізування хлопці	дівчата	Види зубів
5–8 років	5–8 років	4 перших великих корінних зуби
6–9 років	6–8 років	4 внутрішніх (медіальних) різці
8–12 років	7–11 років	4 зовнішніх (латеральних) різці
9–10 років	8–9 років	4 передніх малих корінних зуби
10–15 років	9–14 років	4 ікла
11–14 років	10–13 років	4 задніх малих корінних зуби
12–16 років	11–15 років	4 других великих корінних зуби
16–29 років	15–28 років	2–4 зуби мудрості

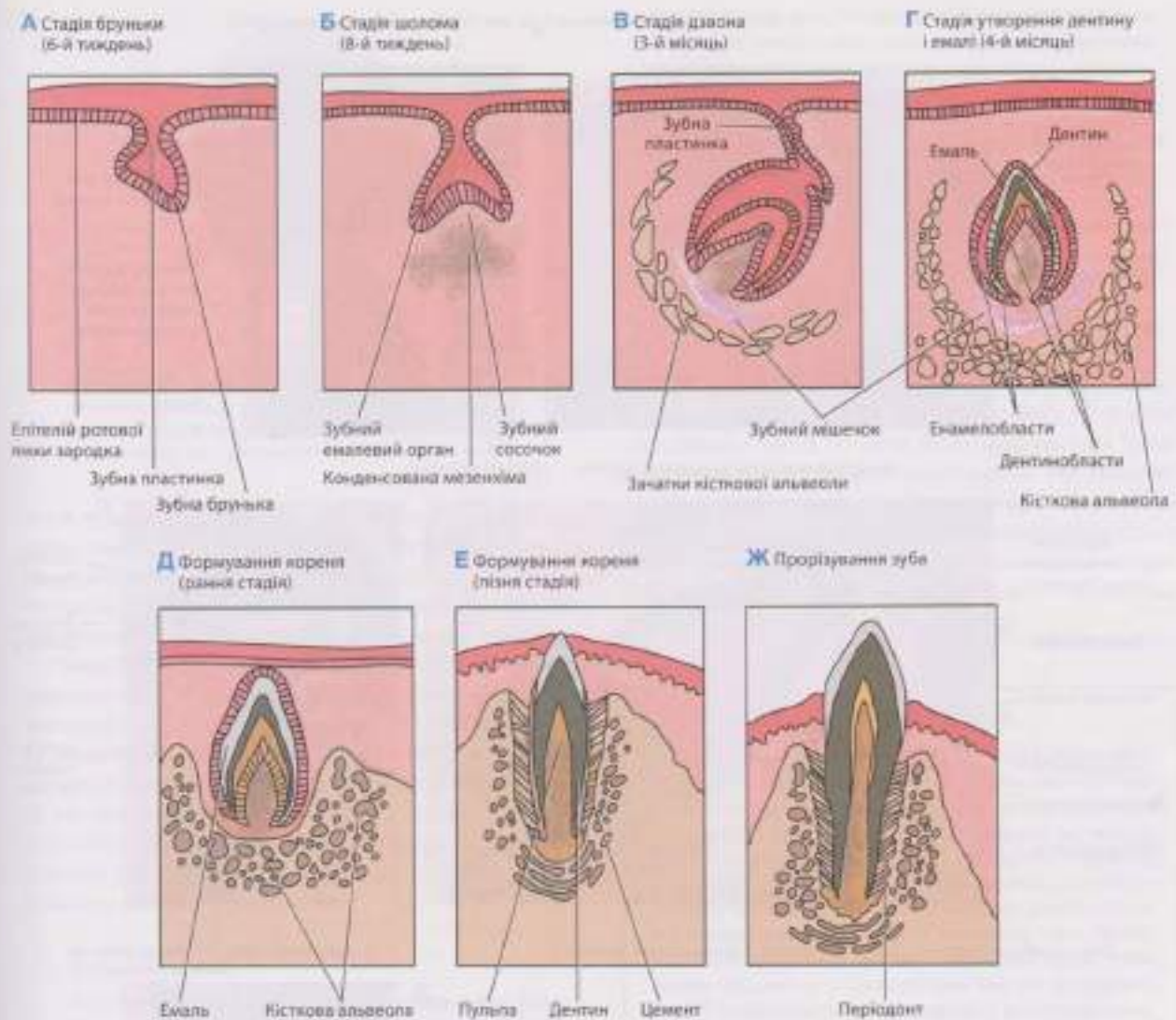


Рис. 20.13. Схема послідовних стадій одонтогенезу

поживних речовин з боку зубного сосочка до внутрішніх клітин емалевого органа припиняється, що викликає у них переміщення ядер і органел білкового синтезу з базальної частини клітин до апікальної (так званий феномен інверсії). При цьому внутрішні клітини емалевого органа трансформуються в емалобласти і починають синтезувати специфічні глікопротеїни – амелогенін та емалелін, молекули яких після виведення у міжклітинний простір та контакту з поверхнею новоутвореного дентину організуються в тонкі філаменти. З пучків цих філаментів після їхнього зв'язування солями гідроксоапатиту кальцію формують емалеві призми.

Звужені апікальні частини емалобластів, через які здійснюється секреція глікопротеїнів матриксу ема-

левих призм, отримали назву відростків Томса. Новоутворені дентин і емаль поступово відтісняють емалобласти від дентинобластів та формують коронку зуба. Пульпа емалевого органа і зовнішній шар його клітин із завершенням процесів утворення емалі редукуються після прорізування зуба разом із залишками відростків Томса вони формують кутикулу емалі.

Розвиток кореня зуба відбувається у постембріональному періоді. Процес прорізування зуба починається, коли корінь сформований на 25–50 % (рис. 20.13Д, Е, Ж). Клітини емалевого органа, які покривають сформовану коронку зуба, втрачають характерну диференціацію, редукуються і перетворюються на епітеліальний пласт, що складається з кількох шарів плоских клітин. Зона актив-

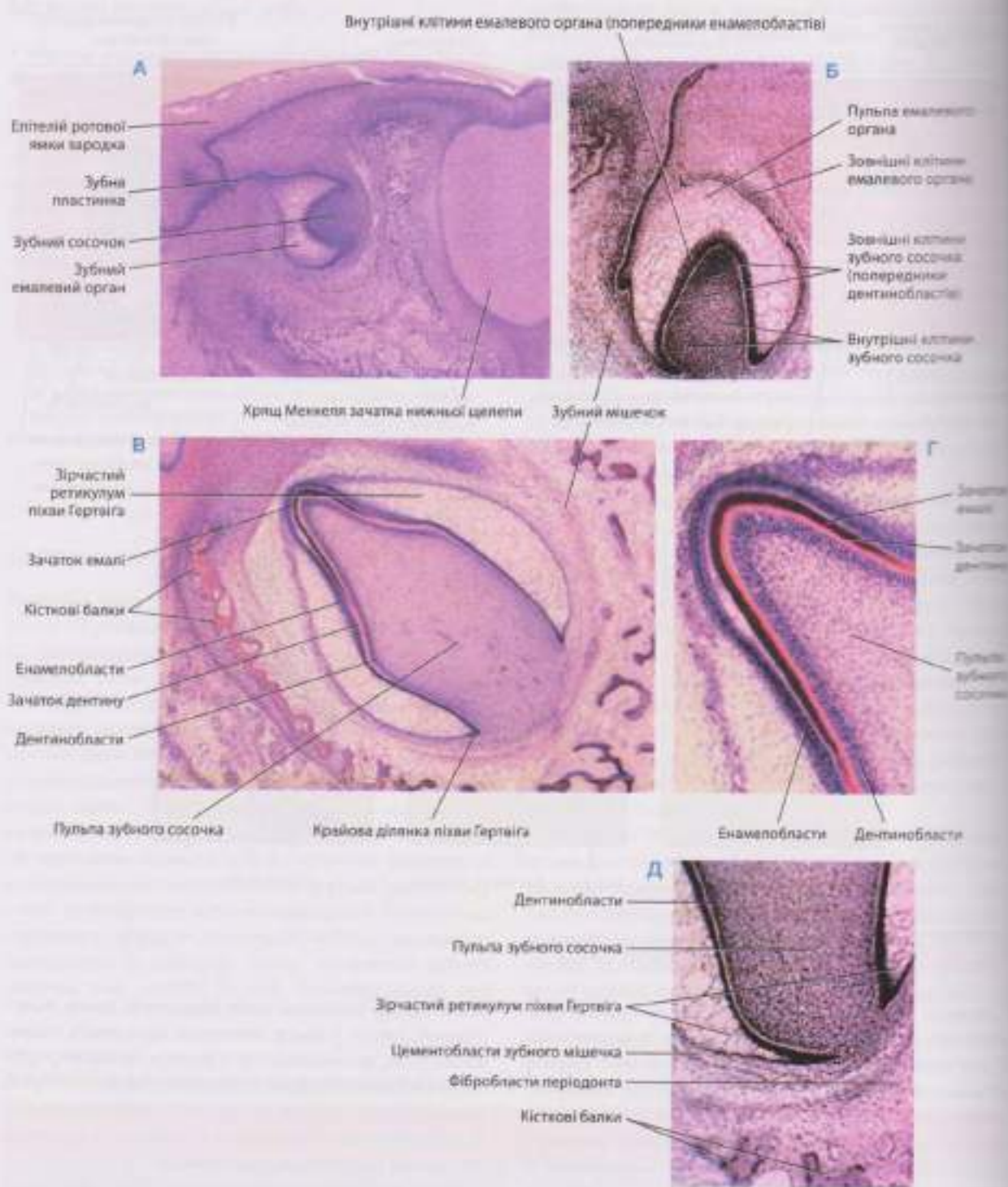


Рис. 20.14. Світлові мікрофотографії послідовних етапів одонтогенезу. А, Б – стадія зубного емалевого органа, $\times 80$ (А), $\times 200$ (Б); В, Г – гістогенез дентину і емалі, $\times 80$ (В), $\times 200$ (Г); Д – формування кореня зуба і періодонта, $\times 600$



Чарльз Томе

(Tomes C., 1840–1898) – англійський анатом і ембріолог; відомістю Томе намагають відкрити епітеліальність, які утворюються у процесі гістогенезу епітелію зуба; зовнішній шар Томе – шар незмішаного глобулярного дентину, що прилягає до шийки шара зуба

ності зберігається в області країв емалевого органа (ділянка шийки зуба), де контактують клітини зовнішнього і внутрішнього шарів емалевого органа; край останнього починають посилено вросати у мезенхіму, формуючи епітеліальну кореневу піхву (так звану піхву Гертвіга).

Піхва Гертвіга складається з двох шарів клітин – зовнішнього і внутрішнього емалевого епітелію, між якими відсутній зірчастий ретикулум (рис. 20.14Д). По мірі росту піхви Гертвіга, що супроводжується поступовим опусканням останньої до основи зубного сосочка, її внутрішні клітини індукують диференціацію зовнішніх клітин зубного сосочка у дентинобласти. Механізм утворення дентину кореня не відрізняється від описаного вище розвитку дентину коронки зуба.

Інкрементні лінії

Утворення дентину відбувається у певному ритмі: фази активності змінюються на фази спокою, які представлені у сформованому дентині у вигляді так званих інкремент-



Оскар Гертвіг

(Hertwig O., 1840–1902) – німецький анатом, гістолог і ембріолог; зокрема описав зародкову епітеліальну піхву мезоденту і доказав її розвиток; піхва Гертвіга обумовлює розвиток кореня зуба

них ліній (ліній фон Ебнера). Ці лінії найкраще видно на подовжніх шліфах зубів – вони проходять під прямими кутами до дентинних каналців і відзначають нормальний ритмічний лінійний малюнок відкладення дентину.

Інший тип інкрементних структур, знайдених у дентині, утворений контурними лініями Оуена. Їх формування викликане недостатньою мінералізацією. Особливо широка контурна лінія – це лінія новонароджених, що відображає порушення мінералізації, викликане критичним періодом розвитку. Хвороби або неадекватне харчування також відзначаються контурними лініями Оуена всередині дентину.

Остаточне формування кореневого дентину завершується у молочних зубах приблизно через 1,5–2 роки, у постійних – через 2–3 роки після прорізування. Новоутворений дентин кореня локалізується між дентинобластами і емалевим епітелієм кореневої піхви. Незадовго після цього в епітеліальну кореневу піхву в різних ділянках вросла мезенхіма зубного мішечка, внаслідок чого піхва Гертвіга розпадається на окремі епітеліальні фрагменти – так звані острівці Малассе.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Епітеліальні острівці Малассе відіграють важливу роль у розвитку патології, оскільки вони можуть стати центром формування цементитів – малих роз'єднаних осередків склянистої тканини у періодонтальній зв'язці, що можуть представляти цемент зуба, а також слугувати джерелом розвитку кіст і пухлин. Знання гістологічних аспектів одонтогенезу має велике клінічне значення для диференціальної діагностики періапикальних гранулєм і кіст. Рентгенологічно гранульома практично ідентична кістці. Проте межю гранульоми є грануляційний вал, що формується по мірі поширення запального процесу в кістковій тканині, тоді як оболонкою кістки стають проліферуючі епітеліальні клітини, що походять з острівця Малассе.

При формуванні кореня зуба край кореневої піхви Гертвіга, що росте, може зустріти на своєму шляху кровоносну судину або нерв. Тоді він обростає ці структури; при цьому зовнішні клітини зубного сосочка втрачають контакт з клітинами внутрішнього шару епітеліальної кореневої піхви і не трансформуються у дентинобласти. У цій ділянці кореня утворюється дефект дентину – формується патеральний канал кореня зуба, що зв'язує пульпу зі сполучною тканиною періодонта. Це має велике практичне значення, оскільки при проведенні ендодонтичного лікування зуба такі канали служать додатковим джерелом інфекції і шляхами її поширення.

Внаслідок розпаду кореневої піхви Гертвіга мало диференційовані мезенхімальні клітини зубного мішечка вступають у контакт з дентином кореня зуба і диференціюються в цементобласти. Останні починають

продукувати органічний матрикс цементу, який відкладається поверх дентину кореня і навколо пучків волокон періодонта, що формується. Друга фаза утворення цементу – мінералізація шляхом відкладення кристалів гідроксиапатиту. На поверхні цементу локалізуються цементобласти, між якими в цемент влітають волокна періодонта. По мірі дозрівання цементу цементобласти зміщуються на периферію або розташовуються в лакунах, перетворюючись на цементоцити.

Спершу утворюється **безклітинний (первинний) цемент**; він повільно відкладається по мірі прорізування зуба, покриваючи дві третини наближених до коронки поверхні кореня. Після прорізування зуба утворюється **клітинний (вторинний) цемент**, який локалізується в апікальній третині кореня. Утворення вторинного цементу – неперервний процес, тому з віком товщина шару цементу збільшується. Вторинний цемент бере участь в адаптації підтримувального апарату зуба до навантажень, що змінюються, а також у репаративних процесах.

Із зовнішніх клітин **зубного мішечка** утворюється щільна сполучна тканина зубної зв'язки – **періодонта** (рис. 20.14Д). Розвиток останнього здійснюється з двох джерел – з боку цементу та періоста зубної альвеоли. Поступово фрагменти пучків колагенових волокон, що відходять від цементу та альвеолярної кістки, видовжуються і зустрічаються в середній частині періодонтальної щілини. Взаємозв'язок ембріональних зубних зачатків з дефінітивними тканинами зуба підсумовано на рис. 20.15.

На п'ятому місяці ембріонального розвитку із залишків ембріональної зубної пластинки починають формуватися зачатки постійних зубів; на 1–4 році життя з'являються зачатки великих корінних зубів. Розвиток постійних зубів відбувається подібно до молочних.

Спочатку молочні і постійні зуби знаходяться у спільних альвеолах; із часом між ними формується кісткова перегородка. У віці 6–12 років зачаток постійного зуба починає рости і тисне на кісткову перегородку, що відокремлює його від молочного зуба; одночасно активуються остеокласти, які руйнують кісткову перегородку і корінь молочного зуба. Унаслідок цих процесів постійний зуб виштовхує коронку молочного зуба і прорізується. Заміна молочних зубів на постійні здійснюється в проміжку від шести до двадцяти дев'яти років (табл. 20.5).

Прорізування зубів забезпечується наступними механізмами: (1) активною проліферацією клітин пульпи зуба, що супроводжується вивільненням кінетичної енергії, яка штовхає зуб у напрямку найменшого опору – до поверхні ясен; (2) ростом коронки, що наближає зуб до поверхні ясен; (3) процес формування зуба супроводжується тиском на бічні стінки альвеоли, що призводить до поверхневої резорбції кістки; водночас на зовнішній та внутрішній поверхні альвеолярних відростків, а також біля дна зубних альвеол відбувається нашарування кісткової тканини; це призводить до підвищення тканинного тиску всередині альвеоли, що витискає зуб до поверхні; (4) впиранням коренів зуба, що росте, у тверде дно кісткової альвеоли, внаслідок чого зуб поступово з неї виштовхується.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Дистопія – переміщення зачатка зуба в анатомічно не характерну для нього ділянку. **Ретенція** – порушення процесу або напрямку прорізування зуба без обструкції іншим зубом. **Аденція** – відсутність одного або більшого числа зубів внаслідок порушення процесів одонтогенезу.



Рис. 20.15. Схематичне відтворення джерел розвитку тканин зуба

Будова тканин зуба

Дентин (лат. *dentinum*) – основна тверда тканина зуба (рис. 20.12, 20.13, 20.16, 20.18, табл. 20.6). Дентин складається з неорганічних (70–72 %) і органічних (28–30 %) речовин. Органічний матрикс дентину утворений впорядкованими пучками **колагенових волокон** (колаген I типу), що зв'язані кристалами **гідроксиапатиту кальцію** – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$. У радіальному напрямі його пронизують **дентинні трубочки** (рис. 20.16А, Б, Г). У дентинних трубочках лежать відростки **дентинобластів** – клітин, чий тіла локалізовані у периферичній зоні пульпи.

У відповідності до просторової орієнтації колагенових волокон розрізняють **плащовий** і **юкстапульпарний** (або **припульпарний**) дентин. У плащовому дентині колагенові волокна (так звані **волокна Корфа**) мають радіальну орієнтацію. Волокна юкстапульпарного дентину (**волокна Ебнера**) орієнтовані тангенціально, тобто перпендикулярно до напрямку дентинних трубочок (рис. 20.16Г). Зв'язування дентину відбувається за глобулярним (кулястим) типом: у товщі дентину виявля-

ються щільніші кулясті ділянки, які мають назву **глобулярного дентину**, і менш зв'язані **інтерглобулярні простори**. На межі між дентином і пульпою зуба локалізується **предентин**, який утворений незв'язаними колагеновими волокнами і основною міжклітинною речовиною (рис. 20.16В).

У пренатальному періоді (до народження) першою утворюється периферична частина дентину, яка має назву **первинного дентину**. У постнатальному онтогенезі формується **вторинний дентин**. Межею між ними служить так звана **неонатальна лінія**, яка розміщена на рівні біфуркації дентинних трубочок (рис. 20.16Б). Утворення **третинного дентину** слід розглядати як реакцію зуба на пошкодження. Третинний дентин характеризується неупорядкованістю (ірегулярністю) дентинних трубочок, присутністю численних інтерглобулярних просторів. Якщо окремі фрагменти третинного дентину знаходяться в пульпі, вони мають назву **дентиклів**. Серед останніх розрізняють **вільні** (локалізуються безпосередньо у пульпарній камері), **присінкові** та **інтерстиційні** (замуровані) дентиклі.

Таблиця 20.6. Порівняльна характеристика твердих тканин зуба й альвеолярної кістки

	Кістка	Дентин	Емаль	Цемент
Походження	Мезодерма	Ектомезенхіма	Ектодерма	Ектомезенхіма
Тканеві	Сполучна	Сполучна	Епітеліальна	Сполучна
Клітини	Остеоцити; розміщені у лакунах	Дентинобласти; їхні тіла лежать у пульпі, відростки – в дентинних трубочках	У зрілій емалі клітинні елементи відсутні	Цементоцити; розміщені у лакунах
Клітини, які утворюють тканину	Остеобласти	Дентинобласти	Енамелобласти; існують лише до прорізування зубів	Цементобласти
Клітини, які зменшують тканину	Остеокласти, остеобласти	Дентинобласти, одонтокласти	Відсутні	Цементобласти, одонтокласти
Склад органічного матриксу	Коллаген і основна міжклітинна речовина	Коллаген і основна міжклітинна речовина	Близько емалі енамелін та енамелогенін; при дозріванні емалі їхній вміст зменшується	Коллаген і основна міжклітинна речовина
Мінерали	Апатити 80–70%	Апатити 70%	Апатити 96%	Апатити 45–50%
Здатність до відновлення	Висока; алтозиційний ріст	Можливе утворення третинного дентину	Відсутня, окрім ремінералізації за рахунок слани	Алтозиційний ріст
Чутливість	Присутня	Тільки больова	Відсутня	Відсутня
Васкуляризація і живлення	В остеонах наявні судини; остеоцити живляться за рахунок дифузії	Судини відсутні, відростки дентинобластів живляться за рахунок дифузії з пульпи	Судини відсутні	Судини відсутні, клітини живляться за рахунок дифузії з періодонта
Високі зміни	Після хвилянку наростають явці остеопорозу	Збільшення кількості вторинного дентину, поява третинного і склерозованого дентину	Втрата маси, підвищення щільності тканини	Збільшення об'єму, особливо на верхніх коренях

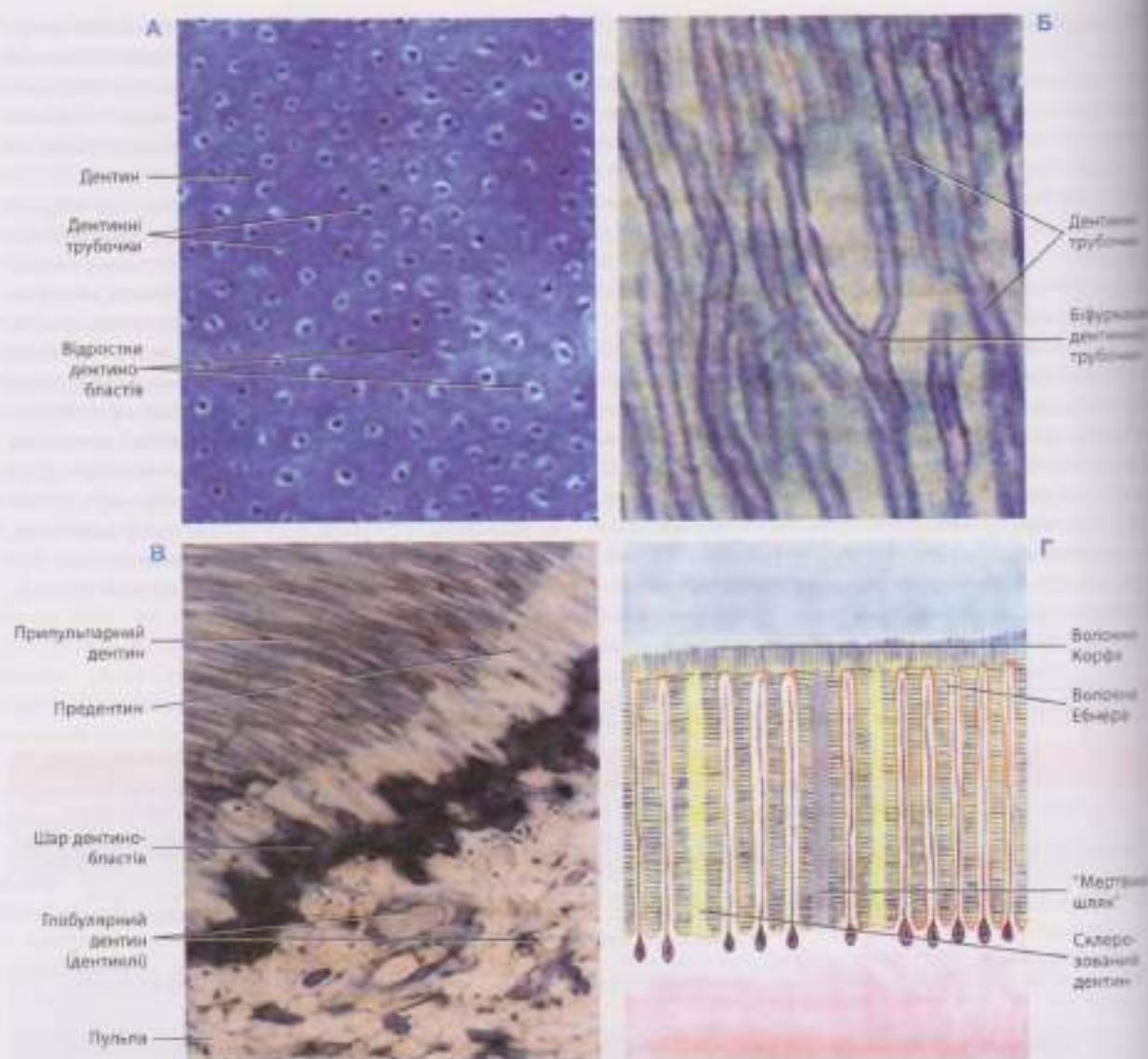


Рис. 20.16. Світлові мікрофотографії дентину. А – поперечні зрізи дентинних трубочок, $\times 600$; Б – біфуркація дентинної трубочки, поздовжній зріз, $\times 1000$; В – предентин і припульпарний дентин, $\times 600$; Г – схема взаєморозміщення дентинних трубочок, волокон Корфа та Ебнера, будови склерозованого дентину та "мертвого шляху" у ньому

Унаслідок загибелі частини дентинобластів провіт відповідних дентинних трубочок може поступово звальнюватися у напрямі від периферії до пульпарної камери. Такий частково омертвілий дентин на зубних шліфах істотно не відрізняється від основної маси дентину; він отримав назву склерозованого, або **прозорого дентину**. Якщо після загибелі дентинобласта чи його відростка облітерується вхід до дентинної трубочки, у її просвіті залишаються газоподібні речовини та продукти розпаду відростка. На шліфі зуба такі трубочки матимуть

вигляд темних смужок – так званих "**мертвих шляхів**" (рис. 20.16Г).

Емаль (лат. *epitelium*) – тверда тканина, яка вкриває коронку зуба (рис. 20.12, 20.17, 20.18, табл. 20.6). За хімічним складом емаль на 96–97 % складається з неорганічних речовин (кристали гідроксиапатиту, карбонату і фториду кальцію), і на 3–4 % – з органічних компонентів (глікопротеїни амелогенін та енамелін, з яких побудовані томофіламенти матриксу емалі). Структурно-функціональною одиницею емалі є **емалева призма**.

Кожна емалева призма є продуктом синтетичної діяльності однієї клітини – енамелобласта. Складається емалева призма з пучка тонофіламентів, між якими знаходяться кристали гідроксиапатиту кальцію (рис. 20.17А). Товщина емалевої призми в середньому становить 3–5 мкм. На поперечних перерізах емалеві призми мають наближену до гексагональної форму (рис. 20.17Б). Кожна емалева призма є S-подібною структурою. Призми розташовуються пучками, тому на шліфах емалі вони можуть бути зрізані як поперечно, так і тангенціально (рис. 20.17Б). Між призмами залягає менш звалпована міжпризмозова речовина.

Оптичний ефект чергування світлих і темних ліній, обумовлений чергуванням поперечних і косо-поздовжніх зрізів емалевих призми, отримав назву ліній Шрегера. Темні концентричні лінії, поява котрих у шлі-

фах емалі пов'язана з періодичністю приросту і звалповування емалевих призми, мають назву ліній Ретціуса (рис. 20.12, 20.18). У складі емалі, а також у зоні дентино-емалевого сполучення, присутні ділянки менш звалпованої міжпризмозової речовини, які мають назву емалевих пластинок і емалевих пучків; емалеві пластинки пронизують усю товщу емалі; емалеві пучки зустрічаються лише на межі емалі з дентином (рис. 20.17Г). У ділянках проникнення в емаль відростків дентинобластів утворюються колболоподібні потовщення, які отримали назву емалевих веретен (рис. 20.17Г).

Поверхня емалі вкрита кутикулою (насмітровою оболонкою), яка є редукованим епітелієм емалевого органа. Кутикула емалі стійка до дії кислот, але нестійка до механічних навантажень, тому швидко стирається на жувальних поверхнях зубів. Кутикула вкрита тонким шаром глі-

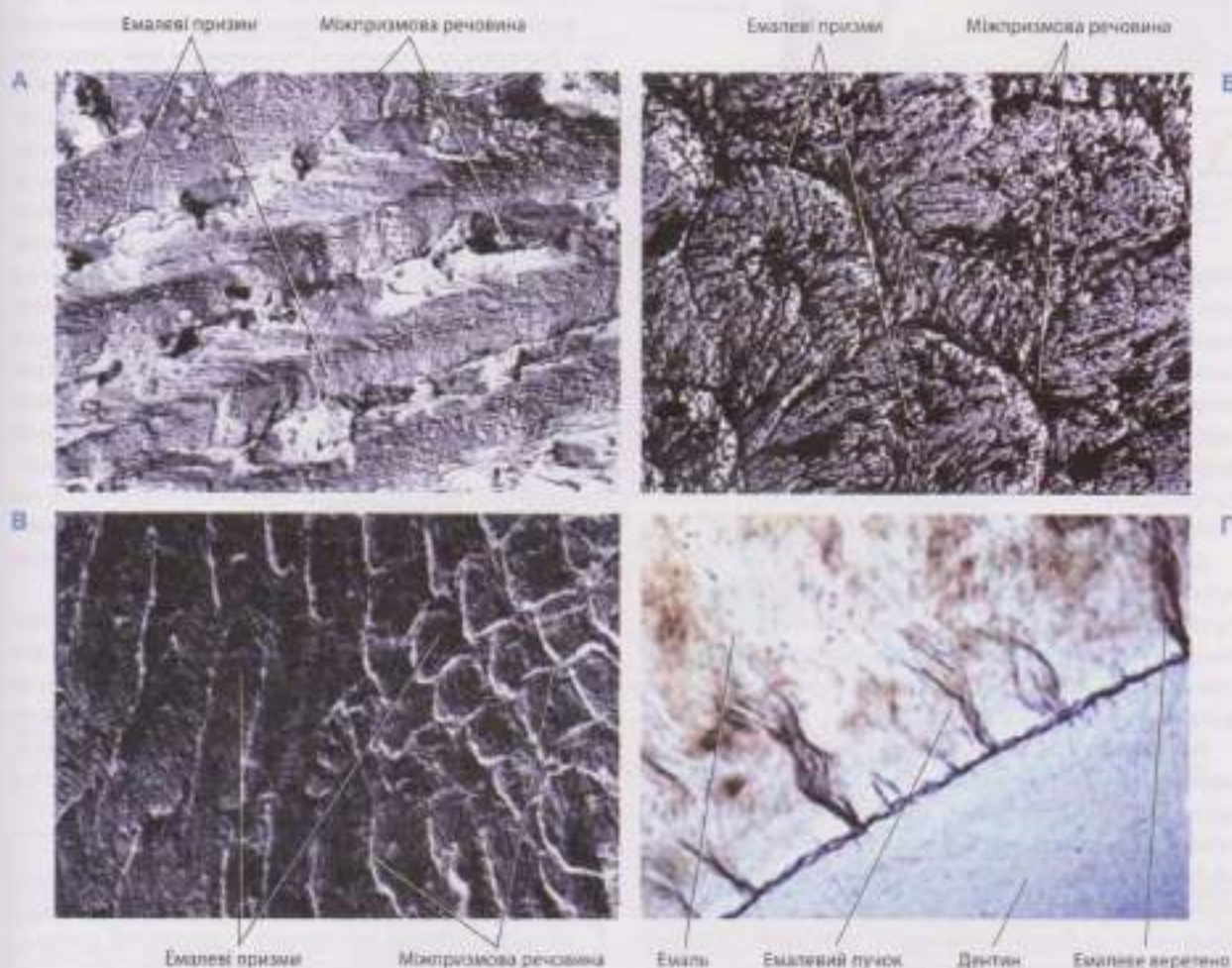


Рис. 20.17. Сканована електронна мікроскопія емалі. А – емалеві призми на поздовжньому сколі; Б – поверхня емалі; В – поперечний (справа) та поздовжній (зліва) сколи емалевих призми, $\times 3000$; Г – ділянка дентино-емалевого сполучення, світлова мікрофотографія емалевих пучків та веретен, $\times 200$

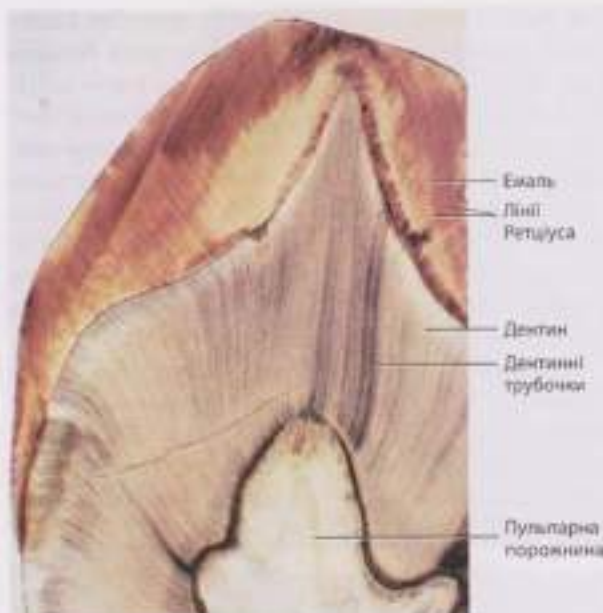


Рис. 20.18. Світлова мікрофотографія шліфу коронкової частини зуба з демонстрацією емалі, дентину та пульпальної порожнини, $\times 14$

копротеїнів слини – так званою **пелікулою емалі**; остання впливає на процеси дифузії та проникності поверхневих шарів емалі. Над пелікулою присутній **зубний наліт**, який складається з бактерій в оточенні білків, полісахаридів, ліпідів та деяких неорганічних речовин (фосфатів кальцію, магнію, калію, натрію). Зубний наліт починає утворюватись після чищення зубів внаслідок адсорбції мікроорганізмів до їхньої поверхні. Кальцинація зубного нальоту призводить до утворення **зубного каменю**.

Цемент (лат. *cementum*) покриває дентин кореня зуба (рис. 20.12). За будовою він нагадує грубоволокнисту кісткову тканину (табл. 20.6). 70 % цементу складають неорганічні компоненти (фосфорнокислі та вуглекислі солі кальцію), 30 % – органічні сполуки, головним чином колагенові волокна.

Розрізняють два види цементу: (1) **безклітинний**, або **первинний цемент** покриває бічні поверхні кореня і не містить клітин; (2) **клітинний**, або **вторинний цемент**: покриває верхівки кореня та локалізується у місці біфуркації багатокорневих зубів. У складі вторинного цементу присутня велика кількість клітин з відростками – **цементоцитів**, які за будовою нагадують остеоцити і, подібно до останніх, залягають у порожнинах – лакунах. На поверхні цементу розміщені малодиференційовані клітинні елементи – **цементобласти**.

Пульпа (лат. *pulpa*) – розміщена у пульпальній камері та кореневому каналі м'яка тканина зуба, яка забезпечує



Густав Ретціус

(Retzius G., 1822–1910) – шведський гістолог і анатом; описав Ретціусові лінії емалі з періодичного росту і виявивши емалеві трубки

живлення дентинобластів, іннервацію зуба, а також регенераторну та захисну функції (рис. 20.12, 20.13, 20.18, 20.19).

Коронкова пульпа утворена пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною, у якій розрізняють чотири зони: периферичну, безклітинну, проміжну і центральну (рис. 20.19А). **Центральна зона** містить судинно-нервові пучки, колагенові й ретикулярні волокна, клітини пухкої сполучної тканини – фібробласти, макрофаги, адвентиційні клітини. Усі означені клітинні елементи об'єднують під спільною назвою **пульпоцитів**. Спорадично в центральній зоні пульпи зустрічаються **дентиклі** – звалювані фрагменти третинного дентину. **Проміжна зона** – прошарок, безпосередньо прилеглий до центральної зони, містить невелику кількість фібробластів і малодиференційовані мезенхімальні клітини. **Безклітинна зона Вейля** прилягає до периферичної зони пульпи; як видно з назви, вона бідна клітинними елементами, містить переважно преколагенові (незрілі колагенові) волокна. **Периферична зона** пульпи утворена тілами дентинобластів, які формують 4–8 рядів, а також преколагеновими волокнами.

Дентинобласт (одонтобласт) – клітина грушоподібної форми (розмір тіла 6×30 мкм), від звуженої апікальної частини якої вглиб дентину проходить довгий відросток (рис. 20.16). Відростки дентинобластів, частина з яких досягає емалі, лежать у дентинних трубочках. Ядро дентинобласта локалізується у базальній частині

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У складі пульпи зуба містяться багато стовбурових клітин, які після відповідної диференціації та проліферації у лабораторних умовах можуть бути використані для клітинної терапії, зокрема, заміщення зруйнованого періодонта. Окрім того, показана потенційна здатність цих клітин до диференціації в одонтобласти, остеобласти, хондроцити, адипоцити та м'якобласти, що свідчить про їхню високу пластичність.

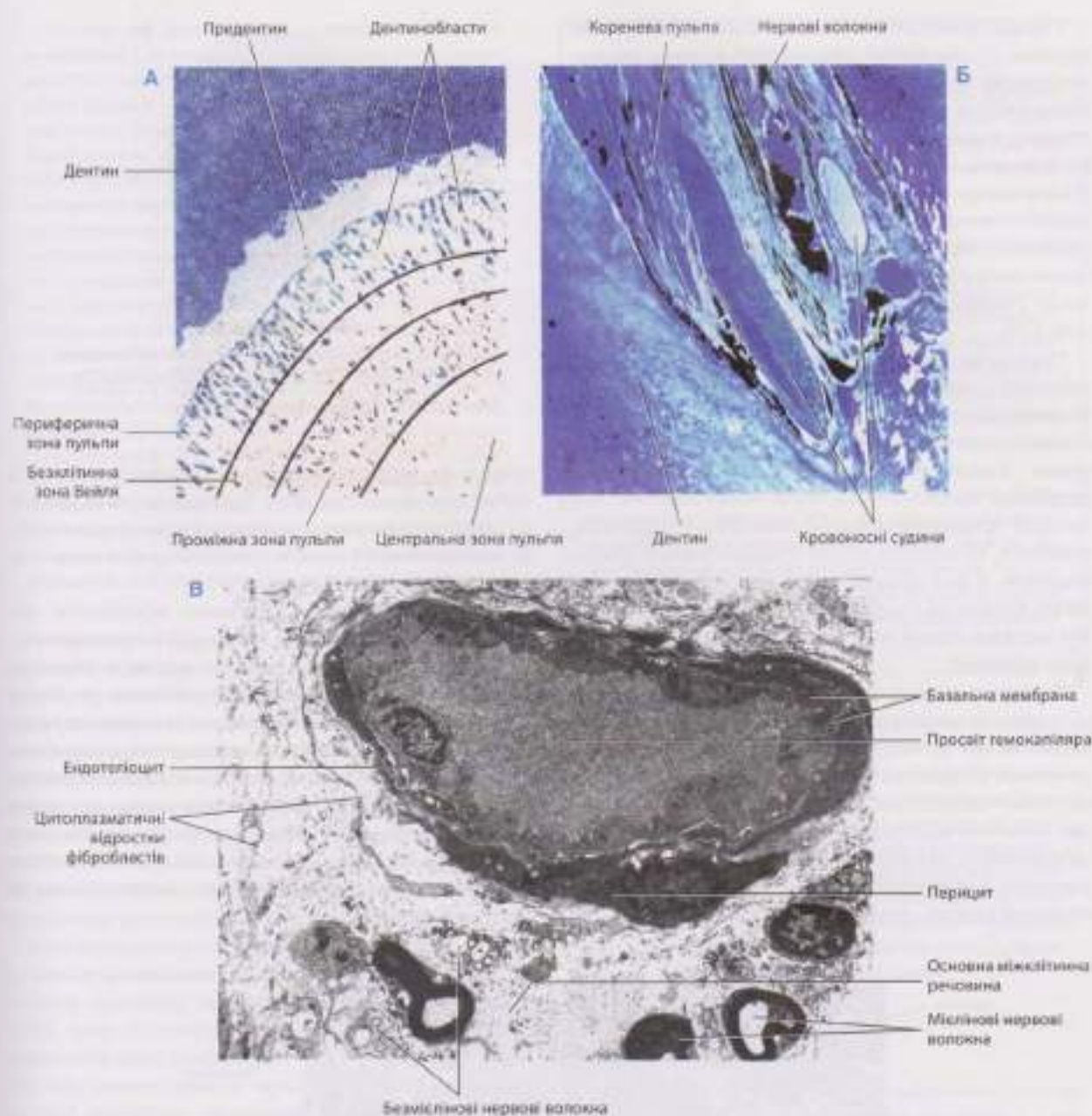


Рис. 20.19. Світлові мікрофотографії коронкової (А) та кореневої (Б) пульпи, $\times 400$; В – електронна мікрофотографія центральної зони коронкової пульпи зуба, $\times 2500$

клітини; у цитоплазмі міститься добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка (що зумовлює базофілію), мітохондрії, комплекс Гольджі. Продуктом синтетичної діяльності дентинобластів є колагенові волокна органічного матриксу дентину. У сформованому зубі дентинобласти виконують трофічну (живлення дентину й емалі, доставка мінеральних солей) і регенераторну функції.

У кореневій пульпі проходять магістральні судини і нерви (рис. 20.19Б, В). У сполучній тканині волокнистий компонент переважає над клітинним. Кількість шарів дентинобластів менша, ніж у коронковій пульпі. Коренева пульпа сполучається з періодонтом **верхівковим отвором** (рис. 20.12), через який всередину зуба врастають кровоносні судини і нерви.

У складі пульпи розрізняють два різновиди нервових волокон: (1) симпатичні (вазомоторні) волокна регулюють просвіт кровоносних судин; (2) чутливі нервові волокна забезпечують больові сприйняття. Останні представлені тонкими мієліновими нервовими волокнами, які формують так зване сплетення Рачкова, що локалізується у центральній зоні пульпи. Виходячи за межі означеного сплетення, нервові волокна втрачають мієлінову оболонку і через проміжки між тілами дентинобластів проникають у дентинні трубочки; частина нервових волокон утворює синапси з тілами та відростками дентинобластів.

Періодонт (зубна зв'язка, пародонт, лат. *periodontium*) – зв'язка, що утримує корінь зуба в кістковій альвеолі (рис. 20.12, 20.13, 20.20). Товсті пучки колагенових волокон, які одним кінцем влітають в цемент, іншим – в кістка альвеолярних відростків, мають назву проривних волокон періодонта (волокна Шарпея). Між пучками проривних волокон зазвичай є чотири–шість проміжків, заповнених пухкою волокнистою сполучною тканиною, в якій проходять судини і нервові волокна. Багато клініцистів і морфологів періодонт, пульпу і дентин верхівки кореня зуба об'єднують під загальною назвою ендодонт.

Періодонт виконує низку важливих функцій: (1) опора – утримання зуба в альвеолі, розподіл жувального навантаження за посередництва волокон та основної речовини; (2) участь у прорізуванні зубів; (3) пропріоцептивна – обумовлена присутністю численних сенсорних закінчень-механорецепторів, які сприяють регуляції жувального навантаження; (4) трофічна – забезпечує живлення і життєздатність цементу, частково (через додаткові канали) – пульпи зуба; (5) гомеостатична – ре-



Вільям Шарпей

(Sharpey W., 1802–1887) – англійський анатом; волокна Шарпея – пучки колагенових волокон періодонта, які вилітають з одного боку в цемент, а з іншого – в кістки зубної альвеоли

гуляція проліферативної та функціональної активності клітин періодонта і цементу, перебудови альвеолярної кістки; (6) репаративна – періодонт має високу здатність до відновлення; (7) захисна – забезпечується макрофагами і лейкоцитами.

Клітини періодонта – включають фібробласти, остеобласти, цементобласти, макрофаги, остеокласти, одонтокласти, клітинні елементи острівців Маллеса, малодиференційовані клітини. Міжклітинна речовина періодонта представлена волокнами та основною речовиною. Волокна, побудовані з колагену і типу, формують товсті пучки різної просторової орієнтації й утворюють кілька основних груп, простори між якими заповнені тонкими колагеновими пучками. Окрім колагенових волокон, у періодонті присутня сітка окситаланових (незрілих еластичних) волокон; зрілі еластичні волокна у періодонті людини відсутні.

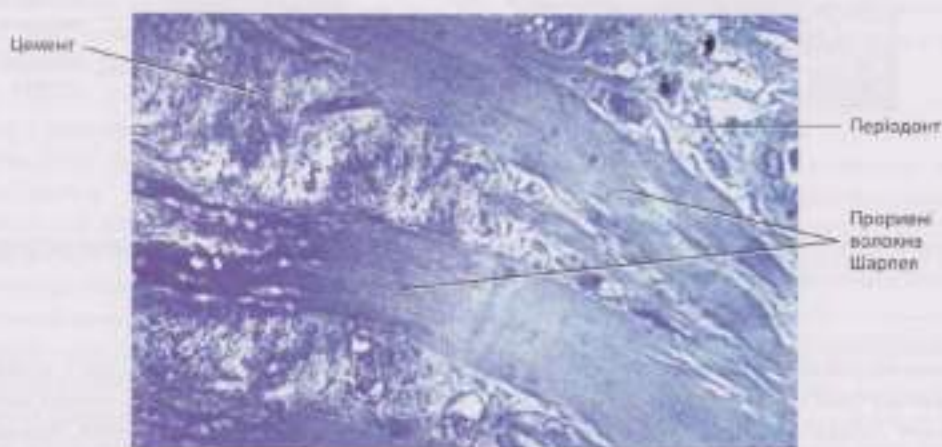


Рис. 20.20. Світлова мікрофотографія проривних волокон періодонта (волокна Шарпея), поздовжній зріз, забарвлення толуїдиновим синім, $\times 600$

Залежно від розташування ділянок прикріплення та орієнтації у просторі пучки колагенових волокон поділяють на наступні різновиди (рис. 20.12б): (1) **горизонтальні волокна** – проходять горизонтально, утворюючи циркулярну зв'язку зуба, і включають також трансспермальні волокна, що проходять над верхівкою альвеолярного відростка і зв'язують сусідні зуби; (2) **волокна альвеолярного гребеня** – зв'язують шийку зуба з гребенем альвеолярної кістки, розташовуються переважно в щічно-ліжковій площині; (3) **тангенціальні волокна** – чисельно переважаюча група, займає середні 2/3 періодонтального простору; ці волокна розташовуються під кутом до поверхні зуба, зв'язуючи корінь з альвеолярною кісткою; (4) **апикальні волокна** – розходяться перпендикулярно від апикальної частини кореня до дна альвеоли; одні з них ідуть горизонтально, інші – вертикально; (5) **міжкореневі волокна** – у багатокореневих зубах зв'язують корінь в ділянці біфуркації з гребенем міжкореневої перегородки, до якого вони прилягають частково в горизонтальному, частково у вертикальному напрямках. Різноманітні орієнтації волокон періодонта сприяє тому, що сили, які впливають на зуб, за допомогою волокон рівномірно розподіляються у вигляді тиску на альвеолярну кістку.

Альвеолярні відростки – частини верхньої та нижньої щелепи, що відходять від їхніх тіл і містять зуби (рис. 20.12, 20.13). Різкої межі між тілом щелепи та її альвеолярним відростком не існує. Альвеолярний відросток з'являється тільки після прорізування зубів і майже повністю зникає з їх втратою. **Зубні альвеоли**, або **зубні лунки**, – заглибини альвеолярного відростка, в яких розташовуються зуби. Зубні альвеоли відокремлені одна від одної міжзубними кістковими перегородками. У середині альвеол багатокореневих зубів є також внутрішні міжкореневі перегородки, які відходять від дна альвеол.

В альвеолярному відростку розрізняють дві частини: (1) **власне альвеолярну кістку** (стінка альвеоли) – тонку кісткову пластинку завтовшки 0,1–0,4 мм, яка оточує зубну лунку і служить місцем прикріплення волокон періодонта; вона складається з пластинчастої кісткової тканини, містить отвори, через які в періодонтальний простір проходять кровоносні і лімфатичні судини, нерви; (2) **підтримувальну альвеолярну кістку**, яка складається з кортикальних пластинок альвеолярного відростка і губчастої кістки. Остання утворює міжкореневі і міжзубні перегородки. Між кістковими trabeculaми розташовуються кістково-мозкові простори, заповнені у дітей червоним кістковим мозком, у дорослих – жовтим кістковим мозком.

Вікові зміни зубів

Однією з провідних ознак старіння зубів є зміна кольору – потемніння або поява жовтуватого-коричневого відтінку. Інші цьому сприяють професійні фактори і наявність

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Швидкість оновлення колагену у періодонті удвічі перевищує цей же показник у кістках і в чотири рази – у шкірі. Через високу швидкість оновлення колагену будь-які порушення його синтезу швидко позначаються на стані періодонта. Зокрема, нестача вітаміну С призводить до розхитування зубів. Швидкість оновлення колагену в періодонті з віком знижується, внаслідок чого спостерігається його поступова атрофія.

Ушкодження періодонта можуть супроводжуватися резорбцією цементу, розривами пучків колагенових волокон, крововиливами і некрозом; при цьому розширюється періодонтальний простір і зуб стає рухливішим. При травмуванні можлива також активація остеобластів, що призводить до утворення кісткової тканини в періодонті. Проникнення інфекції в періодонт може викликати запальний процес – **періодонтит**.

Періодонт відіграє важливу роль у забезпеченні ортодонтичного зміщення зубів, яке здійснюється завдяки резорбції та новоутворенню кісткової тканини, під дією адекватно регульованих сил тиску і натягу. Так, у ділянці, на яку здійснюється тиск, відбувається резорбція кістки, а з протилежного боку – відкладення новоутворених шарів кісткової тканини.

шкідливих звичок (зокрема, куріння). Потемніння емалі пояснюється утворенням значної кількості вторинного дентину, ретракцією пульпи. Пожовтіння емалі пов'язане також з відкладенням ліпохромів і проникненням барвників із слини, їжі. З віком твердість емалі підвищується, товщина в ділянках фісур збільшується, а в ділянках горбків – зменшується, з'являються тріщини на вестибулярній поверхні. Внаслідок відкладення вторинного дентину зменшується пульпарна камера, утворюються дентинні. При загибелі дентинобластів формується склерозований дентин, у ньому з'являються "мертві шляхи".

Великі слинні залози

В організмі людини, окрім згаданих вище малих слинних залоз – губних, щічних, піднебінних, язикових, – є три пари великих слинних залоз, а саме: привушні, піднижньощелепні та під'язикові. Великі слинні залози є важливою складовою системою травлення. Вони локалізуються за межами ротової порожнини і сполучаються з нею системою вивідних проток. Екзокринну функцію – секретію слини – поєднують із ендокринною. Ендокринна функція великих слинних залоз проявляється секретією низки біологічно активних речовин, серед яких паротин, калікреїн, інсуліноподібний фактор росту, фактор росту епітелію, фактор росту нервів, вазоактивний інтестинальний поліпептид, глюкагон, ренін, фактор летальності тощо.

Зволожений стан ротової порожнини підтримується завдяки секрету слинних залоз – слини. Із загального об'єму слини, що виробляється у людини за добу (від 0,5 до 1 л), 25–35% припадає на привушні залози, 60–70% – на підщелепні, 5% – на під'язикові. Великі слинні залози є паренхіматозними органами і побудовані за єдиним принципом (рис. 20.21). Паренхіма слинних за-

лоз утворена епітелієм, який формує кінцеві секреторні відділи (ацинуси) і систему вивідних проток. Останні включає вставні, посмуговані та екскреторні протоки – міжчасточкові, міжчасткові та загальну протоку залози. Структурно-функціональною одиницею великих слинних залоз є часточка. Строма залоз представлена міжчасточковими прошарками сполучної тканини, у яко-

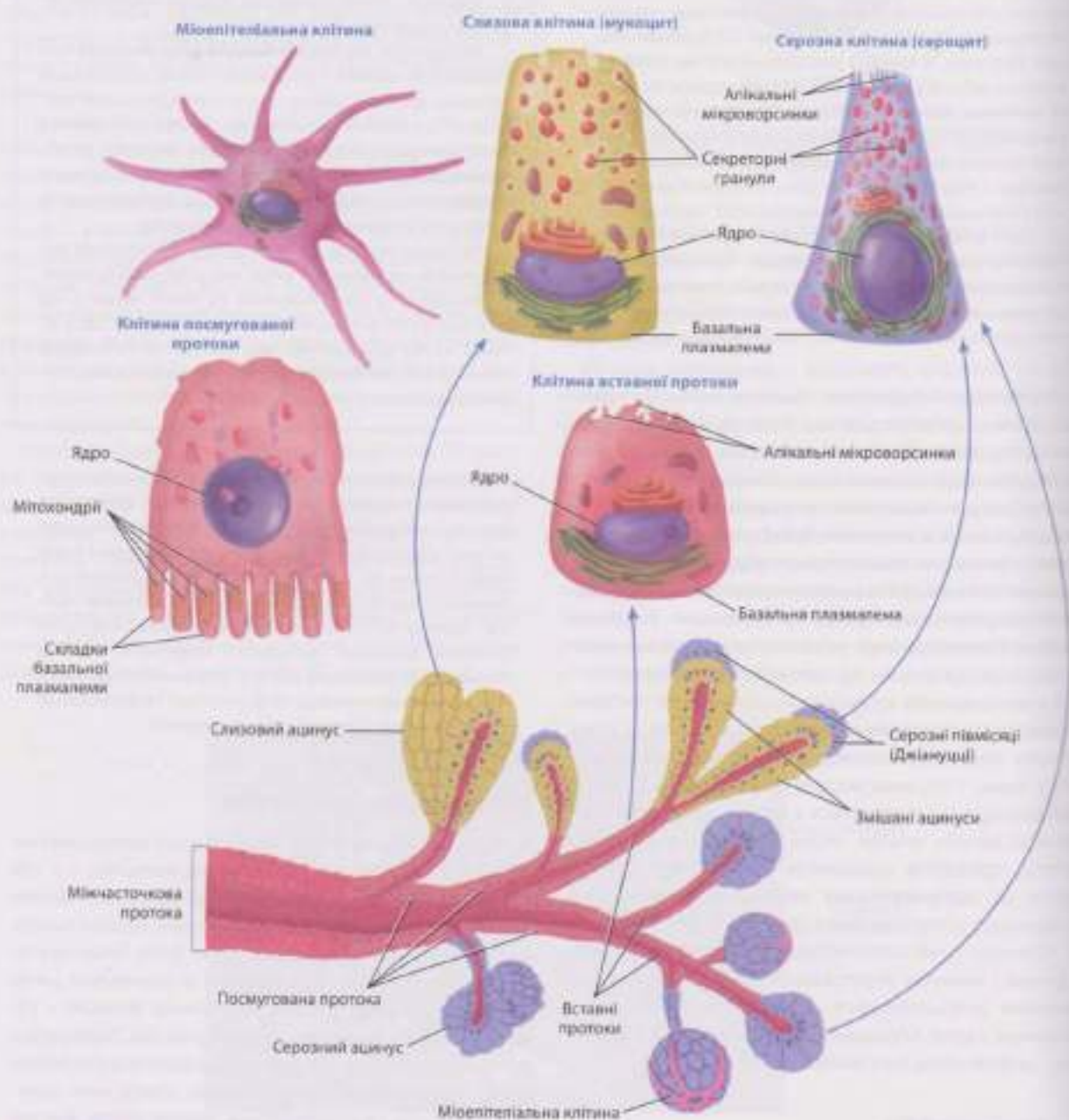


Рис. 20.21. Уніфікована схема структурної організації великих слинних залоз (при відтворенні окремих клітинних елементів масштаб не дотримано)

містяться судини, нерви, вивідні протоки, групи жирових клітин, а також внутрішньочасточковою пухкою сполучною тканиною. Зовні великі слинні залози оточені сполучнотканинною капсулою.

Джерела та хід розвитку

Розвиток слинних залоз починається зі швидкої проліферації епітеліоцитів ротової ямки і зародка вrostання епітеліальних тяжів в ектомезенхіму. Центральні клітини епітеліальних тяжів гинуть шляхом апоптозу; так формується протокова система. Частина епітеліоцитів диференціюється в міоепітеліальні клітини, які локалізуються зовні від секреторних клітин кінцевих відділів і проток. Із прилеглої ектомезенхіми формуються капсула і строма. Привушні залози починають розвиватися на 4-му тижні, підщелепні – на 6-му тижні, під'язикові і малі слинні залози – протягом 8–12 тижнів ембріогенезу.

Морфофункціональна характеристика

Слинні залози являють собою розгалужену систему трубочок – вивідних проток, що закінчуються кінцевими секреторними відділами. Останні утворені групами залозистих клітин, які на зрізах мають полігональну форму. Залежно від складу залозистих клітин та характеру секрету розрізняють білкові, слизові та змішані кінцеві відділи. Для всіх слинних залоз характерний мерокриновий тип секреції. За формою кінцеві секреторні відділи можуть бути альвеолярними, трубчастими або трубчато-альвеолярними. У морфології для означення кінцевих секреторних відділів слинних залоз найчастіше використовується термін **ацинус** (лат. *acinus* – гроно).

У складі ацинусів слинних залоз визначаються три типи клітин: **серозні** (білкові), **слизові** та **міоепітеліальні**. Їхня кількість і співвідношення змінюються залежно від виду залози. Ацинуси оточені суцільною базальною мембраною. Секрет серозних і слизових клітин підлягає значній м'якшості за різних умов. Серозні ацинуси мають сферичну форму і невеликий просвіт; слизові та слизово-білкові ацинуси характеризуються трубчастою формою, ширшим просвітом. В організмі людини є лише два різновиди суто серозних залоз – це привушні залози та залози Ебнера язика. Всі інші слинні залози мають змішаний тип секрету з переважанням білкового (підщелепні залози) або слизового (під'язикові залози) компонентів.

Сероцити – клітини, що продукують білковий (переважно ферментовмісний) секрет. На гістологічних препаратах мають форму пірамід з вершинами, оберненими до просвіту ацинуса. В апікальній частині містяться електронно-щільні секреторні гранули, які виводяться



Джузеппе Джіануцці

(Giuseppe G., 1807–1870) – італійський гістолог; пізньої школи дослідження мікроморфології слинних і видільних залоз; пілітосі Джіануцці створили у складі сучасних відомих анатомічних і гістологічних залоз.

шляком екзоцитозу. У базальній частині цих клітин локалізується добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка; апарат Гольджі, як правило, має над'ядерну локалізацію (рис. 20.21). Із сероцитів побудовані кінцеві секреторні відділи привушних слинних залоз (рис. 20.22). У підщелепних та під'язикових залозах сероцити розташовані на периферії ацинусів, формуючи **серозні півмісяці Джіануцці** (рис. 20.21, 20.23). Їхній секрет надходить до міжклітинних каналців, які визначаються між латеральними поверхнями клітин, а звідти виводиться до системи вивідних проток. Продуктами секреторної діяльності сероцитів є амілаза, глікозаміноглікани, солі, антимікробні фактори (лактоферин та пероксидаза), а також глікопротеїн, який забезпечує зв'язування, транзитоз та виділення в слину секреторного імуноглобуліну А (Ig A).

Мукоцити продукують слизовий секрет; вони більші за розмірами від сероцитів, мають форму, наближену до пірамідної; сплюснене ядро зсунуте секретом до базальної частини клітини. Апікальна частина мукоцитів слабо забарвлюється через високий вміст у складі секреторних гранул слизового компонента (рис. 20.21, 20.23, 20.24). На електронних мікрофотографіях слизові гранули електронно-прозорі.

Міоепітеліальні клітини (міоепітеліоцити) розміщені навколо ацинусів і вставних проток, зовні оточені базальною мембраною. Міоепітеліоцити кінцевих секреторних відділів формують відростки на зразок восьминога; це так звані **зірчасті міоепітеліоцити**. Кожен зірчастий міоепітеліоцит складається з тіла, у якому розміщені ядро та органели; від тіла відходять чотири – вісім відростків, які орієнтовані уздовж довгої осі залозистого ацинуса (рис. 20.21, 20.25А). Міоепітеліоцити вставних проток мають меншу кількість відростків і витягнуту форму тіла; це так звані **веретеноподібні міоепітеліоцити**. За ультра-

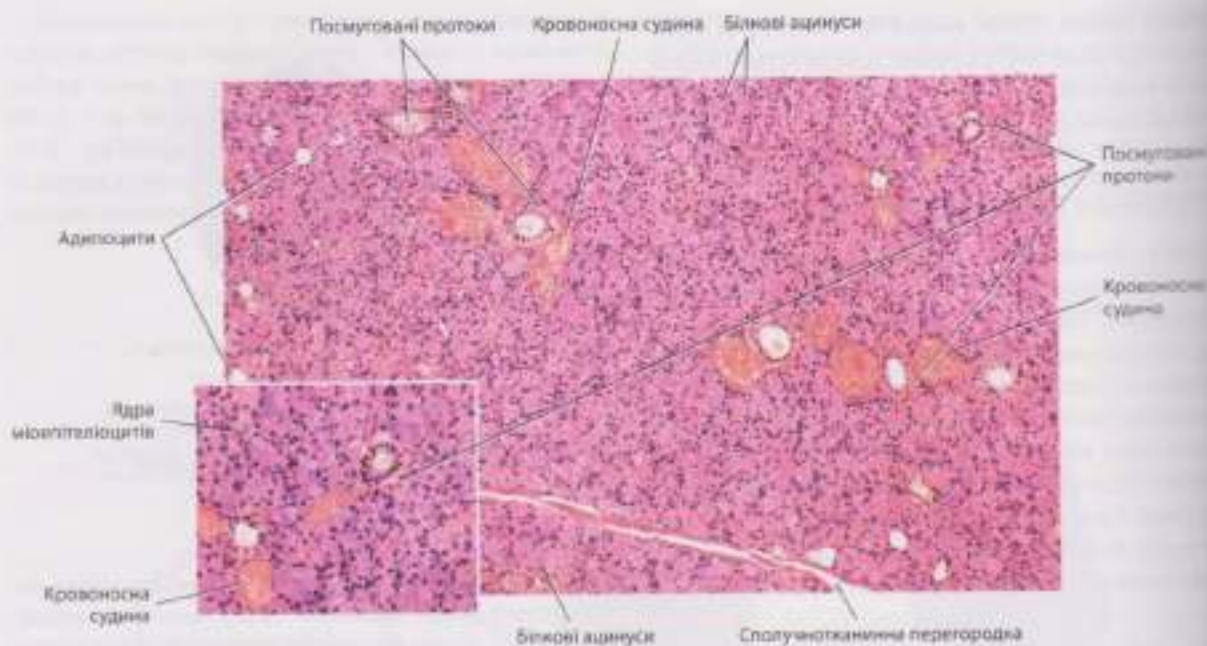


Рис. 20.22. Світлова мікрофотографія привушної слинної залози, $\times 80$; вставка $\times 140$

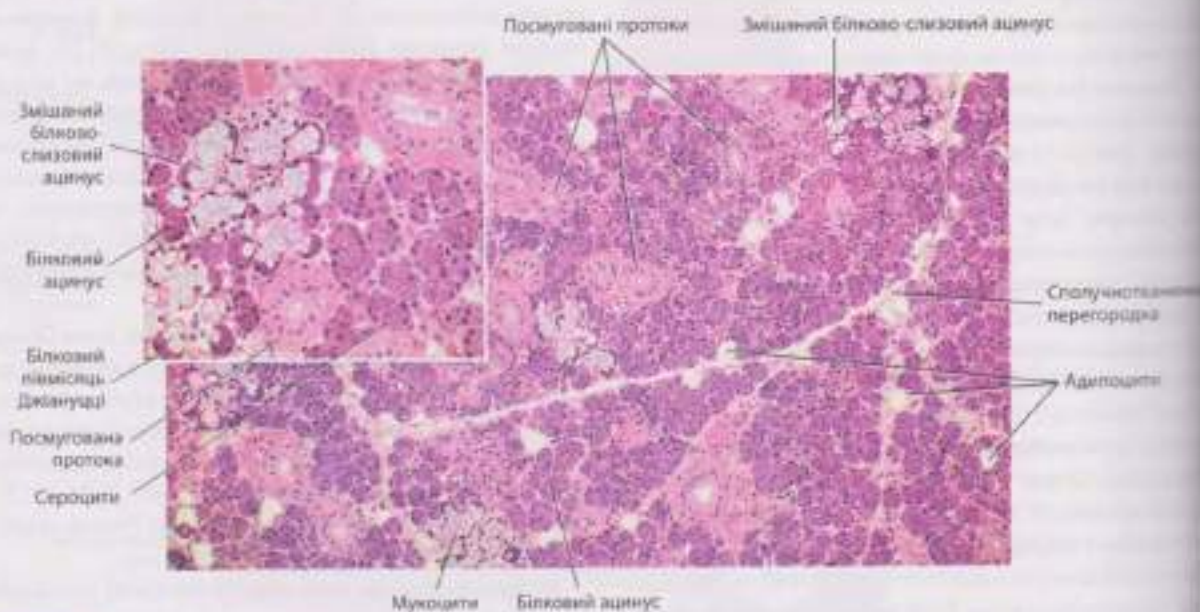


Рис. 20.23. Світлова мікрофотографія підщелепної слинної залози, $\times 80$; вставка $\times 140$

структурними характеристиками міоепітеліальні клітини нагадують гладкі міоцити. Скоротлива діяльність міоепітеліоцитів забезпечує проходження секрету з кінцевих відділів і вставних проток до наступних сегментів протокової системи; вони також запобігають надмірному розтягуванню ацинусів при накопиченні секрету.

Протокова система слинних залоз включає розгалужену мережу трубочок з поступовим зростанням діаметра. Розрізняють внутрішньочасточкові протоки до яких належать вставні та посмуговані, а також екскреторні протоки – міжчасточкові, міжчасткові та голівну протоку залози. Система проток не просто виводить

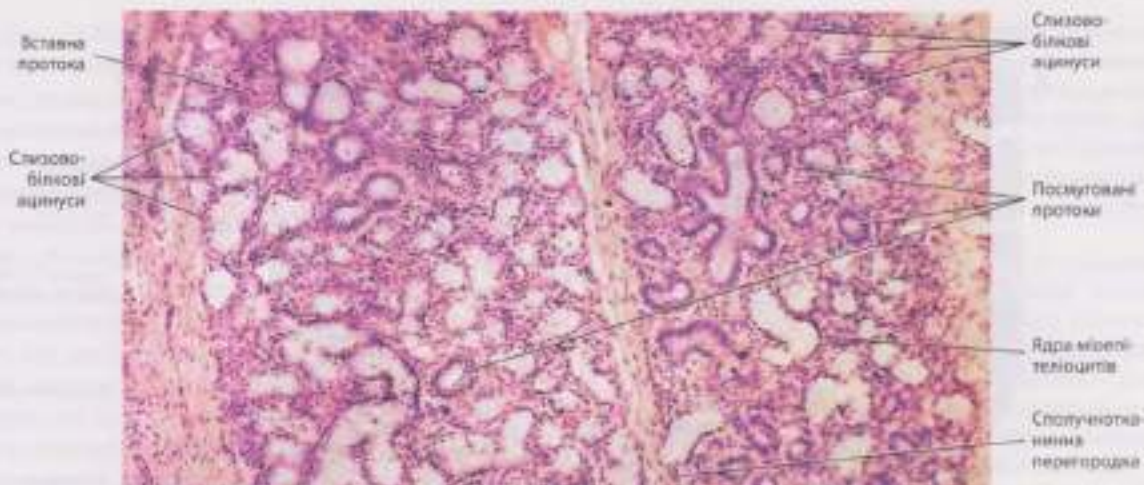


Рис. 20.24. Світлова мікрофотографія під'язикової слинної залози, $\times 80$; вставка $\times 140$.

слину, а бере активну участь у її формуванні та зміні властивостей (рис. 20.26).

Короткі **вставні протоки** мають невеликий діаметр, вистелені кубоїдними або плоскими клітинами, в центральній частині яких містяться округлі або овоїдні ядра (рис. 20.21, 20.25А); в базальній частині клітин локалізується гранулярна ендоплазматична сітка, в апікальній – комплекс Гольджі. У результаті злиття кількох вставних проток формуються **посмуговані протоки**. Стінка останніх утворена призматичними клітинами зі світлою цитоплазмою; великі округлі ядра розміщені в серединній ділянці (рис. 20.21–20.25Б, Г). Характерною особливістю цих клітин є **базальна посмугованість**, обумовлена глибокими складками базальної плазмалеми епітеліоцитів, між якими залягає велика кількість паралельно орієнтованих мітохондрій.

Складки забезпечують значне збільшення площі базальної плазмалеми. В останню вмонтовані молекули ферменту Na^+ -АТФ-ази, що забезпечує активне перенесення іонів Na^+ з посмугованих проток у прилеглу сполучну тканину та судини мікроциркуляторного русла і, відповідно, зниження осмолярності слини. У навколордних ділянках епітеліоцитів посмугованих проток містяться гранулярна ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі; в апікальній частині локалізуються цитоплазматичні везикули, елементи гладкої ендоплазматичної сітки, вільні рибосоми, лізосоми; суміжні епітеліоцити сполучаються щільними і десмосомними контактами.

Специфічна будова клітин посмугованих проток обумовлена їхньою функцією, а саме – модифікацією секрету, що проходить через протоки. Слина, що надходить до них, характеризується ізотонічним вмістом білків, висо-

ким вмістом натрію і низьким – карбонатів. Після проходження через посмуговані протоки слина стає гіпотонічною, з низьким вмістом натрію і хлоридів. Транспорт рідини і солей у слинних залозах відбувається двома шляхами: через епітеліоцити (трансцелюлярно) і через міжклітинні щілини (юкстацелюлярно). При цьому трансцелюлярний транспорт забезпечує гіпертонічний потік, а юкстацелюлярний – гіпотонічний. У посмугованих протоках переважають процеси юкстацелюлярного транспорту рідини з інтерстицію до складу слини.

Після проходження через посмуговані протоки слинна рідина потрапляє до ротової порожнини через систему екскреторних проток, до якої належать міжчасточкові, міжчасткові і головна протока залози. Стінка екскреторних проток побудована з одношарового циліндричного епітелію (рис. 20.25В), який поступово трансформується у псевдобагатошаровий; у складі останнього розрізняють циліндричні, кубоїдні і базальні клітини. Ближче до ротової порожнини головна екскреторна протока вистелена багатошаровим плоским незроговілим епітелієм.

Сполучотканнна строма слинних залоз складається з клітинного (фібробласти, адипоцити, макрофаги, мастоцити і плазмоцити) та волокнистого компонентів (колагенові й окситаланові волокна), а також основної міжклітинної речовини, до складу якої входять глікопротеїни і протеоглікани. У внутрішньочасточковій сполучній тканині визначаються поодинокі лімфоцити; навколо вставних і посмугованих проток присутні вільні макрофаги, плазмоцити і мастоцити (рис. 20.25Б, В). Навколо міжчасточкових і міжчасткових проток виявляються скупчення лімфоцитів, які формують невеликі вузлики.

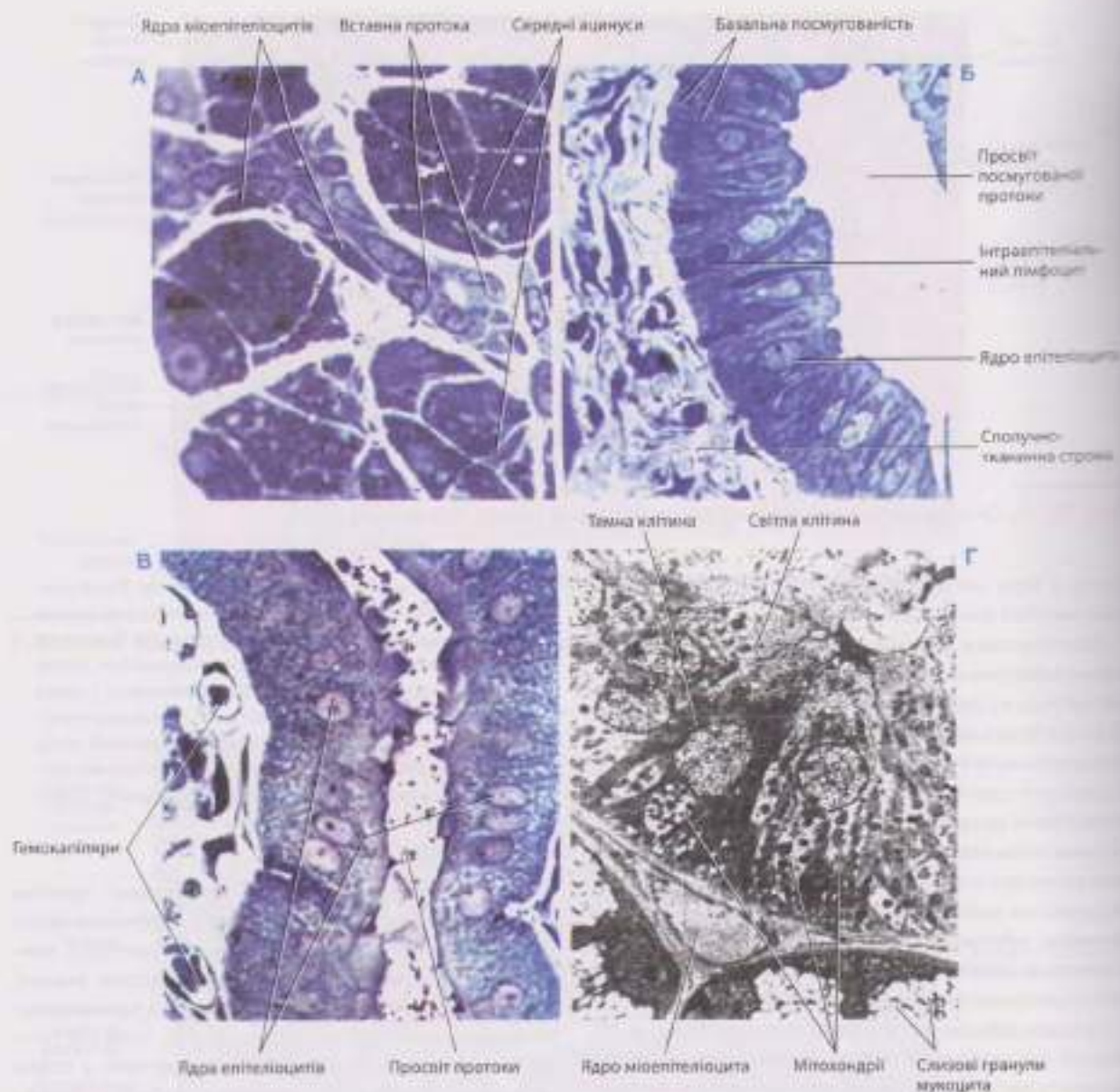


Рис. 20.25. Світлові мікрофотографії вставної (А), посмугованої (Б) та міжчасточкової проток (В), наліттонкі зрізи, забарвлення метиленовим синім, $\times 600$; Г – ультраструктура епітеліоцитів посмугованої протоки, $\times 6000$

Гістофізіологічні особливості великих слинних залоз

Привушна слинна залоза (лат. *glandula parotidea*) містить виключно серозні ацинуси; просвіт останніх незначний. Вставні протоки довгі, посмуговані протоки короткі (рис. 20.22). Переважний вміст у складі білкового секрету привушної слинної залози становить фермент амілаза (птіалін) та IgA. Амілаза забезпечує розщеплен-

ня крохмалю їжі, секреторні IgA інактивують антигени мікробної флори ротової порожнини. Після досягнення 40-річного віку сполучнотканинну строму привушної слинної залози інфільтрує жирова тканина.

У підщелепній слинній залозі (лат. *glandula submandibularis*) співвідношення серозних ацинусів до змішаних приблизно 9/1; у змішаних ацинусах виявляються серозні півмісця Джануцці. Вставні протоки короткі, а посмуговані – численніші і довші, ніж у привушній за-

лозі (рис. 20.23). Секрет підщелепних залоз складає 60–70 % від загального об'єму слини. З віком сполучнотканинну строму залози інфільтрують адипоцити.

Переважає більшість трубчастих ацинусів **під'язикової слинної залози** (лат. *glandula sublingualis*) є слизово-білковими з переважанням у секреті слизового компонента; на периферії численних ацинусів виявляються тонкі серозні півмісяці (рис. 20.24). Наявність останніх низка дослідників пов'язує з впливом фіксатора, вважаючи, що у прижиттєвому стані сероцити залягають між мукоцитами, і виводять свої секреторні продукти, серед яких переважає лізоцим, безпосередньо у протокову систему залози. Вставні і посмуговані протоки розвинені слабо; вивідні протоки більшого калібру не зливаються у загальну вивідну протоку, а відкриваються на дні ротової порожнини або впадають у загальну протоку підщелепної слинної залози.

Регенерація

Фізіологічна регенерація епітелію часточок слинних залоз відбувається за рахунок мітозичного поділу клітин вставних проток, які диференціюються та мігрують у напрямку як кінцевих секреторних відділів, так і посмугованих проток. Багаторядний епітелій проток більшого калібру регенерує за рахунок проліферації базальних клітин.

Вікові зміни слинних залоз

Протягом перших двох років життя привушні залози виробляють переважно слизовий секрет, у проміжку від 3 до 80 років – білковий, після 80 років – поновлюється переважно слизова секреція. У підщелепних залозах повний розвиток серозних і змішаних кінцевих секреторних відділів виявляється у п'ятимісячних дітей. Ріст під'язикових слинних залоз найбільш інтенсивно відбувається протягом перших двох років життя.

Процеси морфогенезу тривають у слинних залозах до 20–25 років; при цьому переважаючого розвитку набувають кінцеві секреторні відділи. Після 40 років відзначаються інволютивні зміни, що характеризуються зменшенням об'єму залозистої і збільшенням об'єму жирової тканини, розростанням сполучної тканини. У процесі фізіологічного старіння привушні залози практично не змінюють інтенсивності секреторної діяльності, тоді як секреторна активність підщелепних залоз зростає. У стромі залоз виявляється лімфоцитарна інфільтрація, зменшується секреція гормоноподібних речовин.

Васкуляризація та іннервація слинних залоз

Для утворення слини, яка на 99 % складається з води, необхідне адекватне кровопостачання слинних залоз. У залозу врослає одна або декілька артерій. Ці судини формують густі капілярні сітки, особливо добре розвинені навколо посмугованих проток. У часточках існує система паралельної перфузії крові. В періацинарній

стіці в стані спокою потік крові повільний, з частими зупинками. 70 % крові безперервно циркулює по навколупротокової системі капілярів. При стимуляції залози кількість крові у капілярних сітках вирівнюється. Венозний відтік здійснюється посткапілярними і збірними венами. Артеріовенулярні анастомози виявлені у воротах слинних залоз, на виході судин у часточки і перед ацинарною сіткою.

Центр слиновиділення розміщений в ретикулярній формації довгастого мозку та представлений верхнім і нижнім слиновидільними ядрами. Регуляція їхньої роботи здійснюється корою головного мозку. Аферентний шлях розпочинається від рецепторів порожнини рота і по волокнах V, VII, IX, X пар черепних нервів досягає центру слиновиділення. Еферентний шлях слиновиділення представлений волокнами парасимпатичних та симпатичних нервів. Парасимпатична іннервація здійснюється від верхнього та нижнього слиновидільних ядер. Від верхнього слиновидільного ядра імпульс надходить до під'язикових, підщелепних та малих піднебінних залоз.

Окрім класичних нейромедіаторів – ацетилхоліну та норадреналіну – в нервових волокнах слинних залоз виявлені інші медіатори: речовина P, вазоактивний інтестинальний поліпептид, пептид гістидин-метіонін, які беруть активну участь в регуляції кровопливу і секреції слини.

Механізми утворення слини: первинна і вторинна слина

Розрізняють два типи слини: (1) слина спокою (утворюється безперервно, у тому числі 70 % – підщелепними та під'язиковими слинними залозами, 15 % – привушними і 15 % – малими слинними залозами); її кількість становить 350–450 мл на добу; (2) слина стимульована (утворюється у відповідь на зовнішні подразники, в основному харчові); на 50 % продукується привушними слинними залозами; її кількість – 250–350 мл на добу.

У фізіологічному процесі слиновиділення виділяють два етапи: (1) утворення первинної слини – надходження води та деяких низькомолекулярних компонентів крові з судинного русла та прилеглої інтерстицію в цитоплазму епітеліоцитів кінцевих відділів та виділення ними органічних речовин у міжклітинні каналці. Первинна слина містить муцин та альфа-амілазу, характеризується високим осмотичним тиском, а її електролітний склад відповідає складу сироватки крові; (2) утворення дефінітивної (остаточної) слини – здійснюється в розгалуженій системі проток: в них відбувається інтенсивний обмін води, активна реабсорбція іонів натрію, секреція калію, бікарбонатів, хлориду, йоду. Окрім іонів, у слину надходить також глюкоза, продукти метаболізму, що суттєво змінює склад первинної слини. В результаті реабсорбції осмотично активних речовин, при переміщенні через систему вивідних проток слина стає ізотоничною, а потім гіпотоничною; концентрація іонів натрію і хлору в слині у кілька разів нижча, а іонів калію – вища порівняно з плазмою крові (рис. 20.26).

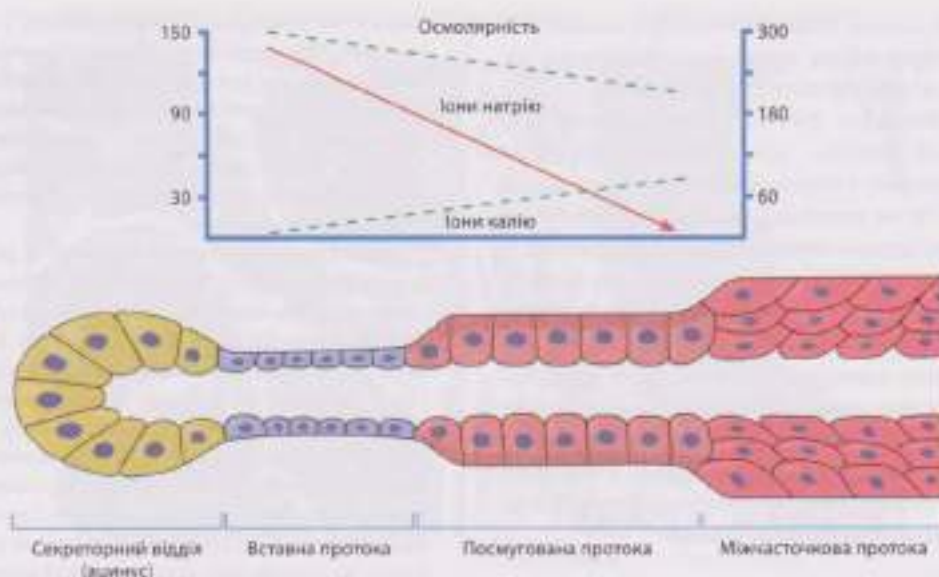


Рис. 20.26. Схема змін осмолярності слини в протоковій системі слинних залоз

Роль слини у підтриманні гомеостазу ротової порожнини

Слин належить низка важливих функцій: (1) захисна функція слини проявляється у зволоженні слизової оболонки, утворенні бар'єра проти мікробних токсинів та профілактиці механічних травм; (2) перешкоджає утворенню колоній патогенних мікроорганізмів (пептид слини швидко нейтралізує кислі продукти, що утворюються в результаті діяльності мікрофлори зубних бляшок); (3) травна функція полягає у нейтралізації та розрідженні їжі, формуванні харчової грудочки та розщепленні крохмалю ферментом амілазою; (4) смакова – слина розчиняє компоненти їжі, промиває смакові рецептори, містить протеїн густек, необхідний для проліферації і дозрівання клітин смакових бруньок; (5) антибактеріальна функція забезпечується протеїнами слини – лізоцимом, лактоферином і антитілами (головним чином секреторним IgA). Імуноглобуліни потрапляють до складу слини як у результаті локального синтезу плазматичними клітинами, так і з крові шляхом трансудації через ясенний жолобок; останній також служить головним джерелом надходження до ротової порожнини лейкоцитів. У слині присутня також невелика кількість IgM; (6) слина бере участь у мінералізації емалі, оскільки містить іони кальцію, фосфору і магнію. Взаємодія зі слиною призводить до дифузії цих іонів в емаль (так звана третинна мінералізація). Цей процес підвищує зовнішню твердість і резистентність емалі до карієсу. Стимулюють мінералізацію емалі також білки слини – статерини і гістатини; (7) гемостатична функція: зі слиною можуть виділятися прокоагулянти та антикоагулянти, активатори та інгібітори агрегації тромбоцитів та фібрinolізу. Висока регенераторна активність слизової оболонки порожнини рота зумовлена дією фібрinolітичних систем слини,

які забезпечують очищення її від зрушених епітеліоцитів та нашарувань фібрину, сприяючи цим самим процесам регенерації.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гіпосалівація – зниження слиновиділення, яке призводить до відсутності сухості в порожнині рота (ксеростомія). Розрізняють ксеростомію двох видів: об'єктивну і суб'єктивну (або транзиторну). Поширеність ксеростомії серед дорослого населення складає від 10% у молодому віці до 40% у віці 50–65 років.

До ендогенних причин гіпосалівації відносять хворобу Шегрена – аутоімунне ураження слинних залоз; синдром Герфорда – позалегеневий проля саркоїдозу; цукровий діабет; тиротоксикоз; залізодефіцитні анемії; гіповітаміноз А; сialаденіти (запалення слинних залоз); пухлини; психічні захворювання; похилий вік пацієнта.

Екзогенними чинниками гіпосалівації можуть бути прийом лікарських препаратів, які мають вплив на симпатичну та парасимпатичну нервову систему, гіпотензивних середників, антибіотиків, антидепресантів; фенобарбіталовий наркоз; променева терапія; окремі гігієнічні засоби; адентія (відсутність зубів); використання знімних протезів.

Гіперсалівація – рефлекторне підвищення слиновиділення – спостерігається при патологічних процесах у ротовій порожнині, а саме: при гінгівіті, пародонтиті, стоматиті, а також при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, панкреатиті, під час вживання парасимпатоміметиків, а також при гестозах вагітних.

Глотка

Глотка (горло, лат. *pharynx*) – трубчастий орган довжиною 12–14 см, розташований між порожнинами носа і рота спереду та гортанню і стравоходом – знизу (рис. 20.1). У глотці перехрещуються дихальний і травний шляхи, відповідно, вона виконує наступні функції: (1) дихальна (проведення повітря в гортань); (2) проведення рідини і їжі в стравохід; (3) захисна (запобігання проникненню сторонніх тіл і подразнювальних речовин у нижчі відділи травної і дихальної систем; участь в імунитеті, а також зігрівання, зволоження і незараження повітря); (4) участь у звукоутворенні (артикуляція і резонанс звуків); (5) смакова (слизова оболонка глотки містить смакові бруньки).

У глотці розрізняють три частини, які мають певні особливості будови слизової оболонки: носову, ротову і гортанну. Слизова оболонка носової частини вкрита псевдобагатошаровим війчастим епітелієм респіраторного типу, **ротової і гортанної** – багатошаровим плоским незроговілим епітелієм. Пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки, у зв'язку з відсутністю м'язової пластинки, без різкої межі переходить у підслизовий прошарок. Під епітелієм добре виражений шар еластичних волокон, залягають кінцеві секреторні відділи слизово-білкових залоз. Скупчення лімфоїдних елементів формують тут лімфаденоїдне кільце Вальдесера – Пирогова, яке включає шість мигдаликів: два піднебінних, два трубних, один глотковий та один язиковий (будова мигдаликів розглянута у розділі 13). До підслизового прошарку прилягає м'язова оболонка, яка складається з двох шарів позмугованих м'язів – внутрішнього поздовжнього і зовнішнього циркулярного. Зовні глотка оточена адвентиційною оболонкою.

Стравохід

Стравохід (лат. *oesophagus*) – трубчастий орган завдовжки 25–30 см, функція якого полягає у транспортуванні харчових грудочок та рідини з глотки до порожнини шлунка (рис. 20.1). Розміщений стравохід на рівні між шостим шийним та одинадцятим грудним хребцями. Стінка утворена трьома оболонками: слизовою з підслизовим прошарком, м'язовою та зовнішньою – адвентиційною або серозною (рис. 20.27, 20.31).

Розвиток

Епітелій слизової оболонки стравоходу утворюється з **прехордальної пластинки**, всі інші елементи його стінки – з прилеглої мезенхіми. На перших тижнях пренатального онтогенезу епітелій стравоходу одношаро-

вий стовпчастий; на 4-му тижні епітелій стає двошаровим, інтенсивно проліферує, внаслідок чого на 4–6-му тижні розвивається **фізіологічна атрезія** (зарощення) стравоходу. До кінця 2-го місяця прохідність стравоходу відновлюється в результаті апоптозу епітеліоцитів. На 3-му місяці гестації стравохід вистеляє псевдобагатошаровий війчастий епітелій респіраторного типу, який на 6-му місяці остаточно заміщується багатошаровим плоским незроговілим епітелієм. Поряд із тим, навіть у новонароджених дітей у складі дефінітивного епітеліального вистелення стравоходу можуть зустрічатися острівці війчастих клітин респіраторного типу. Причини описаної вище трансформації одного виду епітелію в інший у пренатальному морфогенезі стравоходу дотепер залишаються нез'ясованими.

Мікроскопічна будова

Слизова оболонка стравоходу утворює численні поздовжні складки (рис. 20.27), внаслідок чого у розслабленому стані просвіт органа практично закритий; відкривається він лише у процесі ковтання. Слизова оболонка вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, який при переході у шлунок змінюється на одношаровий стовпчастий (рис. 20.31).

В епітелії стравоходу містяться поодинокі антиген-презентуючі дендритні клітини (клітини Лангерганса), які фагоцитують антигени, розщеплюють їх на дрібніші поліпептидні ланцюги (епітопи), котрі після відповідної обробки передають лімфоцитам для генерації імунної відповіді. Характерною особливістю епітелію стравоходу є його низькі регенераторні властивості: переміщення епітеліоцитів від базального шару до поверхні епітелію у стравоході триває приблизно 30 днів, тоді як для повного заміщення епітеліальної пластинки інших сегментів травного каналу достатньо пересічно 2–5 днів.

У пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки стравоходу – на межі з глоткою та шлуном – локалізуються кінцеві секреторні відділи **кардальних залоз**. Тут також містяться поодинокі лімфоїдні вузлики, які належать до дисоційованої лімфоїдної системи. Кардальні залози стравоходу продукують слизовий секрет, який вкриває поверхню епітелію, оберігаючи його від пошкодження грубими частинками їжі та агресивними рідинами (зокрема, етанолом). М'язова пластинка слизової оболонки представлена одним шаром поздовжньо орієнтованих гладких міоцитів.

У пухкій сполучній тканині **підслизового прошарку** містяться **власні залози стравоходу**: ділянки їх переважної локалізації – вентральна поверхня верхньої третини органа, а також перехід стравоходу у шлунок (рис. 20.27, 20.31). Кінцеві секреторні відділи цих трубчасто-ациноз-

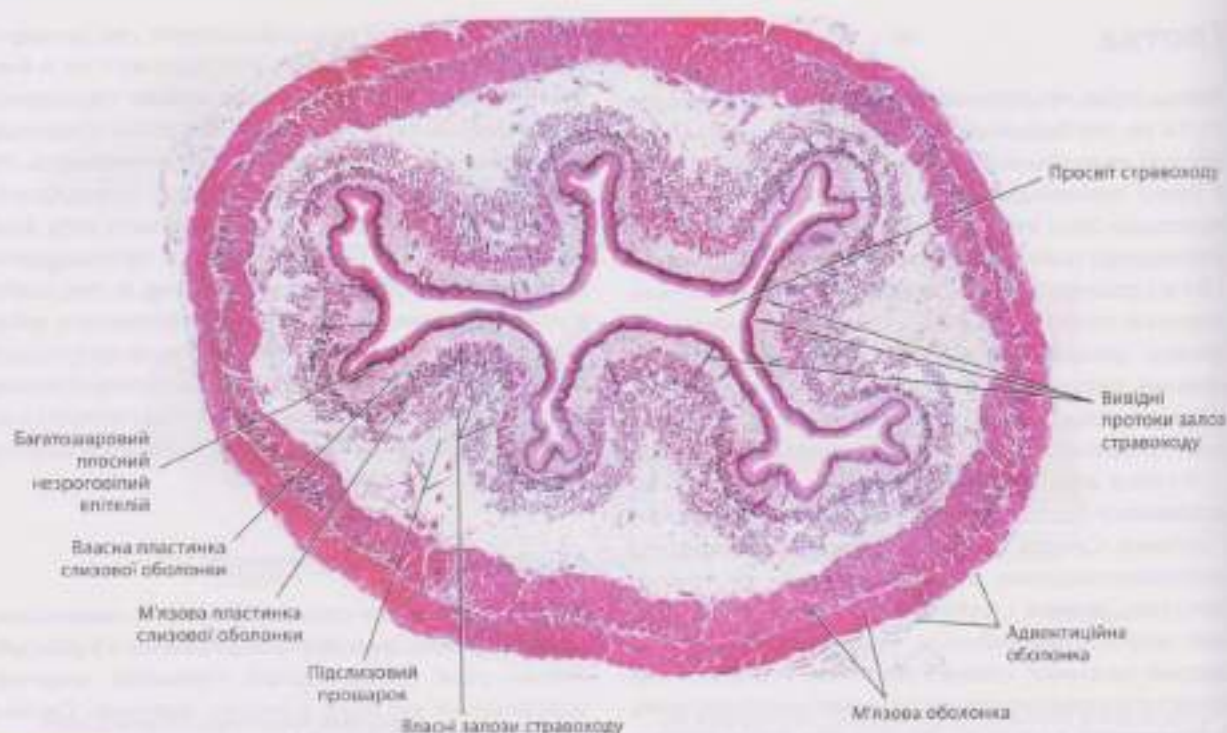


Рис. 20.27. Світлова мікрофотографія стравоходу, тотальний препарат, поперечний зріз, $\times 40$

них залоз побудовані з клітин трьох типів: мукоцитів, серомукоцитів та міоепітеліоцитів. Продуктами синтетичної діяльності мукоцитів є слиз, серомукоцити продукують профермент пепсиноген та субстанцію антибактеріальної дії лізоцим; скорочення міоепітеліоцитів сприяють виведенню секрету в систему міжклітинних каналців, вивідних проток, а відтак – на поверхню епітеліального пласта. У підслизовому прошарку стравоходу міститься мейснерівське нервеве сплетення.

М'язова оболонка верхньої третини стравоходу представлена двома шарами позмугованих м'язових волокон: внутрішнім – циркулярним та зовнішнім – подовжнім. На рівні середньої третини органа до позмугованих м'язів долучаються гладкі міоцити; м'язова оболонка нижньої третини органа утворена виключно гладкими міоцитами. Між внутрішнім та зовнішнім шарами локалізується між'язове (ауербахівське) нервеве сплетення. Зовнішня оболонка стравоходу над діафрагмою представлена адвентиційною, а під діафрагмою – серозною оболонками.

Гістофізіологія стравоходу

Стравохід не має анатомічних сфінктерів, але формує два фізіологічних сфінктери: верхній – глотково-стравохідний та нижній – внутрішній і зовнішній шлунково-

стравохідні. Внутрішній шлунково-стравохідний сфінктер утворений гладкими міоцитами м'язової оболонки стравоходу у ділянці його проходження через діафрагму та переходу у шлунок. Зовнішній шлунково-стравохідний сфінктер утворений позмугованими м'язовими волокнами діафрагми, які охоплюють стравохід іззовні; цей сфінктер закриває вхід до стравоходу під час вдиху, а також при підвищенні абдомінального тиску (зокрема, при дефекації). Перистальтичні скорочення м'язової оболонки забезпечують проходження харчових грудочок зі стравоходу до шлунка зі швидкістю 5 см/сек.

Шлунок

Шлунок (лат. *gaster*) – порожнистий мішкоподібний орган травної системи, розташований між стравоходом і тонкою кишкою (рис. 20.1, 20.28–20.32). Шлунок виконує низку важливих функцій, а саме: (1) хімічне розщеплення білків та ліпідів завдяки наявності у складі шлункового соку ферментів пепсину, хімосину і ліпази; (2) асимілювання води, електролітів, моносахаридів, спиртових розчинів; (3) за посередництва продукованих ендокриноцитами шлункових залоз гастрину та гістаміну здійснюється гормональна регуляція активності парієтальних ендокриноцитів (продукція HCl), моторики

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Стравохід Баррета. Ослаблення шлунково-стравохідного сфінктера призводить до захвдання у стравохід кислого агресивного вмісту шлунка. Це явище отримало назву рефлюкс-езофагіту і супроводжується заміщенням багатшарового плоского незрогового епітелію стравоходу характерним для слизової оболонки шлунка одношаровим стовпчастим епітелієм. *Метаплазія* (трансформація) епітелію поєднується з почервонінням слизової. Якщо запальним процесом уражено понад 3 см стінки стравоходу, такий патологічний стан діагностується як стравохід Баррета і є показанням для хірургічного втручання.

Атрезія стравоходу – вроджена непрохідність стравоходу, обумовлена фізіологічним зародженням слизової оболонки стравоходу плода, прохідність якого у нормі зазвичай поновлюється до кінця 2-го місяця пренатального онтогенезу. Як правило, атрезія стравоходу поєднується з трахео-езофагальною норидцею, що проявляється гіперсалівацією (надмірним слиновиділенням), заклинанням блювотними масами під час годування дитини, ціанозом тощо.

Варикозне розширення вен нижньої частини стравоходу може супроводжуватися загрозливими для життя кровотечами. Трапляється ця патологія у хворих на портальну гіпертензію (зокрема, як наслідок цирозу печінки) в ділянці з'єднань плек непарної вени з притоками ворітної вени.

травного каналу; секреторної діяльності підшлункової залози та печінки; гормон грелін модулює відчуття ситості / голоду, впливаючи цим на характер харчування; (4) у кислому середовищі шлунка (рН 1,5–2,0) гине значна частина хвороботворних мікроорганізмів, які можуть потрапити до травного каналу з продуктами харчування; (5) екскреторна функція полягає у виділенні через слизову оболонку шлунка аміаку, сечовини, алкоголю; (6) парієтальні екзокриноцити шлункових залоз, окрім соляної кислоти, продукують внутрішній антимікробний фактор Касла, необхідний для засвоєння вітаміну B_{12} ; (7) механічна функція полягає у перемішуванні харчових грудочок зі шлунковим соком, внаслідок чого утворюється хімус – рідка харчова маса, яка після 1,5–2 годин перебування у шлунку поступово переміщується до дванадцятипалої кишки.

Шлунок розміщений у лівій верхній частині черевної порожнини. У розслабленому стані об'єм шлунка дорослого становить близько 50 мл, при максимальному наповненні він вміщає до 1500 мл хімусу. Анатомічно у складі шлунка розрізняють увігнуту малу кривину та опуклу велику кривину. При загальному огляді у складі шлунка можна виявити чотири ділянки (рис. 20.28А):

(1) кардіальну частину – найближчу до стравоходу ділянку завширшки 2–3 см; (2) дно – куполоподібну ділянку по лівій бік від стравоходу, яка часто заповнена газами; (3) тіло – найбільшу частину, що відповідальна за утворення хімусу; (4) пілоричну частину – найвузжучу ділянку, яка містить сфінктер, що забезпечує переривчастий спосіб надходження хімусу до дванадцятипалої кишки.

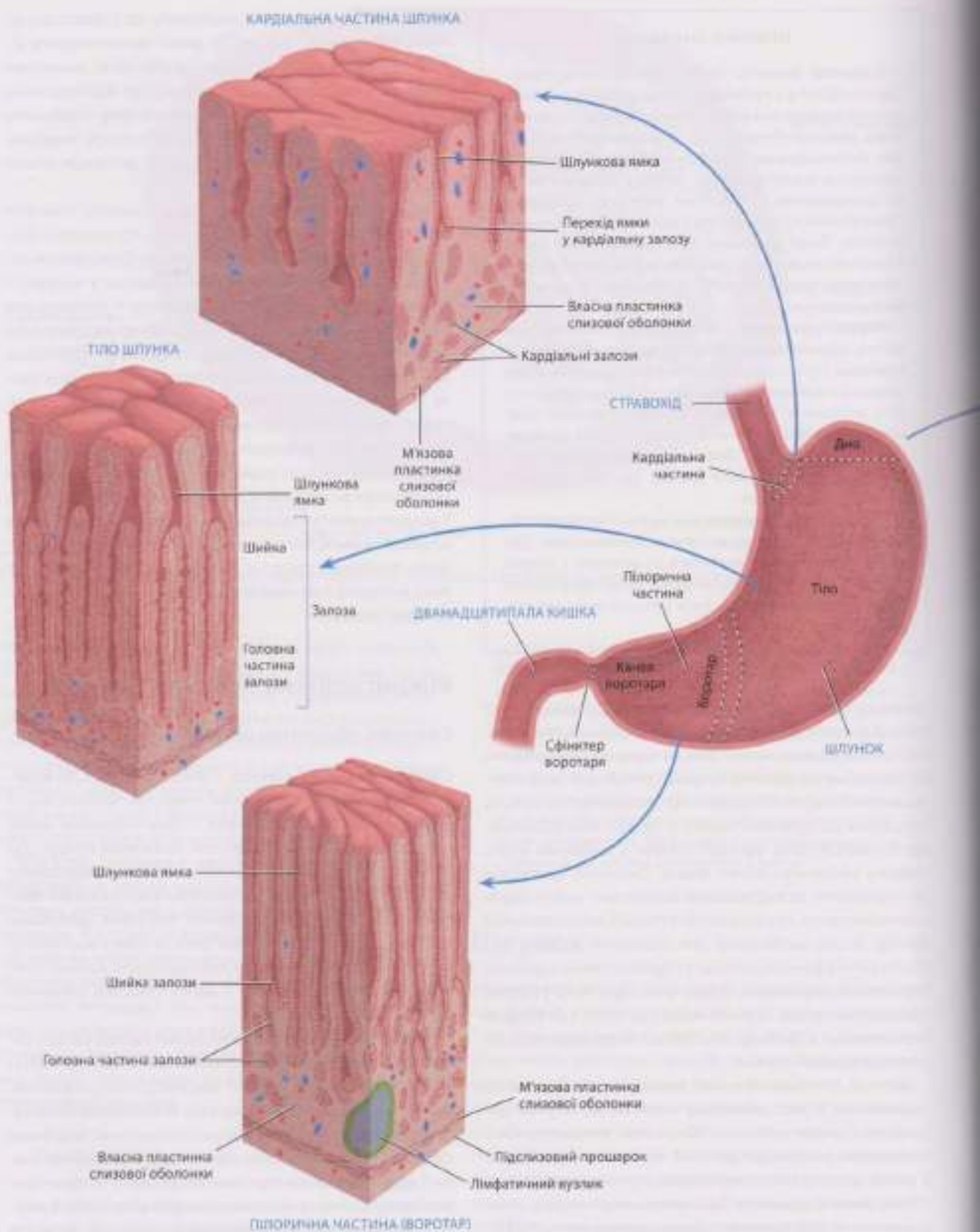
Стінка шлунка, подібно до інших сегментів травного каналу, включає слизову оболонку з підслизовим прошарком, м'язову та серозну оболонку. Особливістю рельєфу слизової оболонки шлунка полягає у наявності складок і ямок. Складки утворюються у порожньому органі за рахунок слизової оболонки та підслизового прошарку і, як правило, мають поздовжню орієнтацію; при заповненні органа вони розправляються, при цьому об'єм шлунка збільшується. Ямки утворюються внаслідок вrostання поверхневого епітелію у власну пластинку слизової оболонки. Шлункові ямки найбільш і пілоричній частині, найменші – у кардіальній частині і мають середній розмір у дні та тілі шлунка (рис. 20.28А). У шлунку дорослої людини налічується до 3,5 мільйонів шлункових ямок, які значно збільшують фізіологічно активну поверхню слизової оболонки. У кожному шлунковому ямку виводять свій секрет пересічно 5–7 шлункових залоз (див. нижче).

Мікроскопічна будова стінки

Слизова оболонка шлунка

Слизова оболонка шлунка – (рис. 20.28А, 20.29) вкрита одношаровим стовпчастим епітелієм, клітини якого виробляють слизовий секрет і тому отримали назву поверхневих мукоцитів. Другим важливим продуктом секреторної діяльності цих клітин є іони бікарбонату (HCO_3^-). У фізіологічних умовах поверхня слизової оболонки шлунка вкрита захисним бар'єром завтовшки 100 мкм, який містить густий слиз та іони бікарбонату, що забезпечують локальну нейтралізацію кислих компонентів шлункового соку і захист слизової оболонки від самоперетравлювання.

Поверхні мукоцити в апікальній частині містять секреторні гранули слизу. Апікальна плазмалема цих клітин утворює нечисленні короткі мікроворсинки; поверхневий мікокалікс забезпечує адгезію компонентів захисного слизового бар'єра. Латеральні плазматичні мембрани суміжних поверхневих мукоцитів сполучені замикальними і адгезивними контактами, які роблять епітеліальну пластинку слизової непроникною для шлункового вмісту. У базальній частині поверхневих мукоцитів міститься



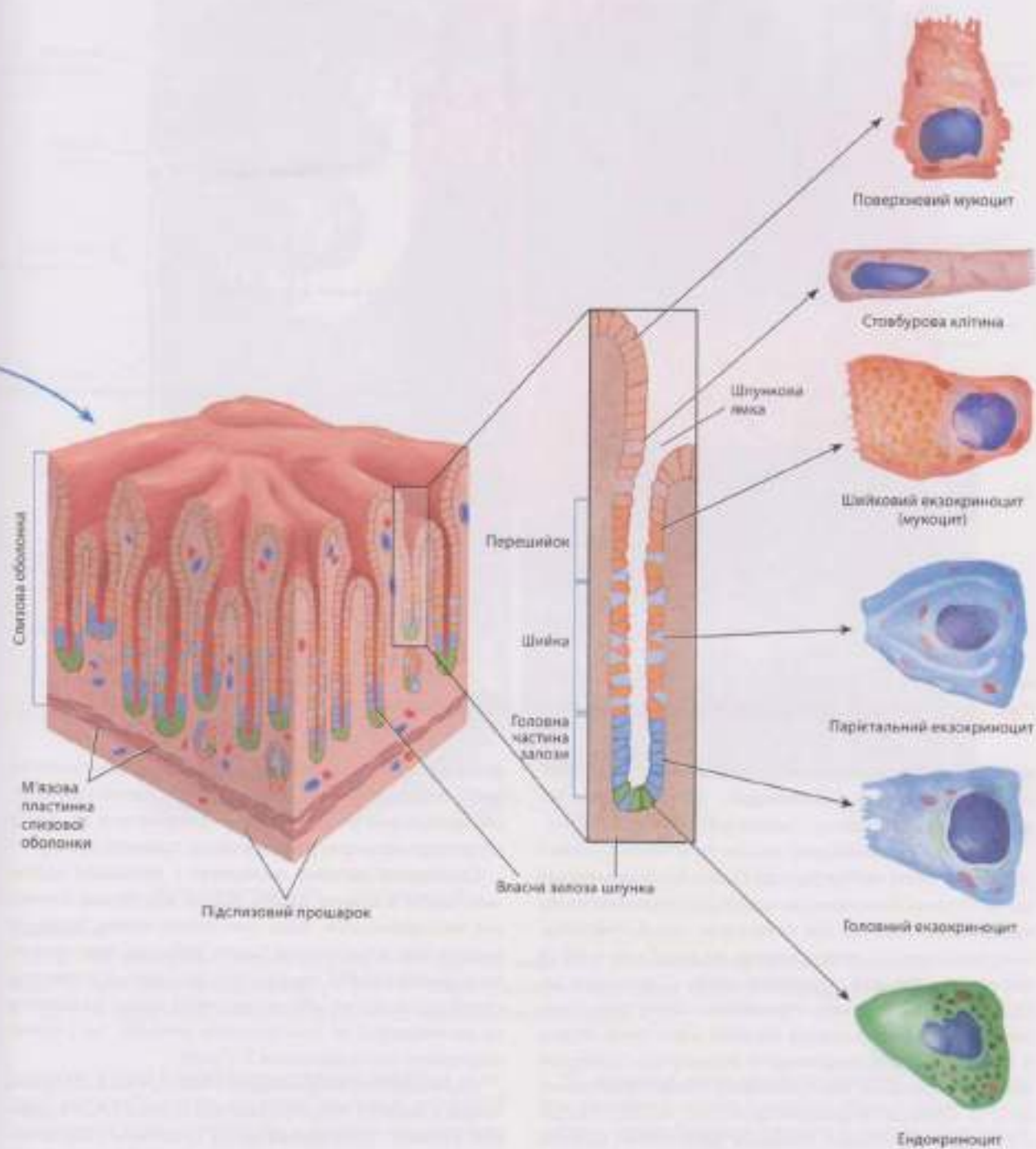


Рис. 20.26. Схема будови слизової оболонки та клітинний склад залоз дна і тіла шлунка

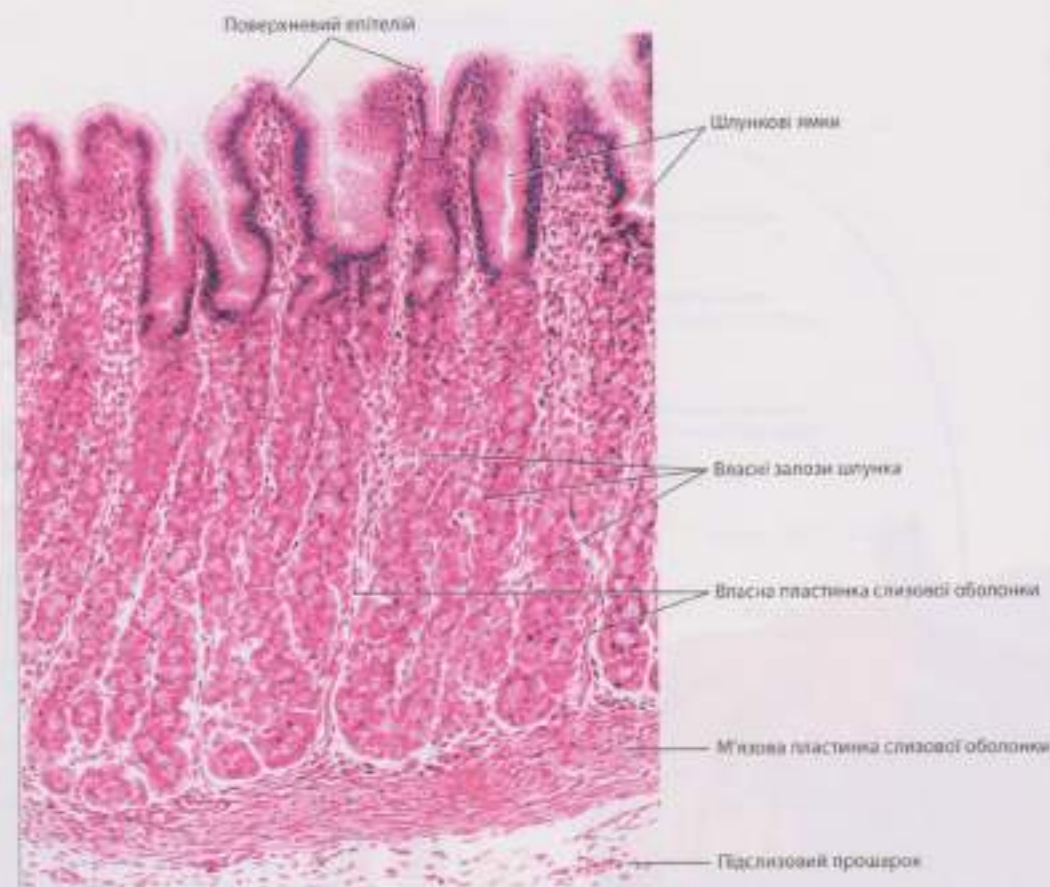


Рис. 20.29. Світлова мікрофотографія слизової оболонки дна шлунка, $\times 80$

дро, а також гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, численні мітохондрії – тобто елементи, які забезпечують синтетичну і секреторну діяльність клітин.

Під епітелієм розміщена власна пластинка слизової оболонки, у якій налічується до 15 мільйонів шлункових залоз. Останні відповідно до локалізації отримали назву кардальних, власних або пілоричних залоз. Найскладнішу будову мають **власні залози**, які розміщені в дні та тілі шлунка. Це прості трубчасті слабо розгалужені залози, у яких розрізняють перешийок, шийку та головну частину. До їхнього складу входить п'ять типів клітин, а саме: шийкові екзокриноцити (мукоцити), стовбурові клітини, паріетальні екзокриноцити, головні екзокриноцити та шлункові ендокриноцити (рис. 20.285). Ультраструктурні особливості основних типів клітин власних залоз шлунка представлені на рис. 20.30.

Шийкові екзокриноцити (шийкові мукоцити) локалізуються в ділянці перешийка та шийки залози. Будовою нагадують поверхневі мукоцити. В апікальній частині містять секреторні гранули слизу, однак фізико-хімічні

властивості останнього відрізняються від властивостей слизу поверхневих мукоцитів. Продуктований шийковими мукоцитами розчинний слиз долучається до хімусу і полегшує його просування уздовж травного каналу.

Стовбурові клітини нечисленні і розміщені головним чином в ділянці шийки залози між тілами шийкових екзокриноцитів. Ядра цих клітин мають базальну локалізацію; у цитоплазмі багато рибосом, інші органели розвинені слабо. Висока проліферативна активність стовбурових клітин забезпечує повну заміну (фізіологічну регенерацію) як поверхневого епітелію, так і клітин шлункових залоз упродовж 5–7 днів.

Паріетальні екзокриноцити локалізуються головним чином у верхній половині власних залоз, і лише поодинокі клітини – біля основи залоз. Ці клітини з характерною оксифільною цитоплазмою зміщені до периферії залоз; продуктами їхньої синтетичної діяльності є соляна кислота (HCl) та внутрішній (антианемічний) фактор Касла, необхідний для засвоєння вітаміну B_{12} . Найхарактернішими ультраструктурними особливостями парі-

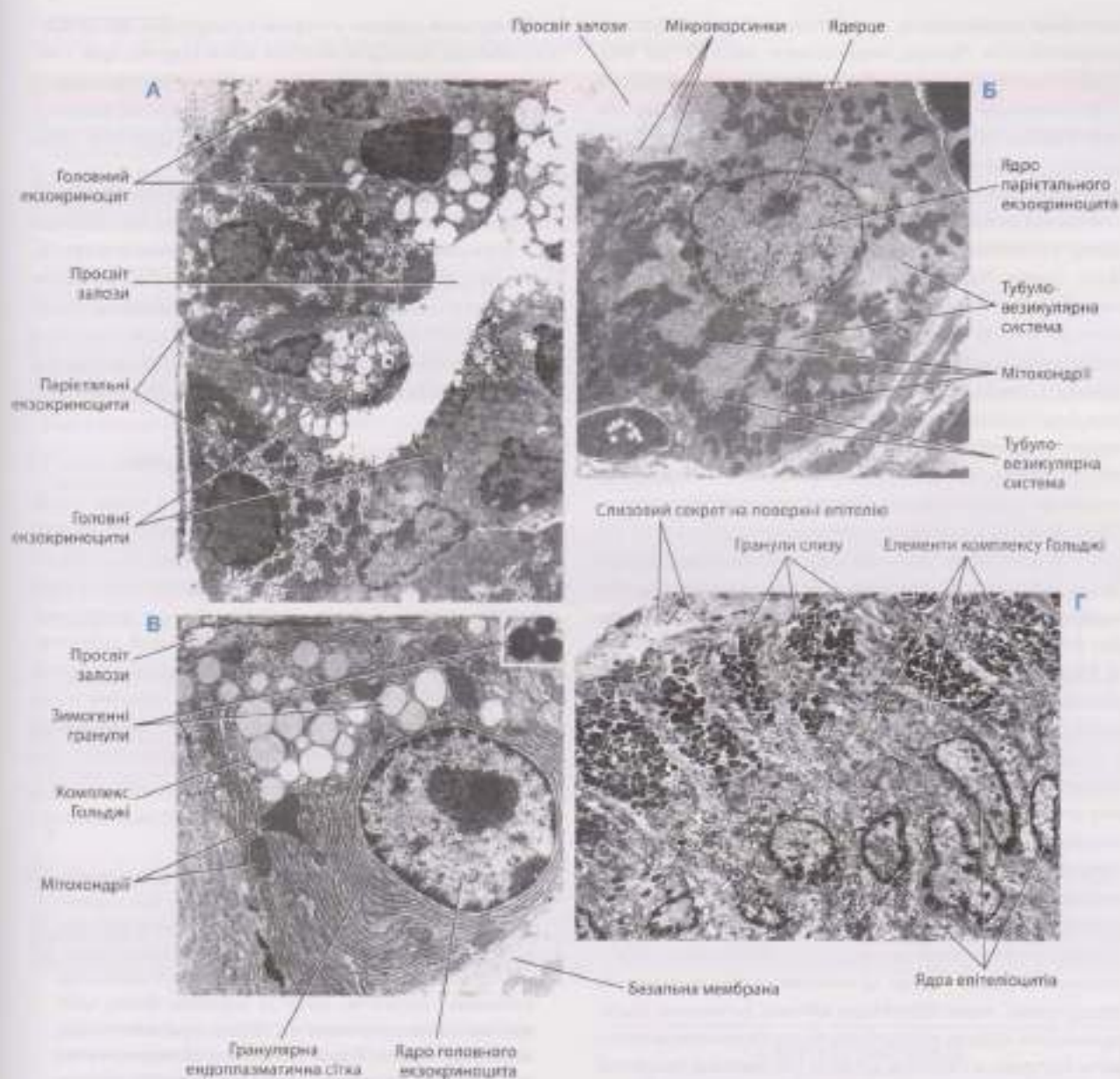


Рис. 20.30. Електронні мікрофотографії клітин власних залоз (А, Б, В) і поверхневого епітелію шлунка (Г). А – головні та паріетальні екзокриноцити, $\times 3000$; Б – паріетальний екзокриноцит, $\times 8000$; В – головний екзокриноцит, $\times 12000$; Г – поверхневі епітеліоцити слизової оболонки шлунка, $\times 4500$

стальних клітин є внутрішньоклітинні каналці – покриті мікроворсинками численні інвагінації апікальної плазмалеми вглиб цитоплазми, з якими тісно пов'язана так звана тубуловезикулярна система, що включає мембранні везикули округлої та трубчастого форми. До 40% цитоплазми паріетальних клітин заповнюють мітохондрії; близько 80% білків плазматичної мембрани представлено H^+-K^+-ATP -азою.

Усі зазначені вище морфогістохімічні ознаки слугують віддзеркаленням основної функції паріетальних клітин – секреції соляної кислоти. Зокрема, у фазі активного виділення HCl значно збільшується число мікроворсинок і зменшується число компонентів тубуловезикулярної системи; як наслідок, площа фізіологічно активної поверхні, через яку здійснюється виділення HCl , зростає у 4–5 разів; у фазі спокою, навпаки, мікро-

ворсинки редукуються, а тубуловезикулярна система розростається. Процес перенесення іонів H^+ до внутрішньоклітинних каналців забезпечує вмонтований у плазматичну мембрану фермент H^+K^+ -АТФ-аза. Як перебудова тубуловезикулярної системи, так і іонний транспорт вимагають значних витрат енергії, джерелом якої служать мітохондрії.

Головні екзокриноцити складають переважну більшість клітинних елементів глибокої частини залози. Вони мають базофільну цитоплазму, ядро базальної локалізації; в апікальній частині містять секреторні гранули, до складу яких входять профермент пепсиноген (неактивна форма пепсину), а також ферменти **хімозин (ренін)** і **ліпаза**. Викид ферментів стимулюється впливом блукаючого нерва, а також зв'язуванням продукованого ендокриноцитами дванадцятипалої кишки гормону секретину з рецепторами базальної плазмалеми головних екзокриноцитів. Пепсиноген під впливом соляної кислоти шлункового соку перетворюється на активну форму ферменту – пепсин, що каталізує гідроліз білків з утворенням пептидів. Хімозин каталізує гідроліз казеїну молока. Шлункова ліпаза гідролізує тригліцериди і фосфоліпіди у кислому середовищі.

Ендокриноцити (апудоцити) шлунка належать до дисоційованої (дифузної) нейроендокринної системи (англ. *DNES*) організму. Клітини цієї системи, які походять з нервового гребеня зародка, розкидані не лише в епітеліальному вистеленні травного каналу, але і в дихальних шляхах; також вони формують ендокринну частину підшлункової залози. Характерною морфологічною ознакою ендокриноцитів, яка суттєво відрізняє їх від екзокриноцитів, є здатність накопичувати секреторні гранули головним чином у базальній частині клітини – ближче до базальної мембрани та судин мікроциркуляторного русла – куди ці клітини спрямовуватимуть продуковані ними біологічно активні речовини. Ендокриноцити шлунка продукують біологічно активні речовини **гастрин** та **гістамін**, дія яких спрямована головним чином на стимулювання секреції H^+ -іонів парієтальними клітинами; окрім того, гастрин підсилює секрецію пепсиногену головними екзокриноцитами шлунка. Гормон **грелін** виділяється при порожньому шлунку: він модулює відчуття голоду, а також стимулює секрецію і моторику травної трубки, готуючи її до сприйняття їжі (табл. 20.7).

Кардіальні залози шлунка представлені переважно кардіальними екзокриноцитами, які продукують слизовий секрет, а також невеликою кількістю ендокриноцитів та парієтальних клітин; головні екзокриноцити тут відсутні. Порівняно з власними залозами шлунка кінцеві секреторні відділи кардіальних залоз коротші і мають більш звивисту форму (рис. 20.28А, 20.31В).

Пілоричні залози утворені мукоцитами, які нагадують шийкові мукоцити власних залоз шлунка; крім слизу, вони продукують **лізоцим** – фермент бактерицидної дії. Кінцеві відділи пілоричних залоз звивисті, розгалужені; секрет залоз виводиться у глибокі шлункові ямки (рис. 20.28А, 20.32).

М'язова пластинка слизової оболонки шлунка побудована з трьох шарів гладких м'язців: внутрішнього – циркулярного, зовнішнього – поздовжнього; третій, середній шар – непостійний, гладкі м'язці у ньому мають циркулярну орієнтацію. **Підслизовий прошарок** представлений щільною неоформленою сполучною тканиною з добре розвиненими кров'яним та лімфатичним руслом. Тут також розміщене мейснерівське нервово сплетення.

М'язова і серозна оболонки шлунка

М'язова оболонка шлунка побудована з трьох шарів гладких м'язців: внутрішнього – циркулярного, середнього – косо-поздовжнього та зовнішнього – поздовжнього. Зовнішній шар найкраще розвинений у кардіальній частині шлунка, внутрішній – у пілоричній частині, де з нього формується пілоричний сфінктер. Між середнім та зовнішнім шарами гладких м'язців локалізується аурбахівське міжм'язове нервово сплетення. Зовні шлунок вкритий **серозною оболонкою**: пухкою сполучною тканиною з поверхневим шаром мезотелію.

Гістофізіологія шлунка

Шлункові залози і поверхневі мукоцити слизової оболонки протягом дня продукують близько 2–3 л шлункового соку. Його складниками є вода, соляна кислота, внутрішній антианемічний фактор Касла, що їх виділяють парієтальні екзокриноцити; продуковані головними клітинами пепсиноген, ренін та шлункова ліпаза; шийкові мукоцити долучають до складу шлункового соку розчинний муцин. Поверхня слизової оболонки вкрита видимим слизом, який продукують поверхневі мукоцити. Внаслідок перистальтичних скорочень м'язової оболонки шлунка харчові грудочки перемішуються зі шлунковим соком; так утворюється хімус.

У порожньому шлунку пілоричний сфінктер відкритий; при перистальтичних скороченнях м'язової оболонки він скорочується, і надходження хімусу до дванадцятипалої кишки блокується. Хвилі перистальтичних скорочень генеруються ритмічно з частотою приблизно три скорочення на хвилину: пейсмейкерні клітини (водії ритму) локалізуються в інтерстиційній сполучній тканині м'язової оболонки.

Взаємодією мейснерівського та аурбахівського нервових сплетень і під впливом гормону греліну у шлунку підтримується сталий тиск, а також досягається скоординованість перистальтичних скорочень.

Таблиця 20.7. Основні типи гастроентеропанкреатичних ендокриноцитів

Тип клітин	Локалізація	Продуковані гормони	Головні функції
Ендокриноцит А (глюкагоноцит)	Шлунок, тонка кишка, панкреатичні островці	Глюкагон	Стимулює розщеплення глікогену до глюкози
Ендокриноцит В (інсуліноцит)	Островці підшлункової залози	Інсулін	Стимулює синтез глікогену з глюкози
Ендокриноцит D (соматостатиноцит)	Пілорична частина шлунка, 12-пала кишка, панкреатичні островці	Соматостатин	Пригнічує продукцію гормонів іншими ендокриноцитами
Ендокриноцит D ₁	Виступлення травного каналу, островці підшлункової залози	Вазоактивний інтестинальний поліпептид	Стимулює виділення жовчі і води, регулює моторику кишки
Ендокриноцит EC (ентерохромалінійна клітина)	Виступлення травного каналу, островці підшлункової залози	Серотонін, субстанція P, мелатонін, мотилін	Активує сервотоніну та рухову діяльність кишки
Ендокриноцит ECL	Виступлення травного каналу	Гістамін	Стимулює секрецію H ⁺ -іонів у шлунок
Ендокриноцит G (гастриноцит)	Пілорична частина шлунка, 12-пала кишка	Гастрин, енкефалін	Стимулює секрецію пепсиногену та H ⁺ -іонів у шлунок, енкефалін – гальмує больові відчуття
Ендокриноцит I (холестистоміноцит)	Тонка кишка	Холестистомілін (панкреосілін)	Стимулює секрецію панкреатичних ферментів, скорочення стіни жовчного міхура
Ендокриноцит K	Тонка кишка	Інгібіторний шлунковий поліпептид	Пригнічує секрецію H ⁺ -іонів у шлунок
Ендокриноцит L	Тонка кишка	Глюкагоноподібна речовина (гліцетин)	Стимулює розщеплення глікогену в печінці
Ендокриноцит PP	Островці підшлункової залози	Панкреатичний поліпептид	Стимулює секреторну активність підшлункової залози і травного каналу, стимулює глюконеогенез в печінці
Ендокриноцит PYY	Клубова, товста кишка, панкреатичні островці	Пептид YY	Пригнічує апетит
Ендокриноцит S	Тонка кишка	Секретин	Стимулює секрецію бікарбонатів підшлункової залози
Ендокриноцит – продуцент греліну	Шлунок, тонка кишка, островці підшлункової залози	Грелін	Індивідуальне відчуття голоду, стимулює секрецію і моторику травної трубки

з короткочасним розслабленням пілоричного сфінктера, внаслідок чого невеликі порції хімусу переходять із шлунка до дванадцятипалої кишки. Рецептори останньої у відповідь на надходження хімусу обумовлюють рефлекторне закриття пілоричного сфінктера і посилення скорочень пілоричної частини шлунка, спрямоване на посилене перемішування харчової маси з травними ферментами.

Швидкість перенесення хімусу до дванадцятипалої кишки підвищується при розтягненні шлунка, а також під впливом гастрину – гормону, який посилює перистальтику пілоричної ділянки і сприяє розслабленню гастродуоденального сфінктера. Чинниками, котрі сповільнюють шлунково-кишковий пасаж (перекід), є: перерозтягнення дванадцятипалої кишки; надмір жирів, білків або вуглеводів; підвищена осмолярність або кислотність хімусу.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Виразкова хвороба – поступове руйнування усіх шарів стінки шлунка аж до її перфорації агресивним середовищем шлункового соку. Найчастіше причинами означеної патології служать надмірне застосування аспірину (ацетилсаліцилової кислоти), а також негативний вплив бактерій *Helicobacter pylori*. Останні мають здатність зв'язуватися з вуглеводними детермінантами захисного слизового бар'єра і викликають руйнування клітин слизової оболонки шлунка з наступним розвитком запального процесу.

Карцинома шлунка належить до найпоширеніших злоякісних пухлин; вона обумовлює близько 10% онкологічної летальності, часто дає метастази. Пухлина може мати різну локалізацію, але найчастіше уражує слизову оболонку малої кривини і пілоричної ділянки шлунка. У 60% випадків причиною захворювання служить інфікування *Helicobacter pylori*.

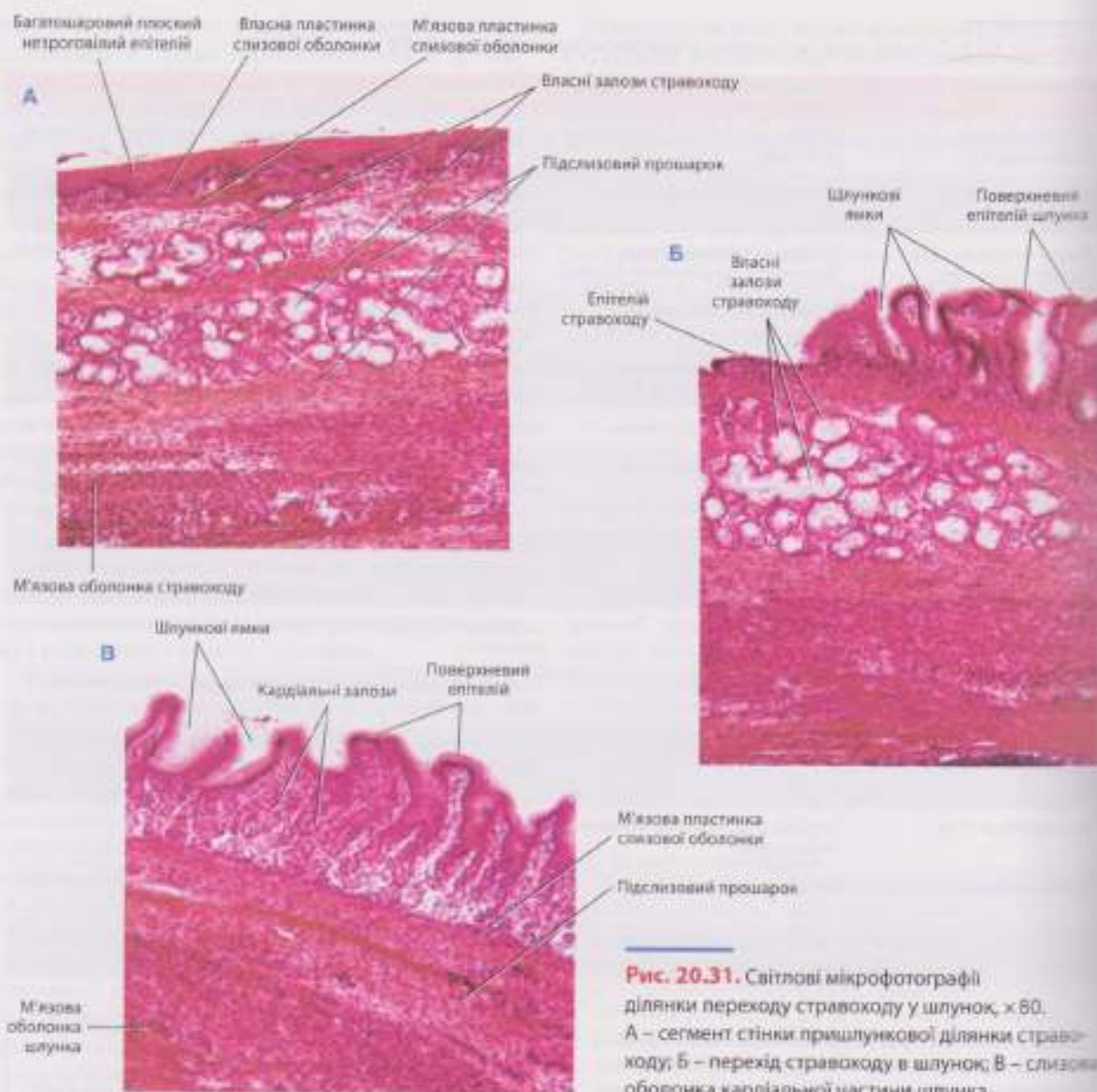


Рис. 20.31. Світлові мікрофотографії ділянки переходу стравоходу у шлунок, $\times 80$. А – сегмент стінки пришлункової ділянки стравоходу; Б – перехід стравоходу в шлунок; В – слизова оболонка кардіальної частини шлунка

Тонка кишка

Тонка кишка (лат. *intestinum tenue*) – найдовший відділ шлунково-кишкового тракту, розміщений між шлунком і товстою кишкою (рис. 20.1). Довжина тонкої кишки у людини коливається від 4 до 7 м; діаметр нерівномірний – у проксимальному відділі в середньому він становить 47 мм, у дистальному – 27 мм. Товщина стінки тонкої кишки – 2–3 мм, при скороченні 4–5 мм. У тонкій кишці розрізняють три відділи: дванадцятипалу, порожню та клубову кишку.

Тонка кишка виконує наступні функції: (1) порожниче та пристінкове травлення – хімічне розщеплення поживних речовин до простих сполук ферментами у просвіті кишки і на поверхні її епітеліального вистелення; (2) всмоктування продуктів розщеплення – забезпечується значною площею покритою епітелієм слизової оболонки; збільшення поверхні всмоктування досягається шляхом утворенням складок, ворсинок, крилт, а також завдяки наявності мікроросинок на лісменальній поверхні епітеліоцитів; (3) механічна – проштовхування вмісту кишки (хімусу) в дистальному напрямку; (4) енд-

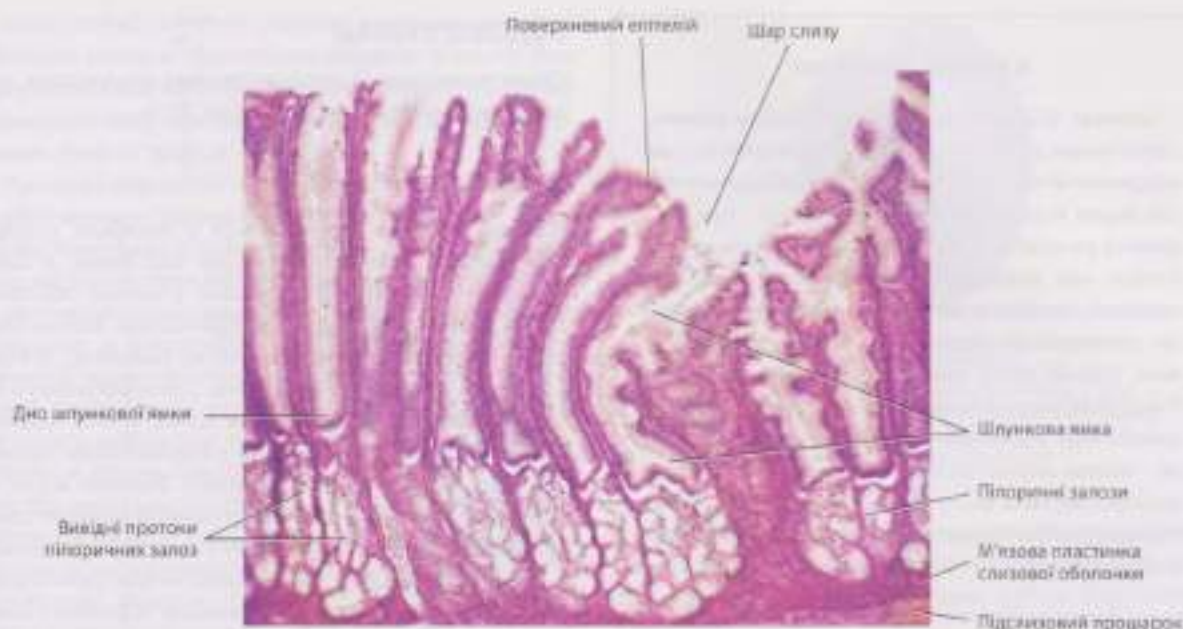


Рис. 20.32. Світлова мікрофотографія пілоричної частини шлунка, $\times 80$

кринна – клітини дифузної нейроендокринної системи стінки кишки синтезують і виділяють у кров гормони, які мають як місцеву, так і системну дію; (5) імунна функція – забезпечується дифузним скопченням лімфоїдної тканини в стінці кишки, одиничними та агрегованими лімфоїдними вузликами.

Функціональні особливості різних відділів тонкої кишки

Дванадцятипала кишка – викид ферментів, гідроліз білків, жирів, вуглеводів, збагачення змісу жовчю, зміна кислотності середовища, перемішування вмісту і його транспортування, всмоктування. **Порожня кишка** – гідроліз полімерів, всмоктування, інкреторна, евакуаторна, гормональна дія. **Клубова кишка** – всмоктування продуктів гідролізу, жовчних кислот, імунна, інкреторна, моторно-евакуаторна дія.

Розвиток

Розвиток тонкої кишки починається на третьому тижні ембріогенезу. Епітелій ворсинок, крипт та дуоденальних залоз розвивається з ендодерми кишкової трубки. Спершу епітелій має будову одношарового кубоїдного, відтак стає дворядним циліндричним, а на 7–8 тижні ембріогенезу – одношаровим стовпчастим.

На 10–12 тижні розвитку формуються ворсинки та крипти.

Диференціація клітин епітелію відбувається у наступній послідовності: першими (8–9-й тиждень) диференціюються стовпчасті ентероцити з посмугованою облямівкою, потім (12–13-й тиждень) келихоподібні екзокриноцити та клітини з ацидофільною зернистістю (клітини Панета), і в останню чергу (16–17-й тиждень) – ендокриноцити (клітини Кульчицького). На ентероцитах утворюються мікроворсинок, які збільшують поверхню розщеплення і всмоктування поживних речовин. Плікокалікс починає з'являтися в кінці ембріонального – на початку плодового періоду (8-й тиждень) ембріогенезу. Упродовж 20–24 тижнів формуються дуоденальні (бруннерівські) залози.

Сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки з підслизовою основою, а також сполучнотканинна основа серозної оболонки кишечника розвивається на 7–8 тижні ембріогенезу з мезенхіми, що оточує кишкову ендодерму. Із мезенхіми також утворюється гладка м'язова тканина усіх оболонок травної трубки: спочатку внутрішній циркулярний шар, відтак (на 7–9 тижні) – зовнішній поздовжній шар, і в останню чергу (на 24–28 тижні розвитку) – м'язова пластинка слизової оболонки. Епітелій серозної оболонки (мезотелій) розвивається з вісцерального листка мезодерми. Нервові елементи тонкої кишки мають нейроектодермальне походження.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Стенози та атрезії є найчастішими вадами розвитку тонкої кишки: у 95 % випадків вони локалізуються у дванадцятипалій кишці. При стенозі значно звужується просвіт кишки. Атрезія дванадцятипалої кишки – результат дефекту реканалізації кишки. Нейрогенний ілеус – відсутність або аномальний розвиток парасимпатичних нервових сплетень в одному з сегментів тонкої кишки, що призводить до відсутності перистальтичних скорочень, спазмів стінки кишки та порушень прохідності. У разі незарощення пупкової протоки можуть утворюватися повні або неповні пупкові норці. Омфалоцеле – кишкове випинання внутрішніх органів у пупковий канатик. Затримка росту або, навпаки, надмірний ріст кишкової трубки призводить до вкорочення або подовження кишки.

Будова стінки

Стінка тонкої кишки утворена трьома оболонками: слизовою, м'язовою та серозною (рис. 20.3).

Слизова оболонка

Слизова оболонка складається з чотирьох шарів – епітеліальної, власної та м'язової пластинок, а також підслизового прошарку. Епітелій слизової оболонки тонкої кишки – одношаровий стовпчастий. Власна пластинка утворена пухкою сполучною тканиною, м'язова пластинка – гладкими м'язцями. Для ефективного виконання функції всмоктування тонка кишка повинна мати велику поверхню, вкриту епітеліальними клітинами, здатними до абсорбції речовин. Значною мірою ця функція забезпечується завдяки великій довжині тонкої кишки та особливостям рельєфу її слизової оболонки.

Рельєф слизової оболонки тонкої кишки характеризується наявністю циркулярних складок, ворсинок і крипт (рис. 20.33–20.36).

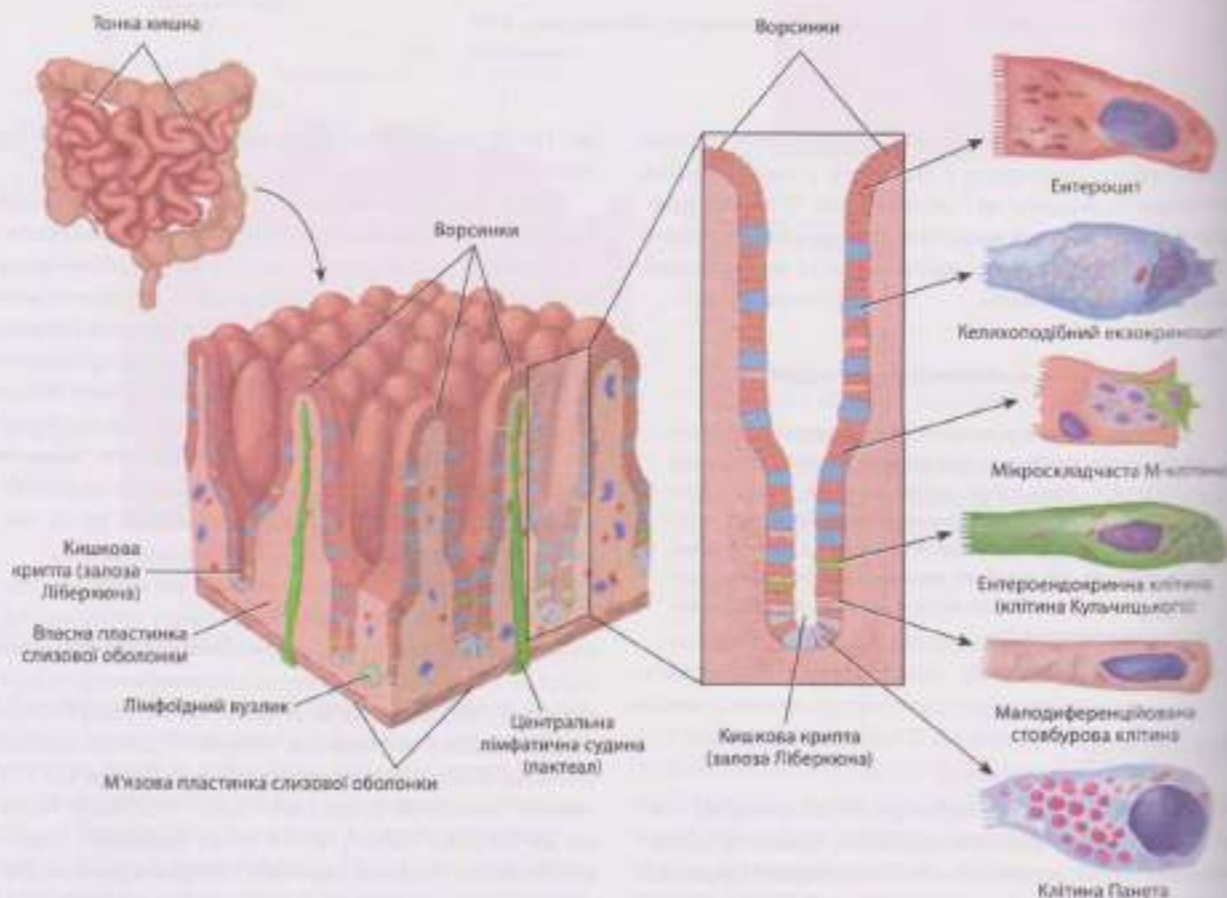


Рис. 20.33. Схема будови і клітинний склад епітеліального вистелення ворсинок і крипт тонкої кишки

Циркулярні складки утворені виростами слизової оболонки разом із підслизовою основою. Вони не розправляються при наповненні кишки, займають 1/2 або 2/3 периметра стінки кишки, виступають у просвіт до 1 см. Загальна кількість складок – близько 800.

Кишкові ворсинки – це пальцеподібні або листо-подібні вирости слизової оболонки висотою від 0,5 до 1,5 мм, спрямовані у просвіт тонкої кишки. Загальна кількість ворсинок сягає 400 мільйонів. Це значно збільшує поверхню слизової оболонки, яка бере участь у процесах травлення та всмоктування. В основі ворсинки лежить сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки, в якій зустрічаються поодинокі гладкі міоцити. Ворсинки містять кровоносні та лімфатичні судини. Поверхня ворсинок вкрита одношаровим стовпчастим епітелієм, у складі якого розрізняють три різновиди епітеліальних клітин: ентероцити з посмуговою облямівкою, келихоподібні екзокриноцити та мікроскладчасті М-клітини.

Кишкові крипти – трубчасті вирости епітелію у власну пластинку слизової оболонки кишки. Їхня друга назва – **залози Ліберкюна**. Вхід до крипти відкривається між основами сусідніх ворсинок. Глибина крипт – 0,3–0,5 мм, діаметр – близько 0,07 мм. У тонкій кишці людини налічується понад 150 мільйонів крипт, які, подібно до ворсинок, значно збільшують функціонально активну площу тонкої кишки. Поверхня крипт вистелена епітеліоцитами, серед яких розрізняють стовпчасті ентероцити з мікрворсинчастою облямівкою, келихоподібні екзокриноцити, а також кишкові ендокриноцити (клітини Кульчичького), малодиференційовані стовбурові клітини та клітини з ацидофільною зернистістю (клітини Панета).

Ентероцити (рис. 20.33, 20.37А) становлять близько 90% епітеліального вистелення ворсинок і крипт, саме вони забезпечують процеси травлення і всмоктування у тонкій кишці. Це високі циліндричні клітини розміром 8x25 мкм. На апікальній поверхні містять **мікрворсинки** (до 3000 мікрворсинок на клітину), сукупність яких отримала назву **посмугової або мікрворсинчастої облямівки** (рис. 20.37А, Б, В). Висота мікрворсинок близько 1 мкм, діаметр – 0,1 мкм. Завдяки наявності мікрворсинок всмоктувальна поверхня клітин збільшується у 20–30 разів. Всередині мікрворсинок містяться тонкі актинові мікрофіламенти і мікротрубочки; детальніше ультраструктура цих апікальних спеціалізацій епітеліальних клітин розглянута в розділі 6 "Епітеліальна тканина".

Ентероцити мають овальне ядро, добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку, лізосомальний апарат. Латеральні поверхні ентероцитів формують щільні замикальні контакти, зони і плямки злипання, які змінюють епітеліальний пласт і ізолюють вміст просвіту тонкої кишки (рис. 20.37А). По мірі проліферації стовбурових клітин ентероцити і келихоподібні екзокриноци-



Йоганн Ліберкюн

(Liberkuhn J., 1711–1756) – німецький анатом; у 1746 р. вперше описав трубчасті вирости епітелію у власну пластинку слизової оболонки кишки – кишкові крипти, або залози Ліберкюна

ти поступово зміщуються до верхівки ворсинок, звідки злищуються у просвіт кишки; повна заміна епітелію ворсинок за рахунок новоутворених клітин здійснюється протягом 48 годин.

Мікрворсинки ентероцитів покриті глікокаліксом, який постійно оновлюється. Він адсорбує на своїй поверхні велику кількість ферментів (фосфатази, нуклеозид-дифосфатази, амінопептидази, глікозидази та інші), які беруть участь у розщепленні й транспорті поживних речовин, а також у захисних реакціях. Вміст фосфатаз у тонкій кишці в 700 раз перевищує їх рівень у печінці. Розщеплення поживних речовин найбільш активно відбувається саме в посмугованій облямівці. Ці процеси отримали назву пристінкового, або примембранного травлення, на відміну від порожнинного, яке відбувається у просвіті кишки, та внутрішньоклітинного, що здійснюється у цитоплазмі ентероцитів.

Продукти розщеплення білків і вуглеводів – амінокислоти та моносахариди – транспортуються від апікаль-



Микола Кульчичький

(1856–1920) – український фізіолог, професор кафедри фізіології Харківського університету; в літературі ім'я Кульчичького пов'язано з відкриттями дифузної інтродуцційної системи травного каналу і шлункової плазми

ної до базальної поверхні клітин, звідки через базальну мембрану вони потрапляють у капіляри сполучнотканинної основи ворсинок. Існують також дані щодо здатності ентероцитів транспортувати незмінені макромолекули шляхом трансцитозу, зокрема, фактори росту, імуноглобуліни, що має особливо важливе значення для новонароджених дітей. Подібний шлях всмоктування характерний також для води, розчинених у ній мінеральних солей і вітамінів. У латеральну плазмалему ентероцитів "вмонтовані" ензими транспорту іонів (Na^+ , K^+ -АТФ-аза), які беруть участь у транспорті метаболітів від апікальної плазмалемі до базальної мембрани і далі у капіляри.

Ліпіди засвоюються або шляхом фагоцитозу ентероцитами крапельок емульгованого жиру (хіломікронів), або шляхом всмоктування гліцерину і жирних кислот (останні утворюються з нейтральних жирів під дією ліпаз) з наступним ресинтезом нейтрального жиру в цитоплазмі клітин. Ліпідні везикули через базолатеральну поверхню плазмалемі ентероцитів потрапляють до лімфатичних капілярів.

Ентероцити виконують також секреторну функцію – продукують метаболіти та ферменти для пристінкового травлення. Синтез секреторних продуктів забезпечує гранулярна ендоплазматична сітка, з якої глікопротеїни надходять до апарату Гольджі для утворення секреторних гранул. Останні транспортуються до поверхні клітин і нагромаджуються в апікальній цитоплазмі та вздовж латеральної плазмалемі. Більш активно синтезяться діяльність ентероцитів проявляється у клітин, розташованих біля основи ворсинок, і зменшується в напрямку їхньої верхівки.

Келихоподібні екзокриноцити (рис. 20.33–20.37) складають близько 10 % від усіх клітинних елементів епітеліального вистелення тонкої кишки. Це одноклітинні залози, що продукують слизовий секрет. Вони локалізуються поодинокі серед ентероцитів ворсинок і крипт. Кількість їх зростає у напрямі від дванадцятипалої кишки до клубової. Для келихоподібних клітин характерні циклічні зміни, пов'язані з секреторним циклом. Так, у фазі накопичення секрету в апікальній частині цих клітин нагромаджуються секреторні продукти і вона розширюється; у звуженій, подібній до ніжки келиха нижньої частині розміщені ядро та ендоплазматична сітка, у над'ядерній зоні – добре розвинений комплекс Гольджі.

Після виділення секрету келихоподібні клітини звужуються, а потім знову починають накопичувати слизові гранули. Секреторний цикл повторюється кожною клітиною 2–3 рази упродовж періоду її життєдіяльності, який триває пересічно 2–4 доби. Секрет келихоподібних клітин вкриває поверхню слизової оболонки кишечника, полегшуючи пересування частинок їжі у напрямку до товстої кишки, захищає слизову оболонку від механічних ушкоджень та самоперетравлювання, а також адсорбує чинники імунного захисту – імуноглобуліни, дефенсини, лізоцим тощо.

Мікроскладчасті М-клітини (рис. 20.33, 20.38) локалізуються у складі епітеліального вистелення тонкої кишки поблизу від лімфоїдних вузликів. Свою назву М-клітини отримали у зв'язку з наявністю на їхній апікальній поверхні мікроскладок (англ. *microfolds*), за допомогою яких ці клітини здатні захоплювати макромолекули з просвіту кишки і передавати їх лімфоцитам і дендритним клітинам, котрі розміщені в особливих базальних інвагінаціях М-клітин. На апікальній поверхні цих клітин містяться молекули імуноглобулінів, здатних адсорбувати антигени з просвіту кишки, які шляхом трансцитозу транспортуються до лімфоцитів і дендритних клітин. Під базальною поверхнею М-клітин відсутня базальна мембрана, що полегшує обмін антигенами між цими клітинами та імунокомпетентними клітинами власної пластинки слизової оболонки. Антигенна стимуляція В-лімфоцитів обумовлює трансформацію останніх у плазмацити, котрі продукують імуноглобуліни (головним чином IgA, меншою мірою – IgG та IgM) для генерації імунної відповіді (рис. 20.38).

Кишкові ендокриноцити (клітини Кульчицького) (рис. 20.33) належать до дифузної нейроендокринної системи організму (див. розділ 14 "Ендокринна система"). Як і келихоподібні клітини, вони розкидані поодинокі серед ентероцитів. Зустрічаються в епітелії крипт у невеликій кількості (менше 0,5 %). У їхньому складі розрізняють ендокриноцити A, D, D₁, EC, EC₁, G, I, K, L, PYY, S, а також клітини-продуценти греліну (див. табл. 20.7). Клітини Кульчицького мають трикутну, овальну або полігональну форму, світлу цитоплазму; ядро міститься в апікальній частині; у базальній частині локалізуються електронно-щільні секреторні гранули, які зв'язують солі срібла та хрому, надаючи цим клітинам відповідно ознак аргірофілії та хромофілії.

Продуктами синтетичної діяльності ендокриноцитів тонкої кишки є секретин, холецистокінін, мотилін та низка інших гормонів. Секретин стимулює виділення підшлунковою залозою інсуліну, а також збагаченого бікарбонатами лужного секрету. Холецистокінін діючи на пілоричний сфінктер шлунка, сповільнює процес надходження хімусу у дванадцятипалу кишку, стимулює вивільнення жовчі з жовчного міхура, секретує панкреатичних ензимів. Мотилін активує рухову активність кишечника. Біологічна активність інших гормонів наведена у табл. 20.7.

Стовбурові клітини (рис. 20.33) слугують джерелом фізіологічної регенерації епітелію крипт і ворсинок. Вони вузькі, призматичні, зі слабо розвиненими органолами, ядро локалізується у базальній частині клітин. Розміщені головним чином в епітелії нижньої частини крипт; багато клітин перебуває на різних стадіях мито-

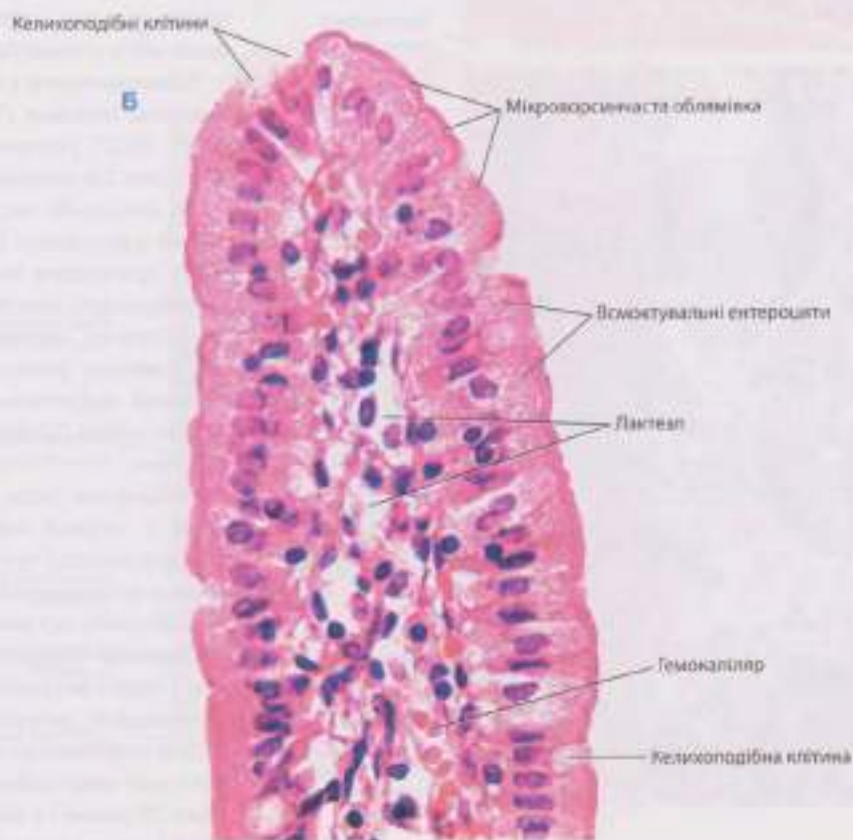
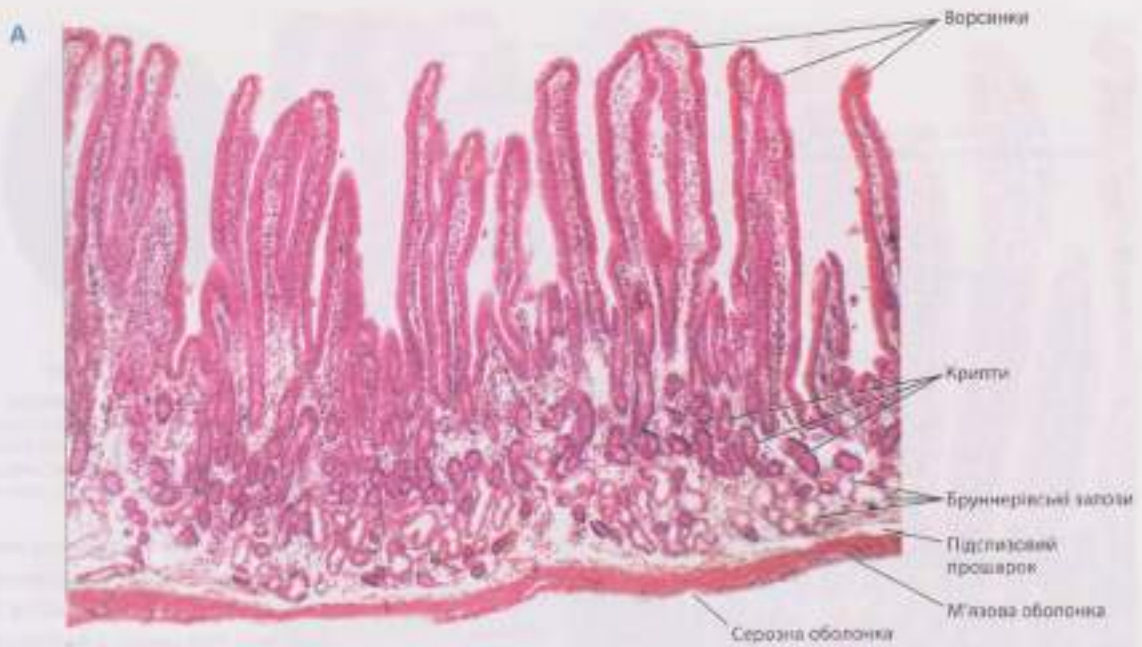


Рис. 20.34. Дванадцятипала кишка. Світлові мікрофотографії стінки (А, $\times 40$) та верхньої частини ворсинки (Б, $\times 400$)

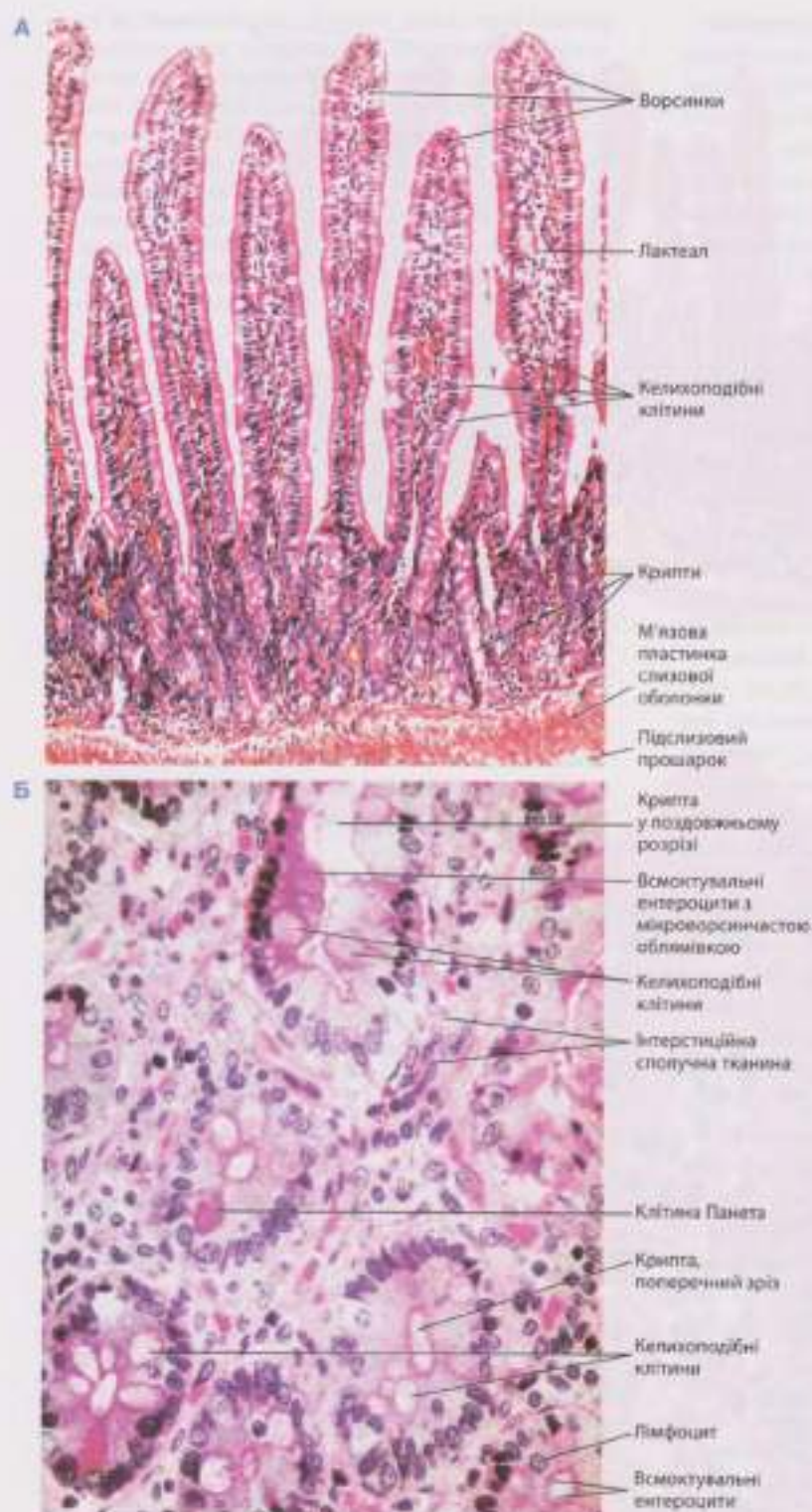


Рис. 20.35. Порожня кишка. Світлові мікрофотографії слизової оболонки (А, $\times 80$) та крипт (Б, $\times 400$)



Йозеф Панет

(Paneth J., 1867-1900) - австрійський фізіолог; у 1887 р. описав особливі клітини з кислими зернистими гранулами (клітини Панета), що локалізуються біля дна крипт тонкої кишки і виробляють речовини антибактеріальної дії (дефензини)

зу. Після поділу клітини переміщуються в напрямі до верхівки ворсинок із середньою швидкістю 5-10 мм/год, диференціюючись при цьому в ентероцити, келихоподібні екзокриноцити та М-клітини. Інший напрям міграції новоутворених клітин - до дна крипт, де вони диференціюються у клітини Панета.

Екзокриноцити з ацидофільною зернистістю (клітини Панета) (рис. 20.33, 20.35, 20.37) розташовані групами біля дна крипт. Це клітини призматичної форми, в апікальній частині яких містяться великі ацидофільні секреторні гранули. Ядро, гранулярна ендоплазматична сітка, мітохондрії, комплекс Гольджі зміщені до базальної частини клітини. Завдяки інтенсивному розвитку елементів гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазма клітин Панета забарвлюється базофільно.

Специфічна роль клітин Панета полягає у секретії лізоциму, дефензину, фактора некрозу пухлин альфа, які запобігають розмноженню в кишці патогенів та захищають організм від інфекцій. Секреторними продуктами цих клітин також є травні ферменти (кисла фосфатаза, дипептидази, дегідрогеназа), що вказує на їхнє залучення до процесів травлення. Життєвий цикл клітин Панета обрхоується 20 днями і є найтривалішим серед епітеліального вистелення тонкої кишки. Кількість клітин Панета поступово зростає у напрямі від дванадцятипалої до клубової кишки; зустрічаються ці клітини

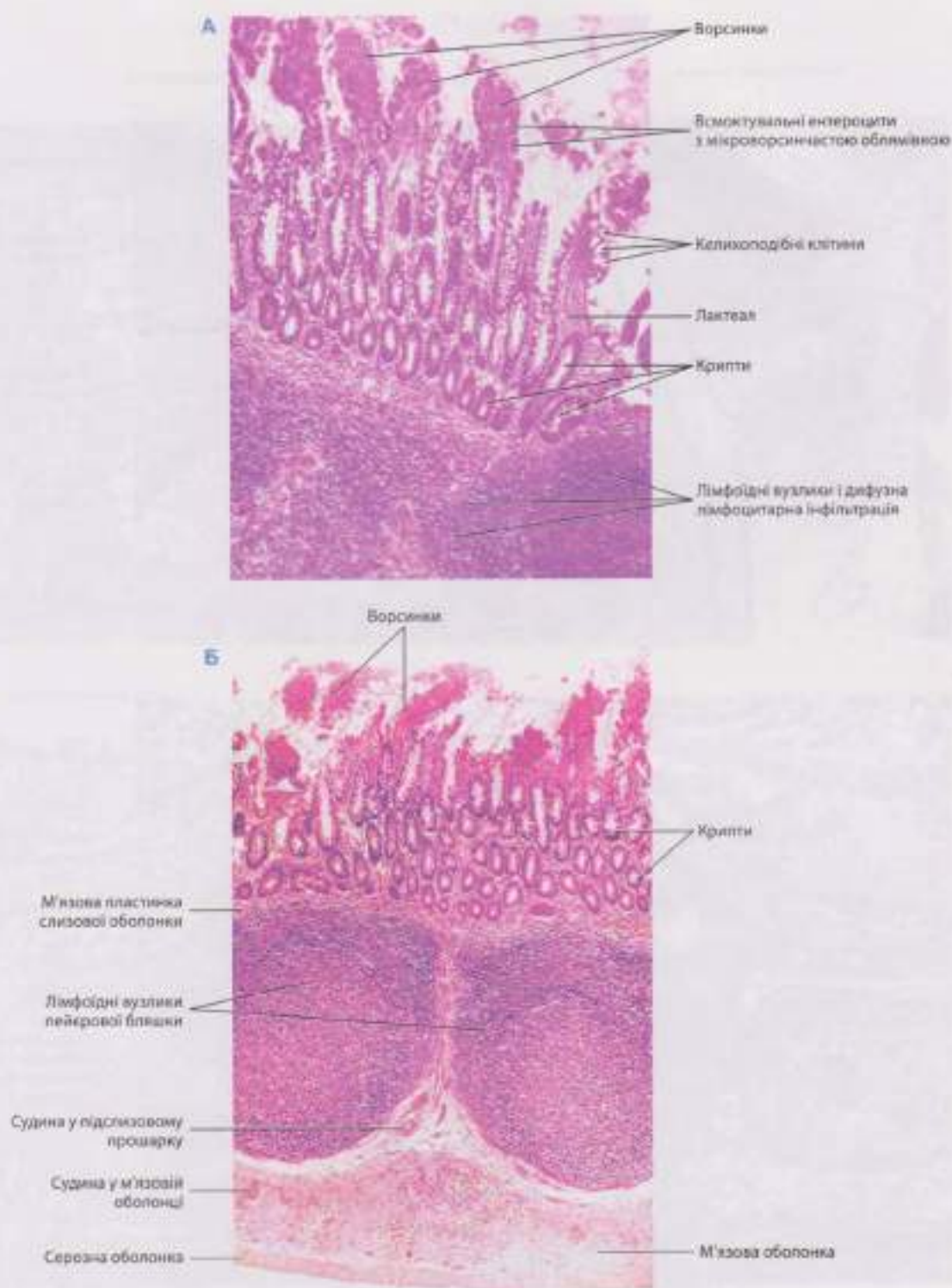


Рис. 20.36. Клубова частина. Світлова мікрофотографія слизової оболонки з підслизовим прошарком (А), $\times 100$; Б – тотальний препарат стінки кишки: у підслизовому прошарку локалізуються лімфоїдні вузлики (пейєрова бляшка), $\times 40$

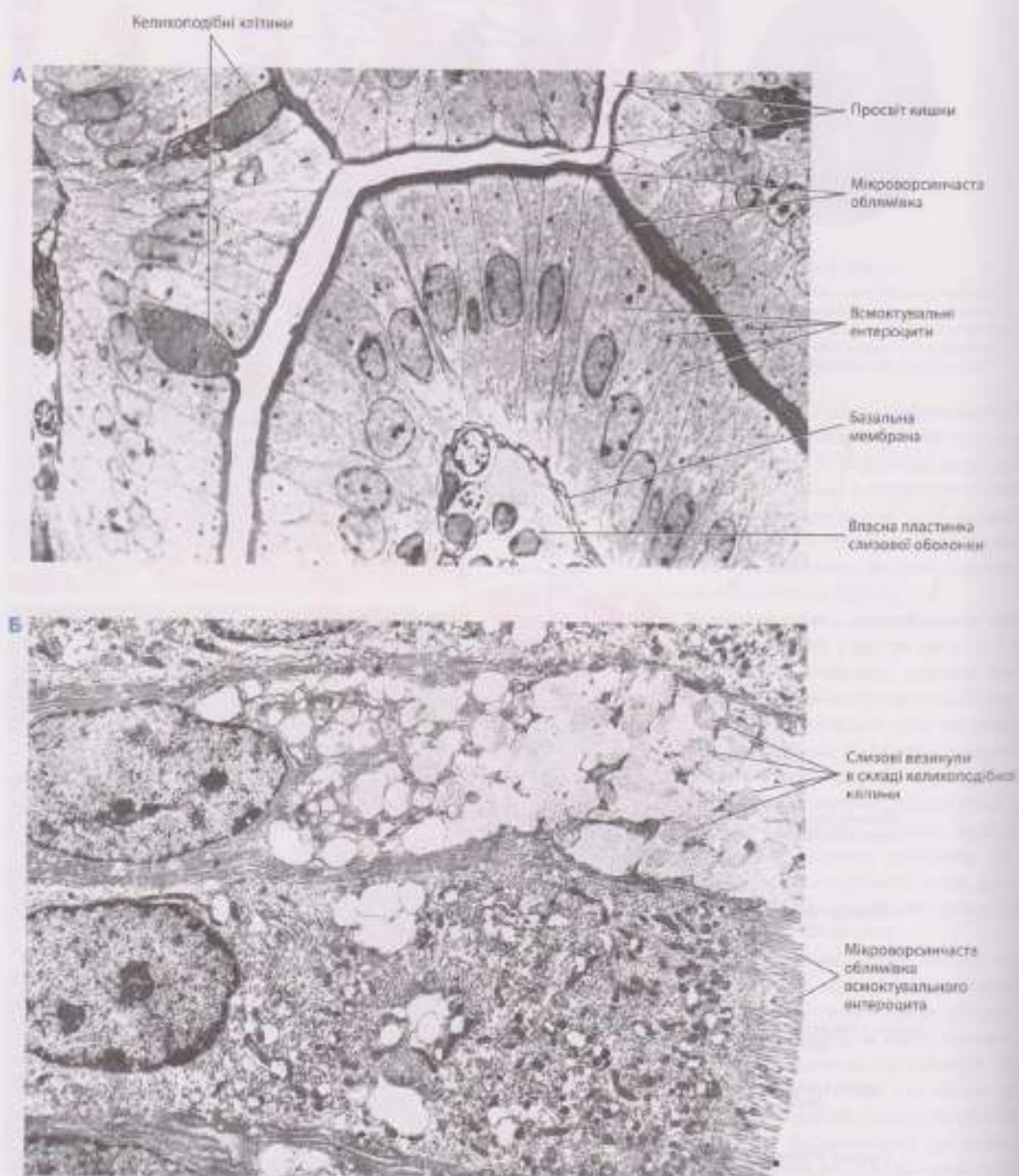


Рис. 20.37. Електронні мікрофотографії клітин епітеліального вистелення тонкої кишки. А, Б – верхівки ворсинок із всмоктувальними та келихоподібними ентероцитами, $\times 1800$; А – $\times 14\,000$

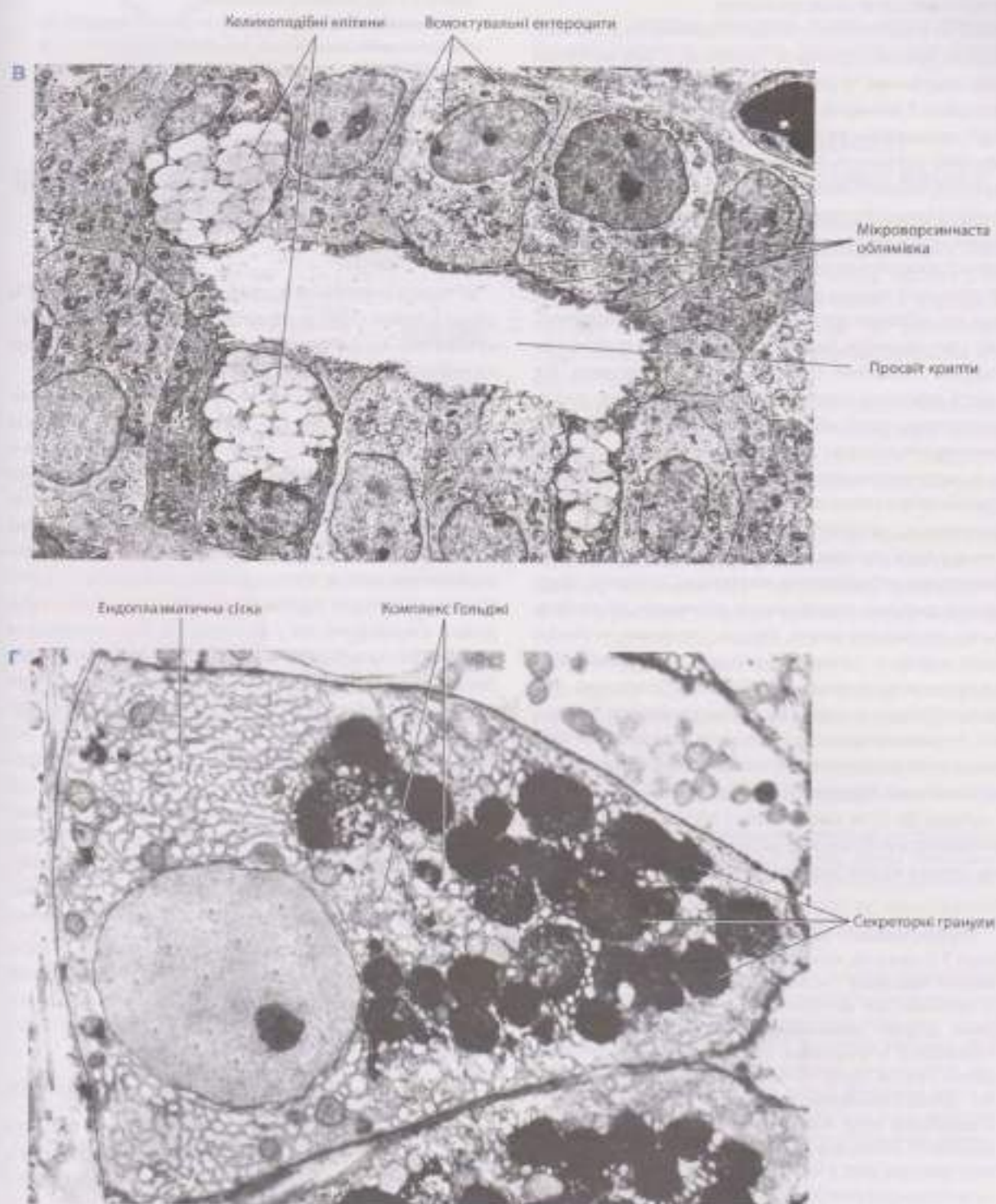


Рис. 20.37 (продовження). Електронні мікрофотографії клітин епітеліального вистелення тонкої кишки. В – поперечний зріз крипти, $\times 6000$; Г – клітина Панега, $\times 9000$

також у складі крипт сліпої кишки, червоподібного відростка та висхідної ободової кишки.

Власна пластинка слизової оболонки тонкої кишки утворена пухкою сполучною тканиною, у якій містяться багато еластичних та ретикулярних волокон, лімфоцитів (переважно Т-хелперів), плазматичних клітин (продуцентів IgA), еозинофілів, макрофагів та мастоцитів. Скупчення лімфоцитів утворюють тут одиничні й агреговані лімфоїдні вузлики, кількість яких зростає у напрямку від дванадцятипалої кишки до порожньої. Найбільші скупчення лімфоїдних вузликів проникають через м'язову пластинку слизової оболонки до підслизового прошарку.

У сполучній тканині ворсинок є система кровоносних судин, яка включає артеріоли, венули та густу підепітеліальну сітку капілярів. Біля верхівки ворсинок починаються широкі лімфатичні капіляри, так звані лактеали. Від м'язової пластинки слизової оболонки всередину ворсинок врастають гладкі м'язи. Вони оточені густою сіткою ретикулярних волокон, які зв'язують їх зі строною ворсинок та підепітеліальною базальною мембраною. Ритмічні скорочення цих клітин вкорочують ворсинку та сприяють всмоктуванню продуктів розщеплення, їхньому надходженню у кров та лімфу.

Кишково-асоційована лімфоїдна тканина представлена дифузно розміщеними клітинами, які виселяються з кісткового мозку, тимуса, селезінки та лімфатичних вузлів, а також одиничними та агрегованими лімфоїдними вузликами (пейеровими бляшками). Переважну більшість тут становлять лімфоцити (у тому числі інтраепітеліальні), плазмоцити (продуценти IgA), а також антигенпрезентуючі клітини (макрофаги та дендритні клітини). Кишково-асоційована лімфоїдна тканина складає до 25% маси кишки і містить близько 40% ефекторних клітин імунної системи (див. розділ 13 "Система органів кровотворення та імунного захисту").

Інтраепітеліальні лімфоцити – спеціалізована популяція Т-лімфоцитів, які мігрують з кровоносних капілярів власної пластинки слизової оболонки в базолатеральні проміжки між мембранами ентероцитів і досягають рівня щільних замикальних контактів. Переважають Т-лімфоцити з фенотипом супресорів, цитотоксичних клітин, Т-клітин пам'яті та природних кілерів (NK-клітин). До інтраепітеліальних лімфоцитів належать також В-лімфоцити, котрі локалізуються у цитоплазматичних мішенях М-клітин. Інтраепітеліальним лімфоцитам належить важлива роль в імунному захисті, який реалізується за посередництва слизової оболонки тонкої кишки.

Одиничні лімфоїдні вузлики мають розміри від 0,4 до 3 мм. Їхня кількість у дітей від 3 до 13 років складає близько 15 тисяч; по мірі старіння організму ця кількість зменшується. Більші за розмірами лімфоїдні вузлики містяться в дистальних відділах тонкої кишки. Вони можуть

проникати через м'язову пластинку слизової і частково залягати у підслизовому прошарку.

Агреговані лімфоїдні вузлики (пейерові бляшки) локалізуються головним чином у клубовій кишці і можуть нараховувати від 200 до 400 вторинних вузликів (в-залежна зона). Корона вузликів спрямована в бік епітелію. Міжвузликові скупчення представлені Т-лімфоцитами, які можна виявити не лише у власній пластинці, а й у підслизовому прошарку. Частина лімфоцитів з кишково-асоційованої лімфоїдної тканини мігрує до регіонарних лімфатичних вузлів, де генерується імунна відповідь на антигенну стимуляцію.

М'язова пластинка слизової оболонки утворена двома шарами гладких м'язів – внутрішнім циркулярним та зовнішнім поздовжнім. Гладкі м'язи оточені густою сіткою еластичних волокон.

Підслизовий прошарок стінки тонкої кишки утворений пухкою сполучною тканиною, у якій є значна кількість кровоносних і лімфатичних судин, нервових сплетень (**мейснерівське сплетення**). У підслизовому прошарку дванадцятипалої кишки залягають кінцеві секреторні відділи **дуоденальних (бруннерівських) залоз**. За будовою це складні розгалужені трубчасто-альвеолярні залози зі слизово-білковим типом секрету. Кінцеві секреторні відділи бруннерівських залоз побудовані з **мукоцитів**, які у відповідь на парасимпатичну стимуляцію продукують слизовий секрет з лужним рН. Вивідні протоки дуоденальних залоз відкриваються біля основи крипт або між сусідніми ворсинками; вони побудовані з клітин кубоїдної або призматичної форми, які біля поверхні слизової оболонки заміщаються ентероцитами.

Секрет дуоденальних залоз нейтралізує кислі складники шлункового соку і захищає поверхню слизової оболонки дванадцятипалої кишки від його ушкоджувальної дії; створене ним слаболужне середовище є оптимальним для дії панкреатичних ферментів. Брун-



Йоганн Бруннер

(Brunner J., 1620–1727) – швейцарський анатом і фізіолог; у 1687 р. вперше описав залози у підслизовій основі дванадцятипалої кишки (бруннерівські залози).

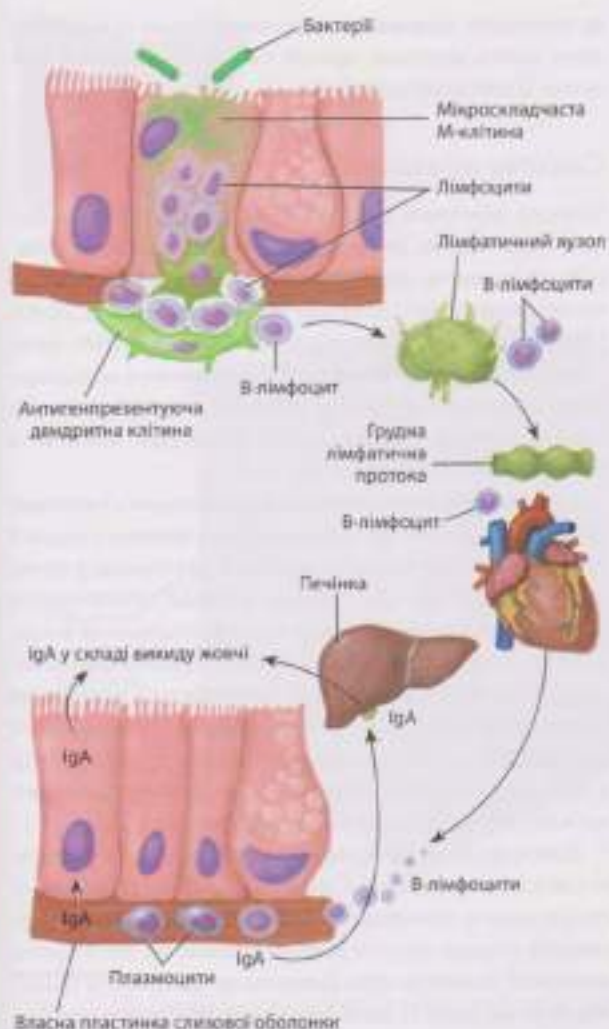


Рис. 20.38. Схема генерації імунної відповіді в слизовій оболонці кишечника

нерівські залози продукують також гормон **урогастрон**, який пригнічує продукцію соляної кислоти паріетальними glandулоцитами шлунка, а також стимулює проліферацію епітеліальних клітин.

М'язова оболонка

М'язова оболонка тонкої кишки утворена двома шарами гладких міоцитів: внутрішнім косо-циркулярним і зовнішнім косо-поздовжнім. Між цими шарами залягають прошарки сполучної тканини, багаті на судини та нервові елементи (**ауербахівське сплетення**). Скорочення м'язової оболонки забезпечують перемішування і просування продуктів травлення (хімусу) у товсту кишку.

Серозна оболонка

Зовнішня, серозна оболонка тонкої кишки утворена пухкою сполучною тканиною, яку вкриває один шар клітин **мезотелію**.

Морфологічні особливості окремих сегментів тонкої кишки

Окремі сегменти тонкої кишки мають низку морфологічних особливостей. Так, для **дванадцятипалої** кишки характерні широкі і короткі ворсинки, частина з яких розгалужується (рис. 20.34). Насиченість ворсинками одиниці площі слизової оболонки тут максимальна. У підслизовому прошарку дванадцятипалої кишки локалізуються **бруннерівські залози**.

У **порожній** кишці ворсинки набувають максимальної висоти; ворсинки тут тонші і на одиниці площі їх налічується менше, ніж у дванадцятипалій кишці. У підслизовому прошарку відсутні залози і **пейєрові пляшки** (рис. 20.35).

У **клубовій** кишці ворсинки дещо нижчі; їхня кількість на одиниці площі ще менша. У власній пластинці слизової оболонки та у підслизовому прошарку містяться агреговані лімфоїдні вузлики (**пейєрові пляшки**) (рис. 20.36). У ділянці локалізації останніх слизова оболонка згладжена (майже без крипти і ворсинок, оскільки вони короткі і мають неправильну форму. У складі епітеліальної пластинки міститься велика кількість М-клітин.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Серед хвороб кишечника найчастіше зустрічаються **ентерити** (запалення тонкої кишки), **коліти** (запалення товстої кишки) та **апендицити** – запалення червоподібного відростка. **Ентеропатії** – хронічні захворювання тонкої кишки, в основі яких лежать набуті або вроджені ферментні порушення.

Целіакія – захворювання, обумовлене підвищеною чутливістю до глютену (білок пшениці та інших злакових культур); характеризується атрофією ворсинок тонкої кишки, інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки плазмоцитами, лімфоцитами, макрофагами, еозинофілами. Нездатність до перетравлювання лактози пов'язана з дефіцитом ферменту лактази, яка розщеплює лактозу до глюкози, наслідком чого є осмотична діарея.

Товста кишка

Анатомічно у **товстій** кишці (лат. *intestinum crassum*) розрізняють наступні відділи: сліпу кишку, червоподібний

відросток, ободову кишку (висхідну, поперечну, низхідну), сигмоподібну та пряму кишку (рис. 20.1). Довжина товстої кишки становить 1,2–1,5 м, діаметр у проксимальному відділі приблизно 10 см, у каудальному відділі він зменшується до 5 см. Тривалість проходження неперетравлених частинок їжі через товсту кишку становить близько 90 % від загальної тривалості перебування харчових компонентів у кишечнику.

Товста кишка забезпечує виконання наступних функцій: (1) всмоктування води та електролітів; (2) всмоктування сполук, які утворюються в результаті діяльності мікрофлори кишечника – вітамінів К і В, а також продуктів перетравлювання клітковини; (3) механічна – просування вмісту кишки, формування і виведення калових мас; (4) екскреторна – крізь слизову оболонку товстої кишки виділяються солі важких металів, кальцій, магній, фосфати, продукти метаболізму тощо; (5) імунна – забезпечується дифузним скученням лімфоїдної тканини в стінці кишки, одиничними лімфоїдними вузликами та їх скученнями у червоподібному відростку; (6) ендокринна функція реалізується у зв'язку з наявністю в епітелії стінки кишки клітин дифузної нейроендокринної системи, гормони яких чинять як місцеву, так і системну дію.

Розвиток

Розвиток як тонкої, так і товстої кишки починається на 3-му тижні ембріогенезу. Епітелій ободової й тазового відділу прямої кишки розвивається з ендодерми. На 4-му місяці ембріогенезу слизова оболонка товстої кишки містить велику кількість ворсинок, які до моменту народження поступово редукуються. Джерелом утворення епітелію проміжної та шкірної зон анальної частини прямої кишки служить ектодерма анальної ямки зародка.

Просвіт задньої кишки зародка людини ранніх стадій розвитку закритий так званою анальною мембраною, яка виникає у ділянці контакту між кишковою ендодермою та ектодермою анальної ямки зародка. Перфорація останньої відбувається на 8-му тижні ембріогенезу. У дорослого зона перфорації анальної мембрани зберігається у вигляді так званої зубчастої лінії (рис. 20.42). На 3-му місяці ембріогенезу формується внутрішній анальний сфінктер.

Будова стінки

Стінка товстої кишки має три оболонки: слизову з підслизовим прошарком, м'язову та зовнішню – серозну або адаєнтиційну (рис. 20.3, 20.39, 20.40). Для рельєфу слизової оболонки товстої кишки характерна наявність великої кількості крипт, циркулярні складки та ворсинки тут відсутні. Крипти розвинені краще, ніж у тонкій киш-

ці, розміщені щільніше; їхні розміри більші (0,4–0,7 мм), вони мають широкий просвіт і містять камбіальні елементи (стовбурові клітини).

Слизова оболонка

Слизова оболонка товстої кишки утворена одношаровим стовпчастим епітелієм, сполучнотканинною власною пластинкою, м'язовою пластинкою та підслизовим прошарком пухкої сполучної тканини (рис. 20.39, 20.40). Епітелій слизової оболонки товстої кишки містить ентероцити (в ободовій кишці їх також називають колоноцитами), келихоподібні екзокриноцити, кишкові ендокриноцити (клітини Кульчицького), стовбурові клітини та невелику кількість клітин Панета.

Келихоподібні екзокриноцити становлять переважну більшість клітин епітеліального вистелення слизової оболонки товстої кишки. Кількість їх переважає у криптах, тоді як на поверхні слизової більшість становлять ентероцити. Келихоподібні клітини утворюються в стібині крипт зі стовбурових клітин; у процесі диференціації їхня апікальна частина заповнюється гранулами слизового секрету. Продукований цими клітинами слиз вкриває поверхню слизової оболонки і, змішуючись з неперетравленими частинками їжі, сприяє просуванню калових мас у каудальному напрямку.

Всмоктувальні ентероцити переважають на поверхні слизової оболонки. Ці клітини беруть участь у транспорті води та електролітів. Апікальна плазмалема ентероцитів формує короткі мікроворсинки, які збільшують поверхню всмоктування. Ентероцити здійснюють транспорт води та іонів Na^+ з просвіту кишки до прилеглої сполучної тканини, забезпечуючи цим згущення калових мас; у зворотному напрямі транспортуються іони K^+ та бікарбонати. Транспортна функція реалізується за участю вмонтованих у плазматичну мембрану ентероцитів натрієвих каналів, кількість яких зростає під впливом альдостерону. Всмоктувальна здатність товстої кишки знаходить використання у лікарській практиці для ректального введення медикаментів.

Ендокриноцити (клітини Кульчицького) товстої кишки, окрім схарактеризованих вище при розгляді тонкої кишки секретину, холецистокініну та мотиліну, продукують також субстанцію P, гліцентин та соматостатин. Субстанція P активує секреторну та рухову активність кишечника; гліцентин стимулює глікогеноліз у печінці; соматостатин пригнічує продукцію гормонів іншими ендокриноцитами (табл. 20.7).

Стовбурові клітини, проліферація яких забезпечує фізіологічну регенерацію епітелію, локалізуються у стібині крипт. По мірі просування до поверхні ці клітини диференціюються в ентероцити та келихоподібні еко-

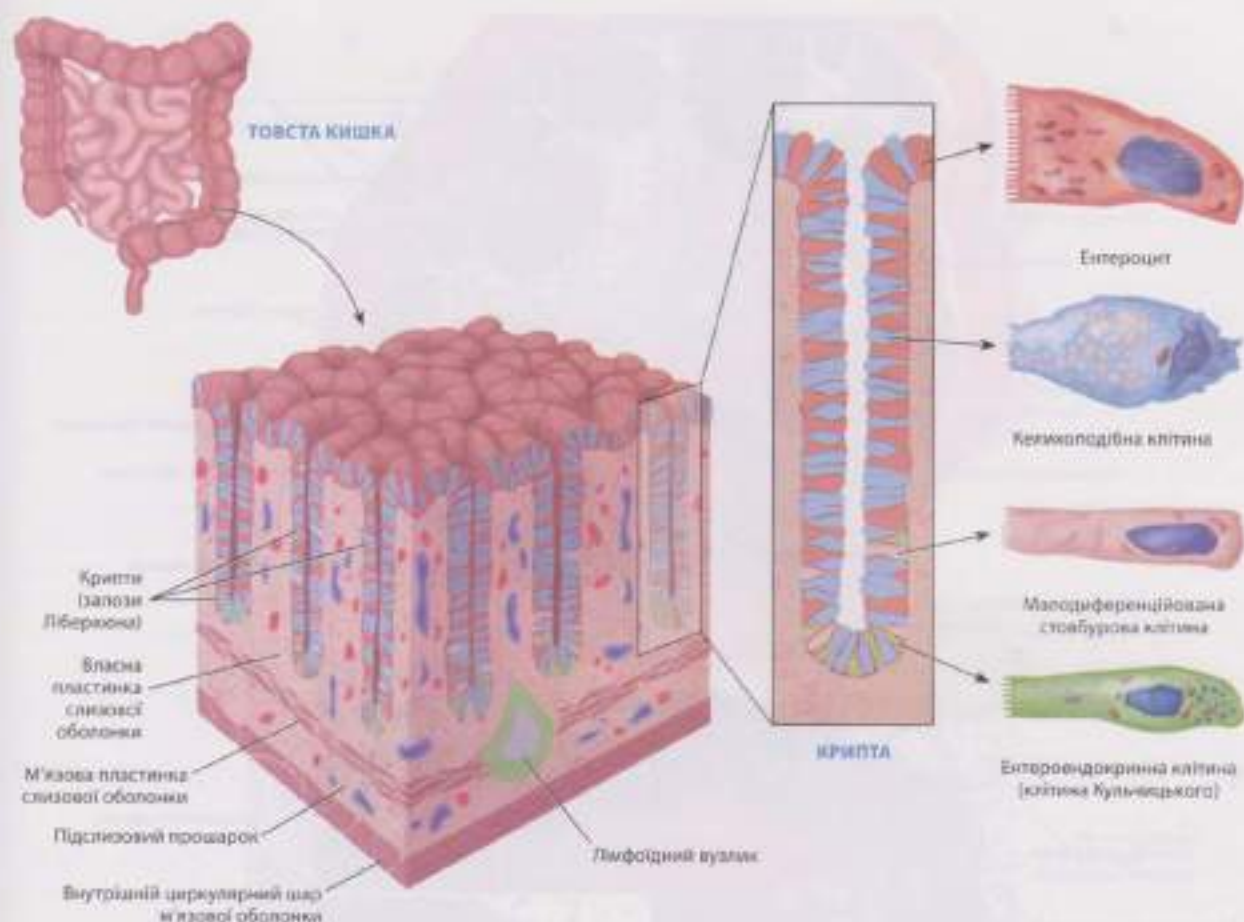


Рис. 20.39. Схема будови стінки та клітинний склад крипт товстої кишки

криноцити. Злущування диференційованих клітин з поверхні слизової оболонки відбувається у проміжках між суміжними криптами. Оновлення епітелію в товстій кишці відбувається повільніше, ніж у тонкій кишці і триває близько 6 діб.

Клітини Панета, які в нормі виявляються лише у складі крипт сліпої кишки, червоподібного відростка та висхідної ободової кишки, істотно не відрізняються від аналогічних клітинних елементів, описаних при характеристиці тонкої кишки.

Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою сполучною тканиною, якою заповнені проміжки між криптами; у ній містяться фібробласти, макрофаги, лімфоцити, плазмацити, еозинофіли та мастоцити, значна кількість гемокапілярів і нервових волокон. Зі згущень лімфоцитів формуються великі одиничні лімфоїдні вузлики, які можуть проникати через м'язову пластинку слизової оболонки у підслизовий прошарок. Дисоційованим лімфоцитам і лімфатичним вузликам стінки тов-

стої кишки належить важлива роль у механізмах імунного захисту травного каналу.

М'язова пластинка слизової оболонки утворена двома шарами гладких міоцитів: внутрішнім циркулярним і зовнішнім косо-поздожним. У різних відділах товстої кишки м'язова пластинка слизової має неоднорідний розвиток: до прикладу, у червоподібному відростку вона розвинена доволі слабо.

Підслизовий прошарок товстої кишки утворений пухкою сполучною тканиною з великим вмістом еластичних волокон, у якій є згущення жирових клітин, а також міститься значна кількість лімфоїдних вузликів та ганглії підслизового нервового сплетення (**мейснерівське сплетення**).

М'язова оболонка

М'язова оболонка товстої кишки утворена двома шарами гладких міоцитів: внутрішнім циркулярним і зовніш-

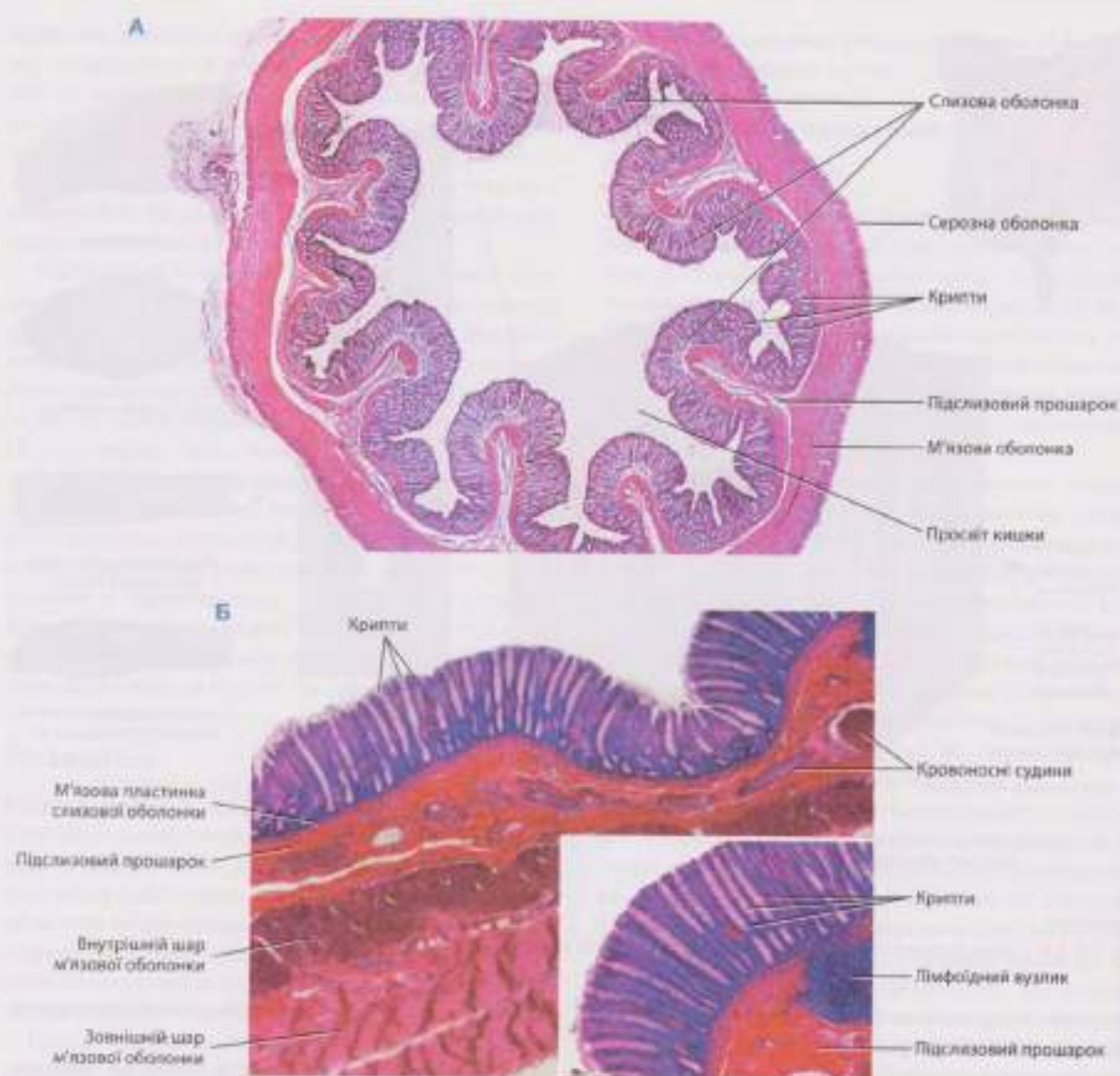


Рис. 20.40. Товста кишка. Будова стінки при різних збільшеннях: А - $\times 8$; Б - $\times 40$ (вставка, $\times 8$)

нім поздовжнім, між якими залягають прошарки пухкої сполучної тканини з елементами міоентерального нервового сплетення (ауербахівське сплетення). В ободовій кишці зовнішній шар гладких м'язів не суцільний, а утворює три поздовжні стрічки (лат. *taenia coli*), які сходяться біля червоподібного відростка. Ці стрічки коротші, ніж власне ободова кишка, тому між ними утворюються мішкоподібні випини (лат. *haustra coli*). Скорочення окремих сегментів внутрішнього циркулярного шару гладких м'язів м'язової оболонки забезпечує утворення поперечних складок стінки кишки.

Зовнішня серозна оболонка товстої кишки утворена пухкою сполучною тканиною, яку вкриває один шар клітин мезотелію. У каудальній частині прямої кишки серозна оболонка переходить в адвентиційну. Серозна оболонка окремих ділянок товстої кишки утворює пальцеподібні вирости, заповнені жирною клітковиною - так звані жири (сальникові) привіски (лат. *appendices epiploicae*).

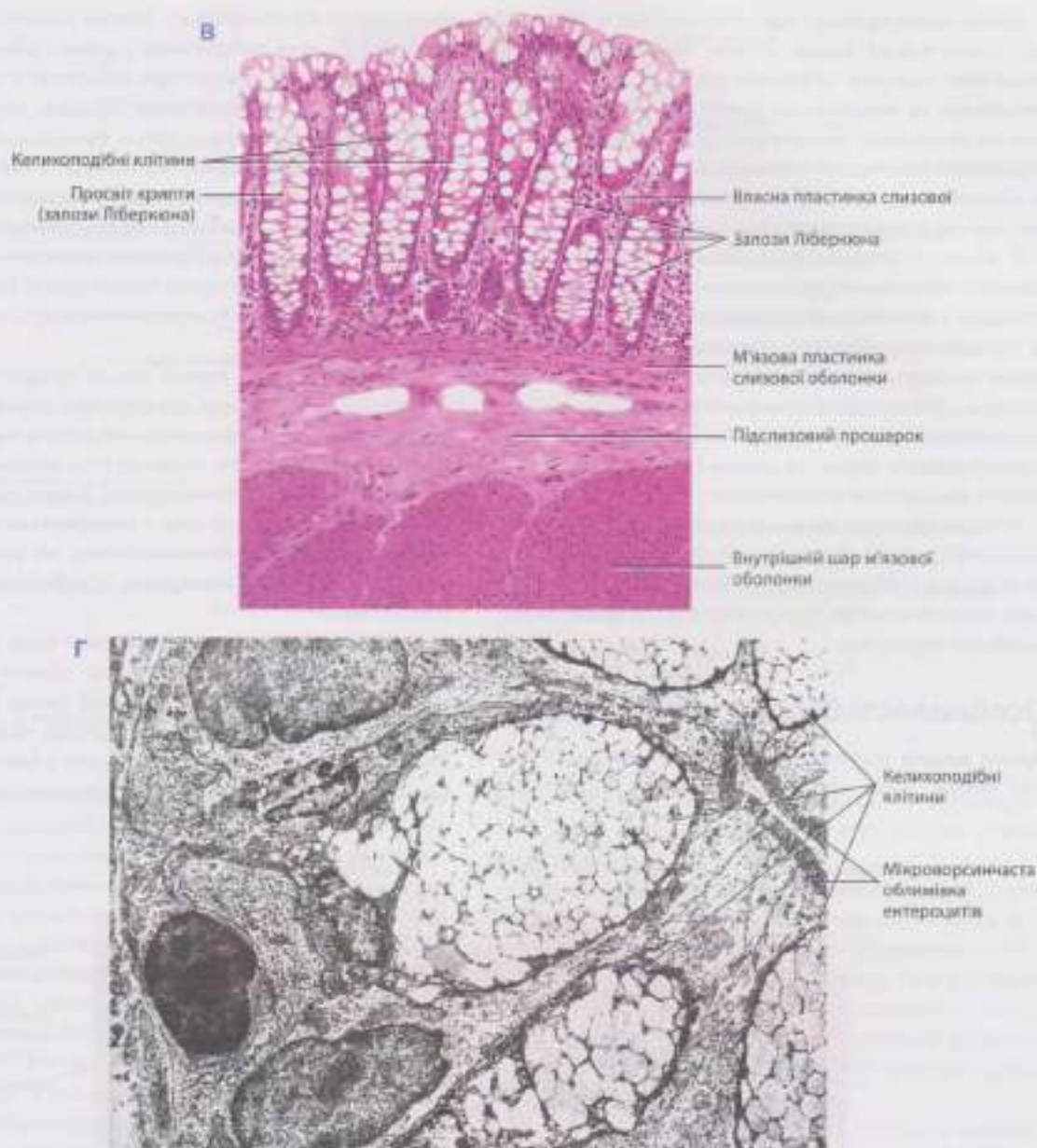


Рис. 20.40 (продовження). Товста кишка. Будова стінки при різних збільшеннях.
 В – $\times 200$; Г – електронна мікрофотографія клітинного вистелення крипти, поперечний зріз, $\times 4000$

Особливості будови червоподібного відростка

Червоподібний відросток (лат. *appendix vermiformis*) – пальцеподібний виріст сліпої кишки з вузьким зірчастим або неправильної форми просвітом. З віком просвіт може заростати. У людини апендикс має 5–7 см у довжину та 1 см у діаметрі. Це важливий лімфоепітеліальний

орган, який виконує захисну функцію і належить до периферичної ланки імунної системи. У зв'язку з високою насиченістю лімфоїдними елементами його інколи називають мигдаликом черевної порожнини. Апендикс забезпечує поглинання антигенів з просвіту товстої кишки, їхню передачу імунокomпетентним клітинам з подальшим розвитком імунних реакцій.

Стінка червоподібного відростка має такі ж оболонки, як і стінка товстої кишки загалом. Характерними особливостями слизової оболонки апендикса є наявність неглибоких та нечисленних крипт, які мають радіальну орієнтацію стосовно просвіту (рис. 20.41). Епітелій крипт одношаровий стовпчастий з великою кількістю клітин Панета та кишкових ендокриноцитів. Останні синтезують значну частину ендogenous серотоніну і мелатоніну організму.

У зв'язку зі слабким розвитком м'язової пластинки слизової оболонки власна пластинка без різкої межі переходить у підслизовий прошарок. У власній пластинці та підслизовому прошарку локалізуються численні лімфоїдні вузлики, а також спостерігається дифузна лімфоцитарна інфільтрація як сполучної тканини, так і епітеліальної пластинки. При антигенній стимуляції в просвіті червоподібного відростка можна бачити мертві лімфоцити та відшаровані епітеліоцити.

М'язова оболонка включає два шари: внутрішній циркулярний і зовнішній поздовжній. Останній є судільним, на відміну від ободової кишки. Зовні апендикс вкритий серозною оболонкою, яка формує власну брижу червоподібного відростка.

Особливості будови прямої кишки

Пряма кишка (лат. *rectum*) – дистальний відділ товстої кишки, який закінчується анусом (відхідником)

(рис. 20.1, 20.42). Особливості будови прямої кишки обумовлені тим, що в ембріогенезі у цьому сегменті кишечника відбувається контакт між кишковою ендодермою та ектодермою анальної ямки зародка; морфологічні особливості визначаються також функціональною спеціалізацією прямої кишки, яка полягає у виведенні калових мас. У складі прямої кишки розрізняють верхню (тазову) частину і анальний (відхідниковий) канал завдовжки 3–4 см, які відокремлені поперечними складками. У формуванні останніх беруть участь підслизовий прошарок і внутрішній циркулярний шар м'язової оболонки.

Слизова оболонка прямої кишки складається з епітелію, власної пластинки, м'язової пластинки та підслизового прошарку. В аноректальній ділянці відбувається перехід одношарового стовпчастого епітелію у багатшаровий плоский. В анальному каналі розрізняють три відмінні за будовою зони – колоректальну, транзиторну (перехідну) та плоскоклітинну, які відокремлені відповідно супрагланзиторною та зубчастою лініями (рис. 20.42).

Слизова оболонка колоректальної зони вкрита одношаровим стовпчастим епітелієм; крипти тут менш численні, але глибші, ніж в ободовій кишці. Перехідна зона вистелена різними видами епітелію, найтипівіший з яких включає 4–9 рядів епітеліоцитів з базальним шаром дрібних клітин, ядра яких орієнтовані перпендику-

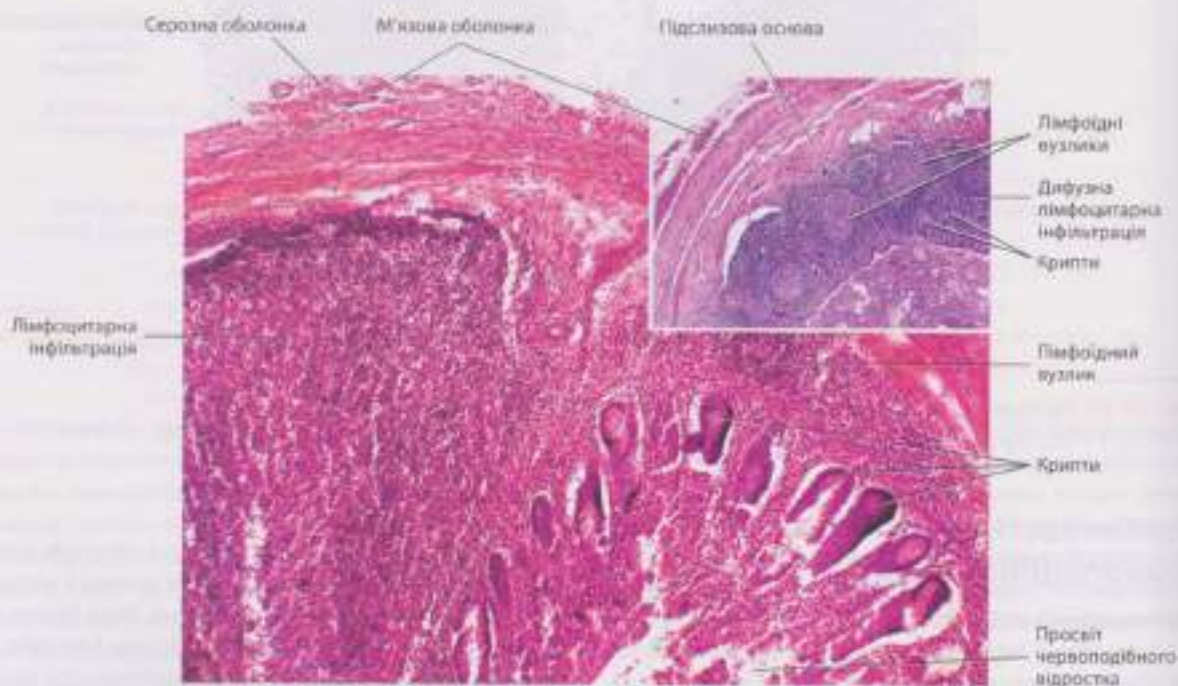


Рис. 20.41. Червоподібний відросток. Світлова мікрофотографія, $\times 80$ (вставка, $\times 10$)

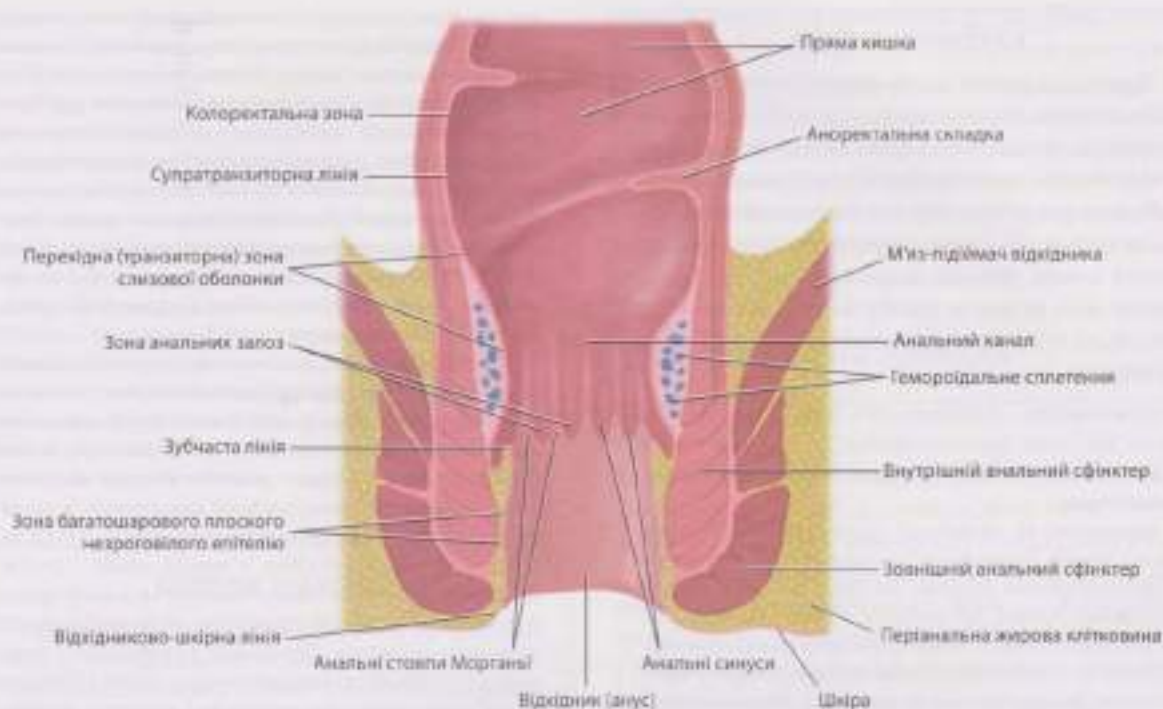


Рис. 20.42. Схема будови аноректального сполучення

лярно до базальної мембрани; поверхневі епітеліоцити цієї зони поліморфні і можуть мати стовпчасту, кубоїдну, плоску або парасолькоподібну форму, нагадуючи перехідний епітелій сечових шляхів. Слизова оболонка перехідної зони містить **анальні синуси (крипти)**, які продовжуються в **анальні залози**, а також утворює 10–12 вертикальних складок – **анальні стовпи Моргані**.

Нижче від зубчастої лінії епітелій трансформується у багатшаровий плоский (**плоскоклітинна зона**). У складі анального каналу епітелій не підлягає зроговінню і не містить шкірних придатків. Шкіра, яка оточує відхідник (**періанальна шкіра**), вкрита багатшаровим плоским зроговілим епітелієм. У ній містяться **циркуманальні (навколівідхідникові) залози** – апокрінові потові залози, а також корені волосся з прилеглими сальними залозами – **періанальні пілосебацеозні одиниці**.

М'язова пластинка слизової оболонки прямої кишки утворена внутрішнім циркулярним і зовнішнім поздовжнім шарами гладких міоцитів, які закінчуються на рівні зубчастої лінії. Підслизовий прошарок прямої кишки утворений пухкою сполучною тканиною, у ньому розміщені нервові і судинні сплетення. Серед останніх слід виділити сплетення **геморойдальних вен**, при втраті тону стінки яких можуть виникати варикозні розширення і геморойдальні кровотечі. У підслизовому прошарку

прямої кишки міститься значна кількість барорецепторів (тілець Пачіні), подразнення яких відіграє істотну роль у механізмах дефекації.

Слизову оболонку та підслизовий прошарок перехідної зони у радіальному напрямку пронизують 6–8 згаданих вище анальних залоз. Це розгалужені трубчасті залози зі слизовим типом секрету, які від поверхні слизової оболонки досягають внутрішнього циркулярного шару м'язової оболонки. Запалення анальних залоз може провокувати виникнення нориць прямої кишки.

М'язова оболонка прямої кишки утворена внутрішнім циркулярним і зовнішнім поздовжнім шарами гладких міоцитів, між якими залягають прошарки сполучної тканини з міоентеральним (аурбахівським) нервовим сплетенням та судинами. М'язова оболонка формує два сфінктери, які відіграють важливу роль в акті дефекації. **Внутрішній сфінктер** прямої кишки утворений потовщенням гладких міоцитів внутрішнього шару м'язової оболонки; **зовнішній сфінктер**, на відміну від усієї м'язової оболонки товстої кишки, – утворений пучками волокон посмугованої м'язової тканини.

Верхню частину прямої кишки вкриває серозна оболонка, анальна її частина покрита сполучнотканинною адвентиційною оболонкою. Ізовні анальний канал оточений періанальною жирною клітковиною.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Аденокарцинома зустрічається у 98 % всіх злоякісних пухлин товстої кишки. Рак найчастіше локалізується в прямій кишці йому, як правило, передують виразкові коліти, поліпоз або хронічні нориді. Затримка росту або, навпаки, надмірний ріст кишкової трубки приводить до вкорочення або подовження кишки. **Атрезія анального отвору** – вроджена вада розвитку прямої кишки, яка виникає внаслідок порушень у формуванні уроректальної мембрани.

Кровопостачання, лімфовідтік та іннервація кишечника

Кровосні та лімфатичні судини ворсинок тонкої кишки беруть активну участь у процесах всмоктування і транспортування речовин, які утворюються в процесі травлення. Артерії, які заходять в стінку кишки, утворюють три сплетення: між'язове, широкопетлисте підслизове та слизове. Від останнього відходять 1–2 артерії, які розгалужуються на капілярну сітку, що оплітає кишкові крипти в товстій кишці, та вносять у ворсинки тонкої кишки. На вершині ворсинок вони розпадаються на два магістральних капіляри, які локалізуються субепітеліально і формують фонтаноподібні капілярні сітки. Це капіляри вісцерального типу з фенестрованим ендотелієм. Капіляри середньої та нижньої частин ворсинок, як правило, зливаються з утворенням однієї посткапілярної венули, кров з якої надходить у вени слизової оболонки.

Лімфатичні капіляри (лактеали) мають центральну локалізацію і починаються біля вершини ворсинок. Базальна мембрана в лімфокапілярах відсутня. Між ендотеліоцитами утворюються щільні та адгезивні контакти. В зоні контактів відбувається перенесення молекул білків середньої молекулярної маси та ліпідів (у вигляді хіломікронів). Із лімфокапілярів ворсинок лімфа відтікає в лімфатичне сплетення слизової оболонки, а відтак – у відповідне крупне сплетення підслизового прошарку.

Тонка і товста кишка іннервуються симпатичними та парасимпатичними нервами. Еферентна парасимпатична іннервація здійснюється за рахунок міоентерального (між'язового, аурбахівського) та підслизового (мейснерівського) сплетень. Мейснерівське сплетення – це частина ентеральної нервової системи, яка представлена сіткою парасимпатичних нервових вузлів, розміщених у підслизовому прошарку кишечника. Розміри гангліїв мейснерівського сплетення значно менші від гангліїв між'язового аурбахівського сплетення. Останнє найкраще розвинуте у дванадцятипалій кишці і представлено щільно розміщеними гангліями, кількість яких зменшується в жодуальному напрямку.

В аурбахівському сплетенні виділяють два основних типи нейронів. Клітини першого типу отримують нервовий імпульс із центральної нервової системи (по блука-

ючому нерву і поперекових парасимпатичних гілок), або від нейронів другого типу, і передають його гладким м'яцям травного каналу. Клітини другого типу формують чутливу ланку місцевих рефлекторних дуг. Аферентна іннервація здійснюється за рахунок закінчень дендритів клітин спінальних гангліїв та чутливих клітин інтрамуральних гангліїв. У м'язовій оболонці ці волокна формують чутливе між'язове сплетення. Чутливі нервові закінчення зустрічаються також у власній пластинці слизової оболонки та у підслизовому прошарку. Їхні термінальні гілочки досягають судин, дуоденальних залоз, епітелію ворсинок і крипт.

У складі аурбахівського нервового сплетення локалізуються інтерстиціальні клітини Кахала, яким належить функція пейсмейкерів (водіїв ритму) скорочень шлунково-кишкового тракту. Електричні імпульси від клітин Кахала досягають гладких м'язів м'язової оболонки і викликають зони перистальтичних скорочень: у шлунку – з частотою 3/хв, у дванадцятипалій кишці – 11–12/хв, у клубовій кишці – 9–10/хв, у товстій кишці – 3–4/хв. Пейсмейкерні клітини Кахала виявлені на всьому протязі травного каналу – від стравоходу аж до внутрішнього анального сфінктера. Детальніше гістофізіологія ентеральної нервової системи розглянута у розділі 15 "Нервова система". Окрім метасимпатичної нервової системи, у процесах місцевого управління і координації моторики та секретії травної трубки важливу роль належить паракринним і ендокринним хімічним сигналам, генерованим клітинами дисоційованої нейроендокринної системи.

Дифузна нейроендокринна система травного каналу

Ендокринні клітини слизової оболонки травного каналу належать до дифузної нейроендокринної системи організму (англ. *DNES*), джерелом утворення яких служать нейроектодерма нервових гребенів (див. розділ 11 "Нервова тканина"). Частина цих клітин має здатність нагромаджувати і декарбоксилювати попередники біологічно активних амінів, тому копішши їхня назва – апудоцити (від англ. *APUD* – *Amine Precursors Uptake and Decarboxylation*). Цю здатність клітини поєднують з виробленням олігопептидних гормонів. Популяція шлунково-кишкових ендокриноцитів включає понад десять різновидів клітин, які синтезують близько 20 різних гормонів, котрі регулюють не лише процеси травлення, але й загальні функції організму. Дані про основні з них наведені у табл. 20.7.

Окрім слизової оболонки травної трубки, клітини дифузної нейроендокринної системи знайдені у складі остриця і проток підшлункової залози, а також в інших органах і системах організму: гіпофізі, епіфізі, гіпоталамусі, щитоподібній та прищитоподібній залозах, органах дихальної системи тощо. Усі клітини дифузної нейроендокринної системи, окрім суто гуморальної (через кров), здійснюють також місцеву (паракринну) регуляцію діяльності означених органів. Апудоцити виявляють ознаки аргірофілії, тобто мають здатність забарвлюватися солями срібла в присутності відновників: ця властивість широко застосовується у практичній морфології для їх

ідентифікації. Аргірофільні клітини травного каналу і дихальних шляхів мають назву клітин Кульчицького.

Гормоновмісні секреторні гранули накопчуються ендокриноцитами в зоні базальній, наближеній до судин, частині. Цим ендокриноцитами істотно відрізняються від ендокриноцитів, які концентрують секреторні гранули в апікальній частині. Розроблено способи вибіркової ідентифікації перелічених вище різновидів ендокриноцитів за допомогою методів електронної мікроскопії – на основі урахування розмірів і будови специфічних гранул. Детально ці питання висвітлені у спеціальних посібниках. Нині для вибіркового виявлення тих або інших різновидів шлунково-кишкових ендокриноцитів широко застосовуються методи імуногістохімії, які базуються на використанні специфічних антитіл (імуноглобулінів) проти відповідних гормонів, що їх продукують окремі типи ендокринних клітин.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Апудоми – пухлини, що походять з клітин дисоційованої нейроендокринної системи – апудоцитів. Можуть локалізуватися в різних органах та тканинах: переважно у складі острівців підшлункової залози, різних сегментах шлунково-кишкового тракту, у щитоподібній залозі; продукують поліпептидні гормони. Описані наступні види апудом: гастринома, глюкагонома, нейротензинома, соматостатиннома, вілома, PP-ома та інші.

Вікові зміни

Для тонкої кишки дітей грудного та раннього віку характерна вища проникність кишкового епітелію, пухкіша консистенція слизової оболонки та вищий вміст у ній кровоносних судин; слабкий розвиток м'язового шару та еластичних волокон; значний розвиток ворсинок та виражена складчастість слизової оболонки у поєднанні з недостатньою функцією секреторного апарату та незавершеністю розвитку нервових шляхів. Означені особливості будови сприяють легкому виникненню функціональних розладів, проникненню в кров неперетравлених продуктів, токсикоалергічних речовин та мікроорганізмів. Після 5–7 років гістологічна будова слизової оболонки дітей істотно не відрізняється від її будови у дорослих.

Процеси старіння супроводжуються змінами практично всіх шарів стінки кишечника. Змінюється слизова оболонка, зменшується кількість м'язової тканини і секреторних клітин. Частково порушується іннервація кишкового тракту. З віком збільшується загальна довжина кишечника, при цьому частіше подовжуються окремі ділянки товстої кишки. У стінці кишки відбуваються

атрофічні зміни, які призводять до порушень мембранного травлення. В результаті порушується всмоктування білків, жирів і вуглеводів. Мікрофлора кишечника з віком також змінюється – зменшується кількість молочнокислих мікроорганізмів. Це призводить до збільшення кількості ендотоксинів, які виділяє мікробна флора, внаслідок чого порушується функціональна активність шлунково-кишкового тракту.

Підшлункова залоза

Підшлункова залоза (лат. *pancreas*) – орган масою 60–120 г, розміщений у заочеревинному просторі, на рівні другого поперекового хребця (рис. 20.1, 20.43). Форма залози молоткоподібна, розміри 29 × 3 × 3 см. Підшлункова залоза включає екзокринну та ендокринну частини. Екзокринна частина продукує панкреатичний сік, що містить травні ферменти – трипсин, ліпазу, амілазу, які надходять у дванадцятипалу кишку і беруть участь у розщепленні білків, жирів і вуглеводів, а також бікарбонати, які нейтралізують кислоти середовища харчової маси, що надходить зі шлунка. Ендокринна частина синтезує гормони – інсулін, глюкагон, соматостатин, панкреатичний поліпептид, які виводяться у кров і регулюють вуглеводний, білковий і жировий обмін (табл. 20.7).

Розвиток

Джерелом розвитку підшлункової залози слугують ендодерма та мезенхіма. Зачаток залози з'являється наприкінці 3-го тижня ембріогенезу у вигляді дорсального і вентрального випинів стінки тулубового відділу первинної кишки, котрі врастають у брижі. На 3-му місяці пренатального онтогенезу ендодермальні зачатки починають диференціюватися в екзокринні та ендокринні відділи. З кінцевих сегментів протокової системи починають формуватися зовнішньосекреторні відділи – ацинуси. Паралельно відбувається виокремлення дрібних груп клітин, які у подальшому перетворюються на ендокринні острівці і виділятимуть свій секрет у кровоплин. Із мезенхіми розвиваються сполучнотканинні стромальні елементи залози, а також судини.

Мікроскопічна будова

Підшлункова залоза складається зі строми та паренхіми. Строма представлена тонкою сполучнотканинною капсулою, яка зростається з вісцеральним листком очеревини. Від капсули вглиб залози врастають перегородки, які поділяють орган на часточки і містять судини, нерви,

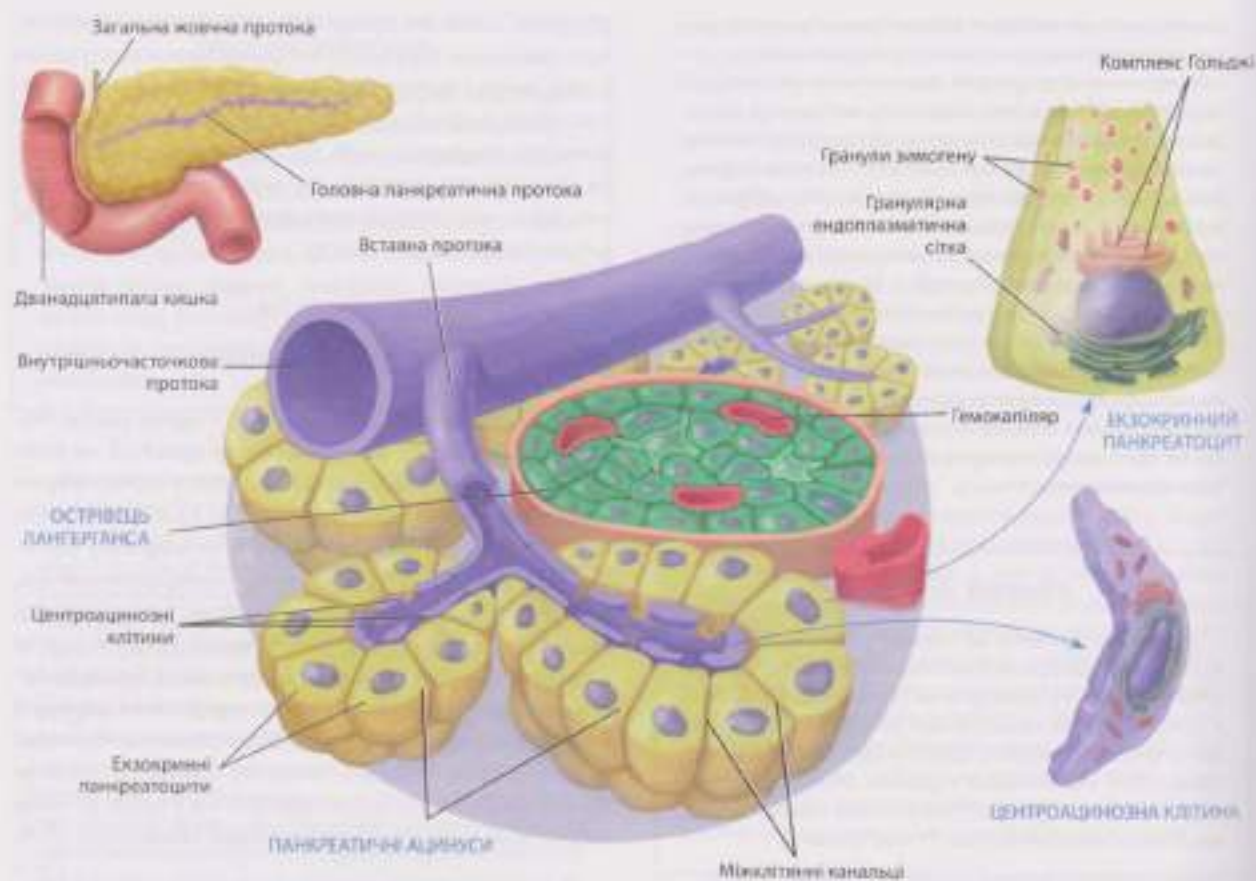


Рис. 20.43. Схема будови підшлункової залози

нервові ганглії та вивідні протоки. Всередині часточок строма (внутрішньочасточковий інтерстицій) представлена переважно сіткою ретикулярних волокон, у якій локалізуються дрібні судини і нервові волокна. Часточки включають екзокринні та ендокринні елементи.

Екзокринна частина

Зовнішньосекреторна частина підшлункової залози складає 97% маси органа і за будовою є складною трубчато-альвеолярною залозою з білковим типом секрету. Її структурно-функціональною одиницею є часточка. У складі часточок ларенхіма залози представлена ацинусами та системою вивідних проток. Панкреатичний ацинус має полігональну форму діаметром 100–150 мкм; складається з 8–12 великих секреторних клітин – екзокринних панкреатоцитів, і кількох плоских клітин вставної протоки – так званих центроацинозних клітин (рис. 20.43–20.45).

Екзокринні панкреатоцити мають форму конуса зі звуженою верхівкою та широкою основою, що лежить на базальній мембрані. Плазматична мембрана

базальної поверхні утворює складки, апікальної – мікроворсинки. На бічних поверхнях екзокринних панкреатоцитів щільні замикальні контакти та десмосоми. Ядра, в яких переважає еухроматин, містять одно-два ядерця і локалізовані у базальній частині клітин. Біля ядер локалізується добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, у якій здійснюється синтез ферментів. Базальна частина клітин, завдяки наявності значної кількості РНК, забарлюється базофільно і має назву гомогенної зони. Над'ядерна частина екзокринних панкреатоцитів містить добре розвинений комплекс Гольджі. Мітохондрії розсіяні по всій цитоплазмі, але переважно локалізуються під плазмалемою і навколо комплексу Гольджі.

Апікальна частина екзокринних панкреатоцитів містить ацидофільні гранули діаметром до 80 нм, у яких нагромаджуються ферменти в неактивній формі (проферменти). Ця частина клітин ацинуса має назву зимогенної зони і забарлюється оксифільно (рис. 20.44–20.45). Активізація проферментів відбувається у дванадцятипалій кишці, що забезпечує клітини підшлункової залози від

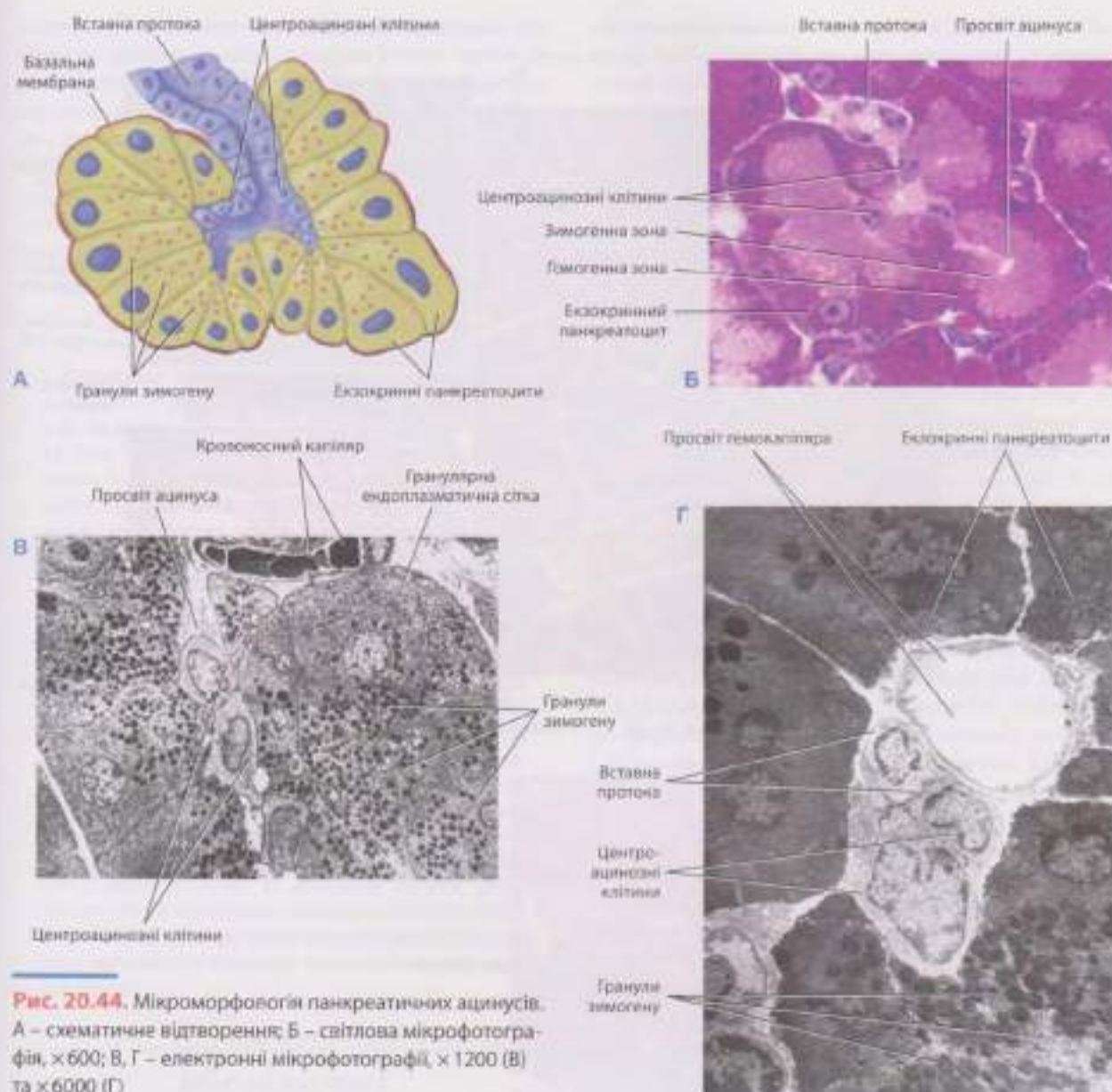


Рис. 20.44. Мікроморфологія панкреатичних ацинусів. А – схематичне відтворення; Б – світлова мікрофотографія, $\times 600$; В, Г – електронні мікрофотографії, $\times 1200$ (В) та $\times 6000$ (Г)

можливого самоперетравлювання. Інший захисний механізм пов'язаний з одночасною секрецією клітинами інгібіторів ферментів, що перешкоджають передчасній активації останніх.

Центроацинозні клітини – дрібні клітини плоскої форми зі світлою цитоплазмою і слабо розвиненими органелами. На вільній, зверненій до просвіту ацинуса поверхні, містять поодинокі мікроборсенки. У складі ацинуса ці клітини мають центральну локалізацію, що й обумовило їхню назву. Біля виходу з ацинуса переходять у вставну протоку і фактично є початковою ділянкою останньої (рис. 20.43–20.45).

Система вивідних проток включає вставні, внутрішньочасточкові, міжчасточкові протоки і загальну протоку залози, яка впадає у дванадцятипалу кишку в ділянці фатерового сосочка.

Вставні протоки – вузькі трубочки, вистелені плоскими або кубічними клітинами, подібними до центроацинозних, до яких секреторні продукти надходять безпосередньо з ацинусів. На базальній плазмалемі клітин вставних проток та центроацинозних клітин містяться рецептори до секретину і ацетилхоліну – гормонів, за посередництва яких здійснюється регуляція секреторного процесу. Клітини цих відтинків протокової системи виділяють у просвіт

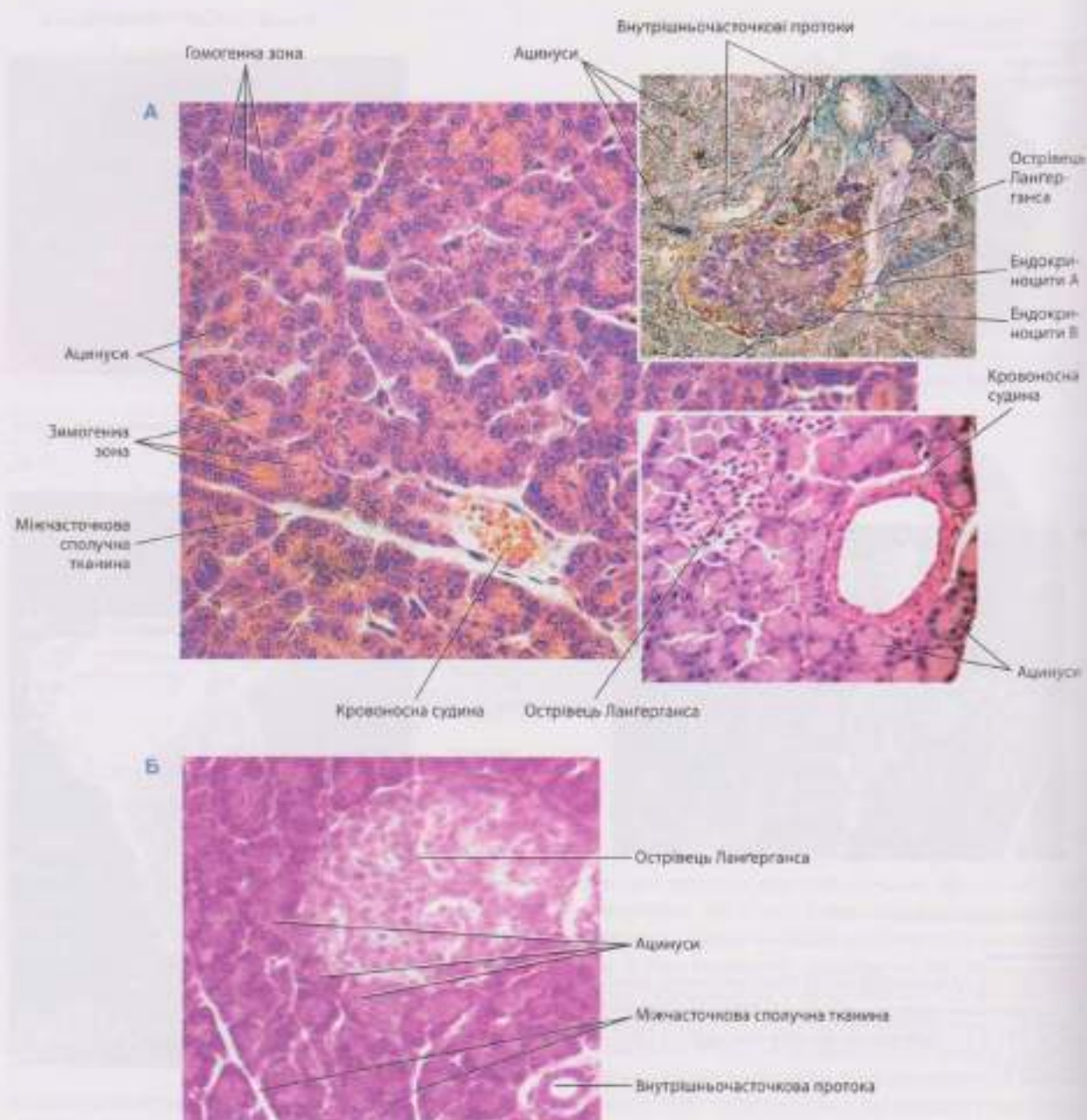


Рис. 20.45. Світлові мікрофотографії підшлункової залози. А – $\times 320$, на вставках: острівці Лангерганса, забарвлені альдегід-фуксином (згори) та гематоксилін-еозином (знизу), $\times 160$; Б – острівці Лангерганса в оточенні панкреатичних ацинусів, $\times 320$

іони бікарбонату, які є важливим компонентом панкреатичного соку, забезпечуючи нейтралізацію кислого вмісту, що надходить із шлунка у дванадцятипалу кишку. Також серед клітин вставних проток містяться малодиференційовані клітинні елементи, які забезпечують фізіологічну регенерацію епітелію ацинусів та протокової системи.

Внутрішньочасточкові протоки (рис. 20.43–20.45) – утворені одношаровим кубічним епітелієм. Навколо проток розташована пухка сполучна тканина, в якій містяться кровоносні капіляри та нервові волокна. **Міжчасточкові протоки** лежать у сполучнотканинних септах між часточками і оточені товстим шаром сполучної

тканини; вони вистелені одношаровим кубоїдним або низьким призматичним епітелієм, що містить окремі келихоподібні та ендокринні клітини. **Загальна протока** підшлункової залози вистелена одношаровим стовпчастим епітелієм, до складу якого входить значна кількість келихоподібних клітин – продуцентів слизу, а також ендокриноцити дисоційованої ендокринної системи. Під епітелієм залягає власна пластинка з кінцевими відділами слизопродуруючих залоз. У гирлі протоки циркулярно орієнтовані гладкі м'язи формують сфінктер.

Гістофізіологія панкреатичної секреції

Секреторна діяльність екзокринних панкреатитів здійснюється циклічно. Секреторний цикл складається з фази поглинання вихідних речовин, синтезу секрету, його накопичення і виведення за мерокриновим типом. Середня тривалість циклу становить 1,5–2 год, однак залежно від фізіологічних потреб організму цикл може скорочуватися або подовжуватися. Панкреатична секреція контролюється гормонами секретином та холецистокініном (панкреозиміном), що продукуються І-клітинами дифузної нейроендокринної системи тонкої кишки та проток підшлункової залози у відповідь на харчову стимуляцію.

Під дією секретину клітини вставних проток виділяють панкреатичний сік рідкої консистенції, з високим вмістом води та іонів бікарбонату, що нейтралізують кислі складники шлункового соку. Холецистокінін стимулює екзоцитоз-аціоцитами зягнених гранул, які у складі панкреатичного соку по протоковій системі виводяться у дванадцятипалу кишку, в просвіті якої проферменти перетворюються на ферменти, здатні розщеплювати білки, жири, вуглеводи та нуклеїнові кислоти. Певну секреторну реакцію викликає також стимуляція блукаючого нерва, проте регуляція секреції підшлункової залози здійснюється головним чином зазначеними вище гормонами.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При гострому панкреатиті відбувається активація ферментів всередині самої залози, що викликає швидкий некроз останньої. Порушення вироблення панкреатичних ферментів призводить до розвитку синдрому розладу всмоктування поживних речовин.

Ендокринна частина

Ендокринна частина підшлункової залози становить близько 3% від маси органа і має вигляд невеликих скупчень клітин – так званих **панкреатичних острівців Лангерганса** (портрет ученого див. у розділі 19 "Зовнішній покрив організму"), які розташовані у часточках

між панкреатичними ацинусами (рис. 20.43–20.45). Острівців Лангерганса більше у хвості і менше – у головці залози (у дорослих – у 4, в дітей – у 6 разів). Загальна кількість панкреатичних острівців у всьому органі може коливатися від 200 тисяч до 2 мільйонів. Форма острівців здебільшого округла або овальна, але можуть траплятися острівці зірчастої та стрічкоподібної форми, середній діаметр – 100–300 мкм. Панкреатичний острівець вкритий тонкою сполучнотканинною оболонкою, яка може бути несудільною.

Острівці Лангерганса складаються з ендокриноцитів, між якими залягають гемокапіляри фенестрованого типу, оточені перикапілярними просторами. Цитоплазма панкреатичних ендокриноцитів слабо забарвлюється гістологічними барвниками; містить помірно розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку, добре розвинені комплекс Гольджі, мітохондрії. За характеристиками секреторних гранул виділяють чотири основних різновиди панкреатичних ендокриноцитів: А-клітини (глюкагоноцити), В-клітини (інсуліноцити), D-клітини (соматостатиноцити), D₁-клітини. До мінорних компонентів острівців Лангерганса належать ентерохромафінні ЕС-клітини, PP-клітини, PYY-клітини, а також ендокриноцити-продуценти греліну (див. табл. 20.7).

Ендокриноцити В (інсуліноцити) становлять основну масу (70%) клітин панкреатичних острівців і розташовані в їхній центральній частині. Базофільні гранули цих клітин мають діаметр близько 275 нм, специфічно забарвлюються альдегід-фуксином у фіолетовий колір. На електронних мікрофотографіях вміст гранул відокремлений від їхнього мембранного компонента широким електронно-прозорим обідком. У гранулах міститься синтезований В-клітинами гормон **інсулін**.

Основна дія інсуліну – гіпоглікемічна. Вона полягає у збільшенні проникності клітинних мембран гепатоцитів (клітин печінки), адипоцитів (жирових клітин), гладких м'язців, посмугованих м'язових волокон для глюкози, що присутня у плазмі крові; засвоєна глюкоза депонується вищезазначеними структурами у формі глікогену. При нестачі інсуліну клітини не здатні засвоювати глюкозу, рівень останньої у крові різко підвищується, що призводить до ушкодження багатьох органів і систем організму (розвивається цукровий діабет I типу). В останні роки показано, що В-клітини синтезують також гормон **амілін**. Він міститься в тих же гранулах, що й інсулін, і подібно до останніх бере участь у регуляції вуглеводного обміну.

Ендокриноцити А (глюкагоноцити) становлять 20% маси острівців Лангерганса, локалізуються переважно на периферії останніх. А-клітини переважають за розміром В-клітини; у цитоплазмі містять оксифільні гранули,

які забарвлюються кислим фуксином у червоний колір. При електронній мікроскопії щільна центральна частина гранул відмежована від мембрани вузьким світлим обідком; розмір гранул 230 нм. У гранулах А-клітин міститься гормон глюкагон, який є антагоністом інсуліну. Під впливом глюкагону глікоген у тканинах (у печінці, м'язах, жировій тканині) розпадається до глюкози і рівень останньої у крові підвищується.

Ендокриноцити D (соматостатиноцити), вміст яких в острівцях Лангерганса становить 5–10%, мають зірчасту форму; гранули діаметром 325 нм не містять електронно-прозорого обідка. D-клітини продукують гормон соматостатин, який гальмує виділення глюкагону та інсуліну A- і B-ендокриноцитами, а також пригнічує синтез ферментів екзокринними панкреатоцитами.

Ендокриноцити D₁ містяться в острівцях у невеликій кількості, розглядаються як різновид D-клітин. Містять дрібні (160 нм) аргірофільні гранули високої електронної щільності з вузьким світлим обідком. D₁-клітини виділяють **вазоактивний інтестинальний поліпептид (VIP)**, який знижує артеріальний тиск, стимулює продукцію панкреатичного соку та гормонів підшлункової залози. Функціональне значення інших клітинних компонентів острівця Лангерганса представлено у табл. 20.7.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ураження острівців Лангерганса, зокрема, в результаті аутоімунних процесів, призводить до їхнього руйнування і заміщення сполучною тканиною. Такий патологічний стан характерний для цукрового діабету 1 типу – поширеного ендокринного захворювання, провідну роль у перебігу якого відіграє недостатність продукції інсуліну.

Васкуляризація

Підшлункова залоза забезпечується кров'ю з гілок черевної та брижової артерій. Розгалуження цих артерій у міжчасточковій сполучній тканині і всередині часточок утворюють густі капілярні сітки, що оточують ацинуси і проникають в острівці. Існує думка, що ці капілярні сітки між собою не сполучаються. Згідно з іншим припущенням, в часточках залози існує портальна система судин: за такою концепцією, приносяча артеріола розпадається на синусоїдні капіляри панкреатичних острівців, які потім зливаються у вивідні артеріоли, від яких починається нова сітка капілярів, що оточують екзокринні ацинуси. Венозна кров, що відтікає з підшлункової залози, надходить у ворітну вену. Лімфатична система починається щільноподібними капілярами, що ними оточені ацинуси і панкреатичні острівці. Лімфатичні капіляри вливаються в лімфатичні судини, які проходять поблизу кровоносних судин.

Інервація

Еферентна іннервація підшлункової залози здійснюється блукаючим і симпатичним нервами, які за своїм значенням є судинорухливими. В залозі знаходяться інтрамуральні вегетативні ганглії, що містять в основному холінергічні нейрони і невелику кількість пептидергічних нейронів. Нервові волокна останніх закінчуються на клітинах панкреатичних ацинусів і разом з гемокapилярами надходять до острівців, регулюючи секреторну функцію залози. У міжчасточковій сполучній тканині міститься велика кількість різноманітних рецепторів, у тому числі пластинчасті п'явці Пачіні.

Вікові зміни

У процесі життєдіяльності змінюється співвідношення між екзокринною та ендокринною частинами підшлункової залози. Острівці Лангерганса найкраще розвинені у перші роки життя, з віком їхнє число зменшується. Окрім того, підшлункова залоза новонародженого відрізняється від залози дорослої людини відносно вищою вмістом міжчасточкової сполучної тканини, кращим розвитком судин мікроциркуляторного русла, менш компактним розташуванням екзокриноцитів у склад ацинусів. Зниження чутливості інсулінозалежних тканин до дії інсуліну (інсулінорезистентність) найчастіше розвивається в осіб віком понад 40 років, як правило, на тлі ожиріння.

Печінка

Печінка (лат. *hepar*) – найбільша залоза травної системи, масою близько 1,5–2 кг та розмірами 30×20×15 см (рис. 20.1). Розміщена у правому підреб'ї (під куполом діафрагми); є життєво необхідним паренхиматозним органом, який виконує понад 500 функцій. Основними функціями печінки є наступні: (1) дезінтоксикаційна – нейтралізація продуктів білкового обміну, токсинів, сторонніх речовин, інактивація лікарських препаратів, біогенних амінів, гормонів; (2) білоксинтезуюча – вироблення необхідних для життєдіяльності білків плазми крові (альбумінів, фібриногену, протромбіну тощо); (3) ендокринна – продукування соматомединів – гормонів, за посередництва яких соматотролін гіпофіза стимулює ріст кісток та м'язів; (4) екзокринна – вироблення жовчі, необхідної для всмоктування жирів у кишечнику; (5) участь в процесах метаболізму: вуглеводів – синтез та розщеплення глікогену, утворення та окиснення глюкози; пігментів – захоплення білірубину та виділення його з жовчі; ліпідів – синтез холестерину і його ефірів, фосфоліпідів, ліпопротеїдів; мінералів – заліза, міді, кобальту; вітамінів – A, B, C, D, E, K, PP, фолієвої кислоти; (6) участь у захисних ре-

екцій організму, спрямованих проти мікробів та сторонніх речовин; (7) кровотворна – виконує функцію універсального кровотворного органа від 2-го до 8-го місяця ембріогенезу; (8) депонує до 1,5 л крові, яка при значних крововтратах надходить у судинне русло.

Розвиток

У кінці 3-го тижня ембріогенезу з ендодерми вентральної стінки тулубової кишки формується мішкоподібний виріст – печінкова ямка, яка у процесі росту поділяється на верхній (краніальний) та нижній (каудальний) відділи. У подальшому розвитку краніальний відділ дасть початок печінці і печінковій протоці, а каудальний – жовчному міхуру та жовчній протоці. Спільна жовчна протока формується з ділянки випинання печінкової ямки в місці злиття краніального і каудального відділів. Таким чином, як гепатоцити, так і епітелій жовчовивідних шляхів і жовчного міхура мають ендодермальне походження.

Джерелом розвитку сполучної тканини печінки (капсули, перегородок і прошарків), сполучної та м'язової тканини жовчовивідних шляхів та жовчного міхура, кровоносних і лімфатичних судин служить мезенхіма. Серозна оболонка утворюється з вісцерального листка спланхнотомія та мезенхіми. Формування дефінітивної (кінцевої) структури печінки завершується у віці 8–10 років.

Мікроскопічна будова

Печінка вкрита вісцеральним листком очеревини, щільно зрощеним зі сполучнотканинною капсулою (капсула Гліссона), яка у вигляді прошарків врослає всередину паренхіми органа. Структурно-функціональною одиницею печінки є класична часточка, яка має вигляд шестигранної призми (рис. 20.46) з плоскою основою та випуклою верхівкою (діаметр 1–2 мм, висота 10–15 мм). Кількість

часточок у печінці людини коливається від 500 тисяч до мільйона. Міжчасточкова сполучна тканина формує строму органа: в здоровій печінці людини, на відміну від печінки тварин (рис. 20.47А), вона розвинута слабо, тому межі печінкових часточок ледь помітні (рис. 20.47Б). По кутах часточок локалізуються печінкові тріади (включають міжчасточкові артерії, вени та жовчні протоки), які супроводжуються лімфатичними судинами і нервами (рис. 20.46, 20.47Б, В).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Цироз печінки – патологічний стан, який виникає внаслідок надмір інтенсивного розвитку сполучної тканини, що супроводжується атрофією паренхіми – зменшенням розмірів та кількості печінкових часточок. Найчастіше розвивається внаслідок токсичного ураження гепатоцитів.

Будова класичної часточки печінки

До складу класичної часточки входять анастомозуючі печінкові пластинки (трабекули, балки) та розташовані між ними синусоїдні гемокапіляри (синусоїди), що радіально сходяться до центру часточки. Печінкові пластинки складаються з рядів гепатоцитів, між якими залягають жовчні каналці (діаметром від 0,5 до 1 мм); стінка останніх утворена білярними поверхнями суміжних гепатоцитів (рис. 20.46–20.49).

Кров у класичній часточці тече від периферії до центру (від міжчасточкових артерій і вен до центральної вени), а жовч – від центру до периферії часточки. Печінкові пластинки відмежовані від міжчасточкової сполучної тканини так званими обмежувальними пластинками, які утворені дрібними гепатоцитами, що часто діляться. Ці клітини виконують роль камбіальних елементів для гепатоцитів і клітин жовчних проток. Печінка має високу здатність до регенерації. Так, зменшення кількості гепатоцитів при їх токсичному ушкодженні або видаленні частини органа стимулює проліферацію близько 30 % клітин печінки.

Гепатоцити – основні клітинні елементи печінки. Вони складають близько 60 % маси органа і беруть участь у реалізації переважної більшості його функцій. Функціональна активність гепатоцитів проявляється у захопленні, синтезі, накопиченні та хімічній переробці різноманітних речовин, які відтак виділяються у кров або жовч. Гепатоцити мають полігональну (багатокутну) форму. У цитоплазмі містять численні мітохондрії, добре розвинені гранулярну та гладку ендоплазматичну сітку, елементи комплексу Гольджі, лізосоми, пероксиноми (рис. 20.48). Гранулярна ендоплазматична сітка синтезує білки плазми крові та ферменти, необхідні для



Френсіс Галтон

Galton F., 1869–1877) – англійський лікар і анатом; у 1854 р. описав будову та кровопостачання печінки.

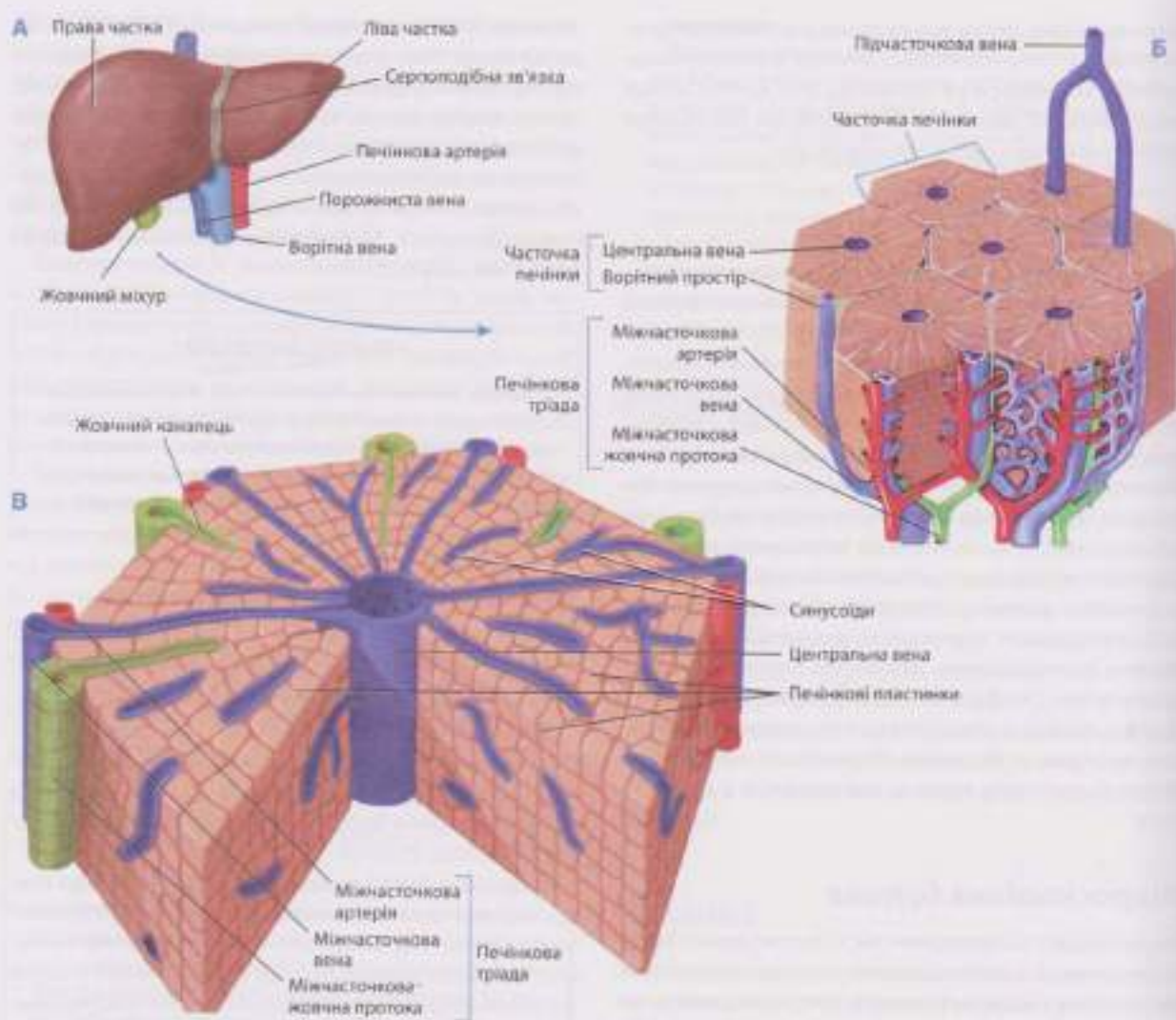


Рис. 20.46. Печінка. А – зовнішній вигляд; Б – схематичне відтворення класичних печінкових часточок; В – структурна організація сегмента часточки

інактивації шкідливих речовин, гормонів і ліків. Гладка ендоплазматична сітка забезпечує синтез глікогену та вироблення жовчі, а комплекс Гольджі – її виділення. Пероксисоми беруть участь в обміні жирних кислот і руйнуванні етилового спирту, перекисних сполук, інактивації атомарного кисню.

Серед включень гепатоцитів розрізняють ліпідні краплі, гранули глікогену, пігменти, залізо, вітаміни. Кількість глікогену в цитоплазмі гепатоцитів зростає після засвоєння їжі. Секреторні процеси в печінці мають добовий ритм: удень переважає виділення жовчі, вночі – синтез глікогену. Більшість гепатоцитів містить одне ядро, близько 20–25% – двоядерні. З віком у печінці збільшується кількість поліплоїдних клітин. Ядра гепа-

тоцитів мають сферичну форму та великі розміри, містять 1–2 ядерця. Тривалість життя гепатоцита складає 200–400 діб. Розрізняють васкулярну, біліарну та контактну поверхні гепатоцитів, які вирізняються морфофункціональною спеціалізацією (рис. 20.48).

Васкулярна поверхня – ділянка інтенсивного обміну між гепатоцитом і кров'ю, який посилюється завдяки наявності численних мікроворсинок, обернених до перисинусоїдного простору (простір Діссе). Через васкулярну поверхню реалізується низка функцій: детоксикаційна, білоксинтезуюча, ендокринна, захисна, участь в обмінних процесах. **Біліарна поверхня** утворює стінку жовчного капіляра шляхом змикання прилягаючих жолобків на поверхні сусідніх гепатоцитів; мас

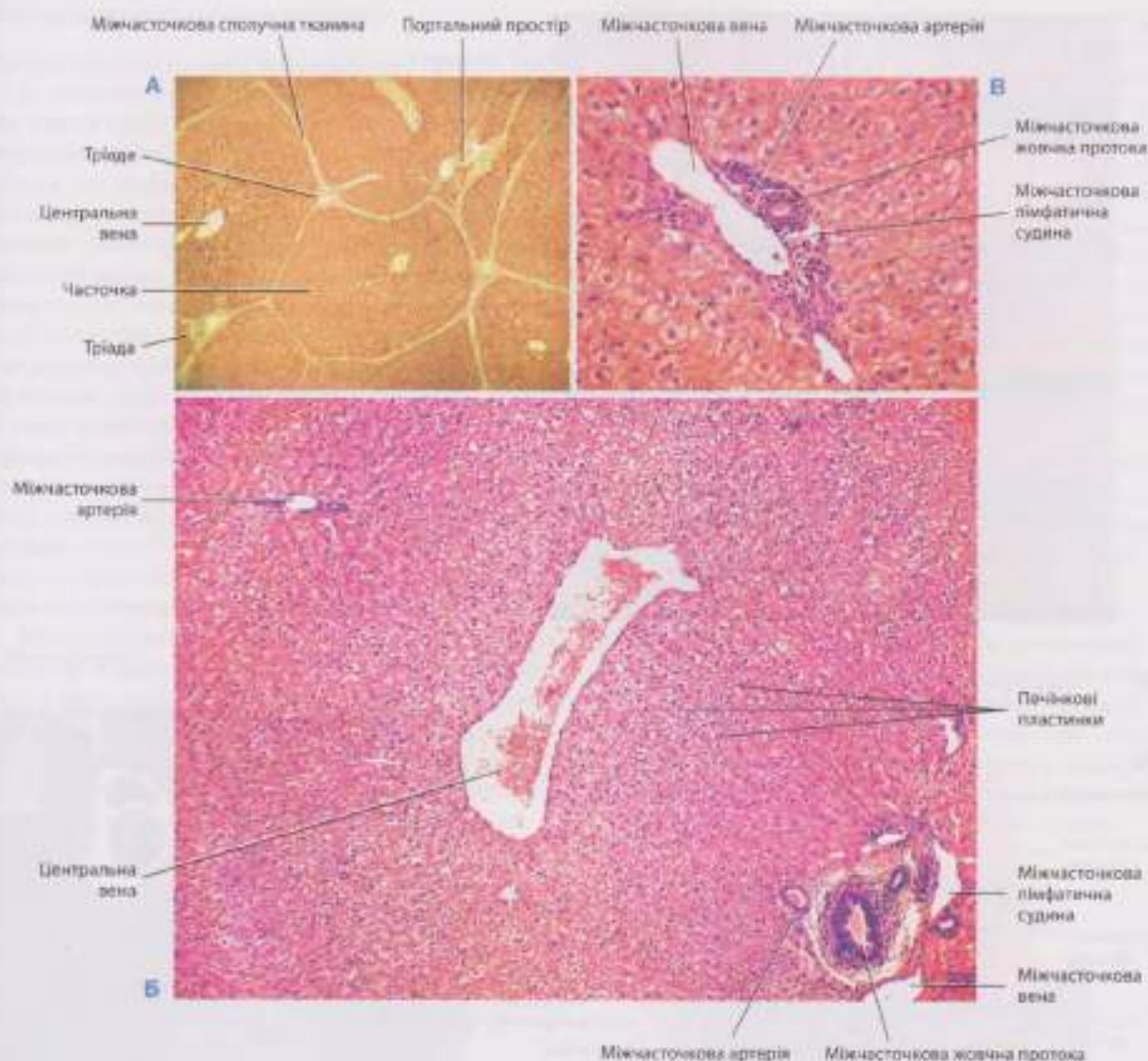


Рис. 20.47. Світлові мікрофотографії печінки. А – часточки печінки свині, $\times 80$; Б – часточка печінки людини, $\times 160$; В – портальний простір печінки людини, 400

мікроворсинки. Через білярну поверхню відбувається секреція компонентів жовчі. Контактна поверхня містить комплекс міжклітинних контактів (десмосом, щільних та щільних контактів), які створюють міцний механічний зв'язок і забезпечують метаболічну взаємодію між гепатоцитами. Контактна зона забезпечує відокремлення жовчних каналців від синусоїдних гемокапілярів, запобігаючи цим потраплянню жовчі в кров.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гепатити – запальні процеси печінки, які супроводжуються пошкодженнями та загибеллю гепатоцитів. При цьому жовч потрапляє у кровоносні капіляри, розноситься по організму та забарлює тканини в жовтий колір; розвивається жовтяниця.

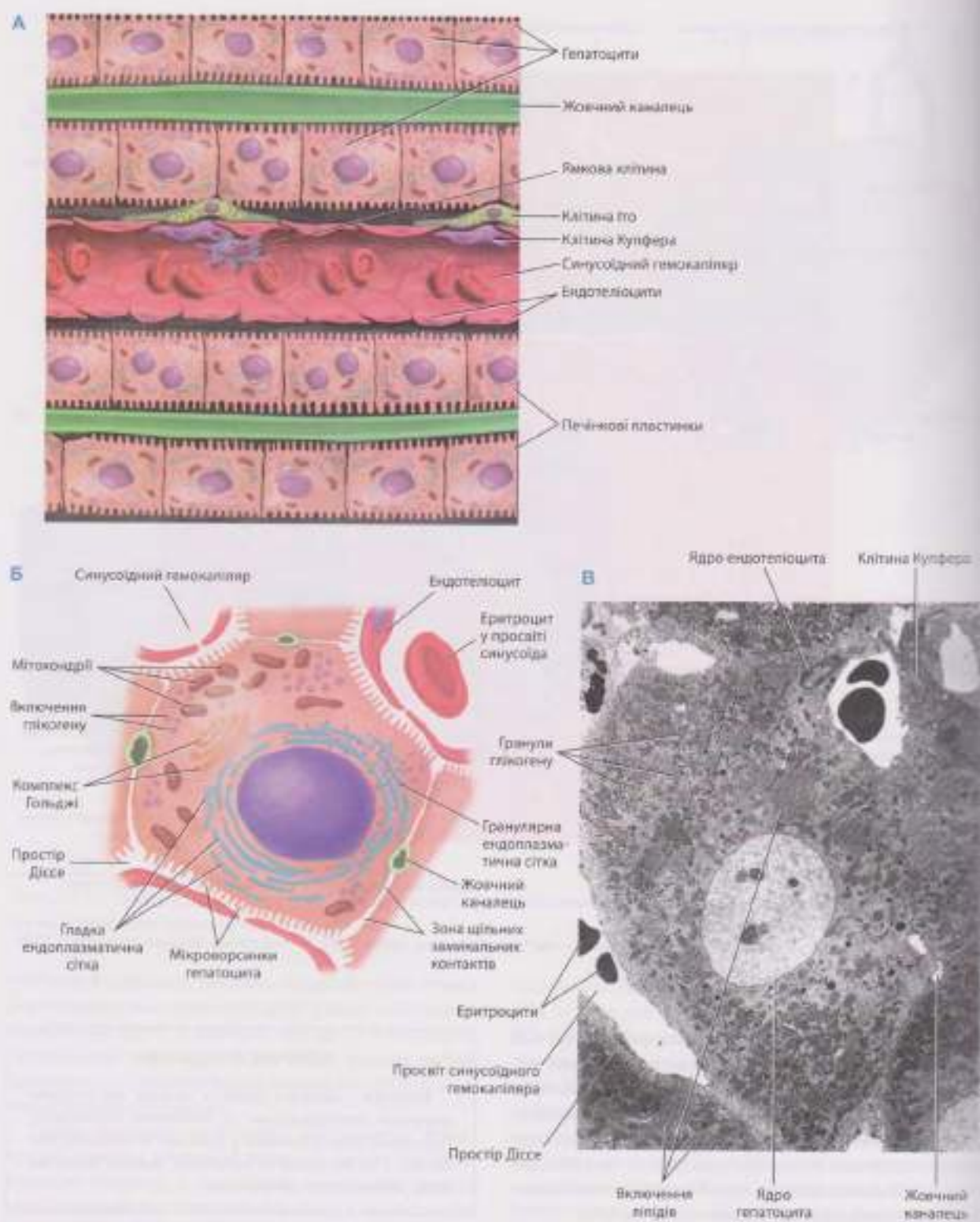


Рис. 20.48. Взаємовідношення гепатоцитів, синусоїдних гемокапілярів та простору Діссе. А – схематичне відтворення синусоїдного гемокапіляра в оточенні двох печінкових пластинок; Б – схема будови гепатоцита; В – електронна мікрофотографія гепатоцита, $\times 2500$

Кровоносна система печінки

Умовно ділиться на три частини: систему притоку крові до часточок, систему циркуляції крові у них та систему відтоку крові. Система притоку крові представлена ворітною веною і печінковою артерією: ворітна вена збирає від органів шлунково-кишкового тракту кров з високим вмістом поживних речовин і доставляє її до печінки; печінкова артерія приносить до органа кров, насичену киснем. У складі печінки ворітна вена та печінкова артерія розгалужуються на дрібніші судини – часткові, сегментарні, міжчасточкові, навколочасточкові, які супроводжуються аналогічними за назвою жовчичними протоками. Разом гілки ворітної вени, печінкової артерії, а також жовчні протоки відповідного калібру формують **тріади печінки** (рис. 20.46, 20.47, 20.49). Міжчасточкові та навколочасточкові артерії належать до судин м'язового типу, однойменні вени – до судин зі слабким розвитком м'язових елементів. Ділянки між часточками, у яких проходять тріади, а також містяться лімфатичні судини, отримали назву **портальних (ворітних) просторів** печінки.

Від навколочасточкових вен та артерій починаються кровоносні капіляри – так звані синусоїди, які забезпечують циркуляцію крові у часточках печінки. Синусоїдні гемокапіляри мають діаметр до 30 мкм і несущільну базальну мембрану. В місцях розгалуження навколочасточкових вен містяться гладком'язові сфінктери, що регулюють об'єм крові, яка надходить до синусоїдів.

Синусоїдні гемокапіляри представлені анастомозуючою сіткою судин, які розташовані між печінковими пластинками і несуть змішану – венозно-артеріальну кров – від периферії печінкової часточки (тріад) до її центру (центральної вени) (рис. 20.46, 20.48, 20.49). Співвідношення венозної та артеріальної крові, яка надходить до синусоїдних капілярів, становить 70/30%. Добре розвинена сітка кровоносних капілярів забезпечує повільне проходження крові, що створює оптимальні умови для обміну речовин між кров'ю і клітинами печінки та сприяє депонуванню крові. Оскільки синусоїдні капіляри в печінці розташовані між двома венозними системами – ворітної вени (міжчасточкові вени) та печінкових вен (центральна вена), вони отримали назву **чудесної венозної капілярної сітки** печінки.

Стінка синусоїдних капілярів та перисинусоїдні простори містять наступні різновиди клітин: ендотеліоцити, зірчасті макрофаги (клітини Купфера), жиронакопичувальні клітини (перисинусоїдні адипоцити, клітини Ito), а також ямкові клітини (ріт-клітини) (рис. 20.48А).

Ендотеліоцити складають близько 50% кліткової популяції стінки синусоїдних капілярів. Ці клітини мають плоску форму, в цитоплазмі містять кавеоли та вікончасті отвори – фенестри. Окремі ендотеліоцити розділені щільними проміжками. Між стінкою синусоїдів і гепатоцитами лежить **перисинусоїдний простір (простір Діссе)** шириною від 0,2 до 1 мкм, через який здійснюється обмін речовин між гепатоцитами і плазмою крові.

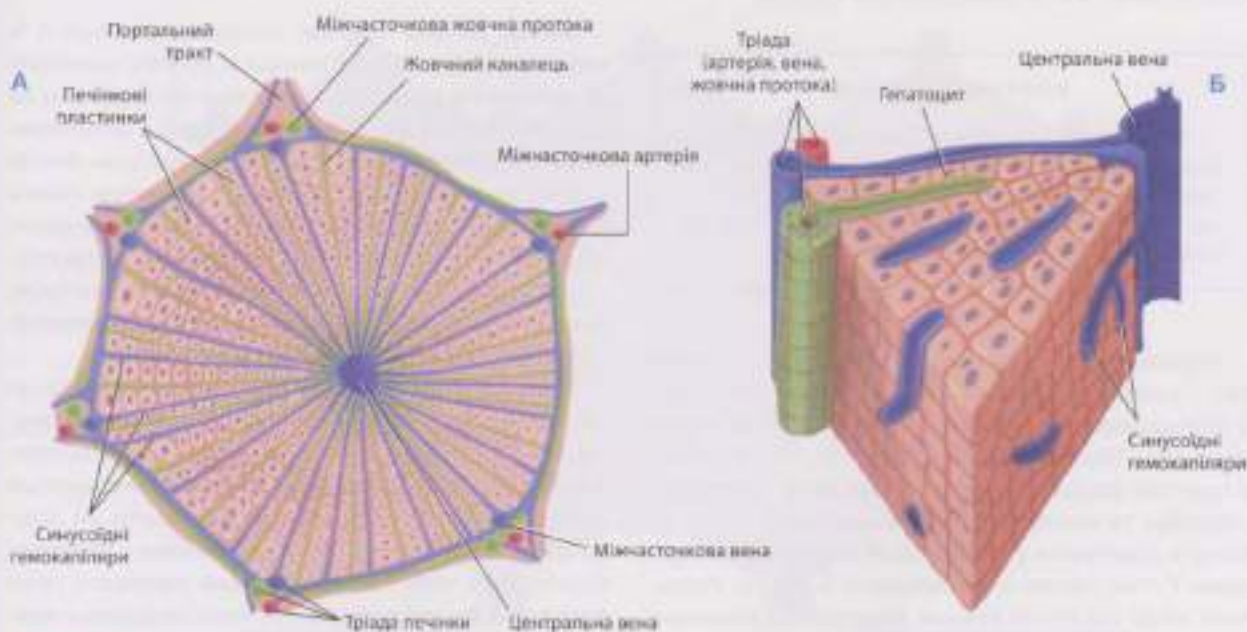


Рис. 20.49. Схема кровоплину та відтоку жовчі з класичної печінкової часточки у площинному (А) та тривимірному (Б) відтворенні



Йозеф Діссе

(Disse J., 1852–1912) – німецький анатом, відомий дослідженнями печінки, шлунка, шлунка; першовідкривач перисинусоїдних просторів гепаточних капілярів

Зірчасті макрофаги (клітини Купфера) складають 20–25% клітинних елементів синусоїда, локалізуються між ендотеліоцитами або на їхній поверхні. Мають добре розвинений лізосомальний апарат та численні відростки, які проникають у простір Діссе. Зірчастим макрофагам властива висока фагоцитарна активність: вони ефективно очищають кров від мікроорганізмів, сторонніх частинок, антигенів і токсинів, фагоцитують пошкоджені еритроцити, пухлинні клітини, бактерії, віруси і паразитів. Під час реалізації захисних реакцій вони втрачають зв'язок зі стінкою капіляра, перетворюючись на вільні макрофаги. Клітини Купфера мають моноцитарне походження. Тривалість їхнього життя складає близько 100 днів.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Через простір Діссе здійснюється відтік тканинної рідини до лімфатичних судин портальних просторів. При порушенні венозного відтоку з печінки тиск у синусоїдах підвищується, що обумовлює збільшення продукції лімфи і, як наслідок, розвиток асцити.

Перисинусоїдні (жиронакопичувальні) клітини Іто – складають близько 20–25% клітин синусоїдів; у печінці людини їх кількість становить 5–10 на 100 гепатоцитів. Перисинусоїдні адипоцити локалізуються у просторі Діссе, своїми відростками вони охоплюють синусоїди та контактують з гепатоцитами. Клітини Іто можуть перебувати у стані спокою або бути активованими. У стані спокою вони складають 5–8% від загального числа усіх клітин печінки. Мають слабо розвинені органели, в їхній цитоплазмі та відростках виявляються ліпідні краплі, які містять жиророзчинні вітаміни. Клітини Іто накопичують близько 80% вітаміну А, що



Карл фон Купфер

(von Kupfer K., 1859–1902) – німецький анатом, гістолог та ембріолог; у 1870 р. перше застосував метод прижиттєвого забарвлення клітин; клітини Купфера – зірчасті макрофаги синусоїдних капілярів печінки

знаходиться в печінці. При патологічних станах перисинусоїдні жиронакопичувальні клітини активуються і починають продукувати колаген, що обумовлює розвиток фіброзу печінки.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Фіброз печінки – локальне або дифузне збільшення кількості сполучної тканини в просторах Діссе, що призводить до порушень процесів обміну між кров'ю і гепатоцитами.

Ямкові клітини печінки складають близько 3% клітин синусоїдів. Локалізуються в просвіті капілярів, за допомогою відростків фіксуються до ендотелію та зірчастих макрофагів. Мають темне ядро, у цитоплазмі містять характерні гранули зі щільним центром. Ямкові клітини виконують функцію природних кілерів (мають високу протипухлинну активність, здатні знищувати пошкоджені гепатоцити); цю властивість поєднують з продукцією біологічно активних речовин і одночасно володіють ендокринними властивостями, стимулюючи проліферацію клітин печінки при її регенерації).

Система відтоку крові починається центральними венами, які збирають кров від синусоїдних гемокapілярів. По виході з часточок центральні вени впадають у збірні або підчасточкові вени, які не супроводжуються артеріями і жовчаними протоками (не входять до складу триад). Центральні та підчасточкові вени є судинами безм'язового типу. Зливаючись, вони утворюють гілки печінкових вен, які виходять з печінки і впадають у нижню порожнисту вену. Гілки печінкових вен мають м'язові сфінктери, які регулюють відтік крові від часточок та печінки у цілому. Завдяки добре розвиненій кровонос-

ній системі, через печінку за короткий проміжок часу проходить вся кров організму, збагачуючись білками та звільняючись від шкідливих речовин.

Альтернативними до класичної печінкової часточки структурно-функціональними одиницями печінки окремі автори вважають портальну (ворітну) часточку і печінковий ацинус (рис. 20.50). Портальна часточка має трикутну форму, в центрі містить печінкову триаду; на периферії – центральні вени трьох класичних часточок, що оточують триаду. Печінковий ацинус має форму ромба; печінкові триади тут розташовані в проекції тупих кутів, центральні вени – в ділянці гострих кутів. Кровообіг портальної часточки здійснюється від центру до периферії, а печінкових ацинусів – від тупих кутів до гострих.

Лімфовідтік та іннервація

Лімфатичні судини всередині печінкових часточок відсутні. Лімфатичні капіляри, які локалізуються у міжчасточковій сполучній тканині, впадають у сплетення лімфатичних судин, що супроводжують гілки ворітної вени, печінкової артерії і жовчних шляхів та корені печінкових вен. З печінки відтікає близько половини всієї лімфи організму.

Іннервацію печінки забезпечує блукаючий нерв через екстра- та інтрамуральні ганглії і симпатичне печінкове сплетення, представлене постгангліонарними волокнами від півмісцевого ганглія. В іннервації очеревини, що вкриває печінку і жовчний міхур, бере участь діафрагмальний нерв.

Жовчовивідні шляхи

Жовчовивідні шляхи – система трубочок, по яких жовч із печінки виводиться у дванадцятипалу кишку. Розрізняють внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні шляхи. Внутрішньопечінкові жовчні шляхи, у свою чергу, поділяються на внутрішньочасточкові та міжчасточкові.

Внутрішньочасточкові жовчні шляхи представлені жовчними каналцями, які, анастомозуючи між собою, формують своєрідний лабіринт (рис. 20.46, 20.48, 20.49). На периферії часточок у результаті злиття жовчних каналців утворюються холангіоли – короткі трубочки, стінка яких побудована з гепатоцитів, низьких кубоїдних та поодиноких овоїдних клітин, які об'єднують під спільною назвою холангіоцитів. Із холангіоли жовч потрапляє до каналців Герінга – тонких розгалужень міжчасточкових жовчних проток. Міжчасточкові жовчні протоки супроводжують гілки ворітної вени і печінкової артерії у складі триад, вистелені одношаровим кубоїдним або призматичним епітелієм.

Кубоїдні епітеліоцити холангіоли, каналців Герінга та міжчасточкових жовчних проток продукують збагачену бікарбонатами рідину, подібну до тієї, що виробляється клітинами протокової системи підшлункової залози. Утворення і вивільнення цієї рідини з лужним рН контролюється гормоном секретином, який продукують клітини дифузної нейроендокринної системи

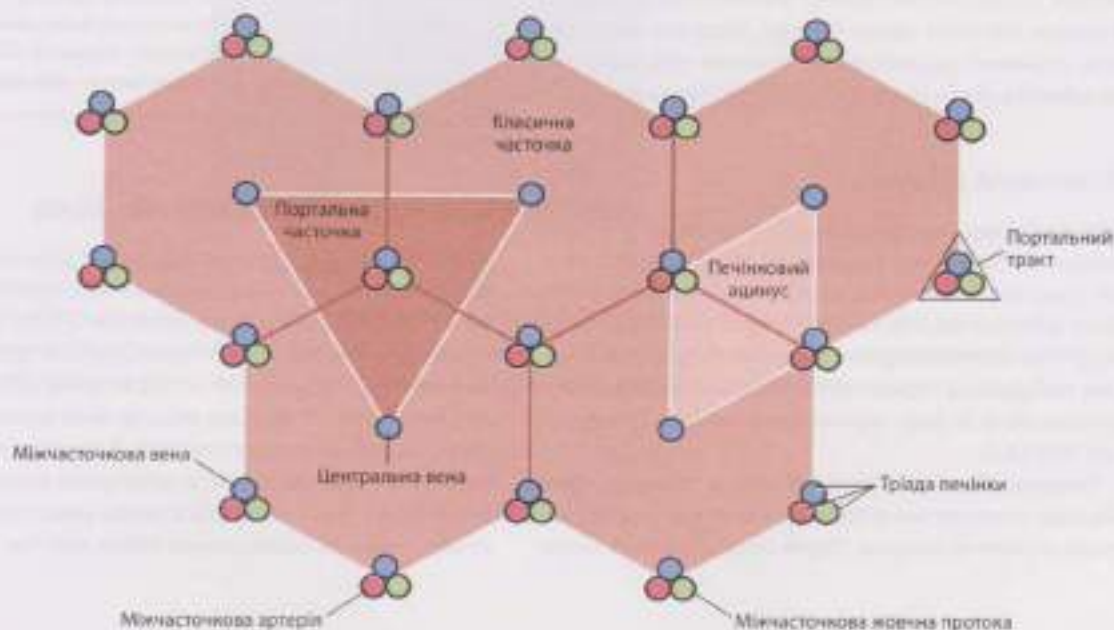


Рис. 20.50. Схема будови класичної і портальної часточок, ацинуса печінки



Евальд Герінг

(Hering E., 1834–1918) – німецький фізіолог, канадці Герінга – унікальні мікроскопічні вліпці на периферії пластових печінкових каналочок, по яких зовні надходять до жовчистої кишки жовчі проток.

дванадцятипалої кишки у відповідь на надходження до останньої кисло-жовчяного вмісту. Таким чином у дванадцятипалій кишці створюється слаболужне середовище, необхідне для активації ферментів панкреатичного соку.

Позапечінкові жовчні шляхи включають ліву і праву печінкові протоки, загальну печінкову, міхурову та спільну жовчну протоки. Усі жовчовивідні шляхи мають схожу будову, їхня стінка утворена трьома оболонками: слизовою, м'язовою та адвентиційною. Слизова оболонка складається з одношарового призматичного епітелію та власної сполучнотканинної пластинки, в якій міститься значна кількість еластичних волокон та кінцеві відділи слизових залоз. М'язова оболонка представлена спіральними орієнтованими пучками гладких м'язців, адвентиційна – пухкою сполучною тканиною.

Жовчний міхур

Жовчний міхур (лат. *vesica biliaris*) – резервуар для жовчі (вміщує 30–70 мл), яку концентрує (до 10 разів) та виділяє у дванадцятипалу кишку під час травлення. Анатомічно в ньому виділяють дно, тіло та шийку. Жовчний міхур – тонкостінний орган; товщина стінки складає 1,5–2 мм, побудована з трьох оболонок: слизової, м'язової та адвентиційної (з боку черевної порожнини – серозної) (рис. 20.51А, Б).

Слизова оболонка жовчного міхура утворена одношаровим стовпчастим епітелієм та власною пластинкою пухкої сполучної тканини. Окрім світлик клітин з мікро-

ворсинками (так званих **холецистоцитів**), які поєднують всмоктування води з жовчі з продукцією слизового секрету, в епітеліальній пластинці зустрічаються щітчасті клітини (рис. 20.51В), з довгими мікроборсинками і щільними гранулами у цитоплазмі, які є продуцентами оксиду азоту і, правдоподібно, виконують сенсорні функції. Слизова оболонка жовчного міхура формує численні складки і крипти; в ділянці шийки міхура містяться слизові залози, секрет яких захищає поверхню епітелію від дії жовчних солей. **М'язова оболонка** складається з пучків гладких м'язців переважно циркулярної орієнтації. Скорочення м'язової оболонки відбувається під впливом холецистокініну, який продукується і клітинами тонкої кишки при надходженні до неї жирної їжі. **Зовнішня оболонка** представлена адвентиційною (щільна сполучна тканина з великою кількістю еластичних волокон) або серозною оболонкою (сполучна тканина вкрита мезотелієм).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Жовчнокам'яна хвороба – розвивається при метаболічних порушеннях. У жовчному міхурі внаслідок підвищеної концентрації компонентів жовчі, при порушенні балансу останніх, відбувається кристалізація з формуванням жовчних каменів. Це явище, яке отримало назву **холелітазу**, виявляється у 10–30% людей.

Підвищений тиск у жовчному міхурі у поєднанні з частою травматизацією його стінки зумовлює поглиблення і розширення крипт слизової оболонки; при цьому епітеліальна пластинка слизової досягає м'язової оболонки чи навіть субсерозної сполучної тканини. Такі "кишені", або псеводивертикули слизової оболонки, отримали назву **синусів Рокітанського – Ашоффа**.

Вікові особливості печінки

У новонароджених печінка має значні розміри і займає більше половини об'єму черевної порожнини; складає від 4 до 4,5% від маси тіла (у дорослих 2–3%). У дітей печінка дуже рухлива, легко переміщується при зміні положення тіла. Остаточних розмірів орган досягає у 20–30 років. Після 60–70 років маса печінки знижується, а її сполучна тканина розростається. З віком розміри ядер гепатоцитів збільшуються, в цитоплазмі накопичується ліпофусцин. Різко знижується число гепатоцитів, що діляться. Кількість поліплоїдних клітин зростає.

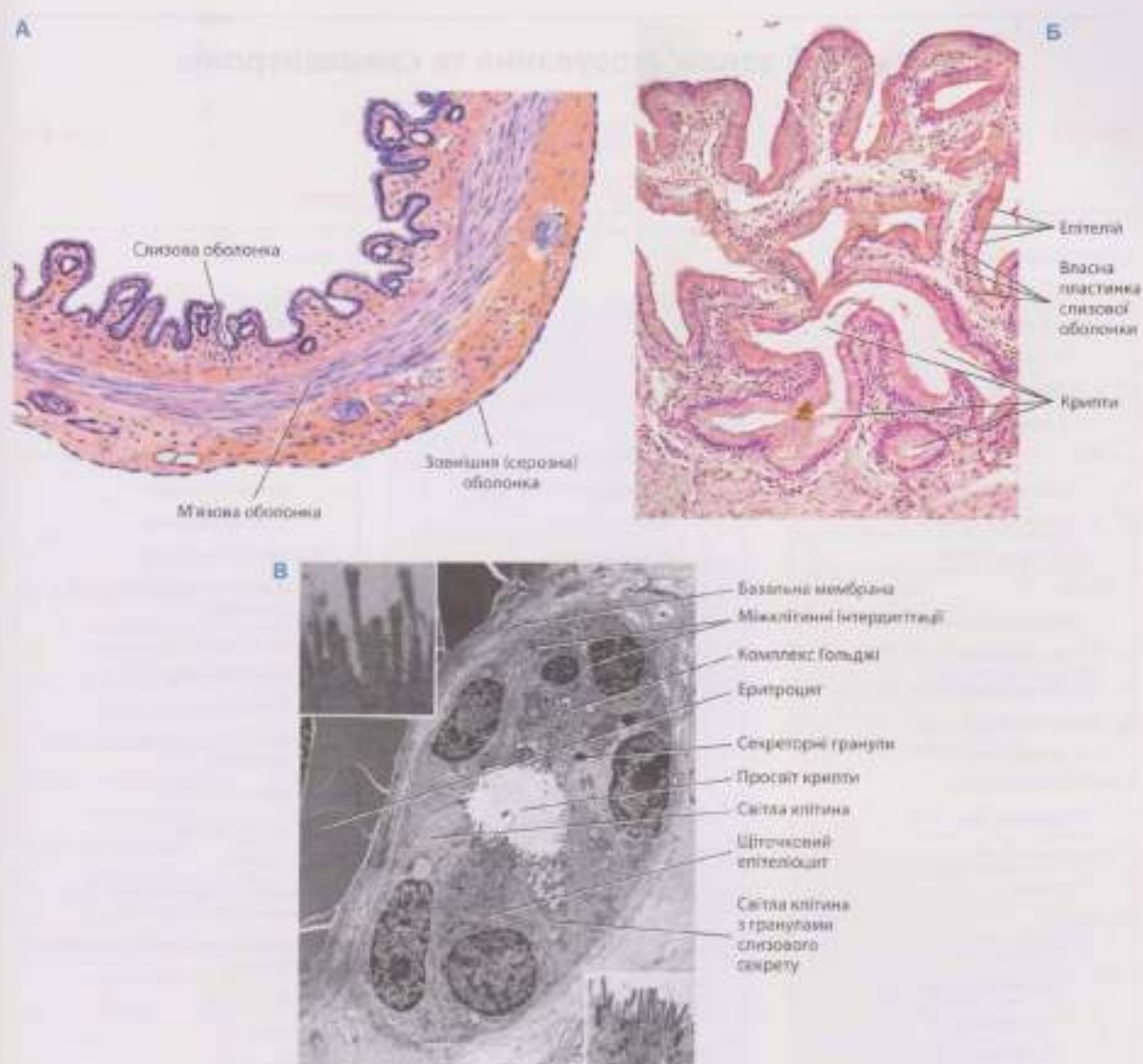
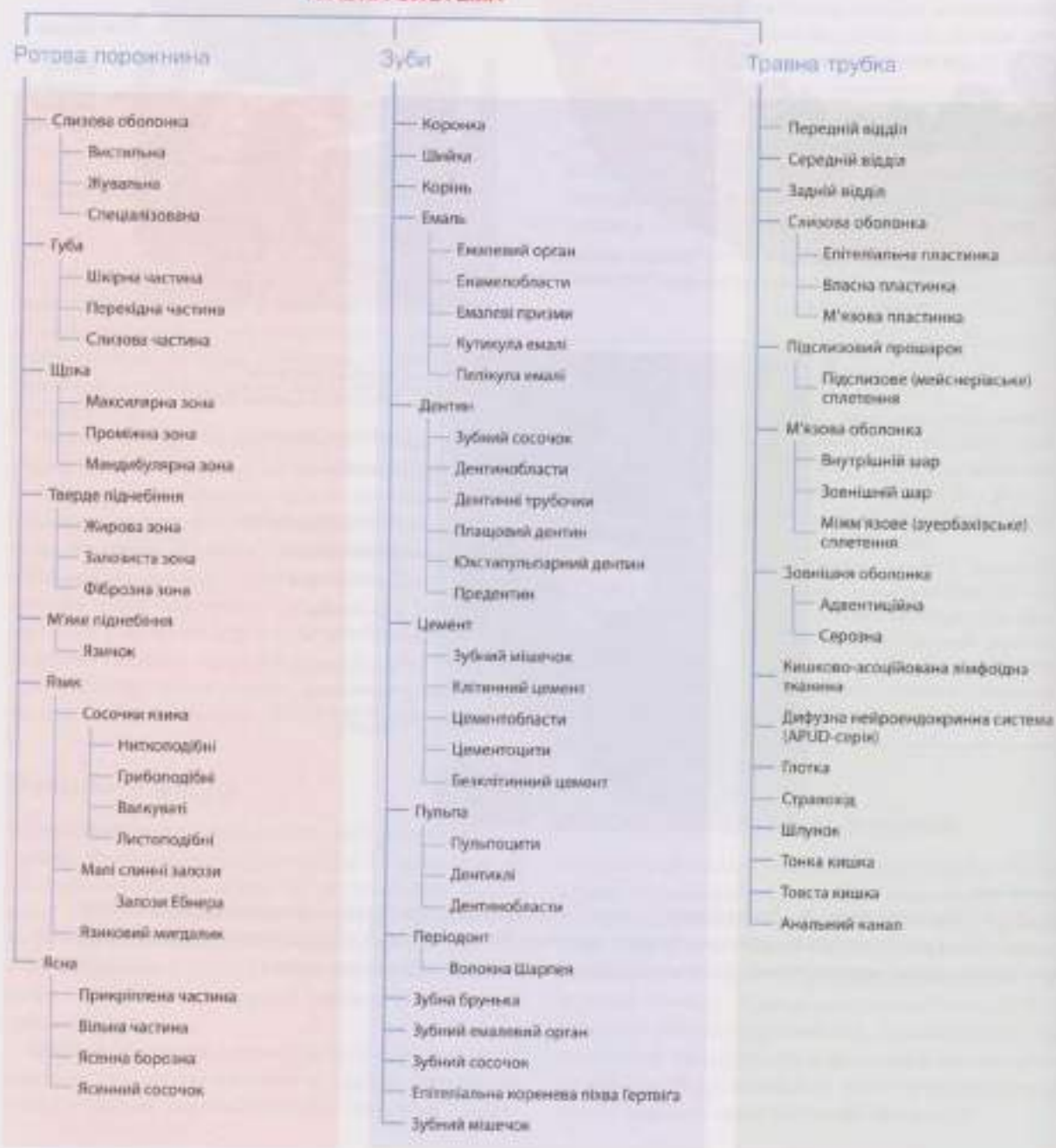


Рис. 20.51. Жовчний міхур. А – схема будови стінки; Б – світлова мікрофотографія слизової оболонки, $\times 160$; В – електронна мікрофотографія крипти слизової оболонки, поперечний зріз, $\times 2000$; верхня вставка – мікроросинки світлої клітини крипти; нижня вставка – мікроросинки щіткової клітини крипти

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

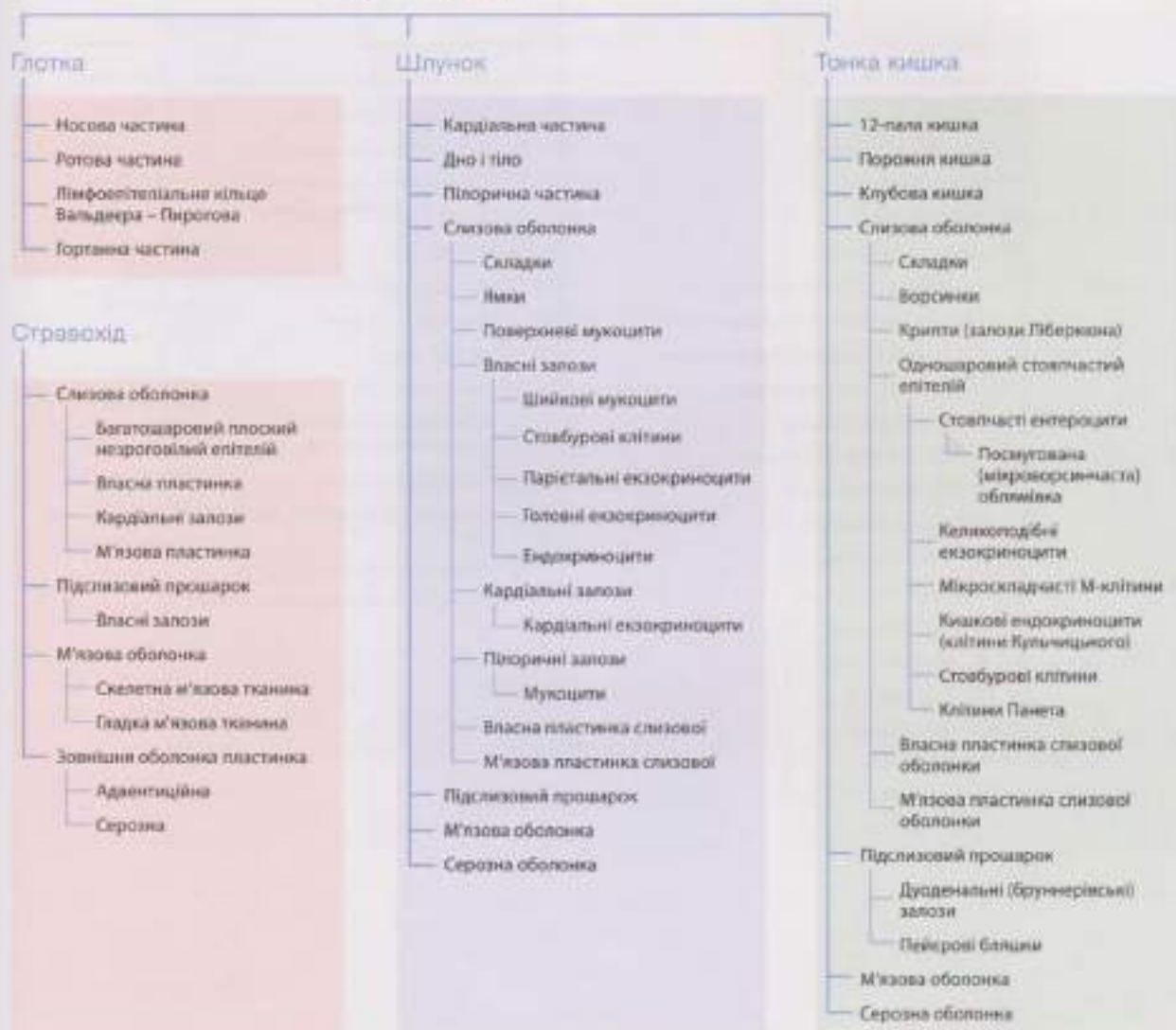
Граф 20.1

ТРАВНА СИСТЕМА



Граф 20.2

ТРАВНА СИСТЕМА



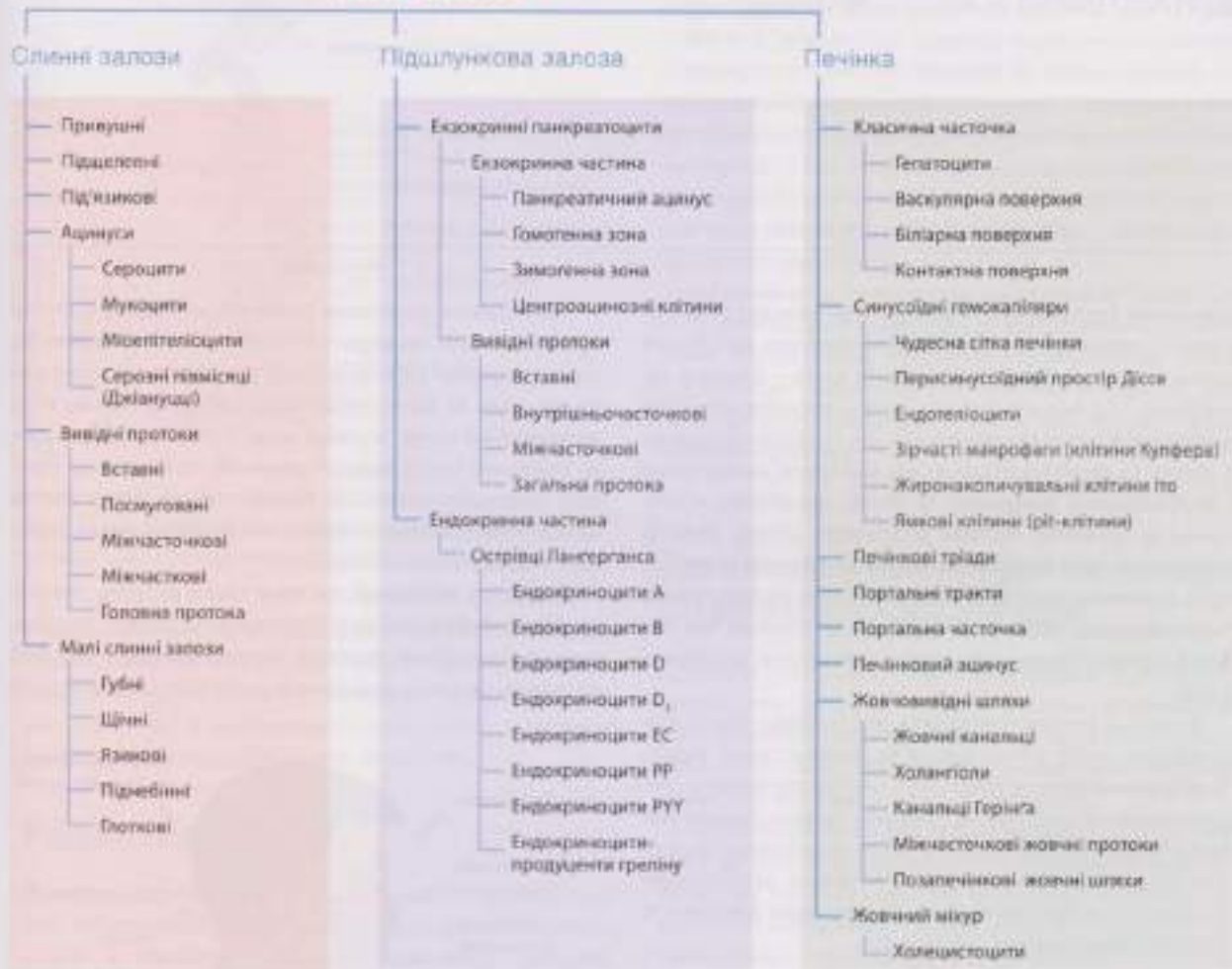
Граф 20.3

ТРАВНА СИСТЕМА



Граф 20.4

ТРАВНІ ЗАЛОЗИ



РОЗДІЛ 21

Дихальна система

Дихальна система (лат. *systema respiratorium*) – це сукупність органів і структур, що забезпечують виконання низки важливих функцій, і в першу чергу – функцію газообміну, яка полягає у постачанні в організм кисню та видаленні з нього вуглекислого газу. Повітря надходить у легені та виштовхується з них внаслідок скорочення і розслаблення діафрагми та інших дихальних м'язів. Легені в організмі людини виконують значну роботу, розширюються і спадають від 16 до 20 разів за хвилину. В альвеолах ацинусів респіраторного відділу легень безпосередньо здійснюється дихальна функція, яка полягає в обміні газами між кров'ю та повітрям, що вдихається.

Дихальну систему складають два анатомо-фізіологічні відділи: повітроносні шляхи та респіраторний відділ. Повітроносні шляхи включають носову порожнину і параназальні синуси, глотку, гортань, трахею, бронхи (головні, великі, середні, малі), а також термінальні бронхіоли. До респіраторного відділу належать респіраторні бронхіоли, альвеолярні ходи, альвеолярні мішечки та легеневі альвеоли (рис. 21.1–21.2).



Антуан-Лоран Лавуаз'є

(Lavoisier A. L., 1743–1794) – французький учений; у 1777 р. довів значення кисню в основних процесах тканин живого організму; на підставі цього відкриття було зроблено ґрунтовне уявлення про газообмін у організмі під час дихання.

У повітроносних шляхах реалізуються нереспіраторні функції, а саме: проведення повітря, його зволоження, терморегуляція (зігрівання або охолодження), очищення від пилу та мікроорганізмів, голосоутворення, ніж, депонування крові, імунний захист, участь у регульованні згортання крові, водно-сольовому та ліпідному обміні, ендокринна функція. Респіраторний відділ легень забезпечує газообмін: насичення крові киснем і звільнення від вуглекислого газу.

До складу дихальної системи також входять дихальні м'язи (міжреберні та діафрагмальні), плевра та плевральні порожнини, власний нервовий апарат (чутливі та рухові нервові закінчення, нейрони симпатичного



Рис. 21.1. Загальний план будови дихальної системи



Рис. 21.2. Схема взаємодієнь повітроносних шляхів і респіраторного відділу легень

і парасимпатичного відділів). Дихальна система має потужний імунний захист, який забезпечується мигдаликами лімфоепітеліального глоткового кільця Вальдеєра – Пирогова, а також елементами бронхоасоційованої лімфоїдної тканини (BALT) (див. розділ 14).

Розвиток

Розвиток дихальної системи починається на 3–4 тижнях ембріогенезу. Гортань, трахея та легені розвиваються з ларинго-трахео-пульмонального зачатка, який має вигляд мішкоподібного виросту вентральної стінки передньої кишки; гортань і трахея закладаються з верхньої частини цього епітеліального виросту; нижня частина виросту поділяється на два мішечки, які є зачатками правої та лівої легень.

У процесі подальшого розвитку в легневих зачатках з'являється велика кількість дрібніших виростів, між якими залягає мезенхіма. Кожна кінцева гілочка виросту закінчується розширенням – майбутнім альвеолярним мішечком. Зачатки бронхів з'являються на 8-му тижні у вигляді коротких епітеліальних трубочок, а з 10–12 тижня формується розгалужена система бронхів – **бронхіальне дерево**. Воно галузиться подібно до складної альвеолярної залози (це так звана **залозиста стадія розвитку**).

Із 5-го місяця у легенях відбувається розвиток **термінальних та респіраторних бронхіол**, а також аль-

веолярних ходів, які обплетені сіткою гемокапілярів (**канальцева стадія розвитку дихальної системи**), та мезенхіми диференціюються гладка м'язова тканина, хрящова тканина, сполучна тканина бронхів, а також прошарки міжчасточкової сполучної тканини.

Від 6–7 місяців і до моменту народження у легенях відбувається розвиток **альвеол та альвеолярного епітелію (альвеолярна стадія розвитку)**. Упродовж усього внутрішньоутробного періоду альвеоли мають незначний просвіт і товсті стінки. Під час першого вдиху новонародженої дитини альвеоли розправляються, їхні порожнини збільшуються, а товщина стінок зменшується, що сприяє газообміну.

Починаючи з 24-го тижня ембріогенезу починається диференціація секреторних альвеолоцитів і синтез ними **сурфактанту**. Наявність сурфактантної плівки в альвеолах новонародженої дитини забезпечує здатність альвеол розправлятися під час першого вдиху і далі не спадатися.

Загальний план будови стінки повітроносних шляхів

Для структурної організації стінки більшості ділянок повітроносних шляхів характерні наступні оболонки: слизова, фіброзно-м'язово-хрящова та адвентичіальна. **Слизова оболонка** складається з псевдобагатошарового війчастого епітелію та власної пластинки.

Характеристика респіраторного епітелію. Більшість ділянок слизової оболонки повітроносних шляхів вистелені одношаровим багаторядним (псевдобагатошаровим) війчастим епітелієм, який ще називають респіраторним. У людини він містить клітини шести типів: війчасті, келихоподібні, базальні, мікрворсинчасті (щіточкові), ендокриноцити (клітини Кульчицького), бронхіолярні екзокриноцити (клітини Клари).

Війчасті клітини складають близько 30 % епітеліального вистелення повітроносних шляхів. На їхній розширеній апікальній поверхні розміщені численні війки (у порожнині носа – в кількості 15–20 на одну клітину, а в трахеї – 100–250). Війки рухаються з частотою до 25 коливань за секунду, що сприяє переміщенню слизу з адсорбованими сторонніми частинками в напрямку глотки. Війчасті клітини мають рецептори для багатьох речовин, і залежно від ступеня їхньої активації модулюється рухова реакція. Ультраструктуру війок, а також келихоподібних клітин детальніше розглянуто в розділі 6 "Епітеліальні тканини".

Келихоподібні клітини становлять 30 % популяції клітин респіраторного епітелію. Вони синтезують муци-

ногени, котрі у водному середовищі перетворюються на **муцини**, що є компонентами слизу. Секреторні гранули накопичуються в апікальній частині клітин, у зв'язку з чим у фазі нагромадження секрету ці клітини набувають форми келиха; після виділення слизу на апікальній поверхні келихоподібних клітин можна ідентифікувати мікроворсинки. Вироблення і виділення секрету відбувається циклічно, цей процес стимулюється зовнішніми факторами (вологість, температура тощо). Кількість келихоподібних клітин зменшується у дистальному напрямку; в термінальних бронхіолах вони відсутні (їх функцію перебирають на себе клітини Клари). Секреторні або зв'язані з мембраною муцини є частиною **мукоциліарного захисного механізму** повітряноносних шляхів.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Різноманітні медіатори запалення, що утворюються при хронічних захворюваннях легень, астмі, кістозному фіброзі тощо, стимулюють гіперсекрецію слизу, гіперплазію келихоподібних клітин. Подібні зміни, які можуть виникати також під впливом хронічного подразнення дихальних шляхів тютюновим димом, тривалим вдиханням забрудненого вугільним або азбестовим пилом повітря, носять назву **металлазів**. Зменшення вмісту війчастих клітин у поєднанні зі збільшенням кількості слизу призводить до сповільнення його видалення з дихальних шляхів, а відтак – до розвитку хронічних обструктивних захворювань легень.

Базальні клітини становлять близько 30 % клітинних елементів епітелію повітряноносних шляхів. Ці невеликі за розмірами клітини пірамідної або призматичної форми лежать на базальній мембрані, а їхні звужені верхівки не досягають поверхні епітеліального пласта; здатні до поділу та диференціації у війчасті, келихоподібні або мікроворсинчасті клітини, тому вважаються стовбуровими клітинами респіраторного епітелію.

Мікроворсинчасті (щіточкові) клітини. Мають призматичну форму, досягають поверхні епітелію. На апікальній поверхні містять численні мікроворсинки (щіточкову облямівку); біля їхньої базальної поверхні виявлено нервові закінчення, у зв'язку з чим частина дослідників вважає, що цим клітинам належить сенсорна функція. Інші дослідники вважають щіточкові клітини різновидом келихоподібних клітин – які або вже виділили свій секрет, або ще не встигли його накопичити. Мікроворсинчасті клітини складають 3 % від загальної популяції епітеліального вистелення трахеї.

Ендокриноцити (клітини Кульчицького) (портрет вченого див. у розділі 20 "Травна система"). В епітеліальному шарі ці клітини, що належать до дисоційованої

нейроендокринної системи (**DNES**, або **APUD**-системи) організму, лежать поодинокі (дисоційовано), складають 3–4 % від числа епітеліоцитів повітряноносних шляхів. Типові місця локалізації бронхіальних ендокриноцитів – ділянки біфуркації бронхів легеневих часток. Апікальні відростки цих клітин виходять за межі епітеліального пласта; в базальній частині нагромаджуються численні дрібні гормонорічкі гранули. До клітин Кульчицького підходять вільні нервові закінчення, з якими ці клітини утворюють синаптичні контакти, формуючи так звані **нейроепітеліальні легеневі тільця**.

Функцію клітин Кульчицького пов'язують з моніторингом та регуляцією вмісту кисню і вуглекислого газу в просвіті повітряноносних шляхів – із залученням як паракринних, так і нейрорегуляторних механізмів. Вони синтезують і накопичують у гранулах біогенні аміни та пептидні гормони: серотонін, ацетилхолін, кальцитонін, антидіуретичний гормон, соматостатин, бомбезин, холецистокініноподібний пептид. За посередництва означених біологічно активних речовин бронхіальні ендокриноцити здійснюють паракринний вплив на величину просвіту, швидкість кровоплину, інтенсивність секреторних процесів в окремих сегментах бронхіального дерева; через нейроепітеліальні легеневі тільця клітини Кульчицького можуть долучатися до центральних нейрорегуляторних механізмів підтримання кисневого гомеостазу. При злоякісній трансформації ці клітини слугують джерелом утворення карциномічних пухлин легень.

Бронхіолярні екзокриноцити (клітини Клари). Цей різновид клітин характерний для термінальних бронхіол, складаючи до 80 % популяції їхніх епітеліоцитів. Для них характерна куполоподібна верхівка, що виступає над поверхнею епітеліального пласта; в апікальній частині містяться електронно-щільні гранули; в цитоплазмі присутня добре розвинена гладка ендоплазматична сітка. Клітини Клари продукують компоненти слизу та сурфактанту, виконують детоксикаційну функцію, здатні до проліферації та заміщення альвеолярного епітелію у випадку його пошкодження.

Слизові оболонки повітряноносних шляхів очищаються від пилу, сторонніх частинок та мікроорганізмів із залученням так званого **мукоциліарного механізму**, який включає: (1) прилипання сторонніх частинок до слизу, що вкриває епітеліальну пластинку; (2) видалення їх з дихальної системи шляхом постійного переміщення слизу війчастим епітелієм до глотки, де він проковтується або видалляється у зовнішнє середовище.

Слиз, який вкриває епітелій повітряноносних шляхів, складається з двох шарів. Зовнішній шар – це в'язко-еластичний гель завтовшки 2 мкм. Він забезпечує прилипання сторонніх частинок (мікробів), утримує їх на поверхні слизу, не дає занурюватись вглиб і контактувати



Мара Кларі

(Сара М., 1898–1990) – австрійський анатом і гігієніст;
у 1937 р. вперше описав бронхіальну екариозити
(синдром Кларі)

з епітелієм. Цей шар малопроникний для води, що запобігає висиханню тканини. Внутрішній шар має товщину близько 5 мкм; представлений зоєм рідкої консистенції, який контактує з апікальною поверхнею епітеліоцитів і забезпечує вільний рух війок.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Порушення мукоциліарного механізму обумовлюють розвиток інфекційних захворювань і можуть викликати внаслідок: (1) зміни об'єму і властивостей слизу, зокрема, гіперпродукції слизу у курців або його підвищення в'язкість при муковісцидозі; (2) втрати війок або порушенні їхньої рухливості (наприклад, у результаті тотопаління, після наркозу, вірусних інфекцій, а також у випадку спадкового захворювання – синдрому знерухомлених війок – синдрому Картагенера). Мукоциліарний механізм порушується також у разі заміщення війчастого епітелію в окремих ділянках багатощаровим плоским, що спостерігається за наявності хронічних запальних процесів органів дихання.

Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка насичена еластичними та ретикулярними волокнами. В ній присутні фіброласти, макрофаги, мастоцити, дендритні клітини, лімфоцити, плазматичні клітини, локалізуються численні слизові та білково-слизові (серомукозні) залози. Зі зменшенням калібру бронхів насиченість залозами зменшується.

Фіброзно-м'язово-хрящова оболонка. Ця оболонка утворена гліновою хрящовою тканиною, яка має форму незамкнутих кілець у трахеї та головних бронхах, пластинок або острівців у великих і середніх бронхах відповідно. Пластинки або острівці глінового хряща оточені пучками колагенових і еластичних волокон, які вплітають-

ся у перихондрій. Міжхрящові проміжки заповнені пучками гладких міоцитів і кінцевими секреторними відділами серо-мукозних залоз. У бронхах малого калібру та бронхіолах фіброзно-м'язово-хрящова оболонка відсутня.

Зовнішня адвентиційна оболонка утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка в дистальних відділах контактує з міжчасточковою та внутрішньочасточковою стромальною сполучною тканиною легень. Нижче розглянуто особливості будови окремих відділів повітряносних шляхів.

Носова порожнина

У складі **носової порожнини** (лат. *cavitas nasi*) виділяють присінок і власне носову порожнину, яка включає дихальну та нюхову ділянки.

Присінок носа – це порожнина, розташована під хрящовою частиною носа. Вона вистелена багатощаровим плоским зроговілим епітелієм, який є продовженням епітеліального покриву шкіри. У сполучнотканинному шарі під епітелієм містяться салієні залози та корені носового волосся, або **вібрис**. Вібриси – короткі жорсткі волосини – забезпечують від потрапляння до носової порожнини грубих сторонніх частинок. Перехідна зона між присінком і дихальною ділянкою носа вкрита багатощаровим плоским незроговілим епітелієм.

Респіраторна (дихальна) ділянка носової порожнини вкрита слизовою оболонкою, яка складається з шару псевдобагатощарового війчастого епітелію і власної пластинки. Епітелій включає війчасті, келихоподібні, мікроворсинчасті (щіточкові) та базальні клітини. Пухка сполучна тканина власної пластинки багата на еластичні волокна, містить кінцеві відділи слизових та серомукозних залоз, вивідні протоки яких відкриваються на поверхні епітелію. Продукований ними слиз разом із секретом келихоподібних клітин зволожує слизову оболонку і затримує частинки пилу та мікроорганізми, які видаляються рухами війок.

У власній пластинці слизової близько до поверхні (під епітелієм) залягає значна кількість гемокапілярів, що оточені гладкими міоцитами. Залежно від температури повітря (яка фіксується терморецепторами) регулюється інтенсивність кровопливу: кров надходить по артеріолах, затримується у капілярах, відтікає у венилах; окрім того, у власній пластинці слизової, особливо в ділянці носових раковин і передньої частини носової перегородки, містяться великі артеріальні сплетення та венозні синуси. Поверхнева локалізація судинного русла сприяє зігріванню повітря у холодну пору року, однак несе небезпеку легкого виникнення носових кровотеч. Окрім того, при переповерхненні кров'ю судин слизова оболонка носа набрякає, що може утруднювати дихання.

Сполучнотканинна власна пластинка слизової оболонки носоглотки містить лімфатичні вузлики. Їхні скопчення у ділянці слухових труб утворюють трубні мигдалики, а в ділянці носової частини глотки – глотковий мигдалик. Будова мигдаликів розглянута у розділі 13 “Система органів кровотворення та імунного захисту”.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Хронічне запалення глоткового мигдалика призводить до розростання слизової оболонки, утворення аденоїдів, що утруднює носове дихання.

Нюхова ділянка. Слизова оболонка у верхній і задній частинах носової порожнини забезпечує виконання функції периферичного відділу нюхового аналізатора. У цих ділянках вона має жовтувате забарвлення. В епітеліальній пластинці нюхової ділянки локалізовані три типи клітин: нюхові рецепторні, підтримувальні, базальні (рис. 21.3). Детальніше гістофізіологія нюхової ділянки носа, а також вомероназального органа розглянута у розділі 18 “Нюховий та смаковий аналізатори”.

Гортань

Гортань (лат. *larynx*) утворює верхній відділ повітряних шляхів, до якого з носової порожнини через глотку потрапляє повітря, що вдихається (рис. 21.1). Будова гортані розглянута у розділі 20 “Травна система”. Гортань сполучає глотку з трахеєю; відокремлена від глотки надгортанником, що запобігає проникненню у нижні дихальні шляхи будь-чого, крім повітря.

Під час ковтання їжі, рідини або слини гортань підтягується догори і допереду, її верхній кінець притискається до задньої поверхні надгортанника нижче від кореня язика. Надгортанник, який під час дихання займає вертикальне положення, під час ковтання набуває горизонтального положення, внаслідок чого вхід у гортань закривається. У зв'язку із цим гортань називають “сторожовим псом” легень. Якщо сторонні тіла або речовини все ж таки потрапляють у легені, тоді негайно включається кашльовий рефлекс. Окрім проведення повітря, гортань виконує функцію голосоутворення. Основу надгортанника утворює еластичний хрящ. Слизова оболонка обох поверхонь надгортанника вкрита багатощаровим плоским незроговілим епітелієм. Власна пластинка містить слизові залози та смакові бруньки.

Стінку гортані, що має форму трубки завдовжки і діаметром близько 4 см, складають слизова, фіброзно-м'язово-хрящова та адвентиційна оболонки. Епітеліальна пластинка слизової оболонки (за винятком голосових зв'язок та надгортанника, які вкриті багатощаровим плоским незроговілим епітелієм) утворена псевдобагатощаровим війчастим епітелієм із значною кількістю келихоподібних клітин. Власна пластинка гортані побудована з пухкої сполучної тканини, що містить численні еластичні волокна, які влітаються у перихондрій хрящів гортані, а також заповнюють простір між посмугованими м'язовими волокнами **голосових складок** (рис. 21.4).

У середній частині гортані наявні складки слизової оболонки, які утворюють справжні та несправжні голосові складки. Пучки еластичних волокон, що розташовані в основі вільних країв голосових складок, мають назву **голосових зв'язок**. Мж краями голосових складок утворюється **голосова щільна**, величина якої, як і натяг голосових зв'язок, змінюється залежно від скорочення посмугованих голосових м'язів, що локалізуються у товщі голосових складок. На передній поверхні гортані власна пластинка містить секреторні відділи змішаних біжово-слизових залоз, а також поодинокі лімфатичні вузлики.

Фіброзно-м'язово-хрящова оболонка гортані побудована з гіалінових та еластичних хрящів різної форми, оточених щільною волокнистою сполучною тканиною. Еластичними є парні ріжкуваті та клиноподібні хрящі, гіаліновими – непарний щитоподібний та персноподібний, а також парні черпакуваті хрящі. Фіброзно-м'язово-хрящова оболонка утворює опорний каркас гортані, який запобігає злипанню її стінок і забезпечує постійне надходження повітря у нижні дихальні шляхи. Адвентиційна оболонка гортані утворена пухкою сполучною тканиною.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ларингіт – запалення тканин гортані включно з голосовими складками перешкоджає їхній вібрації, зумовлюючи цим хрипоту або навіть втрату голосу. Присутність хімічних подразників або сторонніх частинок у повітрі, що потрапляє до верхніх дихальних шляхів, включаючи трахею і бронхи, зумовлює виникнення **кашльового рефлексу**. При цьому вдихається велика кількість повітря, голосова щільна тимчасово зникає; відтак потужне скорочення дихальних м'язів у поєднанні з раптовим відкриванням голосової щільної забезпечує швидке (до 150 км/год) викидання з дихальних шляхів повітря разом із подразниками.

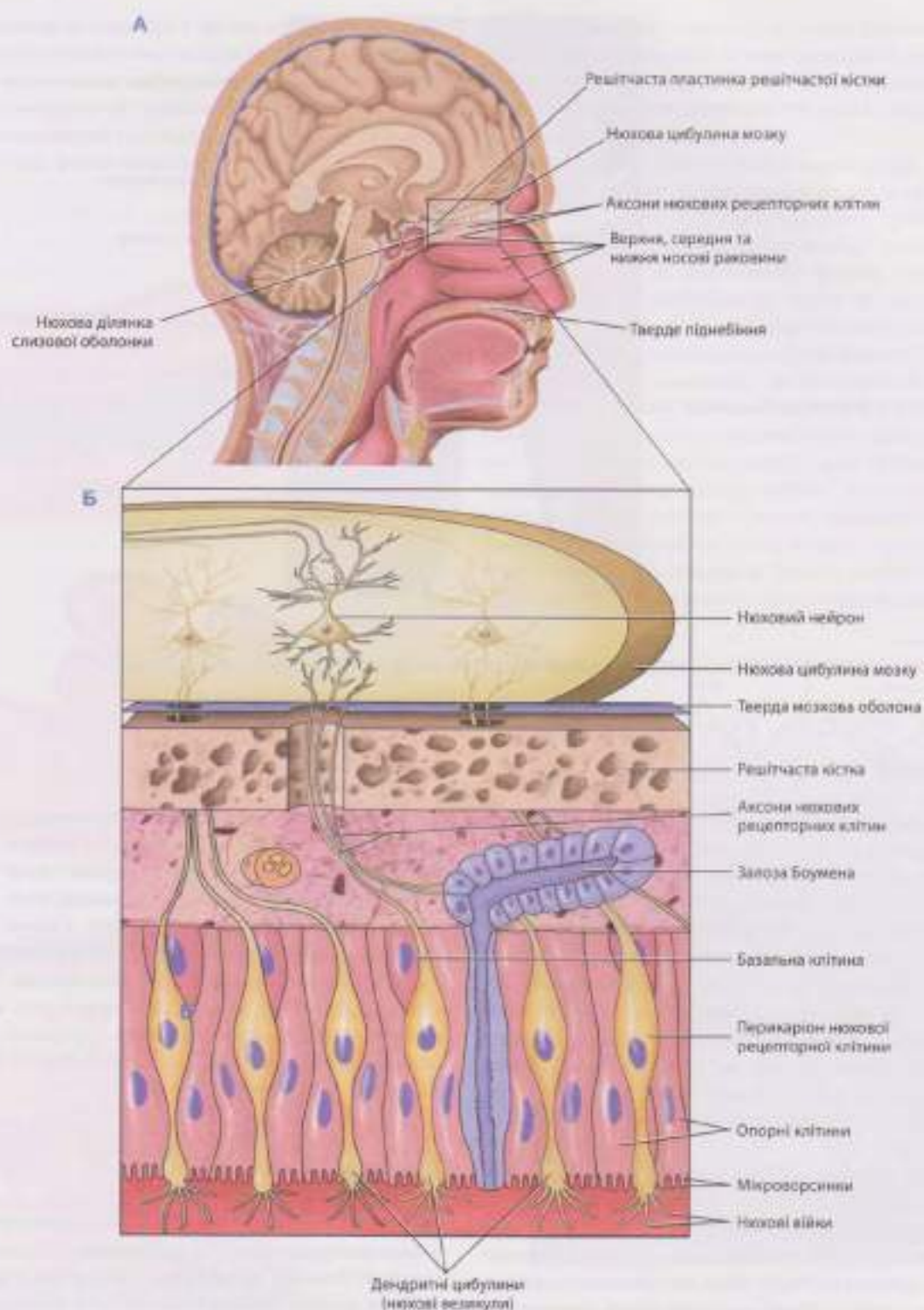


Рис. 21.3. Схематичне відтворення нюхової ділянки слизової оболонки носа. А – локалізація нюхової ділянки у верхньозадній частині носової порожнини; Б – мікроморфологія та клітинний склад нюхової ділянки

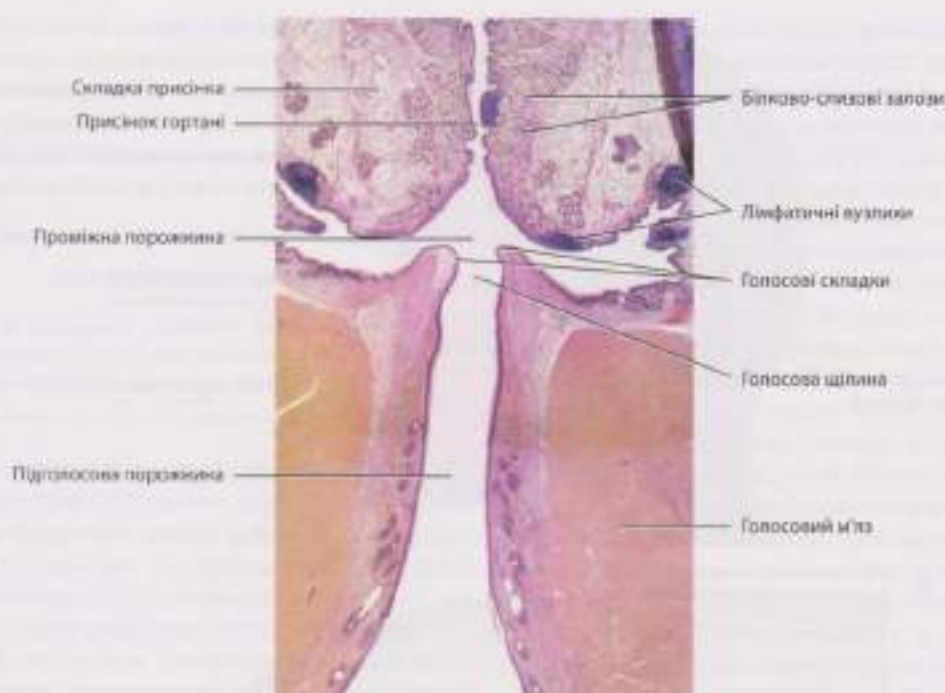


Рис. 21.4. Структурна організація стінки гортані. Фронтальний зріз, світлова мікрофотографія, $\times 4$

Трахея

Трахея (лат. *trachea*) у дорослої людини має форму трубки довжиною 11 см і діаметром 2–2,5 см, яка розміщена у передньому середостінні спереду від стравоходу від рівня шостого шийного до п'ятого грудного хребця і сполучає гортань з бронхіальним деревом (рис. 21.1, 21.2). У стінці трахеї розрізняють слизову, фіброзно-м'язово-хрящову та адвентиційну оболонки (рис. 21.5).

Епітеліальна пластинка слизової оболонки утворена псевдобагатошаровим війчастим епітелієм, який лежить на товстій базальній мембрані. Війчасті клітини складають основну масу епітеліоцитів трахеї. Наявні також келихоподібні, базальні, мікрворсинчасті та ендокринні клітини (рис. 21.6).

Власна пластинка слизової – це пухка сполучна тканина, що містить багато еластичних волокон, орієнтованих переважно у поздовжньому напрямку. У цьому шарі міститься багато кровоносних судин і кінцеві секреторні відділи слизово-білкових залоз, які локалізуються переважно у задній та бічних частинах трахеї; виявляються також лімфоцити та невеликі лімфатичні вузлики.

Фіброзно-м'язово-хрящова оболонка побудована з 16–20 пластинок гіалінового хряща, що мають форму незамкнутах кілець, оточених тонким перихон-

дрієм. Вільні задні кінці хряща сполучаються пучками колагенових і еластичних волокон та гладких міоцитів. Така будова робить задню поверхню трахеї м'якою і полегшує проходження їжі у стравоході, який локалізується безпосередньо позаду трахеї. Суміжні кільця фіброзно-хрящової оболонки з'єднані між собою щільною сполучною тканиною (переплетеннями колагенових і еластичних волокон), які переходять у перихондрій. **Адвентиційна оболонка** утворена пухкою сполучною тканиною, яка сполучає трахею з іншими органами середостіння.

Легеня

Легені (лат. *pulmones*) розташовані в грудній клітці, а їх поверхня вкрита серозною оболонкою – висцеральною плеврою. Остання побудована з пластинки сполучної тканини, вкритої одношаровим плоским епітелієм – мезотелієм, який вистеляє плевральну порожнину. До складу легені належить значна частина повітряноносних шляхів (**бронхіальне дерево**), а також усі структурні компоненти респіраторного відділу (**альвеолярне дерево**). Анато-

мічно легеня складається з часток, сегментів, часточок та ацинусів: права легеня містить три, ліва – дві частки; кожна легеня має по десять сегментів (ліва може містити від восьми до десяти) і близько 800 часточок.

Часточка легеня – це територія розгалуження малого бронха: має форму піраміди висотою 51–27, шириною

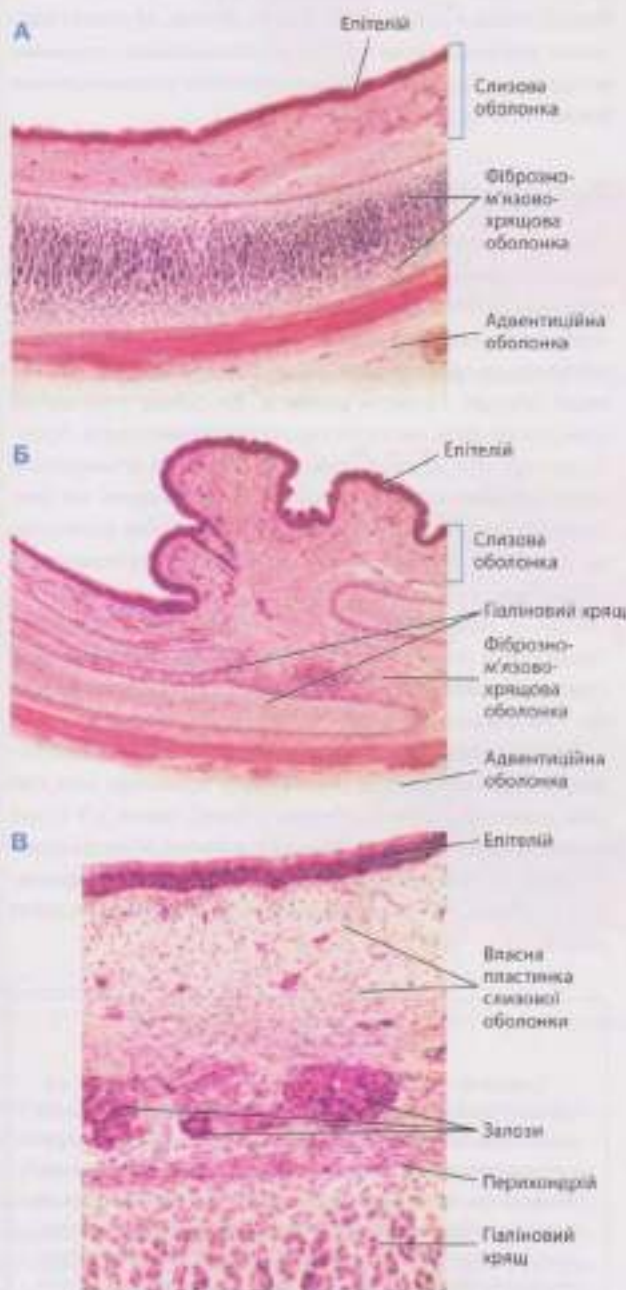


Рис. 21.5. Світлові мікрофотографії стінки трахеї: фрагменти передньої (А) та задньої (Б) частин, $\times 40$; В – деталі мікроморфології, $\times 200$

9–21 мм; у верхівку легеневої часточки вростає малий бронх і, розгалужуючись, на межі верхньої та середньої третини часточки формує термінальні бронхіоли. Сукупність розгалужень термінальних бронхіол складає респіраторний відділ легень.

Бронхіальне дерево. Повітроносні шляхи, що відходять від трахеї, поступово розгалужуються на бронхи різного калібру, які формують так зване бронхіальне дерево. На рівні п'ятого грудного хребця трахея дихотомічно ділиться на два головних бронхи (правий та лівий), які йдуть відповідно до правої та лівої легеня і поділяються на бронхи легеневої частки. Бронхи частки, у свою чергу, розгалужуються на зональні (чотири в кожній легені), сегментарні (десять в кожній легені), субсегментарні, малі бронхи та термінальні бронхіоли. Залежно від діаметра та будови стінки, бронхи поділяються на головні, великі, середні, малі та термінальні бронхіоли. Стінку бронхів, подібно до стінки трахеї, складають три оболонки – слизова, фіброзно-м'язово-хрящова та адвентиційна. Проте існують певні особливості в структурній організації бронхів різного калібру, тому надалі будуть висвітлені лише їхні відмінності.



Рис. 21.6. Електронна мікрофотографія епітеліального шару слизової оболонки трахеї, $\times 3000$



Борис Цинберг

Цинберг Д. В., 1883-1965) – російський хірург, один із піонерів грудної хірургії; запропонував схему аналогічного поділу легень на зони і сегменти з метою ранньої діагностики раку легень; одним із перших почав використовувати електричне інтробронхіальне зондування метаболітів

Головні бронхи мають найбільший діаметр – близько 15 мм. Їхня слизова оболонка має м'язову пластинку, яка утворена двома шарами гладких міоцитів – внутрішнім циркулярним і зовнішнім поздовжнім. Слизова оболонка головних бронхів, як і трахеї, не утворює складок, оскільки фіброзно-м'язово-хрящова оболонка містить тут незамкнуті кільця гіалінового хряща.

Великі бронхи мають діаметр від 5 до 15 мм. Пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки містить багато еластичних волокон, які мають поздовжню орієнтацію, а також поодинокі лімфатичні вузлики. М'язова пластинка слизової складається з шару гладких міоцитів, орієнтованих у косо-циркулярному напрямку. М'язово-еластичний каркас створює умови для розтягування бронхів та їх повернення до вихідного положення під час дихальних рухів. Скорочення м'язової пластинки призводить до утворення поздовжніх складок слизової оболонки. У тих ділянках стінки великих бронхів, де пучки гладких міоцитів відсутні – локалізуються скупчення кінцевих секреторних відділів слизово-білкових залоз. Фіброзно-м'язово-хрящова оболонка утворена окремими пластинками гіалінового хряща, розміри яких зменшуються відповідно до зменшення калібру бронха (рис. 21.7).

Середні бронхи мають діаметр від 2 до 5 мм. У цих бронхах товщина слизової оболонки та висота клітин епітеліального шару зменшуються. У власній пластинці слизової містяться кінцеві секреторні відділи слизово-білкових залоз. У фіброзно-м'язово-хрящовій оболонці наявні лише окремі острівці гіалінового хряща, зате зростає вміст гладкої м'язової тканини (рис. 21.8).

Малі бронхи мають діаметр від 0,5 до 2 мм. Епітелій їхньої слизової оболонки стає дворядним, добре виражена м'язова пластинка. У стінці відсутній гіаліновий

хрящ. Скорочення гладких міоцитів обумовлює утворення численних складок слизової оболонки (рис. 21.9).

Термінальні (кінцеві) бронхиоли мають діаметр біля 0,5 мм, їхня стінка утворена лише слизовою та адвентичною оболонками. Епітеліальна пластинка слизової побудована з одношарового кубоїдного епітелію. До 80 % клітинних елементів цього шару складають клітини Клара, також є поодинокі війчасті клітини. М'язова пластинка утворена сіткоподібно розташованими гладкими міоцитами. Складки слизової оболонки у термінальних бронхиолах відсутні (рис. 21.10).

Респіраторний відділ легень

Сукупність структур, які утворюються після розгалуження термінальної бронхиоли, є структурно-функціональною одиницею респіраторного відділу легень; вона отримала назву **легеневого ацинуса**. Із 12-18 ацинусів формується легенева часточка. У кожній легені налічується близько 15 тисяч ацинусів. До складу легеневого ацинуса входять наступні структури: альвеолярні бронхиоли першого, другого і третього порядків, альвеолярні ходи та альвеолярні мішечки. Останні утворені численними тонкостінними комірками – легневими альвеолами (рис. 21.2, 21.10). Через стінку альвеол здійснюється газообмін.

Ацинус починається респіраторною (альвеолярною) бронхиолою першого порядку, яка дихотомічно поділяється на альвеолярні бронхиоли другого порядку, а відтак – на альвеолярні бронхиоли третього порядку.

Респіраторна (альвеолярна) бронхиола першого порядку будовою нагадує термінальну бронхиолу (має такі самі довжину і діаметр, будову стінки), однак у її стінці наявні альвеоли і відсутні війчасті клітини. М'язова пластинка респіраторних бронхіол витонщується, складається з окремих пучків циркулярно орієнтованих м'язових

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Тривалий вплив на слизову оболонку бронхів несприятливих фізичних, хімічних чи біологічних чинників (охолодження дихальних шляхів, куріння, мікроби, віруси тощо) викликає запалення бронхів – **бронхіт**, **бронхопневмонію**. Відбувається потовщення стінки бронхів за рахунок набряку, повнокрів'я, клітинної інфільтрації слизової оболонки. При цьому порушується продукція слизу келихоподібними клітинами та залозами (збільшується або зменшується його кількість, підвищується в'язкість), у поєднанні з деструкцією та злуцненням війчастого епітелію. Це призводить до пошкодження мукоциліарного механізму очищення бронхіального дерева.



Рис. 21.7. Світлова мікрофотографія стінки великого бронха, поперечний зріз, $\times 80$



Рис. 21.8. Світлова мікрофотографія бронха середнього калібру, $\times 80$

клітин. Сполучна тканина адвентиціальної оболонки переходить у сполучнотканинний інтерстицій легені.

Респіраторні бронхіоли другого порядку мають меншу довжину, а кількість альвеол у їх стінці зростає. Респіраторні бронхіоли третього порядку ще коротші і мають багато альвеол. Від респіраторних бронхіол третього порядку починаються альвеолярні ходи: їхній діаметр у 2–3 рази більший, ніж діаметр респіраторних бронхіол, у стінці переважає альвеолярний компонент. Кожен альвеолярний хід закінчується кількома альвеолярними мішечками, які утворені численними

альвеолами, розташованими одна біля одної. Загальне число альвеол в одній легені дорослої людини складає 300–400 мільйонів, а загальна поверхня усіх альвеол під час вдиху сягає 100–140 м².

За формою легенева альвеола має вигляд відкритого пухирця діаметром 120–140 мкм. У дорослої людини розмір входу в альвеолу становить 0,15–0,25 мм, а її глибина – 0,06–0,3 мм. Між альвеолами наявні тонкі прошарки сполучної тканини – міжальвеолярні перегородки, у яких розташовані кровоносні капіляри, що вкривають близько 75% поверхні альвеол (рис. 21.10). У стінці

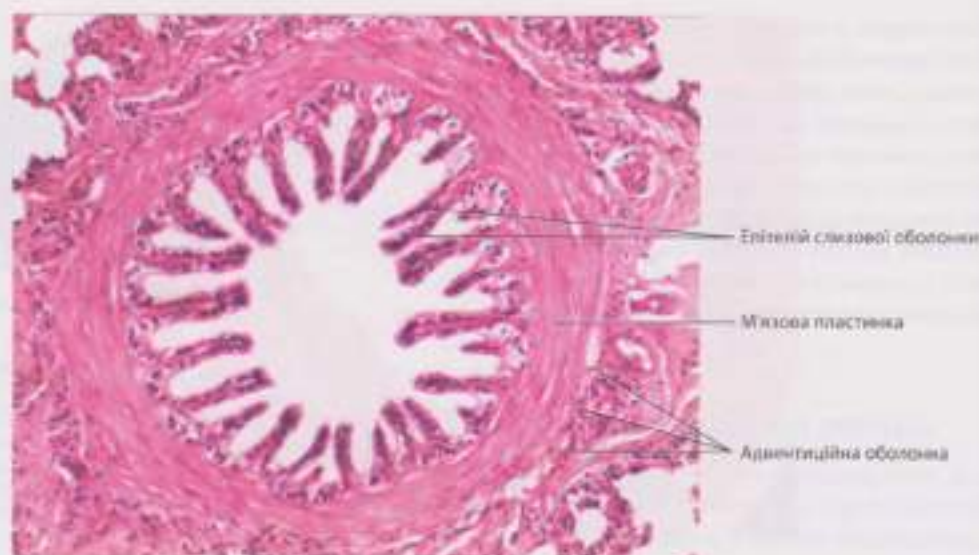


Рис. 21.9. Світлова мікрофотографія малого бронха, $\times 160$

альвеоли є отвори – **пори Кона** – діаметром 10–15 мкм кожний, які сполучають сусідні альвеоли. У середньому на одну альвеолу припадає 10–20 пор Кона, половина з яких розташована на стінці, протилежній входу. Пори Кона займають 1–5 % від площі поверхні альвеоли.

Альвеола заповнюється повітрям і через її тонку стінку здійснюється газообмін. Внутрішня поверхня альвеоли вистелена суцільним шаром епітелію, який розташований на тонкій базальній мембрані. Його складають малі респіраторні епітеліоцити – **альвеолоцити I типу**, та великі секреторні епітеліоцити – **альвеолоцити II типу** (рис. 21.11, 2.12). Згідно з сучасними міжнародними стандартами альвеолоцити рекомендовано називати **пневмоцитами**. Нині обидва терміни використовуються як синоніми. Зсередини альвеоли вистеляє поверхнево-активна субстанція – **сурфактант**.

Респіраторні альвеолоцити (пневмоцити) I типу вкривають 95 % поверхні альвеол; у ядерній частині мають розміри 5–6 мкм, у цитоплазматичній – 0,2–0,3 мкм. Це плоскі клітини, оточені базальною мембраною; іззовні до базальної мембрани прилягають кровоносні капіляри, а також сітка еластичних волокон, що ними облятані альвеоли (рис. 20.10А). Внаслідок щільного прилягання альвеол одна до одної, кожний гемокапіляр контактує одночасно з кількома альвеолами. Це забезпечує оптимальні умови для газообміну між кров'ю, що циркулює у капілярах, і повітрям, яким заповнені порожнини альвеол.

Секреторні альвеолоцити (пневмоцити) II типу мають розміри близько 10–12 мкм, округлу форму; випинаються у провіт альвеол, утворюють з респіраторними пневмоцитами щільні замикальні контакти. У цитоплаз-



Нісанор Хришчівський

(1881–1906) – український фізіолог і вчений, професор Харківського і Київського університетів, довів наявність мітохондріального походження в даних клітинах.

мі пневмоцитів II типу містяться розвинений комплекс Гольджі, гладка та гранулярна ендоплазматична сітка – органи, що характерні для секреторно активних клітин. У складі осміофільних **ламелярних (пластинчастих) тілець** (рис. 21.12) нагромаджуються фосфоліпіди, які синтезуються у гладкій ендоплазматичній сітці та комплексі Гольджі. У складі останніх внаслідок взаємодії фосфоліпідів з молекулами холестерину та білків утворюється фосфоліпопротеїновий комплекс, який шляхом екзоцитозу виводиться за межі пневмоцита II та у вигляді сурфактанту вкриває внутрішню поверхню альвеоли.

Окрім респіраторних та секреторних епітеліоцитів, у стінці альвеол та на її поверхні локалізуються **альвеолярні макрофаги**. Ці клітини належать до макрофагічної системи організму і виконують захисну функцію. У ци-

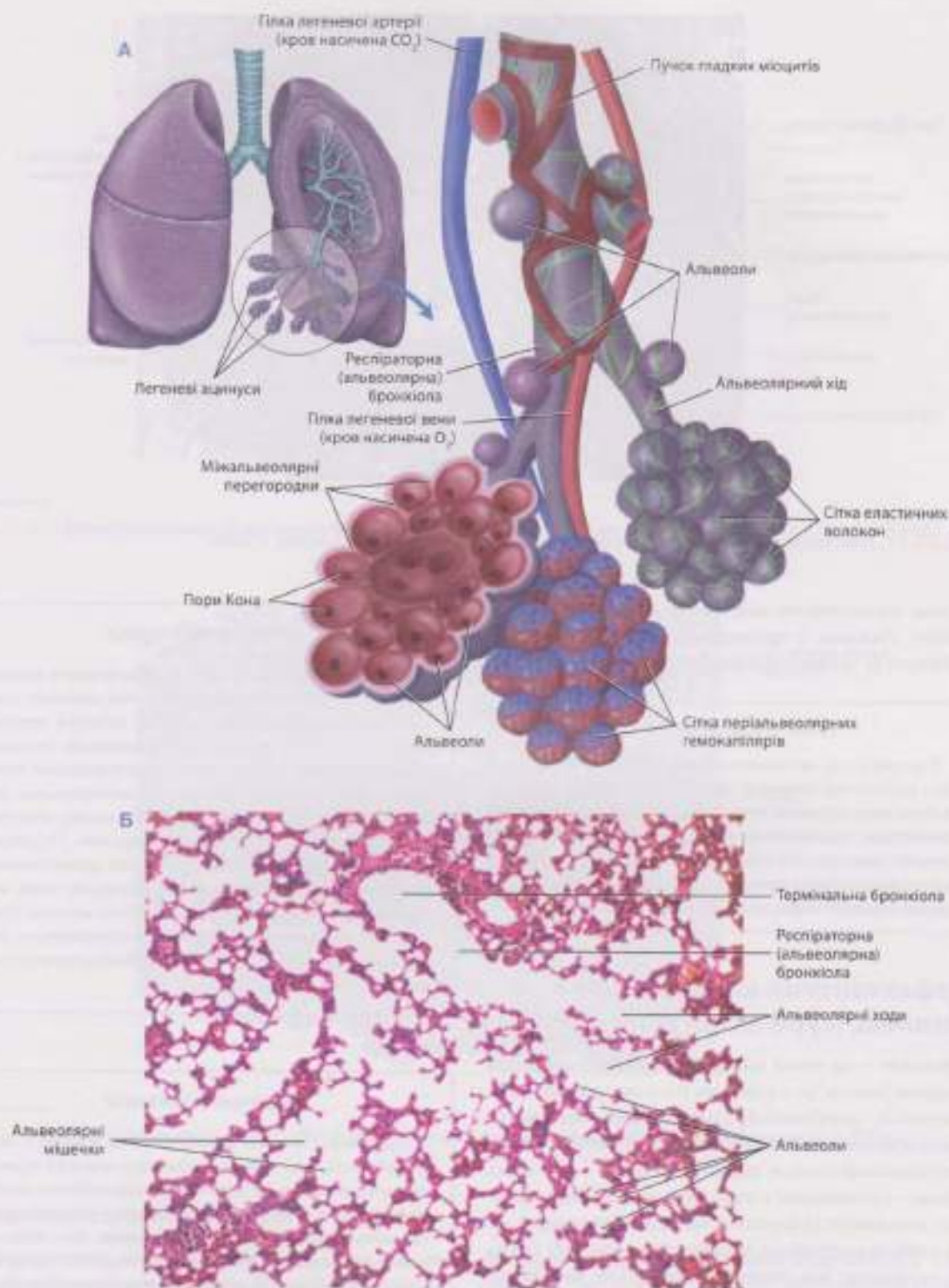


Рис. 21.10. Структурна організація компонентів респіраторного відділу легень. А – схематичне відтворення легеневих ацинусів; Б – світлова мікрофотографія, $\times 100$

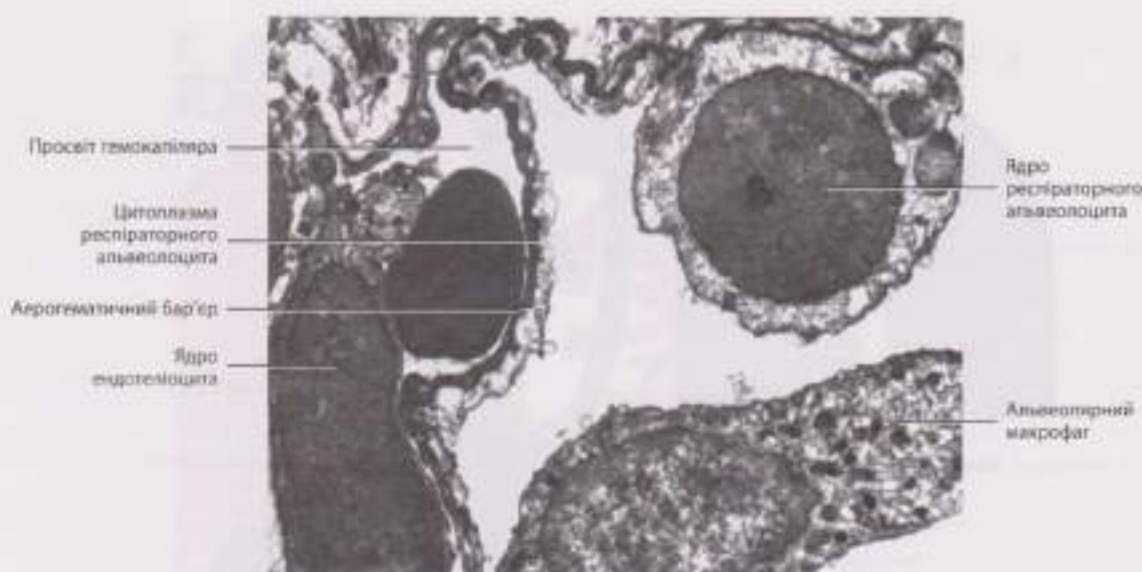


Рис. 21.11. Електронна мікрофотографія фрагмента стінки легеневої альвеоли, $\times 5000$

топлазмі альвеолярних макрофагів наявні первинні та вторинні лізосоми, а плазматична мембрана утворює мікровирости та інвагінації (рис. 21.13).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У зв'язку з тим, що альвеолярні макрофаги очищують вміст альвеол від сторонніх частинок, в англійській літературі вони отримали специфічну назву *dust cells* – **пилкові клітини**. При застійних плевитах у легенях і застійній серцевій недостатності альвеолярні макрофаги можуть містити фагоцитовані еритроцити; тоді їх називають **клітинами серцевої недостатності** (англ. *heart failure cells*).

Сурфактантний альвеолярний комплекс (сурфактант)

Сурфактант – це тонка плівка, яка вистеляє альвеоли зсередини і контактує з повітрям. Його складовими є два компоненти – мембранний і рідкий. Поверхневий мембранний компонент складається з фосфоліпідів і білків, а розташований глибше рідкий компонент – так звана гіпофаза – з розчинених у воді глікопротеїнів. Така структурна організація сурфактанту зменшує поверхневий натяг, запобігаючи спадінню альвеол під час видиху. Окрім того, сурфактант має бактерицидну дію і не дає проникати мікроорганізмам з повітря через стінку альвеоли в легеневої інтерстицій. Сурфактант також запобігає трансудації рідини з капілярів в альвеоли, полегшує переміщення альвеолярних макрофагів і лімфоцитів.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При ураженні еластичного і колагенового каркасу легень розвивається **емфізема** – патологічний стан, що характеризується збільшенням розмірів повітряних просторів дистальніше від термінальних бронхіол. Найчастіше емфізему викликає тривале вдихання тютюнового диму та інших інгібіторів α_1 -антитрипсину. Цей білок забезпечує легень від руйнівного впливу еластази, продукovanі альвеолярними макрофагами. Структурні зміни при емфіземі характеризуються розтягнуттям стінок ацинусів, розширенням альвеолярних ходів, змінами альвеолярних перегородок. Стінка альвеол стоншується, вирівнюється, пори Коха розширюються. Відтак значно зменшується площа газообміну, порушується вентиляційна функція легень.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Сурфактант починає вироблятися на початку 7 місяця вагітності, тому недоношених дітей меншого терміну розвитку вважають не здатними до самостійного дихання. Цей патологічний стан отримав назву **респіраторного дистрес-синдрому новонароджених**. Для забезпечення легеневого газообміну практикується введення у респіраторні відділи таких дітей синтетичного сурфактанту в поєднанні з терапією глюкокортикоїдами; останні стимулюють продукцію ендogenous сурфактанту секреторними пневмоцитами.



Рис. 21.12. Електронна мікрофотографія фрагмента секреторного пневмоцита (альвеолоцита II типу), $\times 12\,000$

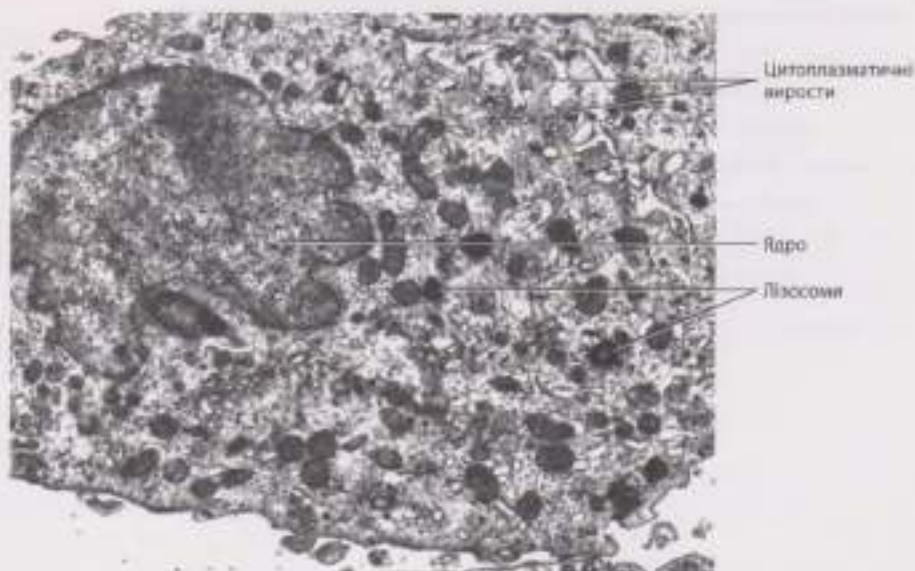


Рис. 21.13. Електронна мікрофотографія фрагмента альвеолярного макрофага (пиллової клітини), $\times 12\,000$

Аерогематичний бар'єр

Аерогематичний бар'єр є сукупністю структур, через які здійснюється газообмін. Він включає: сурфактант, без'ядерну частину цитоплазми респіраторного пневмоцита, альвеоло-капілярну базальну мембрану,

без'ядерну частину цитоплазми ендотеліоцита гемокапіляра (рис. 21.11, 21.12, 21.14). Його товщина у середньому становить $0,5\ \mu\text{м}$, що створює оптимальні умови для газообміну.

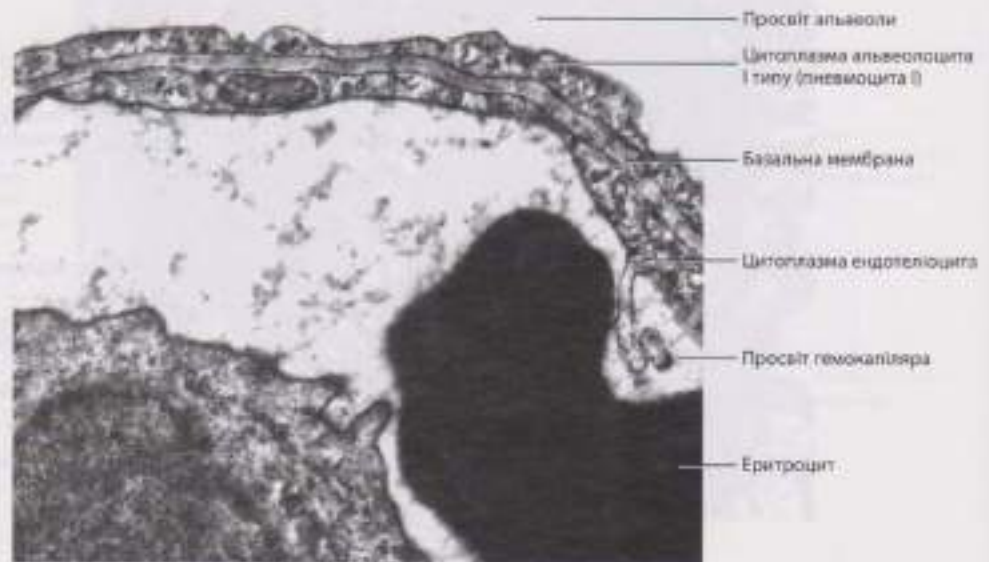
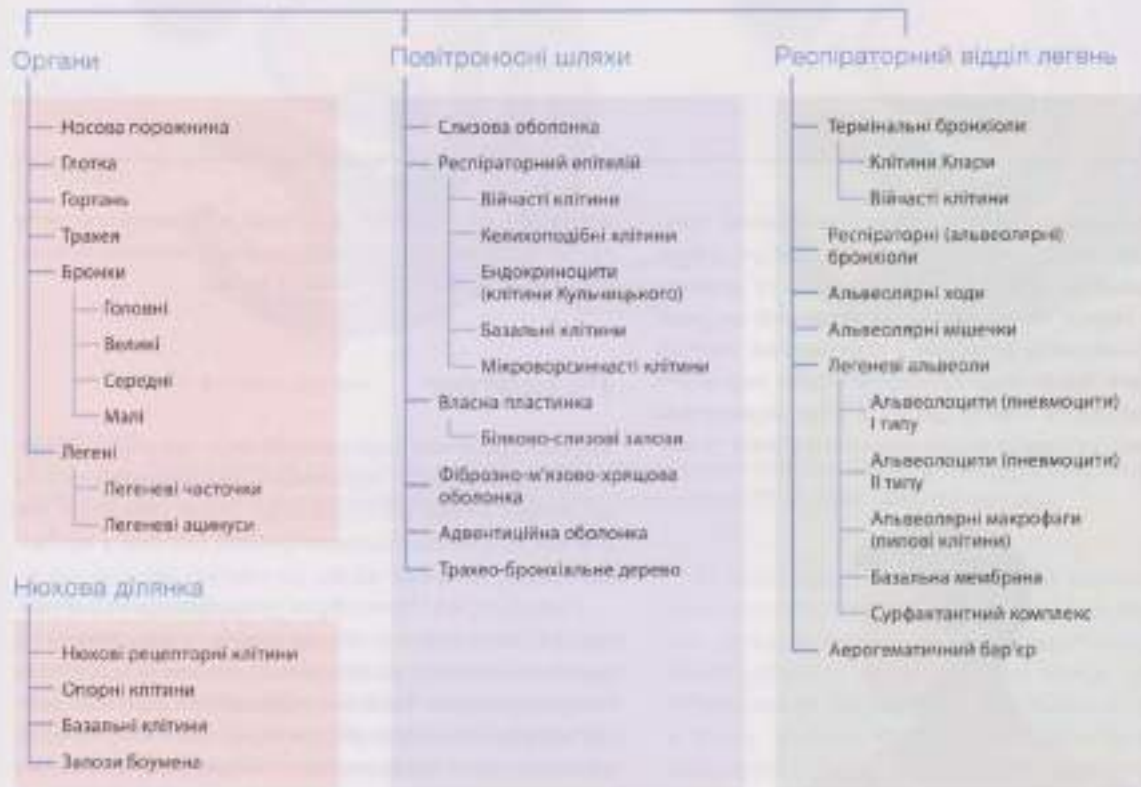


Рис. 21.14. Електронна мікрофотографія компонентів аерогематичного бар'єра, $\times 17\,000$

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 21.1

ДИХАЛЬНА СИСТЕМА



РОЗДІЛ 22

Сечова система

Сечова система (лат. *systema urinarium*) включає органи сечоутворення – нирки, а також сечовивідні шляхи, до яких належать сечоводи, сечовий міхур та сечівник (рис. 22.1). Нирка – головний орган видільної системи, оскільки її основною функцією є підтримання сталості внутрішнього середовища організму, а саме: видалення кінцевих продуктів обміну (до 80% яких видалається саме з сечею), регуляція водно-сольового обміну та кис-

лотно-пужної рівноваги, регуляція артеріального тиску та еритропоезу, а також перетворення неактивного попередника вітаміну D в активну форму.

Розвиток

У процесі розвитку нирки розрізняють три етапи: переднирки (пронефрос), первинної нирки (мезонефрос) та остаточної нирки (метанефрос). Етапи утворення нирок відображають еволюцію сечової системи у хребтних тварин (рис. 22.2–22.3).

Переднирка (пронефрос) утворюється на 3–4 тижні ембріогенезу з 8–10 пар краніальних сегментних ніжок, які є щільними клітинними тяжами між сомітами і спланхнотомом. Канальці переднирки (протонефридії) медіальним кінцем обернені у цілому – вторинну порожнину тіла, а латеральними об'єднуються у загальну протоку пронефросу, яка після дегенерації протонефридії отримує назву мезонефральної (вольфової) протоки. Остання росте у каудальному напрямку і впадає у клоаку (розширена частина каудальної кишки, куди відкривається також протока алантоїса). Переднирка не функціонує – після редукції від неї залишається лише мезонефральна протока, яка має значення для розвитку первинної нирки.

Первинна нирка (мезонефрос). Канальці мезонефросу утворюються із несегментованої проміжної мезодерми. Перші канальці з'являються на 4-му тижні ембріогенезу на рівні 14-го соміта і закінчуються на рівні 26-го соміта. Канальці мезонефросу контактують із мезонефральною протокою. У кінцевому результаті мезонефрос складають від 30 до 34 канальців: останні спочатку представлені лише скупченнями клітин, які після сполучення з мезонефральною протокою перетворюються у канальці; відтак вони сильно видовжуються та закручуються, медіальний кінець канальців розширюється і утворює двостінну чашу (капсулу),

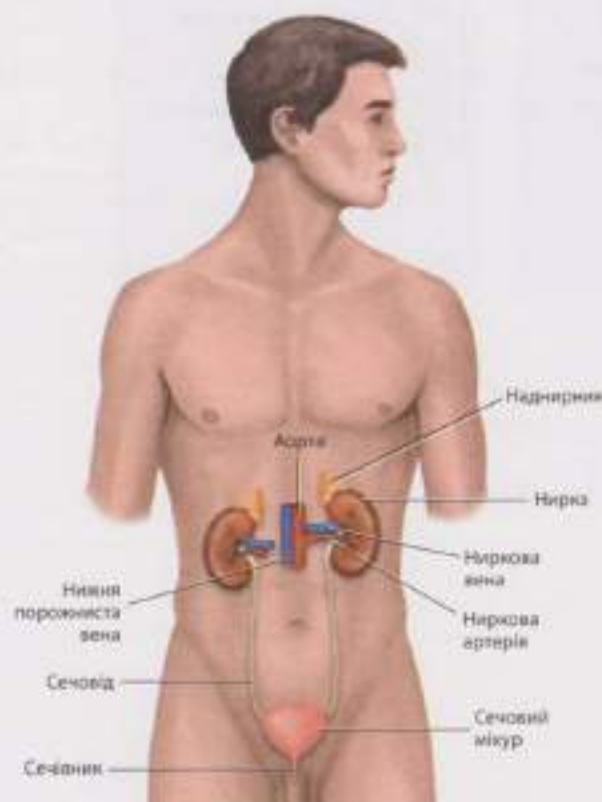


Рис. 22.1. Схематичне відтворення органів сечової системи

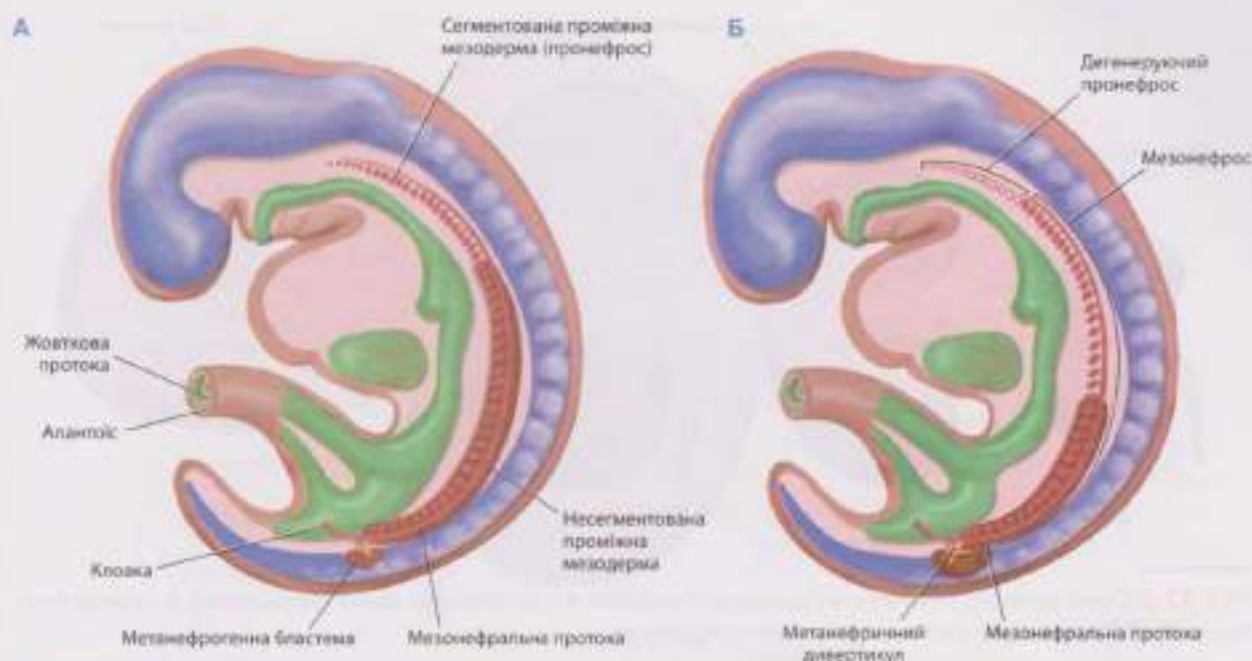


Рис. 22.2. Схема розвитку елементів сечової системи: відтворення співвідношень пронефроса, мезонефроса і зачатків метанефроса, а також мезонефральної протоки 4-тижневого (А) і 5-тижневого (Б) зародків

в яку вростає гілочка від аорти, що з неї формується клубочок капілярів.

Найбільшого розвитку первинна нирка набуває протягом 2-го місяця ембріогенезу: у цей час вона має вигляд тільця овоїдної форми, у якому налічується понад 15 сегментів. До кінця 2-го місяця більша частина каналців і ниркових тілець дегенерує, але частина каналців у ембріонів чоловічої статі складає основу для розвитку сім'яників. Функції мезонефроса подібні до функцій кінцевої нирки, а саме: забезпечення фільтрації плазми крові та реабсорбції первинної сечі. Відмінність полягає в утворенні слабоконцентрованої сечі, що є наслідком відсутності структур мозкової речовини.

Постійна або остаточна нирка (метанефрос) має подвійне походження – з мезонефральної протоки та метанефрогенної бластемі – ущільненої частини несегментованої мезодерми (рис. 22.2). Розвиток починається з утворення метанефричного дивертикулу – виросту мезонефральної протоки у місці її впадіння в клоаку (на рівні 28 соміта); сліпий кінець дивертикулу розширюється і росте у напрямку до метанефрогенного тїла. Поблизу розширеної частини дивертикулу стінка вольфової протоки утворює товстий виріст, з якого утворюватиметься сечовід, а з розширеної частини – ниркова миска, яка пізніше поділиться на чашечки; останні, у свою чергу, утворюють клітинні вирости – майбутні збірні ниркові протоки (рис. 22.3).

Із метанефрогенної бластемі на верхівках збірних проток спершу утворюються клітинні скупчення, а відтак – пухирці, які у подальшому перетворюються на трубочки нефронів. Проксимальний кінець трубочки перетворюється на капсулу, дистальний кінець впадає у збірну протоку. Кровопостачання остаточної нирки здійснюється нирковою артерією: клубочки капілярів вступають у контакт з капсулами нефронів, внаслідок чого утворюються ниркові тільця. Уздовж ниркових трубочок поступово відбувається диференціація епітелію. Метанефрос починає функціонувати у другій половині ембріогенезу.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Полікістоз нирок – спадкове захворювання, яке морфологічно проявляється кістозним розширенням трубочок нефрона і збірних проток. Полікістоз нирок зумовлений порушенням ембріогенезу на стадії утворення метанефроса, а саме – відсутністю зрошення трубочок нефрона зі збірними протоками, що призводить до утруднення випорожнення, внаслідок чого утворюються гломерулярні, тубулярні та ексреторні кісти. Гломерулярні кісти не мають зв'язку з нирковими трубочками, тубулярні є похідними звивистих трубочок нефрона, а ексреторні – розвиваються зі збірних проток. Хворі з вищезначеною патологією помирають від зронінної ниркової недостатності.

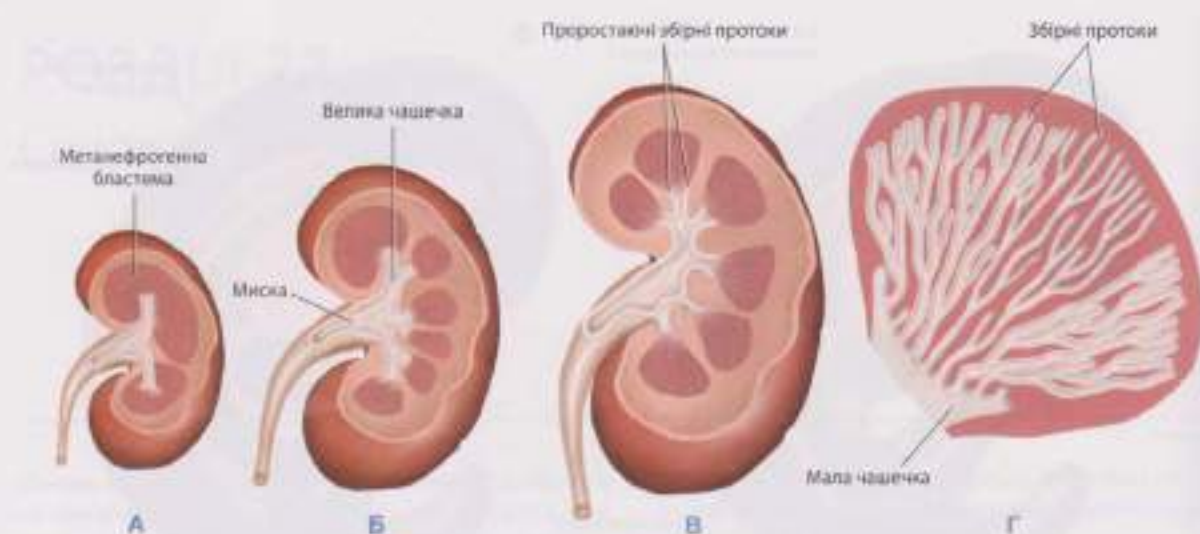


Рис. 22.3. Схема розвитку сечовивідних шляхів метанефросу. А – початок 6-го тижня ембріогенезу; Б – кінець 6-го тижня; В – 7-й тиждень; Г – сегмент нирки новонародженого

Будова нирки

Нирка (лат. *lep*, грец. *нефрос*) – парний орган бобоподібної форми масою від 100 до 300 г і розмірами $11 \times 6 \times 4$ см; локалізується у заочеревинному просторі поперекової ділянки на рівні 12-го грудного – 2-го поперекового хребців. Положення нирок має індивідуальні особливості і залежить від віку, статі і навіть від характеру харчування людини. Середня частина нирок увігнута; вона утворює пазуху, вхід до якої має назву **воріт нирки**. Тут знаходяться ниркові чашечки, миска, кровососні та лімфатичні судини і нерви.

Нирка – паренхіматозний орган (рис. 22.4). Строма представлена фіброзною капсулою, яка утворена щільною волокнистою сполучною тканиною, та прошарками пухкої сполучної тканини, збагаченої ретикулярними волокнами (інтерстицій). Паренхіма представлена епітеліальною тканиною, з якої утворені ниркові тільця, звивисті та прямі трубочки (каналці).

Закономірності розташування паренхіматозних елементів нирки обумовлюють неоднорідність гістологічної картини органа: периферична частина нирки більш темна і зерниста, що зумовлено наявністю ниркових тілець та зрізаними впоперек звивистими трубочками; вона має назву **кіркової речовини**. Внутрішня частина органа світліша і посмугована, оскільки в її складі переважають поздовжньо зрізані прямі трубочки; вона названа **мозковою речовиною**. Мозкова речовина утворює вузькі вросання у кіркову – так звані **промені Феррейна**; у свою чергу, у мозкову речовину під на-

звою **стовпів Бертена** проникають широкі тяжі кіркової речовини. Останні ділять мозкову речовину на 8–12 ділянок пірамідної форми – **ниркові піраміди**. Останні широкою основою обернені до кіркової речовини, а вузькою – відкриваються **нирковими сосочками** у ниркові чашечки.

Ниркова піраміда з прилеглими до неї ділянками кіркової речовини утворює **ниркову частку**, яка, у свою чергу, складається із **часточок**, кількість яких відповідає числу мозкових променів. Ниркову часточку добре видно лише у кірковій речовині, яка оточує центрально розташований мозковий промінь, а продовження часточки у мозковій речовині розрізнити неможливо, оскільки мозкові промені за структурою подібні до відповідних утворів мозкової речовини. У кірковій речовині часточки розмежовані міжчасточковими артеріями і венами.

Нефрон. Гістофізіологія сечоутворення

Нефрон – структурно-функціональна одиниця нирки, до складу якого входять звивисті і прямі епітеліальні трубочки. Кількість нефронів в обох нирках людини складає від 1,3 до 4 мільйонів; довжина одного нефрона коливається від 18 до 50 мм, загальна довжина усіх нефронів досягає 100–120 км.

У складі нефрона розрізняють **капсулу Шумлянського – Боумена**, яка разом із капілярним клубочком фор-

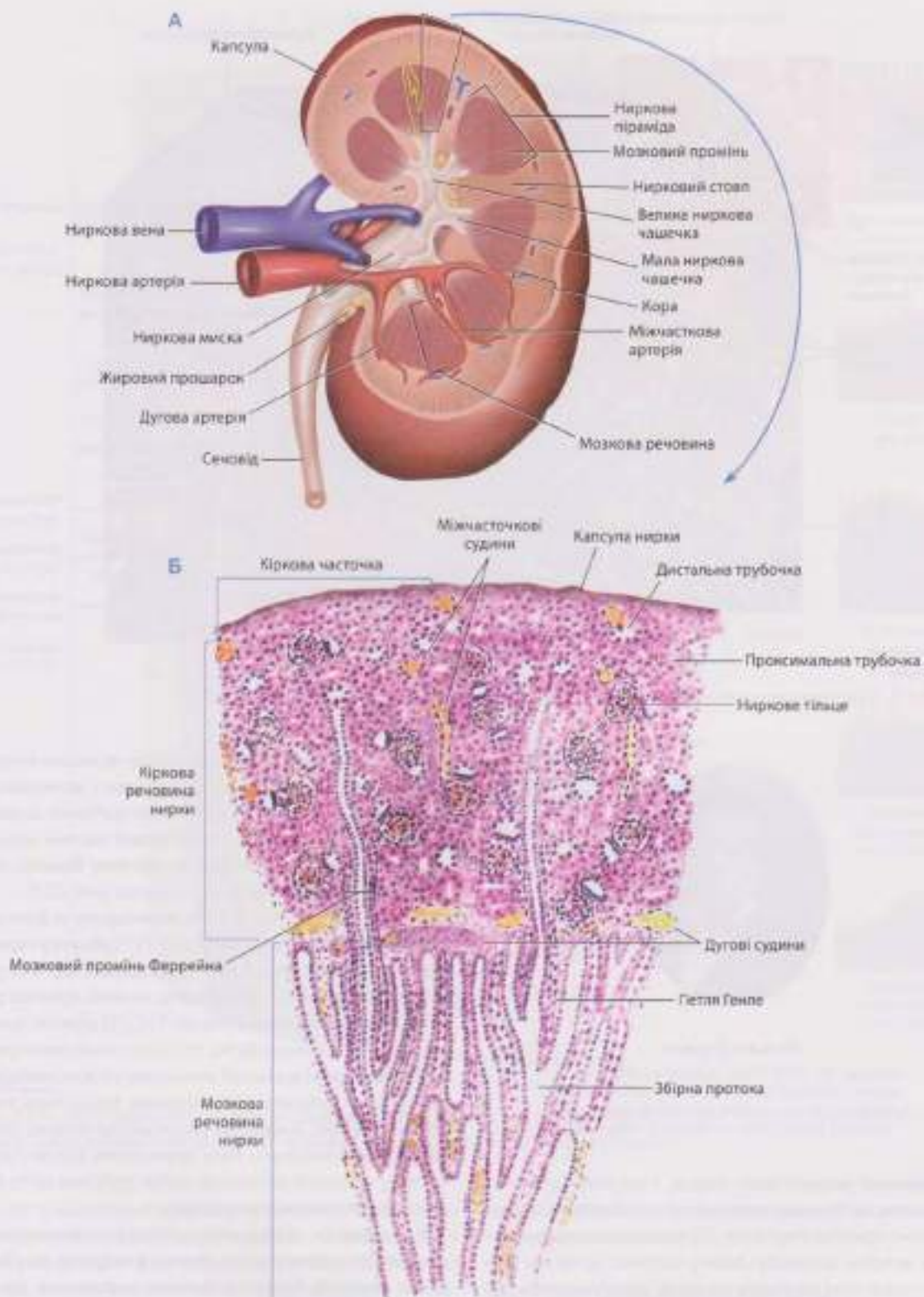


Рис. 22.4. Нирка. А – загальний план будови; Б – напівсхематичне відтворення фрагмента ниркової частки, $\times 36$

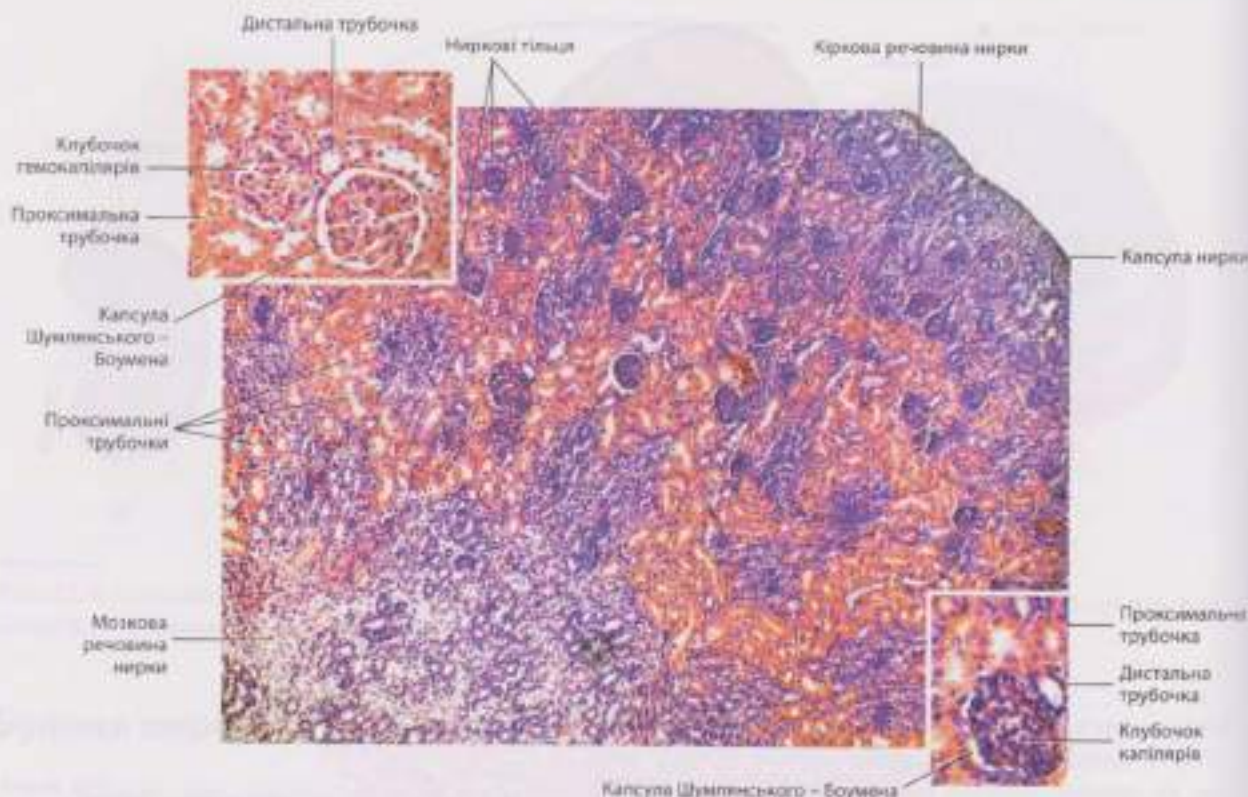


Рис. 22.5. Світлова мікрофотографія сегмента ниркової паренхіми, $\times 40$; вставка, $\times 200$



Вільям Боумен

(Bowman W., 1816–1892) – анатом і фізіолог, автор і патент на ім'я Боумена вестяє капсулу ниркового тільця, за якою названо ділянку нирки, передня покривка якої була розглянута

мує ниркове (мальпігієве) тільце, і систему трубочок, або каналців. З урахуванням їхніх морфофункціональних характеристик виділяють: (1) проксимальну трубочку, яка включає звивисту і пряму частини; (2) петлю Генле, до складу якої належать низхідна і висхідна ніжки; (3) дистальну трубочку з прямою і звивистою частиною, яка продовжується у сполучну трубочку. Остання, яка вже не належить до нефрона, збирає сечу з кількох нефронів;

разом з частинами прямих трубочок кіркових нефронів вона формує центр ниркової часточки – мозковий промінь Феррейна. Декілька сполучних трубочок зливаються у збірну протоку, яка у верхівковій частині ниркових пірамід вливається у сосочкову протоку Белліні, остання ж відкривається у нирковій чашечки (рис. 22.6).

За локалізацією, особливостями будови та функціями розрізняють три типи нефронів: (1) субкапсулярні нефрони, ниркові тільця яких знаходяться під капсулою, а трубочки короткі і не виходять за межі кіркової речовини (їх налічується приблизно 1 %); (2) кіркові проміжні нефрони (близько 80 %), трубочки яких закінчуються у зовнішній зоні мозкової речовини; (3) юстамедулярні нефрони (близько 20 %), ниркові тільця яких локалізуються на межі їх кіркової і мозкової речовини; трубочки цих нефронів довгі і тому пронизують всю внутрішню частину мозкової речовини; тонка трубочка петлі Генле має низхідну і висхідну частини.

У нефронах відбувається процес сечоутворення, в якому розрізняють три етапи: фільтрації, реабсорбції та секреції. Основна функція ниркового тільця – фільтрація плазми крові з утворенням первинної сечі. До функцій трубчастої частини нефрона належать: реабсорбція – зворотне всмоктування з первин-

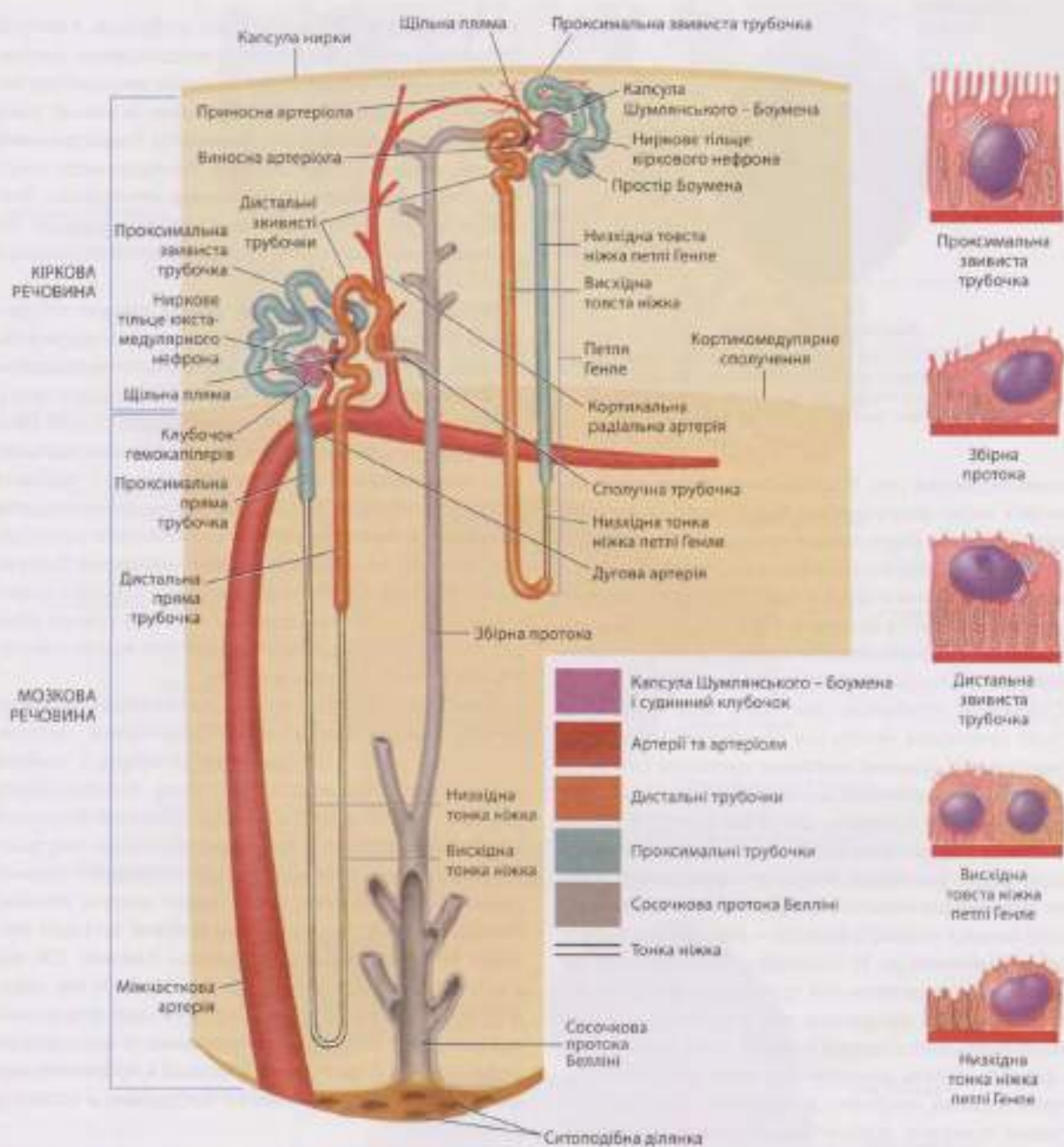


Рис. 22.6. Гістотопографія та будова окремих сегментів нефрона, протокової системи та кровопостачання нирки; справа представлені типові клітини окремих сегментів нефрона і збірної протоки

ної сечі і виведення у кров речовин, необхідних для життєдіяльності організму; **секреція** – перенесення з крові у сечу низьки речовин, а також транспортування сечі до сечовивідних органів. Кіркові нефрони – головні структурні компоненти нирки, у яких відбуваються процеси сечоутворення. Юкстамедулярні нефрони практично не задіяні у процесах фільтрації, вони

є своєрідними шунтами для швидкого пропускання крові через нирку.

Ниркове (мальпігієве) тільце

Ниркове (мальпігієве) тільце забезпечує перший етап сечоутворення, а саме: фільтрацію плазми крові з утво-



Марчелло Мальпігі

(Malpighi M., 1628-1694) – італійський анатом і лікар, один із засновників жорсткої тканини; його Мальпігі вивів жорсткі тканина, лімфатичні вузлики, капіляри, розкритий шар ендотелію

ренням первинної сечі. Рідка частина плазми крові переходить через фільтраційний бар'єр, котрий включає стінку капіляра з фенестрованим ендотелієм, базальну мембрану і утворений клітинами подоцитами вісцеральний листок капсули нефрона (рис. 22.7, 22.8). Високий гідростатичний тиск у капілярах клубочка та особливості будови структур фільтраційного бар'єра забезпечують певний склад ультрафільтрату (первинної сечі).

Судинний клубочок (рис. 22.7, 22.8) утворений з 20–40 капілярних петель між приносячою і виносною артеріолами. У кіркових нефронах приносяча артеріола удвічі ширша від виносної, що зумовлює високий гідростатичний тиск у капілярах (до 70 мм рт.ст.) і є одним із чинників високої фільтраційної здатності ниркового тільця. Іншою важливою морфофункціональною особливістю капілярів ниркового клубочка є наявність в ендотелії великої кількості фенестр – вікончастих перфорацій, які займають до 30 % поверхні ендотеліоцита, що є найвищим показником для організму людини. Фенестри можуть бути відкритими або їх можуть закривати тонкі білково-полісахаридні плівки – діафрагми; розміри фенестр можуть коливатися в межах 70–100 нм. Ендотелій акритий негативно зарядженим глікокаліксом. Загальна поверхня ендотеліального вистелення капілярних клубочків дорослої людини складає 1,5 м².

Між капілярами залягає особливий різновид сполучної тканини – **мезангія**, утворений мезангіоцитами і міжклітинною речовиною. **Мезангіоцити** – клітини з відростками, які виконують низку важливих функцій: (1) опорну – завдяки наявності мікрофіламентів; (2) регуляцію кровоплину в капілярах завдяки здатності цих клітин до скорочення; (3) здійснюють фагоцитоз макромолекул з ультрафільтрату та продуктів деградації ниркового тільця; (4) синтезують компоненти базальної мембрани і міжклітинної речовини мезангію; (5) частина мезангіоцитів продукує біологічно активну речовину – ренін.

Капсула клубочка (капсула нефрона, капсула Шумлянського – Боумена) утворена двома листками – зовнішнім і внутрішнім, між якими знаходиться порожнина (сечовий простір, порожнина Боумена), у яку фільтрується плазма крові. **Зовнішній (парієтальний) листок** капсули побудований з одношарового плоского епітелію, оточеного базальною мембраною. Зовнішній листок капсули виконує бар'єрну функцію, не пропускаючи компоненти первинної сечі в інтерстицій нирки.

Внутрішній (вісцеральний) листок капсули побудований зі специфічних епітеліальних клітин – **подоцитів**, розміри яких сягають 30 мкм; від тіла клітини відходять великі відростки – **цитотрабекули**, які, у свою чергу, утворюють дрібніші відростки – **цитоподії**; останні своїми розширеними закінченнями – так званими **підшвами** – контактують зі спільною для капіляра і подоцита базальною мембраною (рис. 22.7). Відростки подоцитів повністю охоплюють капіляри клубочка; між цитоподіями присутні **фільтраційні щілини** завширшки близько 40 нм, які затягнуті тонкофібрилярною сіткою з проміжками до 10 нм. Вважають, що означена сітка складає основу фільтраційного бар'єра для високомолекулярних компонентів плазми крові.

Гломерулярна базальна (фільтраційна) мембрана, котра залягає між вісцеральним листком капсули нефрона і стінками гемокапілярів, є єдиною неперервною структурою у складі фільтраційного бар'єра. Ультраструктурно у гломерулярній базальній мембрані розрізняють три шари: зовнішній і внутрішній – світлі (електронно-прозорі), і середній – темний (електронно-щільний). Світлі шари містять ламінін, гепарансульфат і мають аніонні ділянки. Загальна товщина базальної мембрани складає близько 200 нм, з них середній шар становить від 20 до 100 нм, периферичні – від 10 до 50 нм. Середній шар фільтраційної базальної мембрани побудований із мікрофібрил товщиною від 2 до 7 нм, які втоплені в протеоглікановий матрикс. Мікрофіламенти побудовані з колагену IV типу.

У порожнину капсули клубочка ультрафільтрат плазми крові (первинна сеча) потрапляє через стінку капілярів клубочка, спільну для гемокапілярів і подоцитів фільтраційну базальну мембрану та утворений подоцитами вісцеральний листок капсули Шумлянського – Боумена. Таким чином, до **фільтраційного бар'єра** належать: (1) фенестрований (вікончастий) ендотелій капілярів клубочка; (2) тришарова базальна мембрана; (3) фільтраційні щілини між цитоподіями подоцитів (рис. 22.7, 22.8).

Через фільтраційний бар'єр проникають речовини певного розміру, заряду (позитивно заряджені моле-

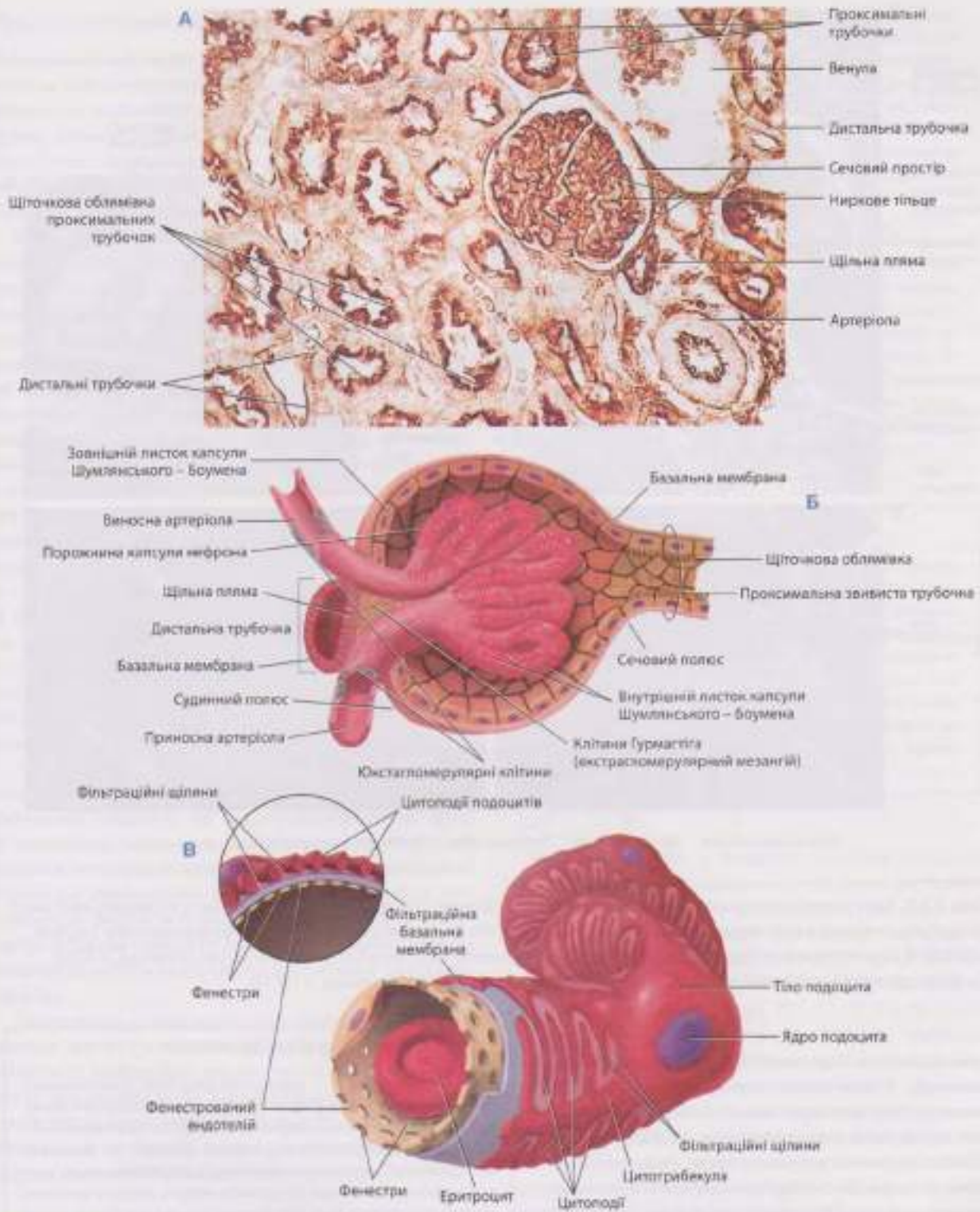


Рис. 22.7. Фільтраційний апарат нирки. А – світлова мікрофотографія ниркового тільця в оточенні проксимальних і дистальних трубочок, забарвлення методом лектинової гістохімії, $\times 400$; Б – схема будови ниркового тільця та елементів ендокринного апарату нирки; В – схематичне відтворення ультраструктури фільтраційного бар'єра

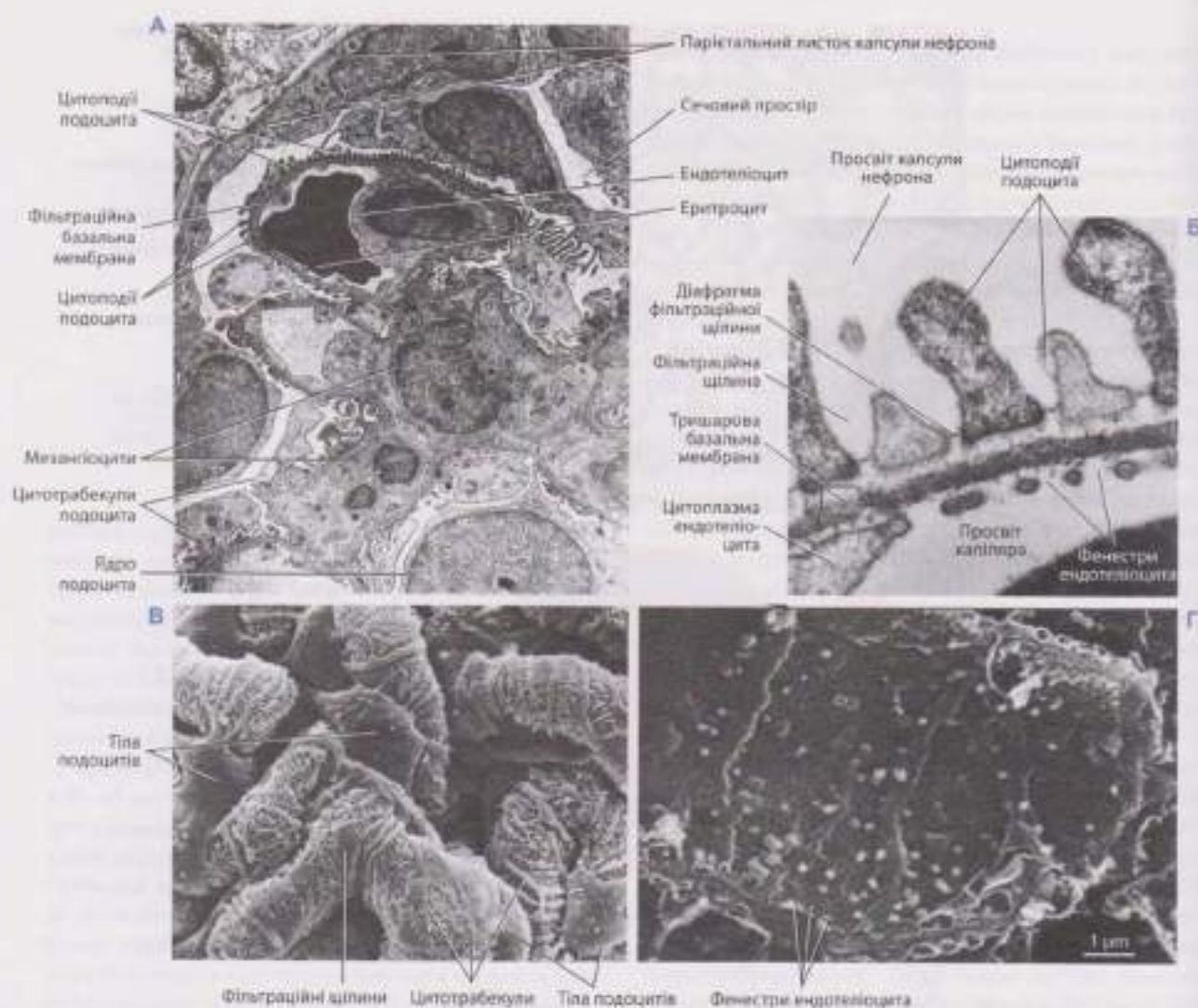


Рис. 22.8. Електронні мікрофотографії елементів фільтраційного бар'єра. А – ділянка контакту вісцерального листка капсули нефрона з капіляром ниркового клубочка, $\times 5000$; Б – деталі ультраструктури фільтраційного бар'єра, $\times 87\,000$; В – сканована електронна мікрофотографія подоцитів, що охоплюють гемокапіляри клубочка, $\times 4700$; Г – фенестрований ендотелій капіляра ниркового клубочка, вигляд зсередини, $\times 10\,000$

кули проходять через нирковий фільтр краще, ніж молекули з негативним зарядом і конфігурації молекул. Бар'єр непроникний для речовин, молекулярна маса яких перевищує 70 000 дальтон, а також формених елементів крові. Найвужчі проміжки фільтраційного бар'єра – середній електронно-щільний шар базальної мембрани і щільні діафрагми між ніжками подоцитів. Обчислено, що через ниркові клубочки людини за добу проходить в середньому 1800 л крові; при цьому утворюється до 180 л ультрафільтрату (первинної сечі).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гломерулонефрит – інфекційно-алергічне захворювання, для якого характерне дифузне ушкодження базальних мембран судинного клубочка ниркового тілка. В основі імунного комплексного гломерулонефриту лежить фіксація на базальній мембрані клубочка імунних комплексів, які утворюються і циркулюють з кровоплинном. До останніх можуть входити антигени мікробного походження або власних тканин організму. Імунні комплекси, які пошкоджують базальну мембрану, можуть відкладатися субендотеліально, субепітеліально або мезангіально. Клінічно хвороба проявляється олигурією, гематурією, протеїнурією, артеріальною гіпертензією і набряками.

Проксимальний відділ нефрона

Проксимальний відділ нефрона (рис. 22.6, 22.7) починається біля сечового полюса ниркового тільця довгою звивистою трубкою, яка продовжується у коротку пряму ділянку; остання переходить у тонку трубку петлі Генле. Загальна довжина звивистої і прямої частин проксимальної трубочки нефрона становить 15 мм; її діаметр відносно великий і складає 50–60 мкм.

Епітелій проксимальної трубочки одношаровий циліндричний або кубоїдний зі щітковою облямівкою та базальною посмугованістю (рис. 22.6, 22.7, 22.9, 22.10). Цитоплазма клітин оксифільна, просвіт трубочки доволі вузький (щільний). Ультраструктурні особливості будови епітеліоцитів обумовлені процесами реабсорбції з первинної сечі різноманітних хімічних речовин. Апікальна частина клітини утворює велику кількість мікроворсинок, які формують щіткову облямівку (рис. 22.10); остання збільшує всмоктувальну поверхню клітини у 20–30 разів. Мембрани щіткової облямівки містять низку ферментів (зокрема, лужну фосфатазу), які забезпечують реабсорбцію глюкози, фосфатів та бікарбонатів. У нормі практично вся глюкоза всмоктується з первинної сечі клітинами проксимальних трубочок. В апікальній цитоплазмі цих клітин виявляється велика кількість піноцитозних облямованих пухирців та лізосом, які відповідають за катаболізм білків; останні поглинаються шляхом ендоцитозу і розщеплюються лізосомальними ферментами до амінокислот, котрі реабсорбуються у кров.

У базальній частині клітин проксимальних трубочок наявні глибокі інвагінації плазмалемі (так званий базальний лабіринт), які закінчуються поблизу ядра. У цитоплазмі базального лабіринту міститься велика кількість мітохондрій видовженої форми. Вищезначені структури обумовлюють базальну посмугованість епітеліоцитів. Висока активність натрієвого насоса забезпечує активний транспорт натрію. Латеральні мембрани інвагінацій містять водні канали для пасивної реабсорбції води.

Таким чином, у проксимальному відділі нефрона починається другий етап сечоутворення, а саме – здійснюється активна реабсорбція практично всієї глюкози, усіх білків та амінокислот, до 85 % іонів натрію, а також пасивна реабсорбція з первинної сечі близько 85 % води. Названі процеси не регулюються гормонами, тому реабсорбція у проксимальних трубочках отримала назву **облігатної**.

Низькомолекулярні речовини (глюкоза, амінокислоти, іони) транспортуються з просвіту проксимальної трубочки у цитоплазму епітеліоцитів шляхом симпорту з іонами натрію. Названий транспорт – активний і забез-

печується двома насосами: натрій-натрієвий насос обмінює внутрішньоклітинні іони натрію на позаклітинні іони H^+ ; натрій-кальцевий насос обмінює внутрішньоклітинні іони натрію не тільки на іони водню, але й на іони кальцію (у співвідношенні 3 іони натрію в обмін на 2 іони кальцію та 1 водню). Вихід глюкози, амінокислот із клітин у кров здійснюється через базолатеральну мембрану за градієнтом концентрації за посередництва спеціальних білків-транспортів (полегшена дифузія).

Епітелій уздовж проксимальних трубочок поступово змінюється: початкова частина трубочки вистелена одношаровим циліндричним епітелієм з вираженими латеральними інтердигтаціями плазмалемі і глибоким базальним лабіринтом з великою кількістю мітохондрій; у кінцевій частині проксимальної трубочки епітелій кубоїдний, у ньому слабо виражені латеральні інтердигтації, у базальному лабіринті міститься невелика кількість дрібних мітохондрій, однак в апікальній частині клітин цього сегменту краще розвинена щіткова облямівка і виявляється більша кількість облямованих пухирців.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Рахітоподібні тубулопатії – захворювання, зумовлені порушеннями активності ферментних систем проксимального відділу нефрона, а також вкороченням і звуженням його трубочок, що призводить до зниження реабсорбції глюкози, амінокислот, фосфатів, бікарбонатів. Нестача амінокислот обумовлює втрату маси тіла, фосфору – веде до зниження мінералізації кісток та розвитку остеопорозу; втрата бікарбоната призводить до гіпокаліємії, наслідком чого є м'язова гіпотонія, артеріальна гіпотензія та колапс.

Тонка трубочка у більшості кіркових нефронів представлена довгою низхідною та короткою висхідною частинами петлі Генле; в юкстамедулярних нефронах вона включає довгу висхідну частину, яка переходить у пряму дистальну трубочку (рис. 22.6). Тонка трубочка має діаметр 15–20 мкм; вона утворена невеликими плоскими епітеліоцитами (рис. 22.8, 22.11). Ультраструктурні дослідження виявили у складі тонких трубочок чотири різновиди клітин, які дещо відрізняються своїми морфофункціональними характеристиками. Загалом ці клітини пропускають в інтерстицій і далі у кров перитубулярних капілярів воду (пасивна реабсорбція), що зумовлено високим осмотичним тиском в інтерстиції піраміди, який створюється іонами Na^+ і Cl^- завдяки їхній активній реабсорбції в дистальних трубочках.

Особливості гістофізіології низхідної і висхідної частин петлі Генле обумовлюють процес концентрування сечі, який отримав назву протитечійно-поворотно-множинної системи; закінчується цей процес у збірних ниркових

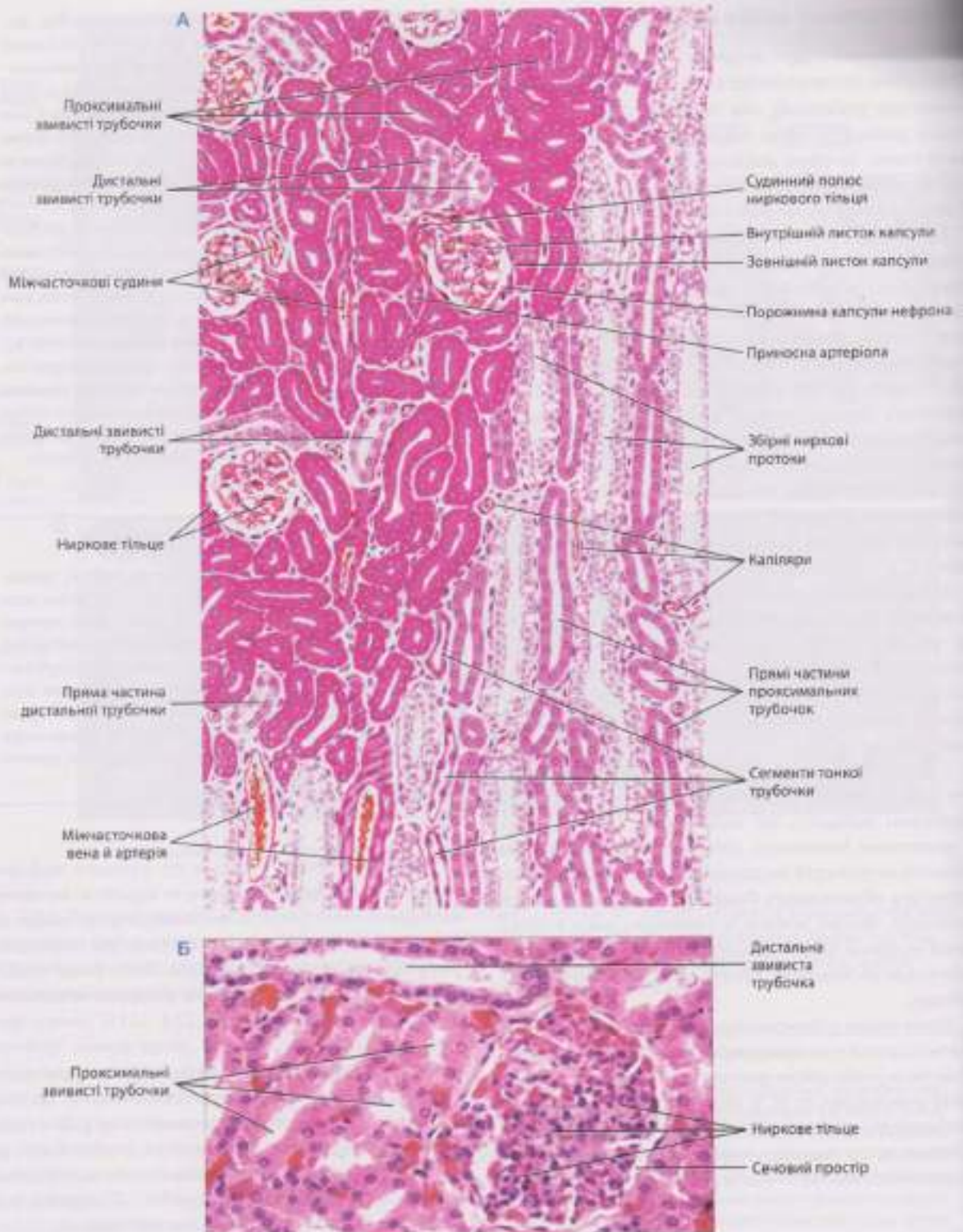


Рис. 22.9. Мікроморфологія ниркової речовини нирки. А – напівсхематичне відтворення; Б – світлова мікрофотографія ниркового тільця та прилеглих до нього звивистих трубочок, $\times 320$



Фрідріх Генле

(Henle F., 1809–1885) – німецький анатом, гістолог і фізіолог; петля Генле – трубчастий умір, який продукує проксимальну і дистальну трубочки нефрона

трубочках. Тонкі трубочки разом зі збірними трубочками забезпечують пасивну реабсорбцію води. Основна відмінність полягає у тому, що у тонких трубочках цей процес не залежить від впливу гормонів, тоді як епітеліоцити збірних трубочок набувають проникності для води під впливом антидіуретичного гормону гіпофіза.

Механізм протічково-поворотно-множинної системи концентрування сечі. Головними структурами, які запускають механізм концентрування сечі, є низхідна та висхідна частини петлі Генле. Клітини останньої під дією гормону наднирників альдостерону реабсорбують іони Na^+ і одночасно затримують воду, внаслідок чого тканинна рідина прилеглої інтерстиції стає гіпертонічною (зона найвищої концентрації локалізується біля верхівки піраміди). Стінка низхідної частини петлі Генле (тонка трубочка), навпаки, пропускає воду в інтерстицій, і поступово сеча у тонкій трубочці перетворюється з ізотонічної (верхня частина трубочки) у гіпертонічну (нижня частина трубочки); сеча у висхідній частині тонкої трубочки поступово стає гіпотонічною. Оскільки збірні ниркові протоки знаходяться у тому ж самому гіпертонічному середовищі, що й петля Генле, поступово через стінку збірних проток під впливом антидіуретичного гормону із сечі пасивно виходить вода, і сеча на вершці піраміди також стає гіпертонічною.

Дистальний відділ нефрона

Дистальний відділ нефрона починається прямим сегментом (товста висхідна частина петлі Генле), який продовжується у звивистий сегмент (рис. 22.6, 22.9, 22.10). Дистальні трубочки забезпечують реабсорбцію, яка на противагу проксимальним трубочкам залежна від впливу гормонів і тому отримала назву **факультативної**. Тут завершується процес реабсорбції електролітів, активність ферментів трансмембранного транспорту яких регулюється гормоном **альдостероном**. Менш інтен-

сивне функціональне навантаження дистальних трубочок, на відміну від проксимальних, обумовлене певними морфологічними особливостями їхнього епітелію: на апікальній поверхні цих клітин відсутня щіткова облямівка (є лише поодинокі низькі мікрроворсинки); базальна пошмугованість добре виражена, що свідчить про активне залучення цього сегмента нефрона до транспортування води й електролітів.

Цитоплазма клітин дистальної трубочки світліша, прозора (білки тут не реабсорбуються), діаметр менший (30–50 мкм), просвіт ширший (за рахунок відсутності щіткової облямівки). Дистальні звивисті трубочки коротші від проксимальних, тому на зрізах вони зустрічаються рідше. Розташовується дистальна трубочка ближче до свого ниркового тільця, до якого вона, роблячи петлю, повертається; в зоні судинного полюса ниркового тільця епітелій дистальної трубочки видозмінюється, формуючи щільну пляму, яка є частиною юкстагломерулярного комплексу нирки (рис. 22.6, 22.7, 2.12).

Іони Na^+ переносяться з просвіту дистальної трубочки у цитоплазму епітеліоцита за допомогою $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -помпи, яка локалізована у базолатеральній плазмалемі, з використанням енергії АТФ; відтак іони Na^+ через латеральний міжклітинний простір дифундують у перитубулярні гемокapілярки. В обмін на іони Na^+ , іони K^+ і H^+ переносяться з плазми крові у просвіт трубочки. Одночасно функціонують іонні канали в апікальній мембрані клітин, які забезпечують перенесення за градієнтом концентрації іонів Na^+ із просвіту трубочки до клітин, і іонів K^+ і H^+ із клітин у просвіт трубочки. Загалом має місце єдиний процес – реабсорбції іонів Na^+ в обмін на секрецію іонів K^+ і H^+ (3 іони Na^+ проти 2 K^+ і 1 H^+). Означені процеси регулюються гормоном кори наднирників альдостероном, який стимулює затримку в організмі Na^+ і Cl^- та виведення K^+ і H^+ .

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Поліуричні тубулопатії – захворювання нирок, обумовлені дефектами ферментних систем дистальних відділів нефронів, що призводять до порушення реабсорбції води і глюкози. Хвороби супроводжуються поліурією, білуванням, ацетонурією, глюкозурією та втратою маси тіла.

Збірні ниркові протоки

Збірні ниркові протоки належать до початкових відділів сечовивідних шляхів, але в них ще продовжуються процеси сечоутворення, а саме – пасивна реабсорбція води під дією антидіуретичного гормону (АДГ) та секреція іо-

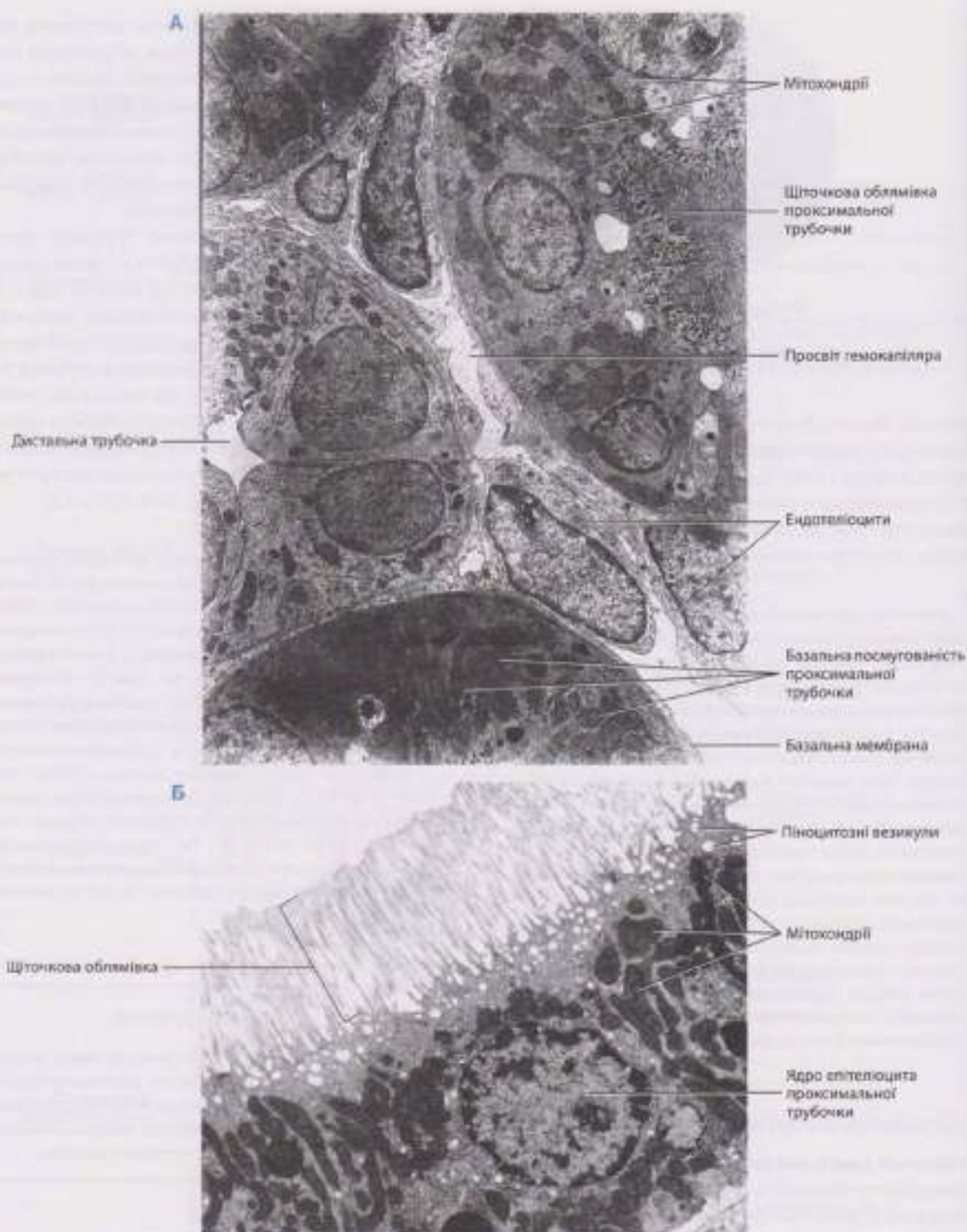


Рис. 22.10. Електронні мікрофотографії з демонстрацією проксимальних і дистальної трубочок нефрона, $\times 4500$ (А); ультраструктура щіткової облямівки епітеліоцитів проксимальної звивистої трубочки, $\times 7000$ (Б)

нів водню. Збірні протоки локалізуються у пірамідах мозкової речовини, де вони галузяться і далі піднімаються у кіркову речовину, утворюючи декілька мозкових променів. Від збірної протоки мозкового променя відходять короткі бічні гілочки – **сполучні трубочки**, які з'єднують дистальні звивисті трубочки нефронів з протоковою системою нирки. На верхівці піраміди збірні протоки, зливаючись, формують **сосочкові протоки Белліні** (рис. 22.6).

Збірні протоки – найбільші серед ниркових каналців: їхній діаметр досягає 80–100 мкм, довжина становить 20 мм. Серед збірних проток нирки розрізняють три різновиди: кортикальні, медулярні та папілярні (протоки Белліні). Кортикальні збірні протоки входять до складу мозкових променів нирки; їхня стінка утворена одношаровим епітелієм, який складається з клітин трьох типів: головних, вставних типу А і вставних типу В (рис. 22.9, 22.11). Плазматична мембрана головних клітин містить білки аквапорини, які утворюють численні водні канали, чутливі до дії антидіуретичного гормону. Під дією останнього головні клітини стають проникними для води. Вставні клітини типу А виділяють у просвіт збірної трубочки іони водню, зумовлюючи цим підкислення сечі. Вставні клітини типу В, навпаки, поглинають із сечі іони H^+ і виділяють HCO_3^- .

Медулярні збірні протоки, які утворюються в результаті злиття кількох кортикальних проток, мають дещо більший діаметр. Унаслідок злиття кількох медулярних збірних проток утворюється сосочкова протока, діаметр якої досягає 200–300 мкм. Сосочкові протоки відкриваються на ситоподібній ділянці верхівки піраміди, виводячи сечу до малих ниркових чашечок. Сполучні трубочки, кортикальні та зовнішньомедулярні протоки мають схожу будову – вони утворені головними і вставними клітинами, тоді як стінка внутрішньомедулярних і сосочкових проток містить лише головні клітини циліндричної форми.

Аквапорини – група трансмембранних білків, які забезпечують проникність клітин для води. Аквапорин-1 міститься в плазмалемі клітин проксимальних трубочок та тонких ниркових ніжок петлі Генле; ці сегменти нефрона характеризуються постійною водонепроникністю. Аквапорин-2 в присутності антидіуретичного гормону амонтовується в люменальну плазмалему головних клітин збірних ниркових проток, внаслідок чого вода вільно проходить через них до інтерстицію нирки. При відсутності антидіуретичного гормону аквапорин-2 транспортується до апікальних везикул головних клітин, внаслідок чого збірні протоки стають водонепроникними. Аквапорин-3 і аквапорин-4 постійно присутні в базопатеральній плазматичній мембрані головних клітин збірних ниркових проток, що обумовлює їхню постійну (гормонезалежну) водонепроникність. Мутація гена аквапорину-2 зумовлює нефрогенний нецукровий діабет. Варто зазначити, що за відкриття аквапоринів Пітер Еґр був відзначений Нобелівською премією з хімії 2003 р.

Таким чином, процес сечоутворення базується на процесах фільтрації, реабсорбції та секреції. За добу через нирки проходить до 1000 л крові. Ниркові тілця в результаті фільтрації утворюють 100–180 л ультрафільтрату первинної сечі, яка надходить у проксимальні відділи нефронів, де відбувається реабсорбція води, електролітів, білків, цукрів, а також секреція деяких органічних кислот і лугів. У тонких трубочках додатково реабсорбується вода, а у дистальних трубочках – електроліти. Кінцеве всмоктування води відбувається у збірних ниркових протоках. Там само здійснюється секреція іонів H^+ та HCO_3^- . Розрізняють облігатну (гормонезалежну) та факультативну (гормонозалежну) реабсорбцію. Остання здійснюється під впливом альдостерону та антидіуретичного гормону.

Вплив на об'єм позаклітинної рідини та гомеостаз електролітів (на об'єм циркулюючої крові відповідно) чинить також натрійуретичний фактор (НУФ, зтріопеттин), який синтезується передсердними кардіоміоцитами. Він пригнічує синтез і секрецію альдостерону та антидіуретичного гормону, збільшуючи цим натрійурез та діурез. Окрім того, клітинами-мішенями для натрійуретичного фактора є гладкі міоцити судин, що призводить до розширення приносячих та звуження виводячих артерійол, унаслідок чого підвищується тиск в клубочках капілярів і збільшується швидкість клубочкової фільтрації. Остаточно в результаті процесів фільтрації, реабсорбції та секреції щодоби утворюється близько 1,5 л дефінітивної сечі, яка виводиться з організму.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Нецукровий діабет нефрогенного типу – захворювання, при якому порушується здатність клітин дистальних відділів нефронів та збірних проток реагувати на вплив антидіуретичного гормону. Як наслідок, зникається реабсорбція води та концентрування сечі. Симптомами хвороби є поліурія, зневоднення, гіпотонічна сеча та гіпернатріємія.

Ендокринна система нирки

Компоненти ендокринної системи нирки беруть участь у регуляції кровоплину та сечоутворення у нирках, а також впливають на загальну гемодинаміку та водно-сольовий обмін в організмі. Ендокринна система нирки включає три основні компоненти: (1) юкстагломерулярний комплекс, або ренін-ангіотензинову систему, клітини якого локалізуються біля судинного полюса більшості ниркових тілець; (2) інтерстиційні клітини мозкової речовини нирки, які належать до простагландинової системи; (3) клітини дистальних трубочок, які є елементами калікреїн-кінінової системи.

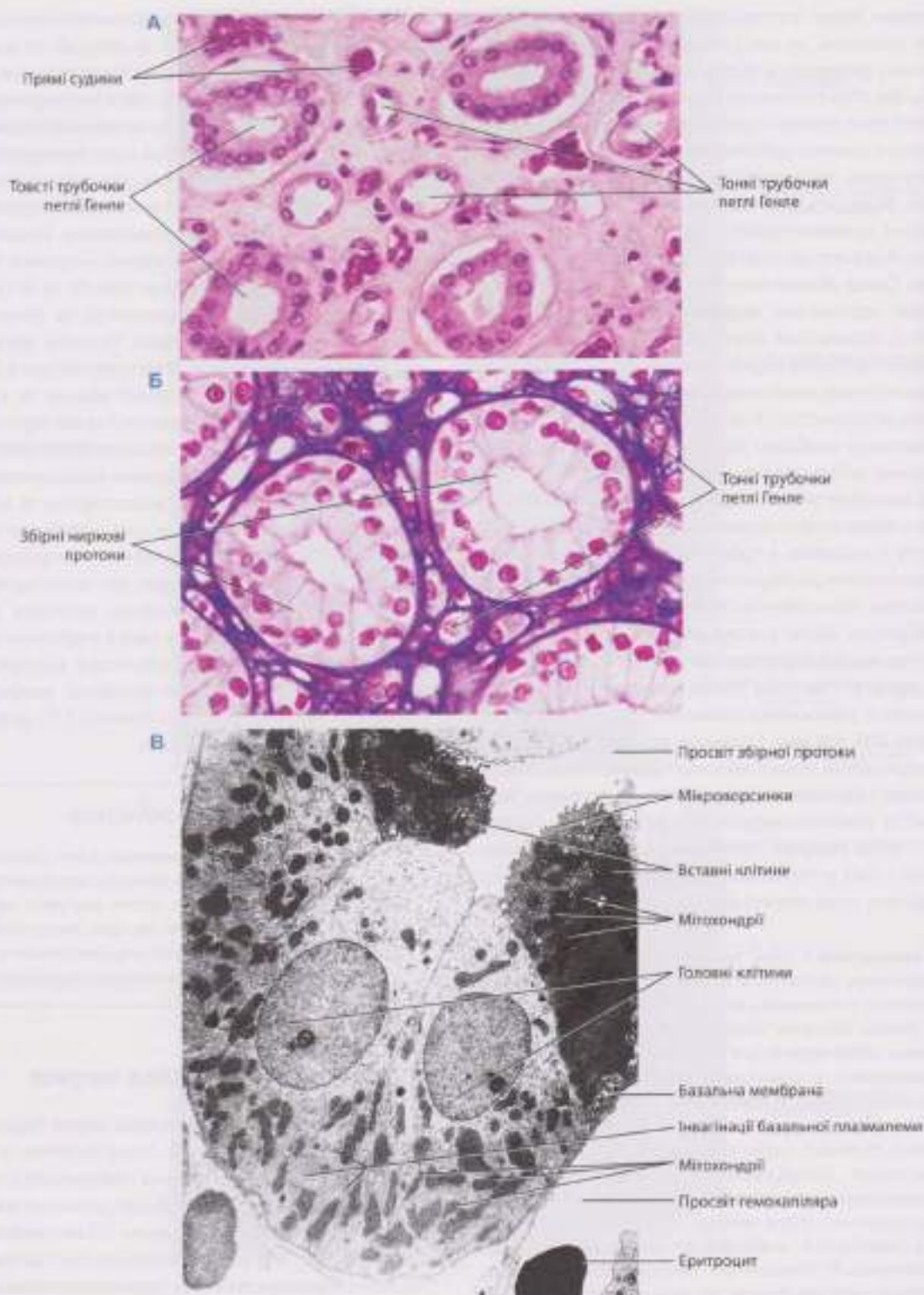


Рис. 22.11. Мозкова речовина нирки. Світлова мікроскопія тонких і товстих трубочок петлі Генле (А), збірних ниркових проток (Б), $\times 800$; В – електронна мікрофотографія сегмента збірної ниркової протоки, $\times 5000$

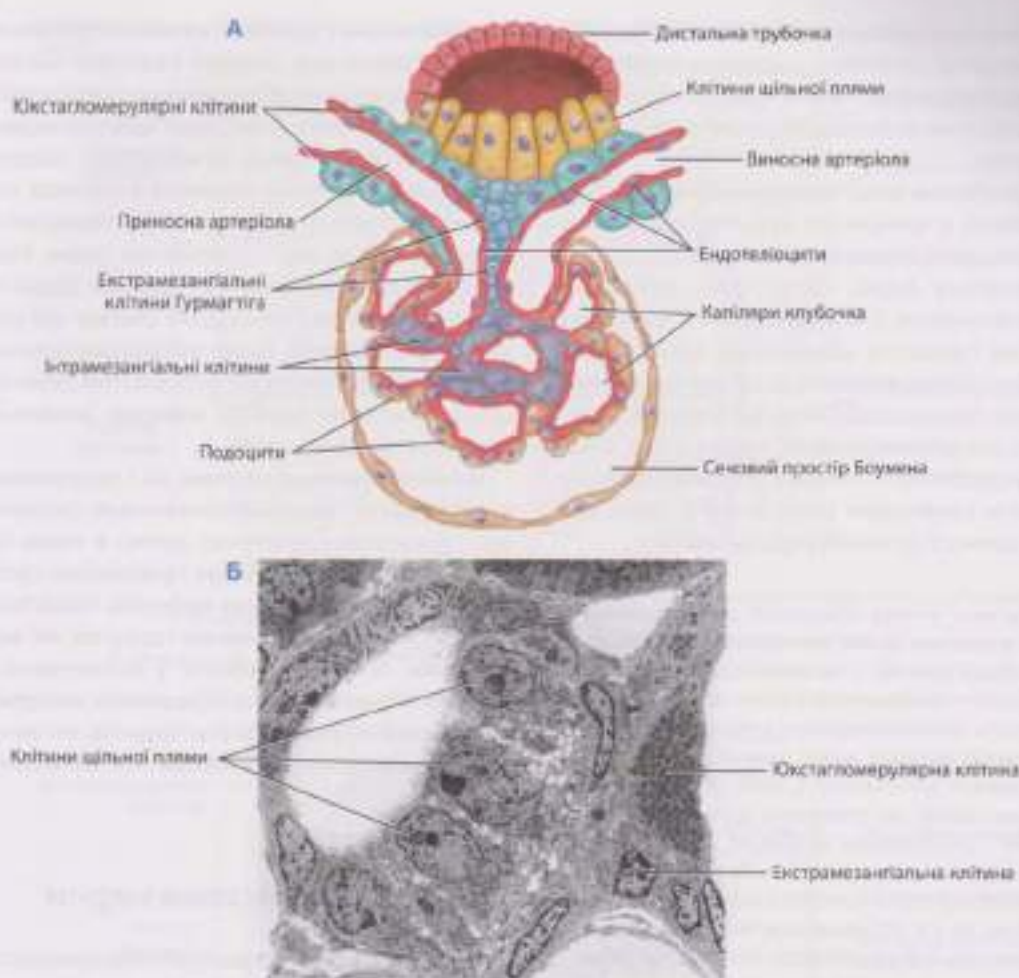


Рис. 22.12. Юкстагломерулярний комплекс нирки. А – схематичне відтворення; Б – електронна мікрофотографія елементів юкстагломерулярного комплексу. $\times 2600$

Юкстагломерулярний комплекс нирки представлений юкстагломерулярними клітинами, клітинами щільної плями, а також екстраемезангіальними клітинами Гурмагтіга (рис. 22.6, 22.7, 22.12). **Юкстагломерулярні клітини** локалізовані в стінці приносячої і, меншою мірою, винесної артеріол. Вони є видозміненими гладкими м'язцями, які втратили здатність до скорочення, але набули властивості секреторних клітин, доказом чого служить наявність у їхній цитоплазмі секреторних гранул. У стінці приносячої артеріоли, де розміщена основна маса юкстагломерулярних клітин, відсутня еластична мембрана, що забезпечує їхній тісний контакт з ендотеліоцитами, а отже, і з компонентами крові. Головна роль юкстагломерулярних клітин полягає в тому, що вони реагують на зниження артеріального тиску посиленням синтезом **реніну**. Останній ініціює низ-

ку реакцій з утворенням ангіотензину-2, який підвищує артеріальний тиск двома шляхами: (1) стимулює скорочення стінки артеріол; (2) стимулює секрецію альдостерону, який затримує в організмі воду і натрій, внаслідок чого збільшується об'єм циркулюючої крові.

Клітини щільної плями (рис. 22.6, 22.7, 22.12) представлені епітеліоцитами прямої частини дистальної трубочки нефрона, яка піднімаючись із мозкової речовини у кіркову, підходить до судинного полюса ниркового тільця, локалізуючись між приносячою і винесною артеріолами. Будова стінки дистального каналця у місці контакту з приносячою артеріолою змінюється: (1) спостерігається скучення ядер, що стало підставою назвати цю ділянку щільною плямою; (2) епітеліоцити не мають характерної для дистального відділу нефрона базальної пошугованості; (3) між епітеліоцитами прак-

тично відсутнє розмежування; (4) наявність несущальної базальної мембрани або її повна відсутність сприяє контакту клітин щільної плями з юкстагломерулярними клітинами, яким вони як осморорецептори сигналізують про рівень Na^+ у сечі.

Екстрамезангіальні (юкставаскулярні) клітини Гурматтіга залягають у трикутному просторі між приносячою і виносячою артеріолами (рис. 22.7, рис. 22.12). Вони мають неправильну форму, світле ядро, цитоплазма містить мікрофіламенти, утворює відростки. Остаточною функцією клітин Гурматтіга залишається нез'ясованою, однак деякі дослідники вважають, що ці клітини передають сигнал про концентрацію іонів Na^+ від клітин щільної плями до юкстагломерулярних клітин; у разі функціональної недостатності останніх екстрамезангіальні клітини можуть синтезувати ренін. Існують також дані щодо їхньої здатності до синтезу еритропоєтину.

У фізіологічних умовах збільшення продукції реніну може бути викликане двома чинниками: (1) підвищенням концентрації іонів Na^+ у первинній сечі, що обумовлює подразнення осморорецепторів клітин щільної плями, які стимулюють юкстагломерулярні клітини до секреції реніну, останній запускає низку реакцій, результатом яких є утворення ангіотензину-2, який стимулює продукцію альдостерону, що призводить до посиленої реабсорбції Na^+ ; (2) зниженням загального артеріального тиску, що спричиняє подразнення юкстагломерулярних клітин як барорецепторів, внаслідок чого підвищується синтез реніну; як і в попередньому варіанті, утворюються ангіотензин-2 та альдостерон; останній викликає подразнення осморорецепторів гіпоталамуса і подальшу продукцію антидіуретичного гормону, який прискорює реабсорбцію води. Таким чином, звуження судин під дією ангіотензину-2 і збільшення об'єму циркулюючої крові призводить до підвищення артеріального тиску.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

У відповідь на звуження просвіту ниркової артерії (атеросклероз, пухлина, загальний процес) розвивається стійка ниркова гіпертензія. Механізм виникнення означеної патології зумовлений зниженням артеріального тиску у приносячій артеріолі, що викликає включення барорецепторної функції юкстагломерулярних клітин і стимулює синтез реніну.

Інтерстиційні клітини у кірковій речовині нирки представлені фібробластоподібними клітинами, тонкі відростки яких контактують з базальною мембраною проксимальних і дистальних звивистих трубочок. У мозковій речовині інтерстиційні клітини представлені плос-

кими клітинами з довгими променеподібними відростками, які обплітають нижню і верхню частини петлі Генле, прями судини і збірні протоки. Інтерстиційні клітини синтезують і виділяють у кров простагландини (простацикліни, лейкотрієни, тромбосани). Найвища концентрація цих речовин виявлена в сосочках ниркової піраміди. Практично важливим є простагландин E_2 , який викликає розширення кровоносних судин. Підвищена продукція простагландину E_2 підсилює діурез та виведення Na^+ із сечею; блокування синтезу цієї субстанції має зворотний ефект. Таким чином, простагландиновий апарат нирки є своєрідним антагоністом ренін-ангіотензинового апарату: перший викликає зниження тиску, другий – його підвищення.

Калікреїн-кінінова система, як і простагландинова, є антагоністом ренін-ангіотензинової системи, тобто має судинорозширювальний вплив, а також підсилює натрійурез та діурез шляхом пригнічення реабсорбції натрію та води в трубочках нефронів. Представлена ця система клітинами дистальних трубочок, які виділяють калікреїн; останній взаємодіє з кініногенами плазми крові з утворенням кінінів (брадікінін, калідин). Кініни стимулюють секрецію простагландинів, які викликають розширення судин, що призводить до зниження артеріального тиску.

Кровоносна система нирки

Морфофункціональні характеристики кровопостачання кіркових і юкстамедулярних нефронів суттєво відрізняються, що стало причиною виокремлення кортикальної і юкстамедулярної систем кровообігу нирки.

Кортикальна система (рис. 22.13) починається нирковою артерією, яка безпосередньо відходить від черевної аорти, далі у нирці розгалужується на сегментарні артерії та на міжчасткові артерії, які проходять між нирковими пірамідами. Останні на рівні кіркової і мозкової речовини діляться, утворюючи дугові артерії, які у свою чергу галузяться на численні приносячі артеріоли; у складі ниркового тільця приносяча артеріола розпадається на 20–40 капілярних петель, які формують клубочок. Кров із судинного клубочка збирається у виносячу артеріолу, діаметр якої у кіркових нефронах майже вдвічі менший від діаметра приносячої артеріоли, що є причиною підвищеного гідростатичного тиску у капілярах клубочка.

Капілярна сітка ниркового тільця отримала назву *первинної*, або *чудесної* (лат. *rete mirabile*), оскільки вона розміщена між двома судинами артеріального русла. Її морфофункціональні особливості лежать в основі першої фази сечоутворення – фільтрації плазми крові з утво-

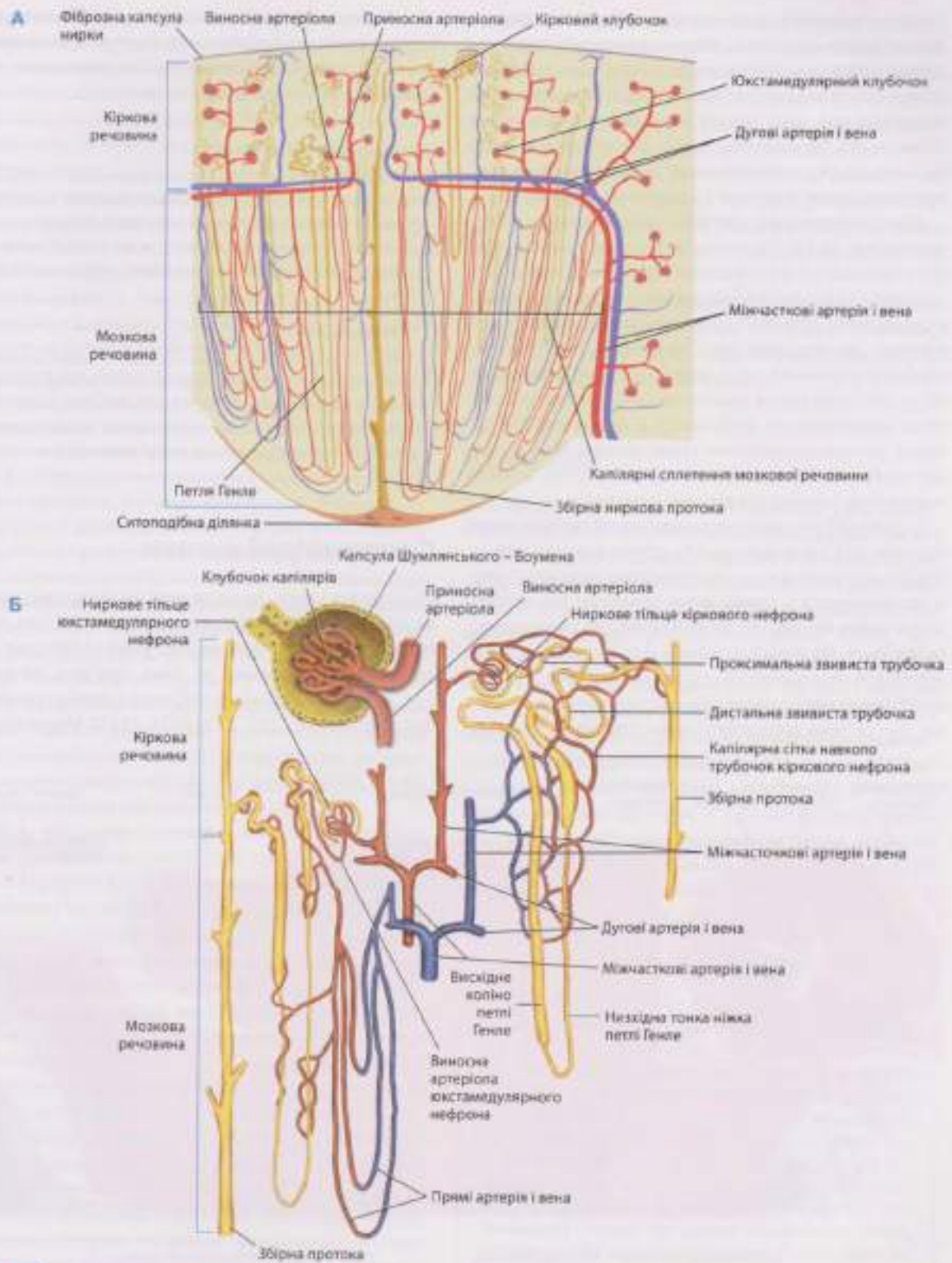


Рис. 22.13. Судинна система нирки. А – схематичне відтворення; Б – особливості судинних систем юкстамедулярного та кіркового нефронів

ренням первинної сечі. Виносна артеріола кіркових нефронів розпадається на вторинну перитубулярну капілярну сітку, яка облітає трубочки нефрона: саме у капіляри цієї сітки здійснюється реабсорбція компонентів первинної сечі, чому сприяє низький тиск крові в них (12 мм рт. ст.). Під капсулою нирки наявні зірчасті вени, які зливаються у міжчасточкові, далі – у дугові та міжчасткові; останні біля воріт з'єднуються у ниркові вени.

Юкстамедулярна система ниркового кровоплину (рис. 22.13). Початкові компоненти та їх топографія співпадають з відповідними судинами кортикальної системи. Особливість починаються з ниркового тільця, у складі якого приносять і виносна артеріоли мають однаковий діаметр, внаслідок чого тиск у капілярному клубочку невеликий, що й зумовлює досить невеликий об'єм ультрафільтрату первинної сечі. Наслідком означеної морфологічної особливості є те, що юкстамедулярна система кровоносних судин виконує роль шунта, що служить для перекидання надлишку крові за умов надмір інтенсивного кровоплину у нирках.

Подальший хід судин юкстамедулярної системи також відрізняється від кортикальної системи: виносна артеріола не розпадається на перитубулярну капілярну сітку, а продовжується у пряму довгу артеріолу, що переходить у пряму венулу, утворюючи петлю, яка супроводжує петлю Генле. Від прямої артеріоли відходять капіляри, які облітають каналці юкстамедулярних нефронів. У зв'язку з особливостями розташування юкстамедулярних нефронів ця система кровоплину не містить міжчасточкових

вен. Від прямих венул кров надходить безпосередньо у дугові вени, далі у міжчасткові; закінчується юкстамедулярна система нирковими венами, які співпадають з відповідними венами кортикальної системи.

Лімфовідтік від нирок

У нирках існує дві сітки лімфатичних судин: поверхнева, яка має зв'язок з лімфатичними судинами інших органів, та глибока, яка збирає лімфу від параніричних нирок. Лімфатичні судини локалізовані в інтерстиції поблизу ниркових тільця, кровоносних судин і ниркових трубочок.

Інервація

Нирки іннервуються симпатичною і парасимпатичною нервовою системою. Нервові волокна виявляються у складі ниркових тільця, під базальною мембраною епітелію ниркових трубочок, серед клітин юкстагломерулярного комплексу, в стінках артеріальних судин.

Сечовивідні шляхи

Сечовивідні шляхи представлені як внутрішньонирковими елементами – нирковими чашечками (лат. *calices renales*), нирковою мискою (лат. *pelvis renalis*), так і позанирковими органами, до яких належать сечоводи (лат. *ureter*), сечовий міхур (лат. *vesica urinaria*) та сечівник (лат. *urethra*) (рис. 22.1, 22.2, 22.14, 22.15). Мікроскопічна

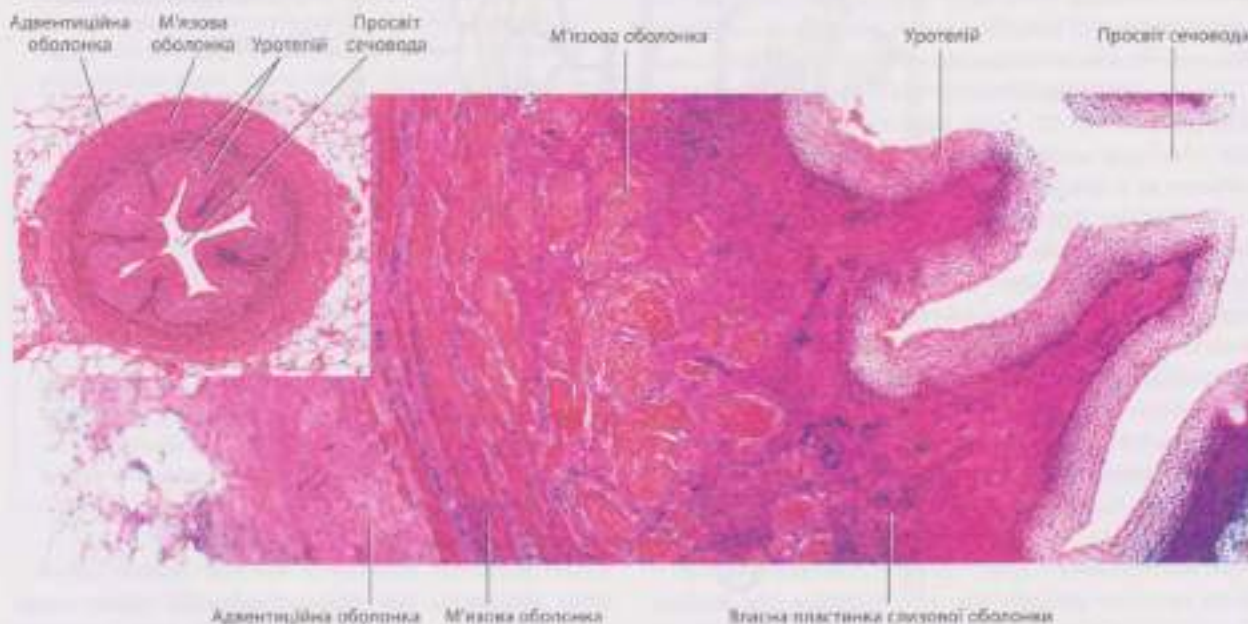


Рис. 22.14. Світлові мікрофотографії сечовода, x40 (вставка, x8)

будова усіх означених порожнистих органів, за винятком сечівника, подібна. У складі їхньої стінки розрізняють три оболонки: слизову, м'язову та адвентиційну.

Слизова оболонка сечовивідних органів поступово потовщується у напрямку від ниркових чашечок до сечового міхура. Вона утворена епітеліальною і власною пластинками (рис. 22.14). Епітеліальна пластинка слизової представлена перехідним епітелієм, який має власну назву – **уротелій**, і включає кілька шарів клітин – базальний, проміжний і поверхневий. Клітини уротелію при наповненні і спороженні сечового міхура можуть змінювати свою форму: поверхневі епітеліоцити, які у розслабленому стані мають грушоподібну форму, перетворюються на великі плоскі клітини у стані розтягнення. Для цього в них наявні певні спеціалізації, а саме: добре розвинений цитоскелет в апікальній частині клітини, численні ділянки плазмалем (так звані **бляшки**), які при нерозтягнутому стані клітини депоновані у цитоплазмі, а при її розтягненні вмонтовуються у люменальну плазматичну мембрану, збільшуючи поверхню останньої.

У зв'язку із здатністю змінювати форму з грушоподібної на плоску і у зворотному напрямку, а також збільшувати і скорочувати поверхню люменальної плазмалем (цей процес нагадує відкривання і закривання парасольки), поверхневі уротеліоцити сечового міхура отримали специфічну назву **умбрелоцитів** (англ. *umbrella* – парасолька). Поверхневі епітеліоцити уротелію непроникні для сечі, що обумовлено як потовщенням та особливим хімічним складом плазмалем, так і наявністю щільних міжклітинних контактів. Частина поверхневих епітеліоцитів сечового міхура містить два ядра (рис. 22.15), що є ще однією їхньою морфологічною ознакою.

Власна пластинка слизової оболонки представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка дуже тонка в ниркових чашечках і мисках, але потовщується в сечоводах і сечовому міхурі. У стінці сечовода товстий шар власної пластинки слизової завдяки наявності у ній еластичних волокон забезпечує утворення глибоких поздовжніх складок, які обумовлюють можливість сильного розтягнення органа, що забезпечує проходження навіть сечових каменів. У сечовому міхурі складки слизової оболонки, на противагу до сечоводів, мають не один напрямок, а різнонаправлені. Ділянка стінки сечового міхура між впадінням сечоводів і виходом сечівника має назву **трикутника**: у слизовій оболонці цієї ділянки відсутні складки, а у власній пластинці залягають залози, котрі продукують слиз.

М'язова оболонка у ниркових чашечках і мисках дуже тонка і утворена переважно циркулярно орієнтованими гладкими м'язцями, скорочення яких при стисканні сосочків пірамід сприяє виділенню сечі. У верхній частині сечовода м'язова оболонка представлена внутрішнім

поздовжнім і зовнішнім циркулярним шарами. У нижній третині сечовода з'являється третій зовнішній поздовжній шар гладких м'язців. У місці впадіння сечовода в сечовий міхур наявні лише поздовжньо орієнтовані пучки гладких м'язців, що забезпечує відкритий стан сечовода незалежно від стану м'язової оболонки сечового міхура.

У стінці останнього м'язова оболонка включає три нерізно відмежовані шари з найбільш розвинутим середнім циркулярним шаром. Навколо отвору сечівника м'язова оболонка сечового міхура формує внутрішній сфінктер.

Адвентиційна оболонка усіх сечовивідних органів утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною; лише верхня поверхня сечового міхура вкрита мезотелієм, тобто **серозною оболонкою**.

Сечівник

Сечівник (лат. *urethra*) у чоловіків і жінок має різну будову. У чоловіків сечівник належить одночасно до двох систем органів – сечової і статеві, тому буде описаний у розділі 23 "Чоловіча статева система". У жінок сечівник має довжину від 2 до 6 см. Загальний план мікроскопічної будови аналогічний іншим органам сечовивідних шляхів, тобто включає слизову, м'язову та адвентиційну оболонки. Найбільших змін зазнає епітелій: біля сечового міхура він перехідний, а далі стає багат шаровим плоским незроговілим з вкращеннями ділянок багат шарового стовпчастого епітелію. Завдяки наявності добре розвинутої фіброеластичної власної пластинки утворюються поздовжні складки слизової оболонки. У власній пластинці залягають численні слизопроductive залози Літтре. Зовнішній шар м'язової оболонки жіночого сечівника містить пучки пошмутованих м'язових волокон і утворює сфінктер.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Сечокам'яна хвороба – хронічне захворювання, при якому в ниркових чашечках, мисках і сечоводах утворюються різні за величиною, структурою та хімічним складом камені (фосфатні, уратні, оксалатні, карбонатні). Хвороба може бути викликана як загальними чинниками (порушення мінерального обміну, мінеральний склад води, характер харчування), так і місцевими (запальний процес, сечовий стаз, трофічні і моторні порушення функції чашечок, мисок і сечоводів). Камені, перекриваючи шляхи відтоку сечі, викликають атрофію, запалення і склероз тих відділів сечовивідних шляхів, які розташовані вище від перешкоди. Процес може закінчитися уротеним сепсисом і хронічною нирковою недостатністю.

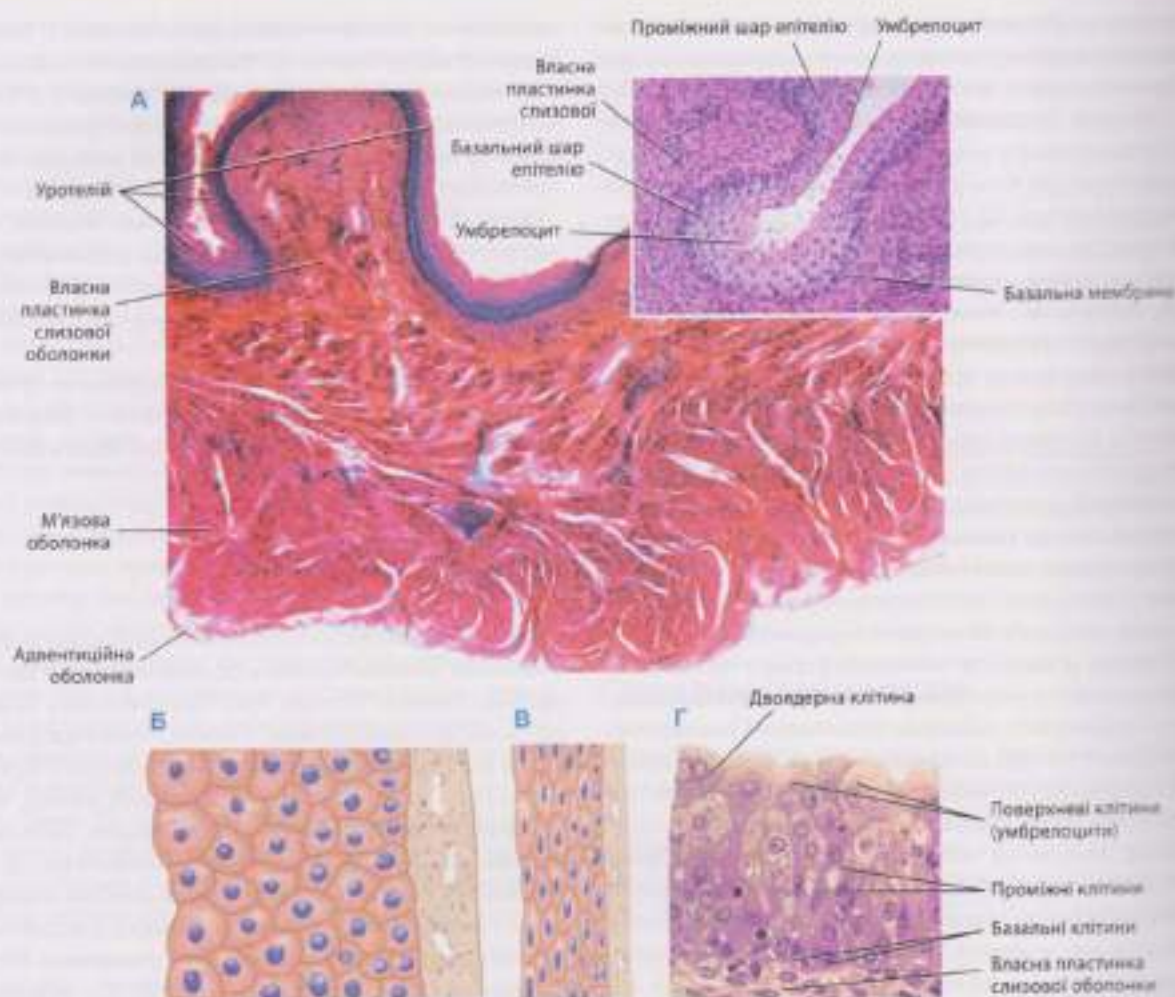


Рис. 22.15. Сечовий міхур. А – світлові мікрофотографії стінки, $\times 80$ (вставка $\times 200$); схема будови уротелію сечового міхура у скороченому (Б) і розтягнутому, або ж наповненому (В) стані; Г – світлова мікрофотографія уротелію порожнього (скороченого) сечового міхура, $\times 540$.

Вікові зміни нирок

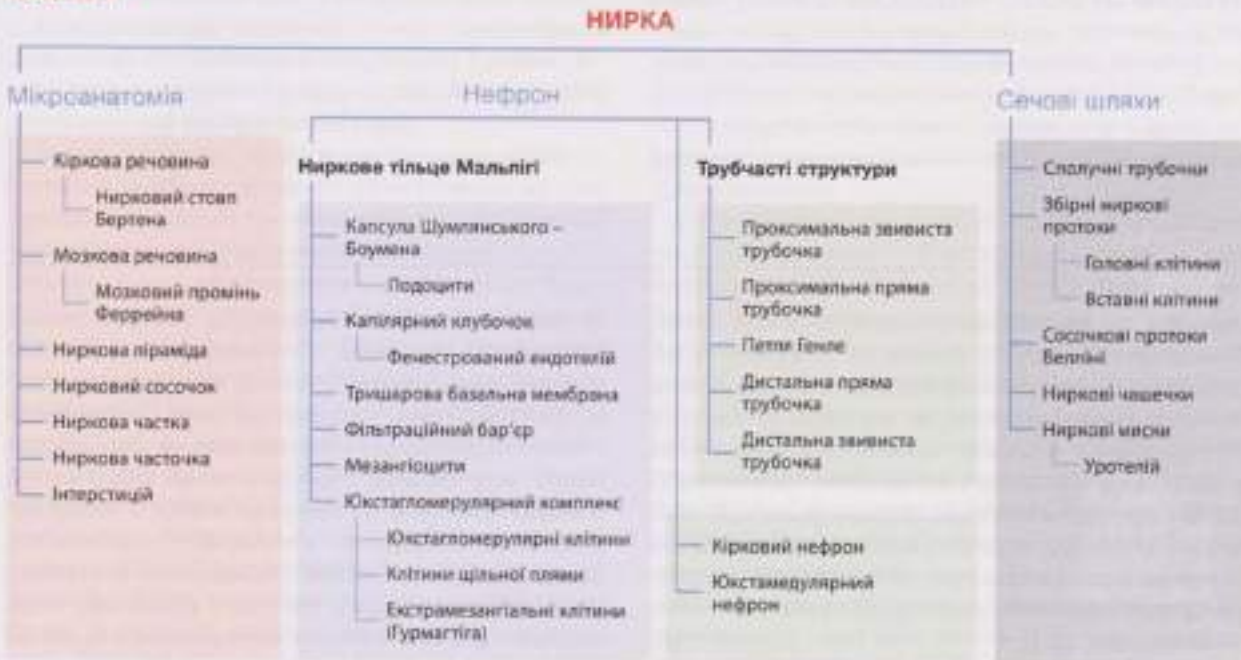
Постембріональний період розвитку нирок досить довгий і триває практично до статевого дозрівання. Процеси розвитку пов'язані не зі збільшенням кількості нефронів, а з їхнім видовженням та диференціацією. Нижче наведено деякі характерні ознаки цих процесів: (1) на одиницю об'єму нирки у новонароджених налічується 50 клубочків, у 8–10-місячних дітей – 18–20, а у дорослих – 4–6; (2) товщина звивистих трубочок нефронів у дітей складає 18–36 мкм, у дорослих – 40–60 мкм; (3) дозрівання фільтраційного бар'єра проявляється збільшенням кількості пор і фенестр у ендотелії; (4) диференціація епітеліоцитів проксимальних трубочок су-

проводжується збільшенням кількості мікрроворсинок щітчастої облямівки, що покращує процеси реабсорбції; (5) спостерігається видовження трубочок петлі Генле і збільшення кількості збірних проток.

Дозрівання нирок завершується приблизно у 12 років. З віком у нирках відбувається фіброзне переродження, спостерігається збільшення об'єму інтерстицію, у якому зростає кількість волокнистих структур, що призводить до склерозування органа. Загальна кількість ниркових тілець зменшується, базальні мембрани потовщуються. У процесі старіння відбувається зменшення об'єму кортикального кровоплину. Усі вищезгадані зміни призводять до гіпофункції органа.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 22.1



Граф 22.2



РОЗДІЛ 23

Чоловіча статева система

Чоловіча статева система (лат. *systema genitale masculinum*) включає сукупність органів, що забезпечують репродуктивну та ендокринну функцію організму. Статеві органи чоловіка поділяють на внутрішні та зовнішні. До внутрішніх статевих органів належать яєчка з над'яєчками (сім'яники з придатками), сім'явидні та сім'явипорскувальні протоки, сечівник (уретра), а також залозисті органи – пухирчасті, бульбоуретральні залози та передміхурова залоза (простата). До зовнішніх статевих органів належать прутень (статевий член) та калитка (мошонка) (рис. 23.1).

У яєчку – в звивистих сім'яних трубочках – утворюються сперматозоїди, а інтерстиційні ендокриноци-

ти (клітини Лейдига) – продукують статевий гормон тестостерон. Системою сім'явидних шляхів, яка включає прямі сім'яні трубочки, сітку яєчка, вивідні протоки яєчка, протоки над'яєчка, сім'яносну і сім'явипорскувальну протоки, сперма під час статевого акту завдяки перистальтичним скороченням м'язових елементів сім'явидних шляхів і передміхурової залози виводиться у чоловічий сечівник, а відтак – у жіночі статеві шляхи. Секрет чоловічих статевих залоз розріджує сперму, збагачує її фруктозою, котра необхідна для забезпечення життєдіяльності та рухливості сперматозоїдів, а також створює сприятливе для сперматозоїдів лужне середовище.

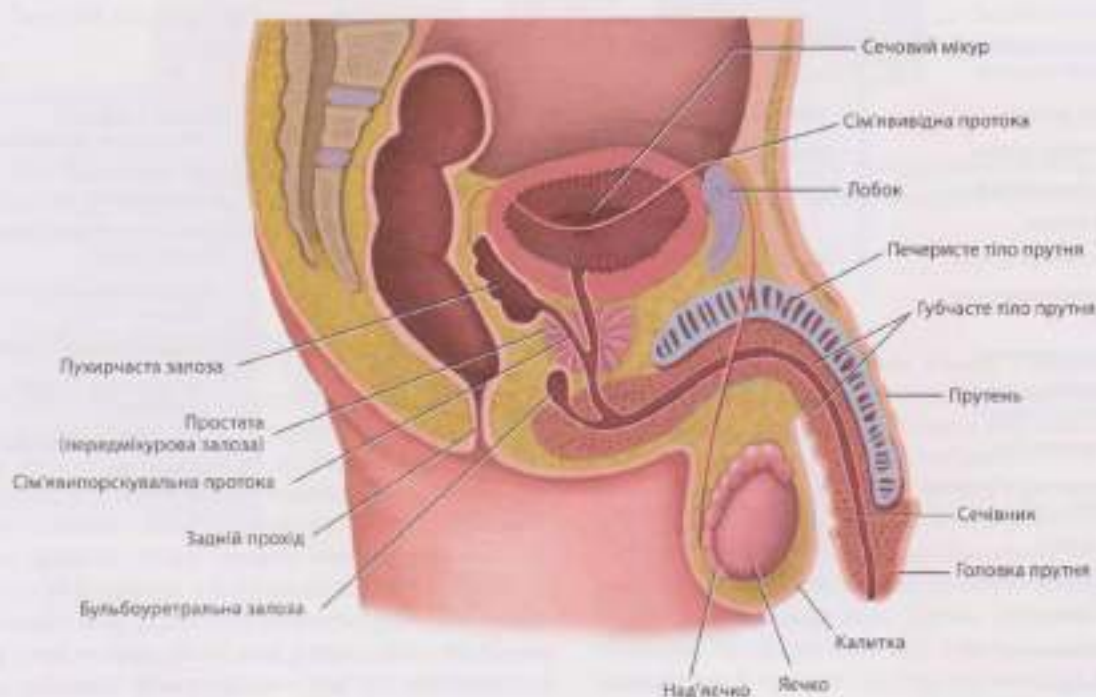


Рис. 23.1. Загальний план будови чоловічої статеві системи і прилеглих структур

Розвиток

Закладка та розвиток чоловічої статеві системи тісно пов'язані з розвитком органів сечової системи, а саме – з функціонуванням первинної нирки – мезонефроса (див. розділ 22). Початкові етапи розвитку статевих систем у зародків чоловічої та жіночої статі ідентичні і тому отримали назву **індиферентної стадії**.

Закладка статевих залоз – яєчок і яєчників – розпочинається в черевній порожнині (заочеревинно) на рівні поперекового відділу. На четвертому тижні ембріонального розвитку людини на медіальній стороні обох первинних нирок – **мезонефросів** – утворюються потовщення ціломічного епітелію, які мають назву **гонадних гребенів** і є зачатками майбутніх статевих залоз – **гонад** (рис. 23.2). Ціломічний епітелій гонадних гребенів перетворюється на епітеліальні елементи статевих залоз, які вросли в товщу мезонефроса і створюють мікрооточення для попередників статевих клітин – **гоноцитобластів (гоноцитів)**. Останні мають екстрагонадне походження: упродовж 4–6 тижнів ембріогенезу вони мігрують з ендодерми жовткового мішка зародка, де виявлені уперше, через первинну кишку та дорзальну брижу, до гонадних гребенів. Індиферентна стадія розвитку гонад триває до кінця 7-го тижня ембріогенезу людини.

На цей час у зачатках майбутніх гонад можна розрізнити поверхневу – кіркову та внутрішню – мозкову частини. Під впливом факторів, кодованих геном *SRY* (англ. *Sex determining Region of Y chromosome*) у мозковій частині гонад формуються зачатки майбутніх звивистих сім'яних трубочок, а саме – **сім'яні тяжі**. Останні складаються з двох типів клітин: **сперматогоній**, які є похідними гоноцитобластів, та **сустентоцитів (клітин Сертолі)** – похідних ціломічного епітелію гонадних гребенів.

Клітини Сертолі зародка синтезують біологічно активну речовину – **мюллерівську інгібіторну субстанцію**, яка індукує регресію (зворотний розвиток) **парамезонефральної (мюллерівської) протоки** (див. розділи 22 і 24) і таким чином блокує розвиток статевої системи за жіночим типом. Між сім'яними тяжами залгають групи **інтерстиційних ендокриноцитів (клітин Лейдіга)**, які утворюються з мезенхіми мезонефроса. Клітини Лейдіга продукують **тестостерон** – гормон, який індукує диференціацію **мезонефральної (вольфової) протоки** за чоловічим типом.

На тлі відсутності у генотипі індивіда Y хромосоми (гена *SRY*), відсутності тестостерону та мюллерівської інгібіторної субстанції, у кірковій частині індиферентних гонад індукується розвиток за жіночим типом: гоноцитобласти трансформуються в оогонії, а відтак – у первинні ооцити, оточені одним шаром плоских фолікулярних клітин. Так формуються примордіальні фолікули яєчника (рис. 23.2). Із парамезонефральної (мюллерівської) протоки, які наприкінці 7-го тижня ембріогенезу відокремлюються від мезонефральної (вольфової) протоки, утворюються маткові труби, матка та цервікальна частина піхви (див. розділ 24).

У процесі розвитку гонад за чоловічим типом сім'яні тяжі спочатку зберігають зв'язок із ціломічним епітелієм поверхні гонади, однак згодом відокремлюються. Навколо сім'яних тяжів скучуються мезенхімні клітини, які поступово трансформуються у сполучнотканніні перегородки, клітини Лейдіга, м'які клітини та кровоносні судини. Трубочки мезонефроса перетворюються на прямі сім'яні трубочки та сітку яєчка. Між закладками звивистих сім'яних трубочок та поверхневим епітелієм яєчка починає формуватися білкова оболонка, яка відокремлює ці структури одну від одної. Вісцеральний листок спланхнотомі дає початок серозному покриву яєчок.



Каспар-Фрідріх Вольф

(Wolff C.-F., 1733–1794) – німецький і російський анатом і фізіолог, один із засновників наукової ембріології; об'єднував теорію епігенезу, вперше описав мезонефрос і мезонефральну протоку



Йоганнес-Петер Мюллер

(Müller J.-P., 1801–1858) – німецький анатом, фізіолог, гістолог і ембріолог; вперше описав парамезонефральну протоку; однією з його себе багато учнів, які стали академіками, до яких належали

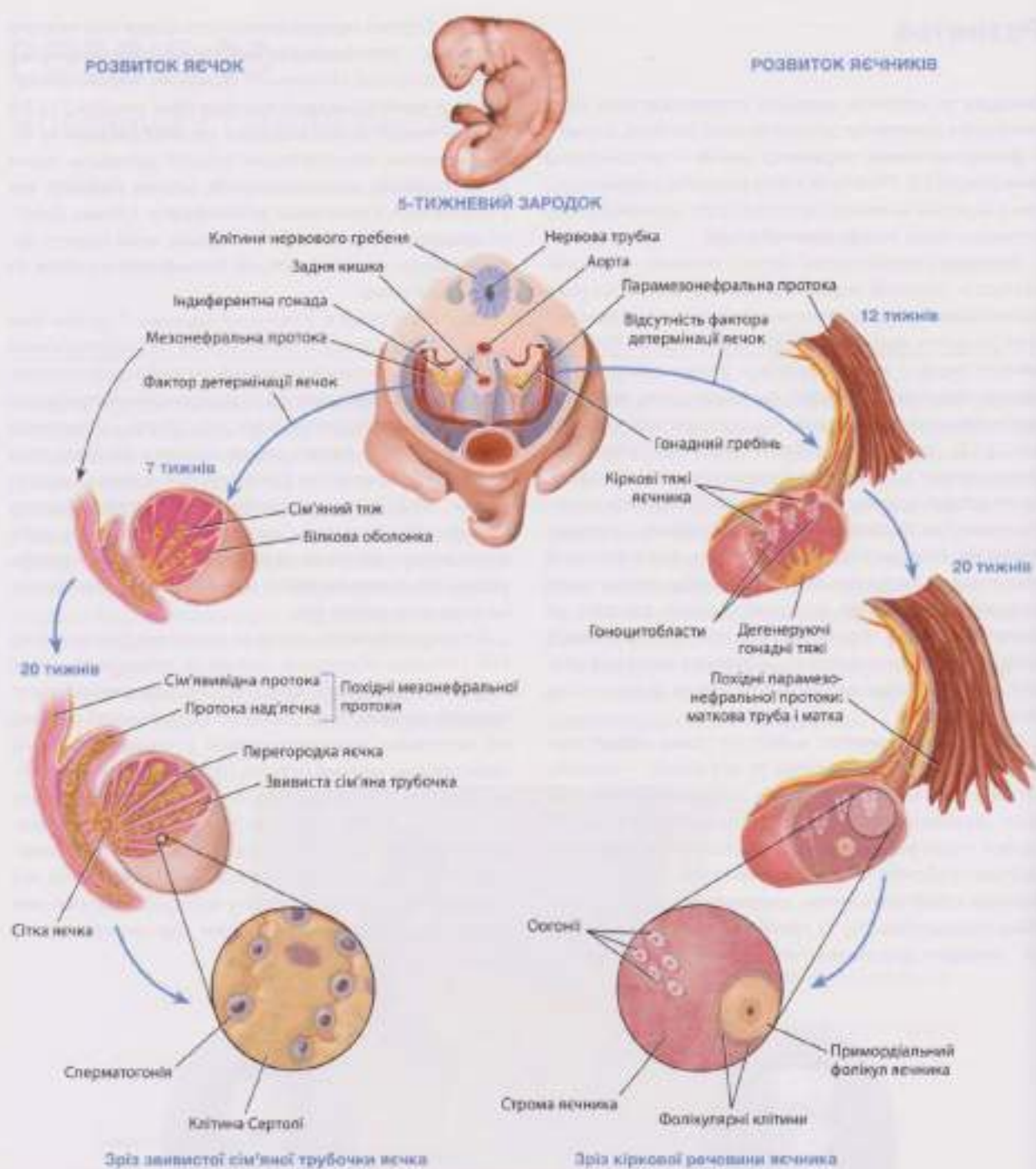


Рис. 23.2. Порівняльна мікроморфологія ранніх етапів ембріогенезу яєчка (ліва частина рисунка) та яєчника (права частина рисунка), або чоловічих і жіночих гонад

Під впливом тестостерону мезонефральна (яльфова) протока диференціюється у протоку над'яєчка, сім'явидну та сім'явипорскувальну протоки, а також

пухирчасту залозу. Продукт трансформації тестостерону – дигідротестостерон – індукує утворення простати, уретри, прутня та калитки. Внаслідок регресії пара-

мезонефральної протоки під впливом мюллерівської інгібіторної субстанції, з її дистальної частини в товщі передміхурової залози формується чоловіча маточка. Починаючи з 26-го тижня ембріогенезу під впливом тестостерону починається процес опускання яєчка з черевної порожнини через паховий канал у калицку, який завершується протягом 2–3 днів.

Будова яєчка

Яєчко (сім'яник, лат. *testis*) – парний парексімагозний орган, який знаходиться в калицці та містить численні трубчасті утвори: звивисті сім'яні трубочки, прямі трубочки, сітку яєчка, виносні протоки яєчка (рис. 23.3). У звивистих сім'яних трубочках здійснюються процеси сперматогенезу; утворюються чоловічі статеві клітини – сперматозоїди; інші трубчасті структури забезпечують депонування та виведення сперматозоїдів і належать до сім'явидних шляхів. Яєчко має овально-округлу форму, довжину 4–6 см, ширину 2,5–3,5 см, масу 15–30 г.

Зовні яєчко вкрите очеревиною, під якою знаходиться капсула з щільної неоформленої сполучної ткани-

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Крипторхізм. Приблизно 30% недоношених і 3–4% доношених хлопчиків народжуються з неопущенням одного чи обох яєчок. Цей патологічний стан отримав назву "крипторхізму" (грец. *криптос* – приховане + *орхіс* – яєчко). У більшості випадків до кінця першого року життя яєчка опускаються до калицки. Якщо ж цього не відбулося і яєчка залишилися у черевній порожнині або паховому каналі, сперматогенез заблокується і такі особи неплідні. Іншим наслідком неопущення яєчок є висока ймовірність злоякісного переродження гермінативних клітин і розвитку пухлин.

Для нормального розвитку сперматозоїдів оптимальною є температура 35°C, яка підтримується у калицці завдяки кровоплину у лозоподібному венозному сплетенні. Гіпертермія яєчок є одним із чинників чоловічої неплідності. Зокрема, доведено, що при утримуванні на колінах ноутбука упродовж 1 години температура в калицці підвищується на 2,8°C, що може спричинитися до порушень сперматогенезу. Ще більшу загрозу несе в собі крипторхізм, оскільки температура у черевній порожнині становить 37°C.

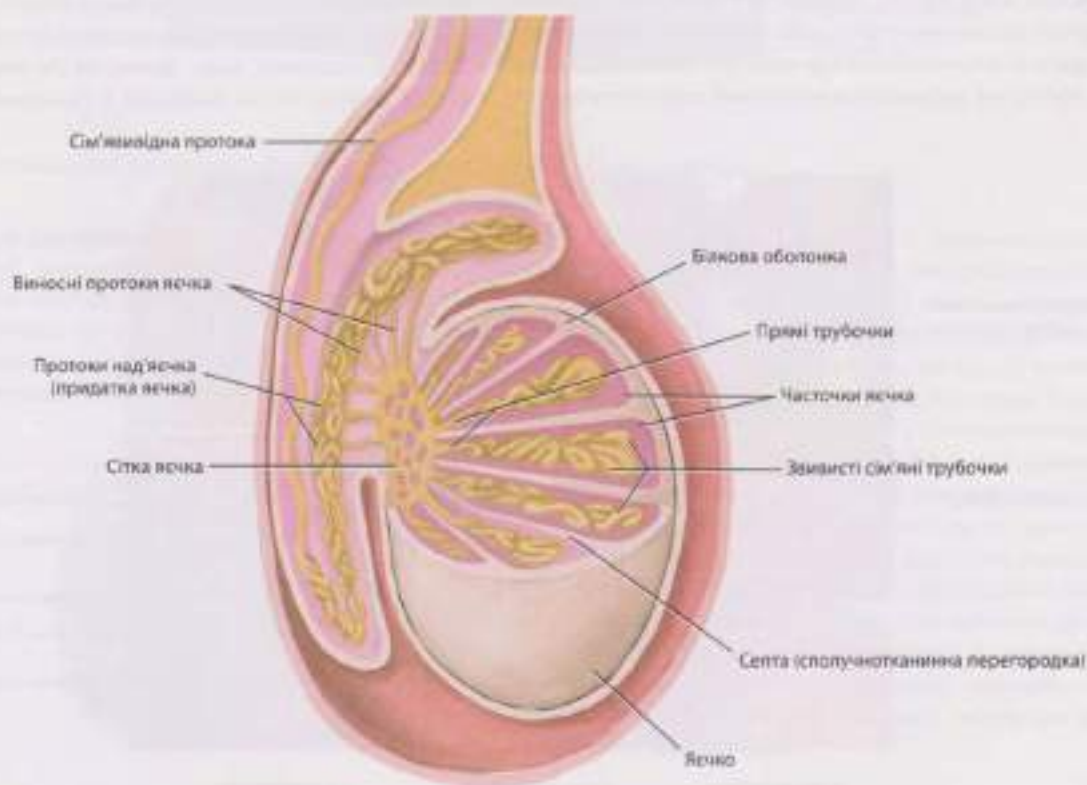


Рис. 23.3. Схема будови яєчка і прилеглих структур

ни – білкова оболонка. На бічних поверхнях білкова оболонка потовщується і утворює середостіння яєчка, від якого радіально всередину органа відходять перегородки, що поділяють його на 150–250 часточок. Кожна часточка містить від однієї до чотирьох звивистих сім'яних трубочок, у яких відбувається розвиток сперматозоїдів. У розтягнутому стані довжина однієї трубочки складає 30–70 см, а загальна довжина всіх сім'яних трубочок в обох яєчках сягає 400–500 м. Кожне яєчко містить до тисячі звивистих сім'яних трубочок, які біля середостіння яєчка переходять у прямі трубочки, що ними починаються сім'явивідні шляхи.

Між звивистими сім'яними трубочками залягає **інтерстицій** – прощарки пухкої сполучної тканини, у якій в оточенні гемокапілярів локалізуються **інтерстиційні ендокриноцити (клітини Лейдіга)** (рис. 23.4). Це клітини округлої або полігональної форми діаметром близько 15 мкм, з одним або двома ядрами, оксифільною цитоплазмою, в якій містяться білкові включення (так звані кристали Рейнке). Мають розвинену гладку ендоплазматичну сітку, комплекс Гольджі, мітохондрії з тубулярними кристами, які характерні для клітин, які є продуцентами стероїдів. Клітини Лейдіга синтезують **тестостерон** – чоловічий статевий гормон, під впливом якого на 7-й тиждень ембріогенезу починається формування яєчок. Другий пік секреторної активності клітин Лейдіга співпадає з початком статевого дозрівання, коли під впливом тестостерону відбувається дозрівання сперматозоїдів та

формуються вторинні чоловічі статеві ознаки. Синтетичну активність клітин Лейдіга стимулюють лютеїнізуючий та лактоотропний гормони аденогіпофіза.

У складі **звивистої сім'яної трубочки** розрізняють два шари: зовнішній – тонкий шар сполучної тканини, і внутрішній – сперматогенний шар, які розмежовані базальною мембраною (рис. 23.4, 23.5). Зовнішній шар утворений пучками колагенових волокон, між якими залягають фібробласти. У деяких видів тварин, але не у людини, присутні також міоїдні клітини, здатні до перистальтичних скорочень. **Внутрішній вміст сім'яних трубочок** представлений сперматогенними клітинами різного ступеня зрілості (сперматогонії, первинні та вторинні сперматоцити, сперматиди, сперматозоїди), а також підтримувальними клітинами – sustentоцитами (клітинами Сертолі). Просвіт сім'яних трубочок нерівний, горбистий, що пов'язано з фазністю дозрівання сперматогенних клітин і поступовим виходом сперматозоїдів у просвіт трубочок.

Клітини Сертолі – крупні (20–40 мкм), пірамідної форми клітини, основи яких лежать на базальній мембрані, а апікальна частина досягає просвіту сім'яної трубочки (рис. 23.5, 23.6). Їхньою характерною ознакою є утворені плазматичною мембраною відростки та бухтоподібні заглибини, у які занурені дозріваючі статеві клітини. За допомогою відростків сусідні sustentоцити з'єднані між собою та поділяють вміст звивистої сім'яної трубочки на два компартменти (поверхи) – базальний та адлю-

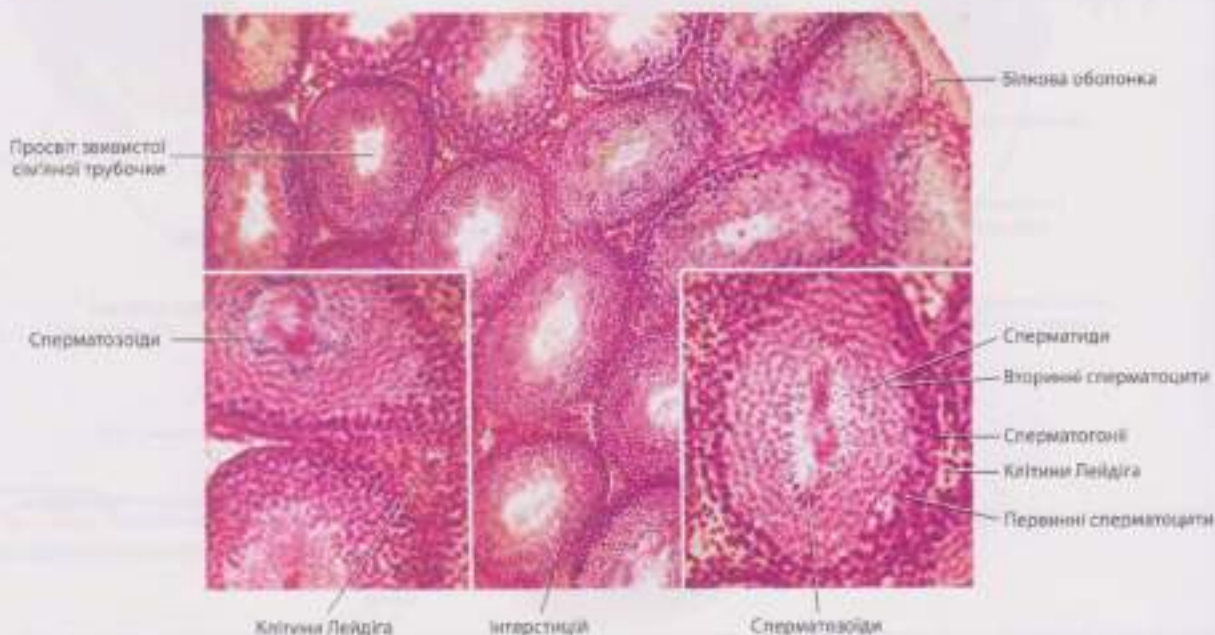


Рис. 23.4. Світлові мікрофотографії звивистих сім'яних трубочок яєчка, $\times 80$; вставки $\times 140$

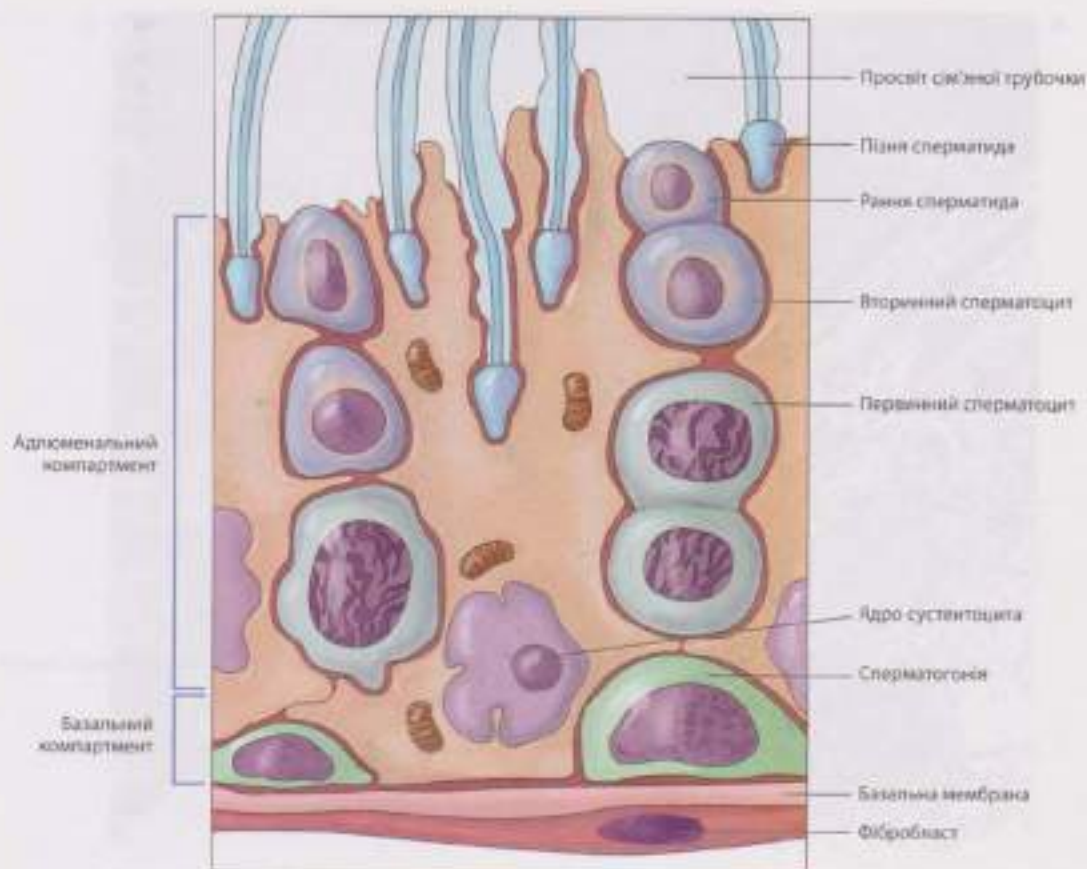


Рис. 23.5. Схематичне відтворення фрагмента стінки звивистої сім'яної трубочки

менальний. У базальному компартменті локалізуються сперматогонії, які прилягають до базальної мембрани та отримують поживні речовини з кровоносних капілярів, що облітають сім'яні трубочки. У внутрішньому, адлюменальному компартменті розташовані первинні та вторинні сперматоцити, сперматиди та сперматозоїди.



Еуріо Сертолі

(Sertoli E., 1842–1910) – італійський гістолог; уперше описав сустентоцити у складі звивистої сім'яної трубочки (1865)

Сперматогенні клітини, що лежать в адлюменальному поверсі, отримують поживні речовини від сустентоцитів.

Сустентоцити (клітини Сертолі) мають оксифільну цитоплазму, в якій містяться трофічні вclusions; світле овальне ядро локалізується у базальній частині клітини. З органел добре розвинута як гладка ендоплазматична сітка, яка бере участь у синтезі стероїдів, так і гранулярна ендоплазматична сітка, в якій синтезуються білки; добре виражені також комплекс Гольджі, лізосоми та мікротрубочки. Клітини Сертолі виконують опорну функцію, забезпечують живлення статевих клітин, створюють умови, необхідні для нормального сперматогенезу, зокрема, фагоцитують залишки цитоплазми сперматид, руйнують аномальні та апоптозні статеві клітини, а також забезпечують переміщення сперматогенних клітин від базальної мембрани до просвіту сім'яної трубочки.

Продуктами синтетичної активності клітин Сертолі є низка біологічно активних речовин: (1) андроген-з'явувальний білок (ABP), який забезпечує надходжен-

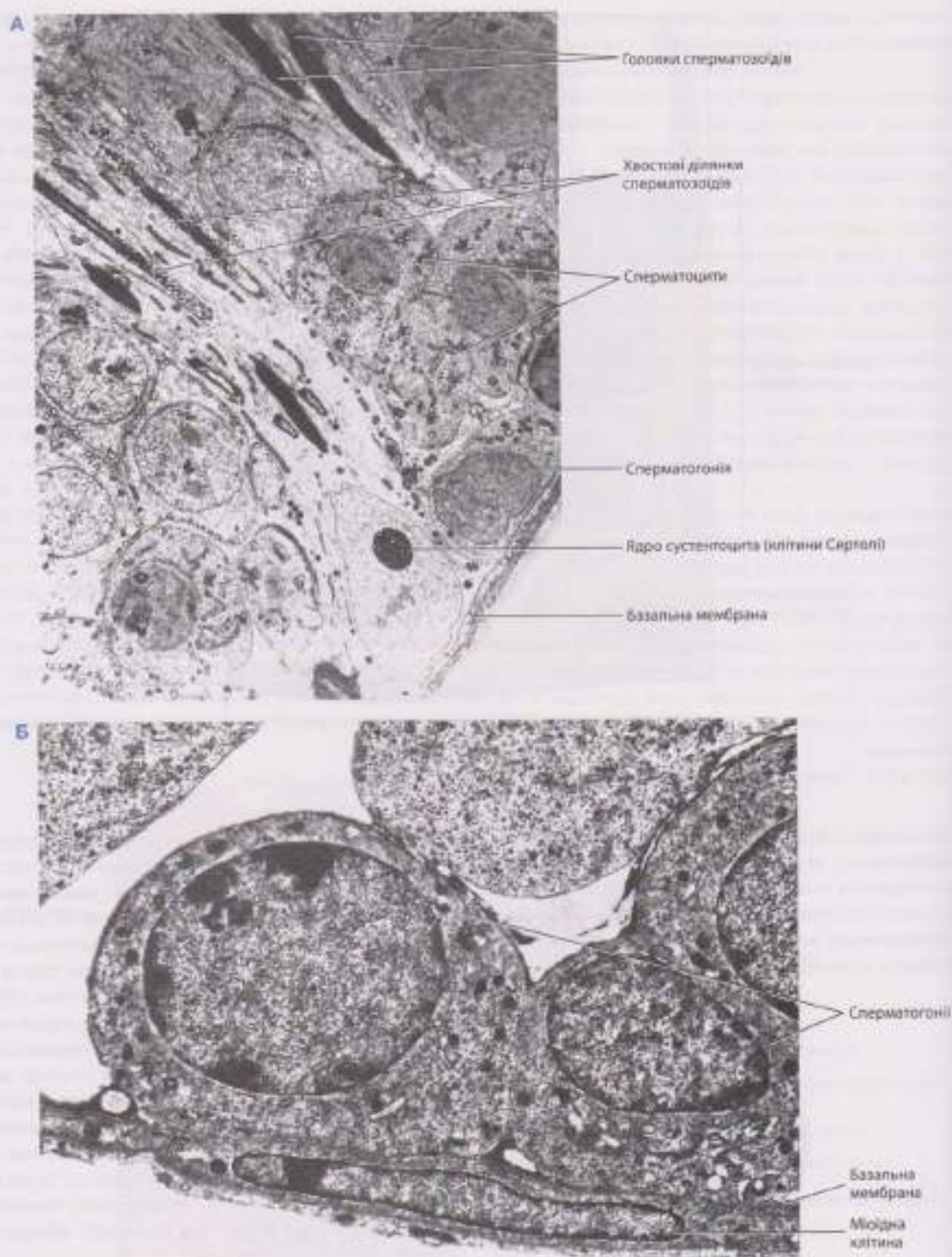


Рис. 23.6. Електронні мікрофотографії компонентів яєчка. А – фрагмент звивистої сім'яної трубочки, $\times 1700$; Б – сперматогонії та міодна клітина, $\times 7000$

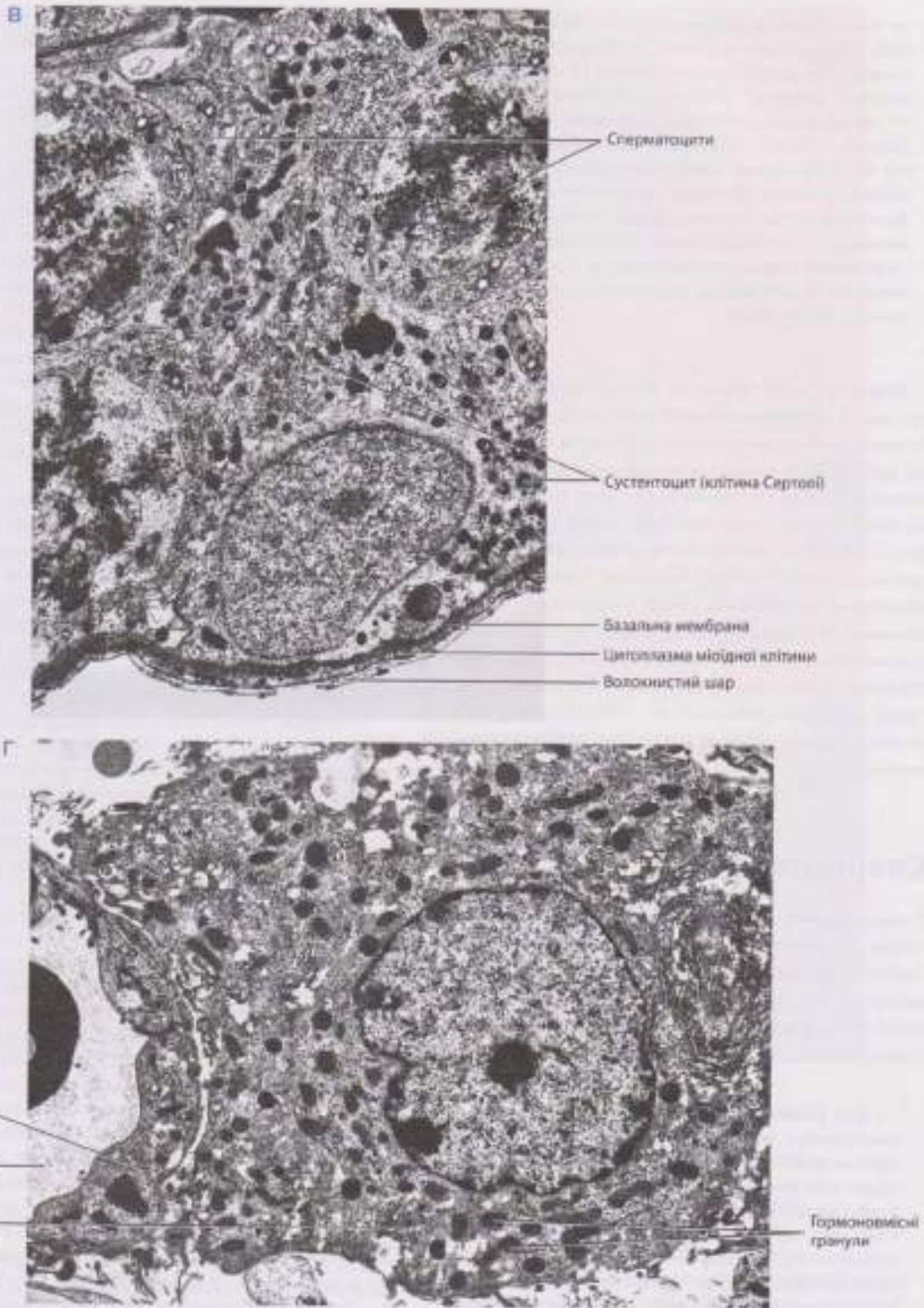


Рис. 23.6 (продовження). Електронні мікрофотографії компонентів яєчка. В – сустентоцит (клітина Сертолї), $\times 7000$; Г – інтерстиційний ендокриноцит (клітина Лейдіга), $\times 9000$

ня тестостерону до сім'яних трубочок; (2) інгібін – гормон, що пригнічує виділення фолікулостимулюючого гормону гонадотропіцитами гіпофіза; (3) активін – стимулятор продукції фолікулостимулюючого гормону; (4) міллерівська інгібіторна субстанція (антимюллерівський гормон) – біологічно активна речовина, яка під час ембріогенезу забезпечує розвиток зародка за чоловічим типом; (5) секрет суспендоцитів збагачений фруктозою, котра служить джерелом енергії для сперматозоїдів; (6) тестикулярний трансферин – продукт секреторної діяльності суспендоцитів, що забезпечує васкуляцію дозріваючими сперматогенними клітинами заліза з плазми крові.

Звивисті сім'яні трубочки іззовні обплетені кровоносною та лімфатичною капілярною мережею. Адлюменальний компартмент сім'яних трубочок відмежований від кровоплину гематотестикулярним бар'єром, який включає: (1) шар ендотелію та базальну мембрану гемокapіляра; (2) зовнішню оболонку звивистої сім'яної трубочки; (3) щільні замикальні контакти між відростками суміжних клітин Сертолі. Гематотестикулярний бар'єр забезпечує підтримання сталої концентрації поживних речовин та гормонів, які необхідні для нормального сперматогенезу; не пропускає з крові до дозріваючих статевих клітин антибіотики проти них, та у зворотному напрямі, до крові – антигени, які утворюються у процесі сперматогенезу; захищає дозріваючі статеві клітини від токсинів.

Сперматогенез

Сперматогенез – процес утворення чоловічих статевих клітин – сперматозоїдів. Він відбувається у звивистих сім'яних трубочках і включає чотири фази: (1) розмноження, (2) росту, (3) дозрівання, і (4) формування. Проміжні клітинні форми, які при цьому утворюються, представлені на рис. 23.5–23.7.

У фазі розмноження перебувають сперматогонії, які локалізуються у базальному компартменті звивистих сім'яних трубочок і проходять через кілька послідовних стадій мітотичного поділу. Розрізняють сперматогонії А та В; вони загальна кількість в яєчках людини перевищує 1 мільярд. Частина сперматогонії А, які проліферують шляхом мітозу, залишаються стовбуровими, тобто зберігають здатність до поділу і підтримують свою популяцію; інші – диференціюються у сперматогонії В, які після низки мітотичних поділів вступають у фазу росту і перетворюються на первинні сперматоцити. При цьому останні зміщуються ближче до просвіту звивистої сім'яної трубочки, тобто переходять в її адлюменальний компартмент. Пер-

винні сперматоцити – найбільші серед сперматогенних клітин, містять диплоідний набір хромосом, кожна з яких складається з двох хроматид.

Фаза дозрівання охоплює два послідовних поділи мейозу. У результаті першого (редукційного) поділу утворюються вторинні сперматоцити – клітини з гаплоїдним набором хромосом, кожна з яких включає дві хроматиди. Після другого (екваційного) поділу мейозу вторинні сперматоцити перетворюються на сперматиди – невеликі округлі клітини з крупним, ексцентрично розміщеним ядром. У ядрі містяться гаплоїдний набір хромосом, кожна з яких складається з однієї модифікованої у процесі кросінгверу хроматиди. У цитоплазмі виявляються дві центріолі, велика кількість мітохондрій, вільних рибосом, елементів гладкої ендоплазматичної сітки, добре розвинений комплекс Гольджі. Детальніше послідовні стадії мейозу розглянуто у розділі 3 "Поділ і диференціація клітин". У фазі формування, внаслідок складної перебудови, сперматиди перетворюються на сперматозоїди.

Проміжок часу і послідовність змін, які відбуваються у процесі перетворення сперматогоній на сперматозоїди, отримав назву циклу сперматогенезу. У людини він триває приблизно 64 доби і охоплює чотири вищезначених фази (рис. 23.7). З них фази розмноження і росту – мітотичного поділу сперматогоній, які закінчуються утворенням первинних сперматоцитів – охоплюють 16 днів. Перший поділ мейозу, завдяки складності процесів перебудови хромосом, які відбуваються у профазі, триває 24 дні; його результатом є вторинні сперматоцити. Другий поділ мейозу з утворенням сперматид завершується протягом кількох годин. Процес сперміогенезу – формування зі сперматид зрілих сперматозоїдів – триває 24 дні. Пересічено протягом доби у людини утворюється близько 100 мільйонів сперматозоїдів, хоча ця цифра має значні індивідуальні коливання.

Утворення сперматозоїдів відбувається циклічно уздовж звивистих сім'яних трубочок. Сперматогенні клітини, які перебувають на ідентичній стадії розвитку, пов'язані між собою цитоплазматичними містками – вони утворюють клітинні асоціації (синцитії, або сукліття) (рис. 23.7). Кількість клітинних асоціацій характеризується видоспецифічністю. Так, у сперматогенезі людини розрізняють 6 клітинних асоціацій, або стадій розвитку сперматогенних клітин, у щура – 14, у мавпи – 12. Уздовж звивистої сім'яної трубочки ідентичні клітинні асоціації повторюються з певною періодичністю; відстань між ними отримала назву хвилі сперматогенезу. З клітинних асоціацій індивідуальні сперматозоїди вивільнюються на завершальній стадії сперматогенезу – у фазі формування. Зрілі сперматозоїди зберігають життєздатність в організмі чоловіка близько одного місяця. В еякуляті сперматозоїди можуть зберігати фертильність (здатність до запліднення яйцеклітини) до 24 годин, що значною мірою залежить від зовнішніх чинників – вологості, температури тощо.

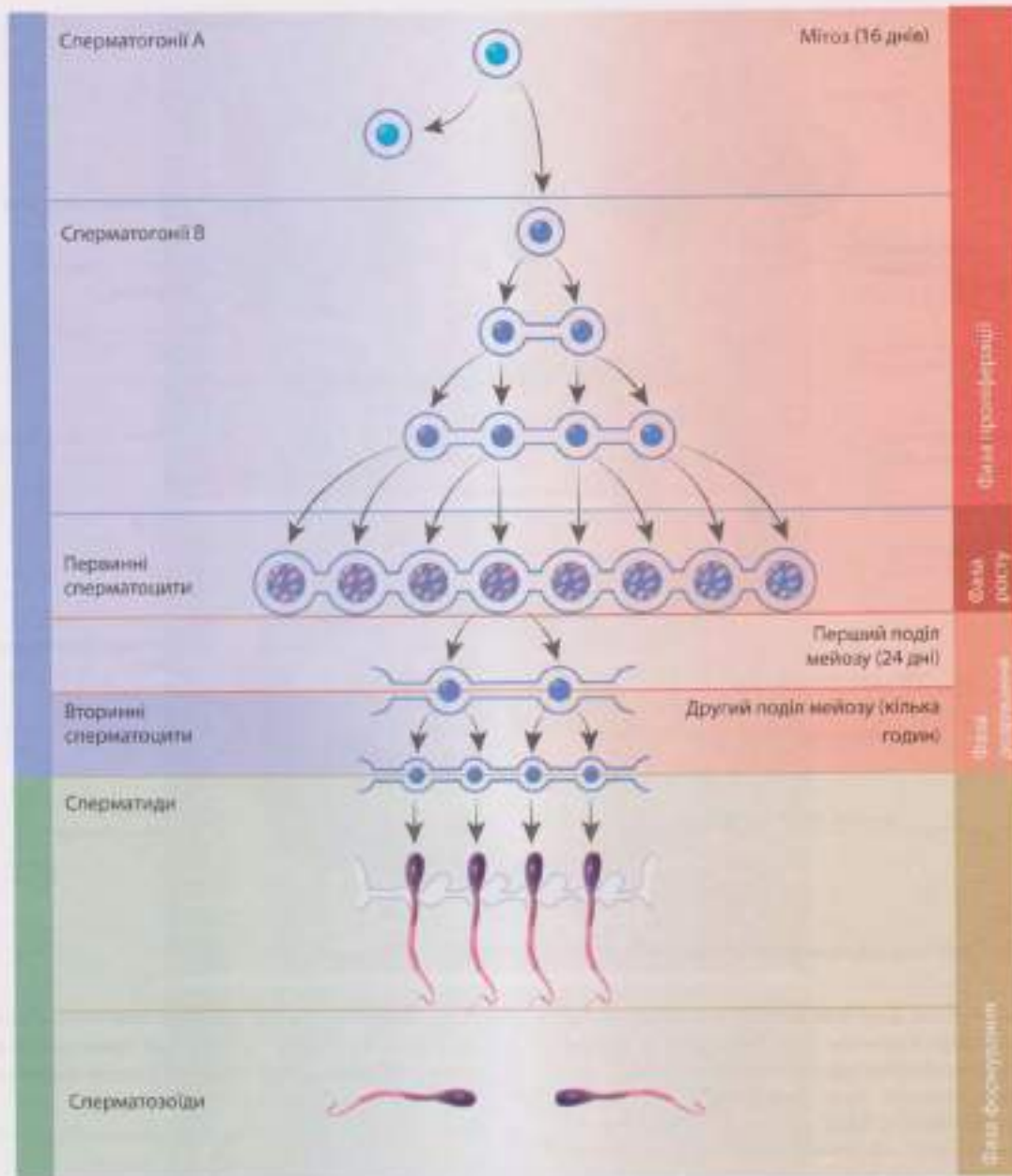


Рис. 23.7. Схематичне відтворення послідовних фаз сперматогенезу

Сперміогенез

Терміном "сперміогенез" ідентифікують процес перетворення сперматид на зрілі сперматозоїди. Сперміогенез є відповідником фази формування сперматогенезу і, у свою чергу, включає чотири фази: (1) фазу Гольджі, (2) фазу шапочки, (3) акросомальну фазу і (4) фазу дозрівання (рис. 23.8).

Упродовж фази Гольджі синтезуються гідролітичні ферменти, які нагромаджуються у складі преакросомальних гранул (видозмінених елементів комплексу Гольджі), які відтак зливаються з утворенням єдиної електроннощільної акросомальної гранули. Остання фіксується до ядерної оболонки; місце фіксації визначає передній полюс майбутнього сперматозоїда. Центросома відходить від ядра, і одна з центріолей ініціює утворення аксонем

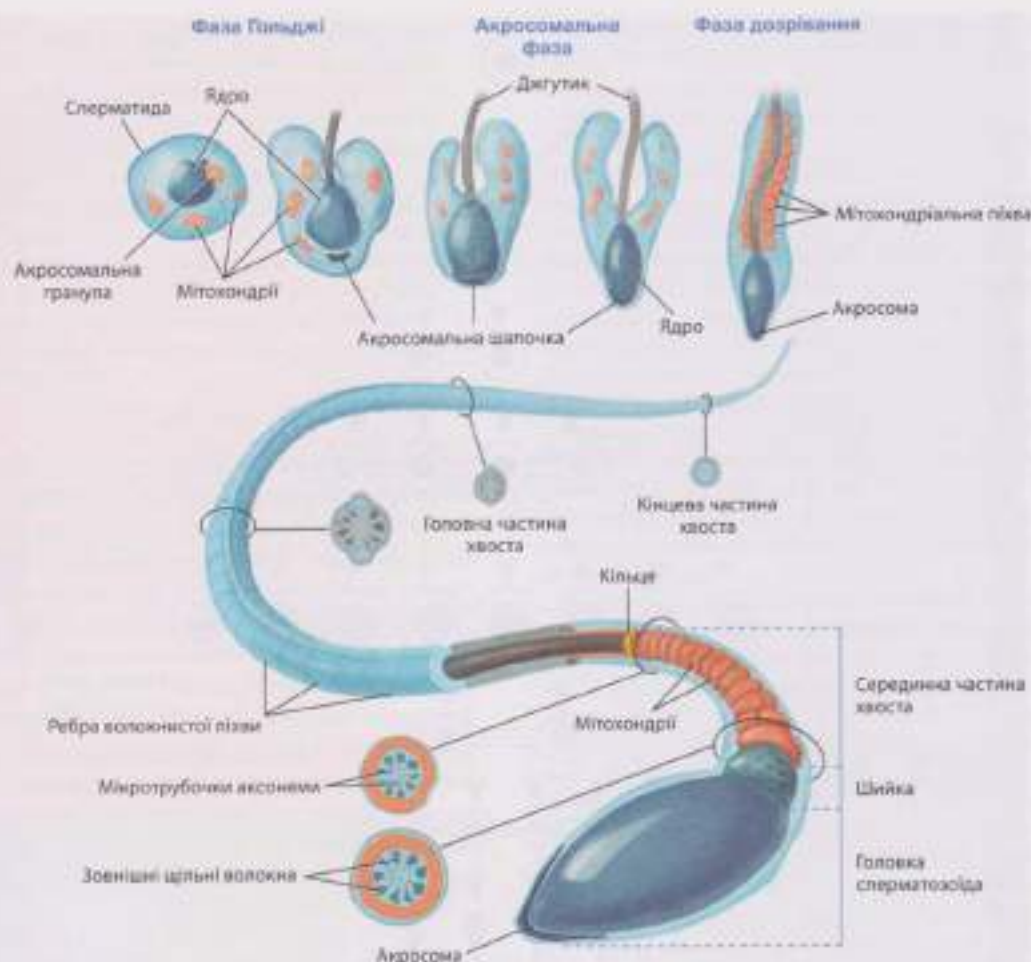


Рис. 23.8. Схема послідовних етапів сперміогенезу та морфологія зрілого сперматозоїда

джугтика. Під час фази шапочки акросомальна гранула збільшується у розмірах і охоплює передню частину ядра, отримавши назву акросомальної шапочки.

В акросомальній фазі відбувається конденсація ядерного хроматину, ядро набуває витягнутої форми. У протиакросомальній ділянці концентруються мітохондрії і мікротрубочки; останні обумовлюють видовження сперматиди і формування хвоста сперматозоїда. У зоні контакту мікротрубочок аксонем і цитоплазматичних мікротрубочок утворюється так зване кільце, яке розмежовуватиме серединну та головну частини хвоста. Під час фази дозрівання навколо середньої частини хвоста утворюється мітохондріальна піхва; між останньою та аксонемою закладається 9 поздовжньо орієнтованих зовнішніх щільних волокон; відтак формується волохиста оболонка, представлена так званими ребрами – щільними кільцеподібними утворами. Наприкінці фази дозрівання сперматозоїди звільнюються із синцитію (клітинної асоціації), зміщуються до просвіту сім'яної трубочки, а залишки відторгненої цитоплазми сперматид фагоцитуються клітинами Сертолі.

Слід пам'ятати, що новоутворені сперматозоїди тимчасово знеруховлені; здатності до самостійного руху вони набувають при переміщенні уздовж протоки придатка сім'яника.

Будова зрілого сперматозоїда

Зрілий сперматозоїд має змієподібну форму, 65–70 мкм завдовжки, складається з головки, шийки і хвоста; в останньому розрізняють серединну, головну і кінцеву частини (рис. 23.8–23.10).

Головка сперматозоїда довжиною 5 мкм містить ядро з гаплоїдним набором хромосом (22 автосоми + 1 статеву хромосома). Від того, X- чи Y-статеву хромосому нестиме сперматозоїд, який запліднить яйцеклітину, залежатиме стать майбутньої дитини. Генетичний матеріал у ядрі сперматозоїда компактизований, еухроматин відсутній. Передня частина головки містить акросому – органелу,

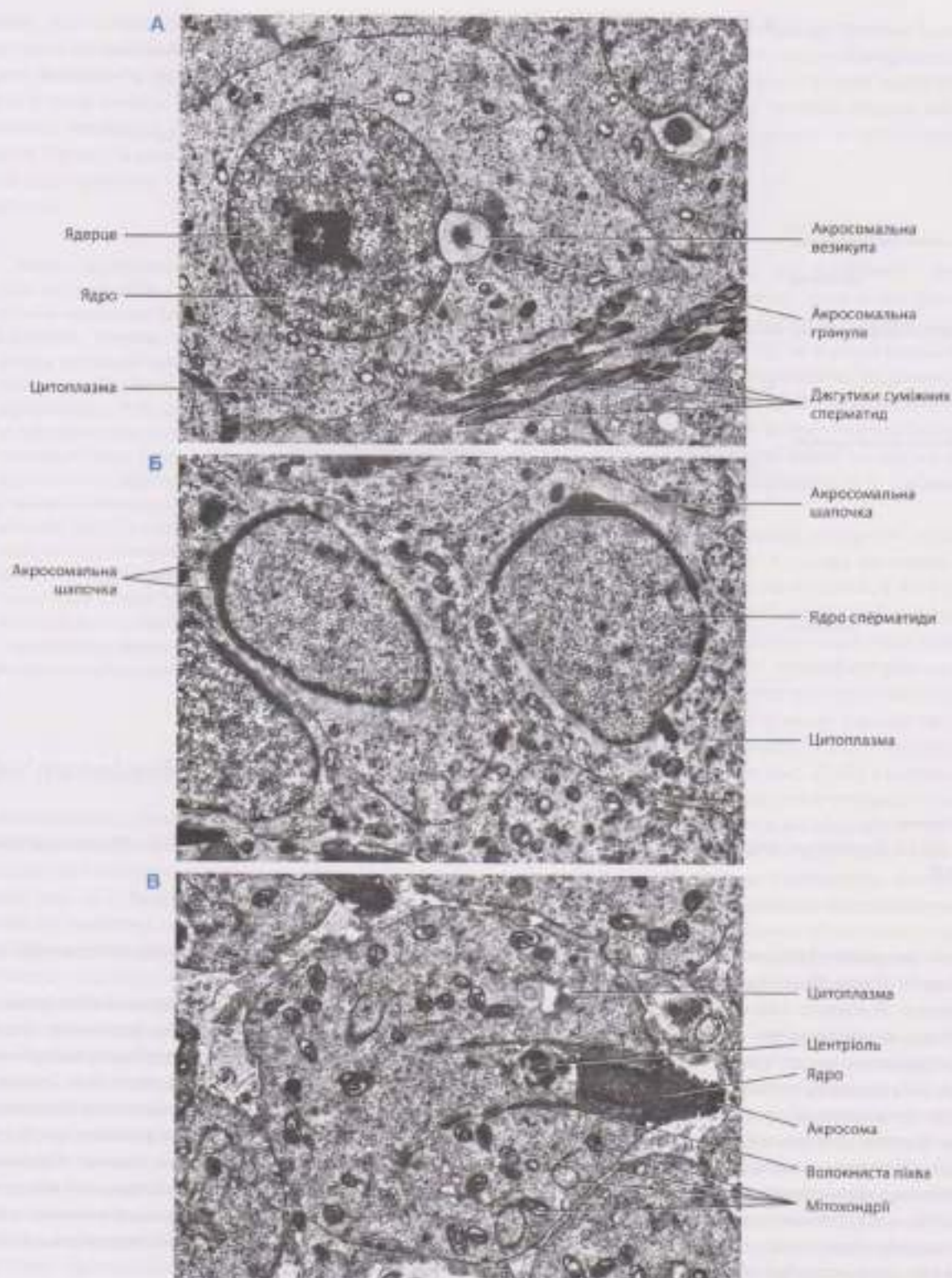


Рис. 23.9. Електронні мікрофотографії сперматид на проміжних фазах сперміогенезу. А – фаза Гольджі, $\times 7000$; Б – фаза шапочки, $\times 7000$; В – рання акросомальна фаза, $\times 7000$

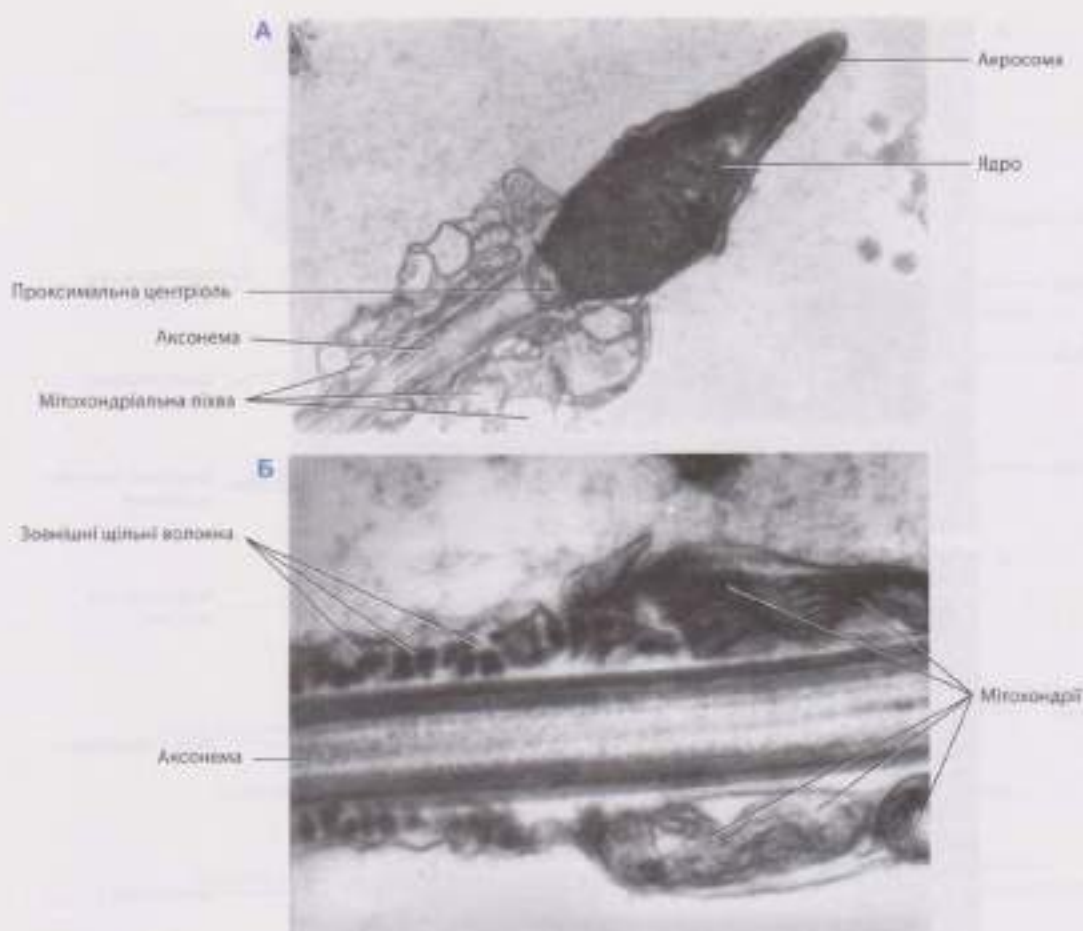


Рис. 23.10. Електронні мікрофотографії сперматозоїда людини. А – головка і шийка, $\times 16\,000$; Б – хвостова ділянка, $\times 50\,000$

яка забезпечує penetрацію променистої корони, прозорої зони та плазмалемі яйцеклітини. Акросома зв'язана з ядерною оболонкою за посередництва пластинчастого утвору – акроплаксоми – який є похідним цитоскелета. У складі акросоми містяться низка ферментів – нейрамінідаза, гіалуронідаза, кисла фосфатаза, арилсульфатаза, а також трипсиноподібна протеаза, відома як акрозин. При зв'язуванні сперматозоїда з прозорою зоною ооцита ініціюється акросомальна реакція, в результаті якої з акросоми вивільнюються вищезначені ферменти і прокладають шлях для проникнення ядра сперматозоїда у цитоплазму яйцеклітини.

Шийка сперматозоїда (завдовжки 5 μm) сполучає головку з хвостом. У ній містяться проксимальна і дистальна центріолі. За допомогою проксимальної центріолі хвостова частина прикріплюється до так званої імплантаційної ямки в задній частині головки сперматозоїда.

Дистальна центріоль служить центром організації мікротрубочок аксонем.

Серединна частина хвоста сперматозоїда (довжина 5 μm) характеризується наявністю аксонем; остання включає центральну пару мікротрубочок, навколо якої розміщено дев'ять дублетів мікротрубочок (описується формулою $9 \times 2 + 2$). Навколо аксонеми поздовжньо орієнтовано 9 зовнішніх щільних волокон, які, у свою чергу, оточені мітохондріальною пішкою. Серединна частина закінчується кільцем – ущільненою кільцевою ділянкою, до якої прикріплюється плазматична мембрана, що запобігає зісковзуванню мітохондріальної пішки у каудальному напрямі.

Головна частина хвоста (45 μm завдовжки) – найдовший сегмент сперматозоїда. У центрі її проходить аксонема, яка є продовженням аксонем середньої ділянки. Аксонему оточують сім зовнішніх щільних во-

локон. Безпосередньо під плазматичною мембраною залягають кільцеві волокна так званих **ребер**, які формують волокнисту піхву. Кінцева частина хвоста (довжина 5 мкм) містить лише аксонему в оточенні плазматичної мембрани. У складі прикінцевих 0,5–1 мкм хвоста структура аксонем порушується – замість дублетів мікротрубочок тут присутні 20 поодиноких мікротрубочок.

Новітні дослідження спростовують уявлення щодо ролі сперматозоїдів суто як засобів доставки до яйцеклітини чоловічого пронуклеуса з гаплоїдним набором хромосом. Зокрема, при заплідненні до цитоплазми ооцита потрапляє також центросома, необхідна для наступного поділу хроматид, а також близько 3000 ланцюгів інформаційної РНК, котрі впливають на активність генів та кодують синтез низки білків, необхідних на ранніх етапах ембріогенезу. Окрім того, порівняння сперматозоїдів фертильних і стерильних чоловіків виявило відмінності у складі щонайменше 20 білкових компонентів, що свідчить про важливу роль протосоми сперматозоїдів у реалізації репродуктивної функції. Наведені дані відкривають нові можливості у лікуванні чоловічого непліддя. У багатьох видів ссавців (але не людини) всередину ооцита проникає не лише головка та шийка, а й хвостова частина сперматозоїда, компоненти якої можна виявити у складі бластомерів упродовж кількох поділів дроблення.

Сім'явивідні шляхи

До сім'явивідних шляхів належать прямі трубочки, сітка яєчка, виносні протоки яєчка, протока придатка яєчка, сім'явивідна і сім'явилорскувальна протоки, а також сечівник (рис. 23.1). Загальний план будови стінки усіх сегментів сім'явивідних шляхів схожий і включає слизову, м'язову та адвентиційну оболонки.

Поблизу середостіння яєчка, біля верхів часточок, звивисті сім'яні трубочки зливаються, утворюючи короткі **прямі трубочки**. Останні сполучають звивисті сім'яні трубочки з **сіткою яєчка**, яка розташована в товщі середостіння. Епітелій слизової оболонки як прямих трубочок, так і сітки яєчка представлений одним шаром кубодних клітин, які поєднані між собою щільними замикальними контактами і містять на апікальній поверхні численні короткі мікророслинки, а також поодинокі стереоцилії.

Із сітки яєчка виходять 10–20 **виносних проточок**, які, зливаючись між собою, утворюють протоку над'яєчка. Просвіт виносних проточок має нерівний (гребінчастий) контур, оскільки їхнє епітеліальне вистелення представлене двома типами клітин різної висоти. Вищі, **війчасті клітини** містять на апікальній поверхні війки, миготливі рухи яких забезпечують транспорту-

вання нерухомих сперматозоїдів до протоки придатка. Нижчі, **головні клітини** мають численні мікророслинки. М'язова оболонка сім'явивідних шляхів представлена циркулярно орієнтованими пучками гладких м'язів. Адвентиційна оболонка утворена пухкою сполучною тканиною.

Над'яєчко

Над'яєчко (придаток яєчка, лат. *epididymis*) – парний орган, що прилягає до заднього краю яєчка (рис. 23.1) і складається з головки, тіла та хвоста. Головка над'яєчка широка, заокруглена, виступає за верхній кінець яєчка, містить 12–15 часточок конічної форми, розділених прошарками сполучної тканини; вона утворена виносними проточками, які, зливаючись, формують розміщену в тілі і хвості протоку над'яєчка. Тіло над'яєчка вузьке, витягнуте, тригранне; хвіст продовжується у сім'явивідну протоку.

Протока над'яєчка має вигляд компактно укладеної трубочки довжиною від 4 до 6 см, яка вистелена псевдобагатошаровим стовпчастим епітелієм. У його складі розрізняють **головні епітеліоцити** зі стереоциліями на апікальній поверхні і малодиференційовані **базальні клітини**. Також тут присутні **макрофагоцити-сперматофаги**. М'язова оболонка протоки над'яєчка утворена циркулярно орієнтованими пучками гладких м'язів, проміжки між окремими сегментами заповнені інтерстиційною сполучною тканиною (рис. 23.11). У напрямку до хвостової частини над'яєчка висота епітеліального вистелення зменшується, а товщина м'язової оболонки зростає. На противагу звивистим сім'яним трубочкам, протоки над'яєчка на гістологічних препаратах мають чітко окреслений просвіт, заповнений масами сперматозоїдів. Зовні над'яєчко вкрите серозною оболонкою – пухкою сполучною тканиною з мезотелієм на поверхні.

Сперматозоїди у сім'янику перебувають у стані відносного анабіозу, що пов'язано з нижчою температурою у яєчку та над'яєчку, ніж загальна температура тіла, кислою реакцією і в'язкістю середовища, що їх оточує. У протоках над'яєчка відбувається синтез рідких компонентів сперми та дозрівання депонованих сперматозоїдів. Зокрема, при переміщенні від головки до хвостової частини над'яєчка сперматозоїди набувають здатності до самостійної рухової активності. Також процес дозрівання сперматозоїдів у над'яєчку супроводжується покриттям їхніх акросомальних ділянок тонким шаром глікопротеїнів – продуктів секреторної діяльності епітеліального вистелення протоки над'яєчка. Значення цього процесу полягає у запобіганні імунним реакціям з боку жіночого організму на сперматозоїди. Зворотний процес – демаскування



Рис. 23.11. Світлова мікрофотографія проток над'яєчка, $\times 150$

акросоми, який отримав назву **капацитації** – відбувається при переміщенні сперматозоїдів по жіночих статевих шляхах. У над'яєчку сперматозоїди тривалий час зберігають життєздатність.

Сім'явивідна протока

Сім'явивідна протока (лат. *ductus deferens, vas deferens*) – парний трубчасто-м'язовий утвір довжиною біля 45 см, який служить для подальшого просування сперми (рис. 23.1). Стінка протоки складається зі слизової, м'язової та адвентиційної оболонок. Слизова оболонка утворює 4–6 поздовжніх складок, тому на поперечному розрізі просвіт сім'явивідної протоки має зірчасту форму (рис. 23.12).

Епітелій слизової оболонки сім'явивідної протоки, подібно до протоки придатка – псевдобагатошаровий стовпчастий; включає дещо нижчі, ніж у протоці придатка, головні клітини зі стереодиліями та базальні клітини. Під епітелієм залягає пухка сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки. М'язова оболонка набуває значного розвитку і представлена трьома шарами гладких м'язів: зовнішнім та внутрішнім – поздовжніми, середнім – циркулярним. Зовні сім'явивідна протока вкрита адвентиційною оболонкою – пухкою сполучною тканиною зі значним вмістом адипоцитів. Перистальтичні скорочення м'язових елементів стінки сім'явивідних

проток, а також передміхурової залози забезпечують еякуляцію (сім'явиверження).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Товщина м'язової оболонки сім'явивідної протоки становить близько 1 мм, тому пальпаторно вона визначається через стінку калитки як щільний тяг, що легко зміщується. З метою стерилізації практикується **вазектомія** – хірургічне видалення сегмента сім'явивідної протоки.

Сім'явипорскувальна протока

Сім'явипорскувальна протока (лат. *ductus ejaculatorius*) – парний трубчастий утвір довжиною 1,5 см, який формується після злиття розширеної кінцевої частини (ампули) сім'явивідної протоки з протокою пухирчастої залози. Сім'явипорскувальна протока пронизує простату і відкривається на сім'яному горбку простатичної частини сечівника. Слизова оболонка утворює численні складки, вистелена одношаровим стовпчастим епітелієм. Особливістю сім'явипорскувальної протоки є відсутність в її стінці м'язових елементів. Сполучна тканина адвентиційної оболонки зростається зі строною передміхурової залози.



Рис. 23.12. Світлова мікрофотографія сім'явидної протоки, $\times 80$; вставка $\times 320$

Пухирчаста залоза

Пухирчаста залоза (лат. *glandula vesiculosa*) – парний залозистий орган, розміщений латерально від сім'явидної протоки, вище від передміхурової залози (рис. 23.1). За будовою – це компактно укладений трубчастий утвір, який у розправленому стані має довжину біля 15 см; завдяки численным звивинам і складкам на розрізі орган виявляє пухирчасту структуру. Стінка містить три оболонки – слизову, м'язову та адвентиціальну. На гістологічних препаратах у просвіті залози часто виявляються сперматозоїди, які потрапляють туди з сім'явипорскувальної протоки при взятті гістологічного матеріалу. З цієї причини пухирчаста залоза раніше мала назву сім'яних пухирців.

Слизова оболонка пухирчастої залози утворює первинні, вторинні та третинні складки; вкрита псевдобіластозаровим стовпчастим епітелієм, у складі якого розрізняють базальні клітини і головні екзокриноцити (рис. 23.13). На апікальній поверхні останніх містяться численні короткі мікрроворсинки і єдиний джгутик. У цитоплазмі виявляються мітохондрії, добре розвинені елементи гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, секреторні вакуолі, ліпофусцинові гранули, а також крапельки ліпідів. Висота головних екзокриноцитів збільшується під впливом тестостерону. Під епітелієм залягає шар фіброеластичної сполучної тканини. М'язова оболонка

представлена двома шарами гладких міоцитів – внутрішнім циркулярним та зовнішнім поздовжнім. Зовні залоза вкрита щільною сполучнотканинною капсулою.

Пухирчасті залози скорочуються під час еякуляції (сім'явиверження): їхній збагачений фруктозою секрет, який складає близько 70% об'єму сперми, розріджує останню і створює оптимальне для сперматозоїдів слаболужне середовище. Фруктоза відіграє роль джерела енергії для забезпечення рухливості сперматозоїдів. Також до складу секрету пухирчастих залоз входять простагландини і спермальний коагуляторний протеїн.

Передміхурова залоза

Передміхурова залоза (простата, лат. *prostate*) – це великий, розміром з волоський горіх, м'язово-залозистий орган (рис. 23.1). Вага передміхурової залози дорослого – близько 20 г. За формою простата нагадує каштан, розміри органа складають $4 \times 3 \times 2$ см. Зовні залоза оточена щільною сполучнотканинною капсулою. Через передміхурову залозу проходять уретра (сечівник) та сім'явипорскувальні протоки. Приблизно 50% об'єму простати складає залозиста паренхіма, інші 50% представлені гладкими міоцитами та сполучнотканинною стромою.

Паренхіму органа складають 30–50 розгалужених трубчасто-альвеолярних залозок, що утворюють час-

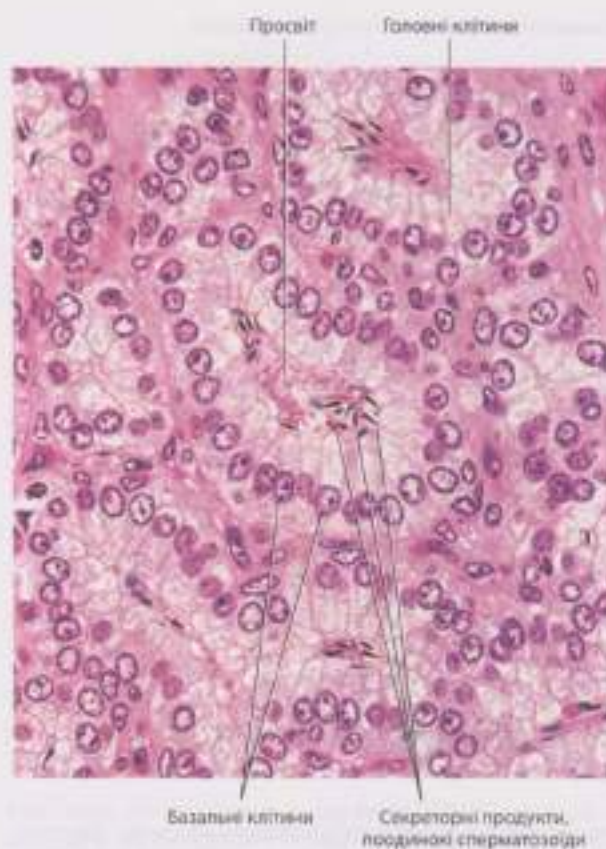


Рис. 23.13. Світлова мікрофотографія секреторних відділів пухирчастої залози, $\times 320$

точки клиноподібної форми. Залозки відкриваються у невеликі вивідні протоки, які, зливаючись, утворюють 20–30 більших проток, що впадають у простатичну частину сечівника. Перша група залозок розміщена у вигляді кільця в слизовій оболонці сечівника (це залозки слизової оболонки); друга – у сполучній тканині навколо сечівника (залозки підслизової основи); третя група формує головну частину простати (це – головні залозки) (рис. 23.14).

Кінцеві секреторні відділи передміхурової залози вистелені псевдобагатошаровим епітелієм, який включає три види клітин: простатичні екзокриноцити, ендокриноцити та базальні клітини. Екзокриноцити нагромаджують в апікальному полюсі секреторні вакуолі, до складу яких входять специфічні гранули – так звані простасоми. Збагачений цинком лужний секрет передміхурової залози нейтралізує кисле середовище у жіночих статевих шляхах і є важливим компонентом сім'яної плазми. Окрім того, до складу секрету простати входять простатоспецифічний антиген, кисла фосфатаза, амілаза, фібринолізин. Активність екзокриноцитів

простати зростає під впливом тестостерону. Специфічними морфологічними утворами у просвіті секреторних відділів є простатичні конкреції (кхамальні тільця) – дрібні оксифільні, інколи звапновані тільця, які утворюються в результаті згущення секрету та дегенерації епітелію простати (рис. 23.15); їхня кількість з віком збільшується.

Раніше ендокринну функцію передміхурової залози пов'язували виключно з синтезом простагландинів – групи біологічно активних речовин різної фізіологічної дії, які були вперше виділені з екстракту простати (англ. *prostatic gland*), за що й отримали свою назву. Згодом з'ясувалося, що простагландини, окрім простати, виробляються клітинами інтерстицію низки інших органів – нирок, яєчок, матки, слизової оболонки органів шлунково-кишкового тракту. Найактивнішими продуцентами простагландинів виявились мастоцити та макрофаги сполучної тканини. Найбагатшим джерелом простагландинів є сім'яна рідина людини, хоча механізм накопичення у ній цих біологічно активних сполук та їхнє фізіологічне значення залишаються не до кінця з'ясованими.

Дослідженнями останніх років було встановлено, що у складі епітеліального вистелення секреторних відділів простатичних залозок локалізуються незалежні від впливу тестостерону ендокриноцити дифузної нейроендокринної системи організму, які продукують серотонін, бомбезин та кальцитонін. Хоча роль вищеозна-



Рис. 23.14. Схема будови передміхурової залози

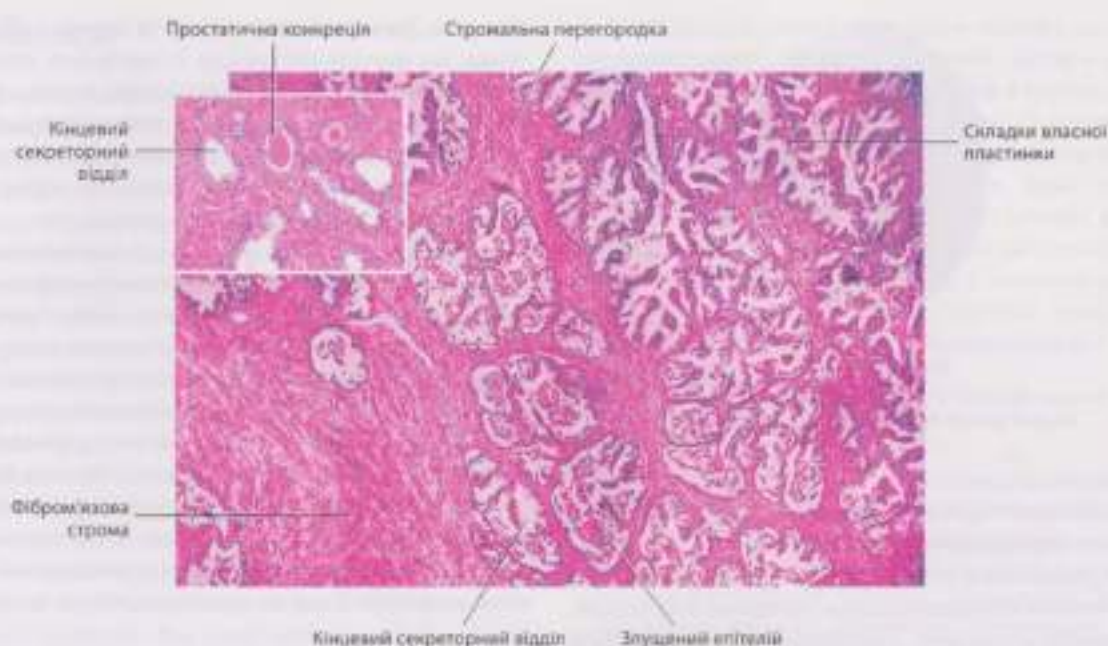


Рис. 23.15. Світлова мікрофотографія передміхурової залози, $\times 40$; вставка $\times 20$

чених гормонів у гістофізіології простати достеменно невідома, низка дослідників вважає, що вони можуть мати паракринну дію, регулюючи взаємовідношення між стромальними і паренхіматозними елементами залози. Третім різновидом клітин епітеліального виступлення простатичних залозок є базальні клітини – малодиференційовані клітинні елементи, котрі забезпечують фізіологічну регенерацію залозистого епітелію.

М'язово-еластична строма забезпечує скоротливу функцію простати. Так, кожна часточка та кожна залозка оточені поздовжніми та циркулярними шарами гладких міоцитів, які, скорочуючись, виштовхують секрет простати, що сприяє сім'явиверженню. Перед впадінням в уретру вивідні протоки простатичних залозок ампулоподібно розширюються та вистелені багаторядним призматичним епітелієм. У ділянці впадіння сім'явипорскувальних проток у сечівник утворюється потовщення – сім'яний горбик, ерекція якого попереджує закидання сперми до сечового міхура під час еякуляції. Позаду від сім'яного горбика розміщена простатична маточка, яка відкривається на поверхні сім'яного горбика.

Бульбоуретральні залози

Бульбоуретральні залози (залози цибулини сечівника, залози Купера, лат. *glandulae bulbourethrales*) – парні

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

При старінні організму стромальні елементи і парауретральні залози простати розростаються – виникає патологічний стан, відомий як **доброякісна гіпертрофія простати**. При цьому звужується провід сечівника, що зумовлює затруднене сечовивипускання. Приблизно 40% мужчин 50-річного віку стикаються з цією проблемою; до 80-річного віку цей відсоток сягає 95%.

Аденокарцинома простати – злоякісна онкологічна патологія, яка уражує біля 30% мужчин віком понад 75 років і є другим за поширеністю раковим захворюванням осіб чоловічої статі. Аденокарцинома, як правило, розвивається з залозок периферичної локалізації, тому її початкові стадії перебігають безсимптомно; злоякісні клітини часто дають метастази у кістки. Важливим тестом для діагностики аденокарциноми простати служить визначення **простатоспецифічного антигену**, рівень якого у крові при цій патології підвищується.

структури, розташовані біля основи пруття (рис. 23.1). Це складні альвеолярно-трубчасті залози, які мають овальну форму, діаметр 3–8 мм. Кожна залозка розміром з горошину оточена фіброзною капсулою, до складу якої, крім фібробластів та гладких міоцитів, входять також посмуговані м'язові волокна. Від капсули всередину паренхіми врастають сполучнотканинні септи, які ділять її на часточки.



Вільям Хантер

(*William W., 1684-1743*) – анатомічний хірург і анатом; перше описав бульбоуретральні залози (1704)

Кінцеві секреторні відділи бульбоуретральних залоз утворені одношаровим кубоїдним епітелієм, у складі якого розрізняють екзокриноцити та ендокриноцити, зовні оточені міоепітеліальними клітинами. В цитоплазмі бульбоуретральних екзокриноцитів виявляються слизові крапельки та філаментозні тільця. Вивідні протоки часточок зливаються й утворюють єдину екскреторну протоку довжиною приблизно 2,5 см, яка впадає у сечівник біля основи прутня. Протокова система виступає головними, келихоподібними та базальними клітинами, зовні оточена адвентичною оболонкою.

Під час статевого збудження бульбоуретральні залози першими з чоловічих статевих залоз починають виділяти прозорий, в'язкий слизовий секрет, який збагачений галактозою і сіаловими кислотами. Він змащує поверхню слизової оболонки сечівника і полегшує просування по ньому сперми під час еякуляції.

В нормі об'єм еякуляту (сперми) становить 2–6 мл, у яких міститься 200–300 мільйонів сперматозоїдів ($20\text{--}100 \times 10^6/\text{мл}$). Чоловік, у спермі якого налічується менш як $20 \times 10^6/\text{мл}$ сперматозоїдів, вважається стерильним (неплідним). Рідка частина сперми – сім'яна плазма – на 70–80% складається з секрету пухирчастих залоз і на 20–30% – із секрету простати. Останній підвищує рухливість сперматозоїдів і створює для них оптимальне слаболужне середовище; секрет пухирчастих залоз містить фруктозу, котра служить джерелом енергії для забезпечення рухової активності сперматозоїдів.

Пруть

Пруть (статевий член, лат. *penis*) – копулятивний орган, у якому розрізняють головку, тіло та корінь (рис. 23.1). Тіло статевого члена утворене двома кавер-

нозними (печеристими) тілами та одним губчастим тілом, які оточені оболонкою з еластичної сполучної тканини (білковою оболонкою); зовні вкрите тонкою шкірою з волоссям та сальними залозами. Кавернозні та губчасте тіла вкриті щільною білковою оболонкою. У сполучній тканині останньої міститься велика кількість еластичних волокон та гладких міоцитів.

Від білкової оболонки досередини кавернозних і губчастого тіл вроснуть численні сполучнотканинні трабекули, проміжки між якими носять назву печер, або каверн, а тканина навколо них отримала назву еректильної. В борозні між двома кавернозними тілами локалізується губчасте тіло, яке закінчується конусоподібним потовщенням – головкою прутня; у товщі губчастого тіла проходить сечівник (уретра). Основа головки прутня сформована щільною волокнистою сполучною тканиною та вкрита тонкою шкірою, в якій знаходяться сальні залози, а також велика кількість нервових закінчень, що робить її найчутливішою частиною прутня.

Статеве збудження через кору головного мозку, гіпоталамус та спинний мозок досягає дорсального нерва прутня, під дією якого з ендотеліоцитів являється оксид азоту (NO), котрий зумовлює розслаблення гладких міоцитів судинної стінки: артеріальна кров при цьому заповнює каверни, які збільшуються у розмірах і перетискають шляхи венозного відтоку. Артерії, які кровопостачають кавернозні тіла, в розслабленому статевому члені мають спіралеподібну форму; під час ерекції вони розпрямлюються. У внутрішній оболонці артерій є потовщення, які сформовані пучками гладких міоцитів, а також колагеновими волокнами. Ці потовщення під час ерекції випинаються у просвіт судин та служать своєрідними клапанами, що перешкоджають відтоку крові. Ерекція припиняється під дією ферменту фосфодіестерази, котрий руйнує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), внаслідок чого гладкі міоцити стінки судин виходять з розслабленого стану, відкриваються артеріоло-венулярні шунти і поновлюється відтік крові.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Відсутність ерекції має назву імпотенції і носить поліетіологічний характер. Зокрема, імпотенція може розвинути після травми головного чи спинного мозку, інсульту, внаслідок таких системних захворювань, як діабет, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, і навіть як результат психічних порушень. Для корекції еректильної дисфункції широке застосування знаходить віагра (сіденафіл); цей препарат блокує активність фосфодіестерази, чим забезпечує ерекцію або подовжує її тривалість.

Сечівник

Чоловічий сечівник (лат. *urethra masculina*) – трубчастий утвір завдовжки 18–23 см, який починається від сечового міхура, проходить через передміхурову залозу, губчасте тіло прутня та закінчується зовнішнім отвором на головці останнього (рис. 23.1). Уретра умовно поділяється на чотири частини – інтрамуральну, простатичну, мембранозну та губчасту. Стінка уретри, у свою чергу, включає три оболонки: зовнішню – сполучнотканинну, яка представлена пухкою сполучною тканиною; середню – утворену гладкою м'язовою тканиною; та внутрішню – слизову.

Епітелій слизової оболонки в інтрамуральній та простатичній частині сечівника перехідний (уротелій), у мембранозній – багатошаровий стовпчастий, у губчастій – псевдобагатошаровий стовпчастий. Кінцевий відтінок губчастої частини – човноподібну ямку сечівника – вистеляє багатошаровий плоский незроговілий епітелій. Під епітелієм знаходиться власна пластинка слизової оболонки, яка представлена пухкою сполучною тканиною, що містить численні еластичні волокна та розгалужені венозні судини. Вростання епітелію у власну пластинку слизової оболонки утворюють **лакуни** та **уретральні залози** (Літтре). Останні найчисленніші в губчастій частині сечівника і включають ендокриноцити – продуценти слизу, а також сечівникові ендокриноцити. Слиз, продукований залозами Літтре, збагачений глікозаміногліканами і захищає поверхню епітелію від подразливої дії сечі.

У підслизовій основі розміщена мережа широких венозних судин. М'язова оболонка містить гладкі міоцити й особливо добре розвинена в простатичній частині уретри. Між інтрамуральною та простатичною частинами м'язова оболонка формує внутрішній сфінктер сечівника, до складу якого, крім гладких міоцитів, входять також посмуговані м'язові волокна; на межі простатичної та губчастої частин міститься зовнішній сфінктер сечівника. У чоловічу уретру впадають сім'явипорскувальні протоки, тому вона поєднує функції еякуляції (сім'явиверження) і сечовиділення.

Калитка

Калитка (мошонка, лат. *scrotum*) – мішкоподібний утвір, утворений шкірою і м'язово-еластичною м'ясистою оболонкою, розділений перегородкою на дві порожнини, в яких містяться яєчка (рис. 23.1). Є виростом промежини (локалізується між прутнем і відхідником). Функція калитки полягає у забезпеченні оптимального для процесів сперматогенезу температурного гомеостазу (35°C) – що на 1–2 градуси нижче від середньої температури тіла (37°C). Температурний режим підтримується шляхом підтягання яєчок ближче до черевної порожнини при низькій температурі довкілля, і віддалення – при високій. Це досягається шляхом скорочення або розслаблення підвищувального м'яза яєчка та м'ясистої оболонки калитки. До механізму терморегуляції також залучені вазоподібні венозні сплетення, що ними обплетені сім'яні канатки.

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 23.1

ЧОЛОВІЧА СТАТЕВА СИСТЕМА

Органи	Ембріогенез	Яєчко	Звивиста сім'яна трубочка
<ul style="list-style-type: none"> — Яєчка (сім'яники) — Придатки яєчка (над'яєчка) — Сім'янаїдні протоки — Сім'янопропускальні протоки — Сечівник (уретра) — Пижирчасті залози — Бульбоуретральні залози (Купера) — Передміхурова залоза (простата) — Прутьчя (статеий член) — Капелка (мошонка) 	<ul style="list-style-type: none"> — Індиферентна стадія — Мезонефрос — Гонадні гребені — Гоніобласти (гоноцити) — Сім'яні зв'язки — Сперматогонії — Суспендоцити (жовтіми Сертолї) — Інтерстиційні ендокриноцити (жовтіми Лейдїга) — Тестостерон — Мезонефральна (вольфова) протока 	<ul style="list-style-type: none"> — Білкова оболонка — Часточки яєчка — Середостіння яєчка — Звивисті сім'яні трубочки — Прямі трубочки — Стіка яєчка — Виносні протоки яєчка — Протоки придатка — Інтерстицій 	<ul style="list-style-type: none"> — Зовнішній шар фібробластів — Базальна мембрана — Суспендоцити (клітини Сертолї) <ul style="list-style-type: none"> — Сперматогонії — Первинні сперматоцити — Вторинні сперматоцити — Сперматиди — Сперматозоїди — Базальний шар — Адлюменальний шар — Гематотестикулярний бар'єр — Сперматогенез — Сперміогенез

РОЗДІЛ 24

Жіноча статева система

Жіноча статева система, подібно до чоловічої, виконує генеративну функцію, що полягає в утворенні жіночих статевих клітин – ооцитів, а також ендокринну функцію, продукуючи жіночі статеві гормони – естрогени та прогестерон. Обидві ці функції тісно пов'язані між собою і створюють умови, необхідні для репродукції. Окрім того, жіноча статева система забезпечує умови для запліднення та внутрішньоутробного розвитку зародка і плода, а також секрецію молока, необхідного для грудного вигодовування.

До органів жіночої статевої системи належать яєчники (жіночі гонади), маткові труби, матка, піхва, а також зовнішні статеві органи – присінок пізви, малі та великі статеві губи, клітор, груди (молочні) залози (рис. 24.1).

Істотною особливістю жіночої статевої системи є її тісний взаємозв'язок з гіпоталамо-гіпофізарною системою, а також вікові рамки та циклічність функціонування. Зокрема, гіпоталамус за участю гонадотропін-рилізінг-гормонів, пролактин-рилізінг- та пролактин-інгібіторного факторів, регулює виділення гіпофізом гонадотропних гормонів – фолікулоstimулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ), а також пролактину (ПрЛ), котрі, у свою чергу, зумовлюють завершення статевого дозрівання, визначають циклічність змін у внутрішніх та зовнішніх статевих органах, необхідні для запліднення, розвитку зародка та плода, нормального перебігу післяпологового періоду (табл. 24.1).

Репродуктивна функція жінки охоплює період від 9–15 до 40–50 років. Початок репродуктивного віку має назву **менархе**, він визначається вивільненням з яєчника першого зрілого ооцита (цей процес має назву **овуляції**); про досягнення статевої зрілості свідчать також періодичні маткові кровотечі – **менструації**. Завершення репродуктивного періоду отримало назву **менопаузи**, визначальними ознаками якої служать відсутність овуляцій та менструацій.

Упродовж усього репродуктивного періоду, за винятком вагітності, овуляції та менструації відбуваються

регулярно з проміжком у 24–30 днів, що пов'язано з циклічністю функціонування яєчників та матки. Періодичні зміни у яєчниках мають назву **оваріального циклу**, циклічні зміни у матці – **менструального циклу**. Вважають, що пульсовий ритм виділення гіпоталамічного лютеїнізуючого рилізінг-гормону (ЛГ-РГ) не лише ініціює менархе, але й регулює перебіг оваріально-менструального циклу впродовж усього репродуктивного періоду життя жінки.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Гормональна регуляція репродуктивної функції. Про ключову роль гормональних взаємодій у функціонуванні жіночої статевої системи свідчить клінічний досвід італійського ембріолога Северіно Антінорі, якому у 1994 році шляхом гормональної терапії вдалося відновити репродуктивну функцію після встановлення менопаузи і допомогти завагітніти 64-річній пацієнтці.

Розвиток

Початкові етапи розвитку жіночої та чоловічої статевих систем відбуваються за єдиною схемою і в тісному контакті з розвитком видільної системи (див. рис. 23.2). **Гоніоцитобласти** – попередники обох типів гамет (оогоній і сперматогоній), мають екстрагонадне походження: уперше вони виявляються в стінці жовткового мішка 4-тижневого зародка. Протягом 4–6 тижнів ембріогенезу за допомогою амебоїдних рухів гоніоцитобласти через стінку первинної кишки і дорзальну брижу мігрують до зачатків первинних нирок – **мезонефросів**.

У результаті проліферації гоніоцитобластів і хлітин целомічного епітелію мезонефросів на поверхні останніх формуються локальні потовщення – **статеві гребені**. Упродовж 4–6 тижнів ембріогенезу кількість гоніоцито-

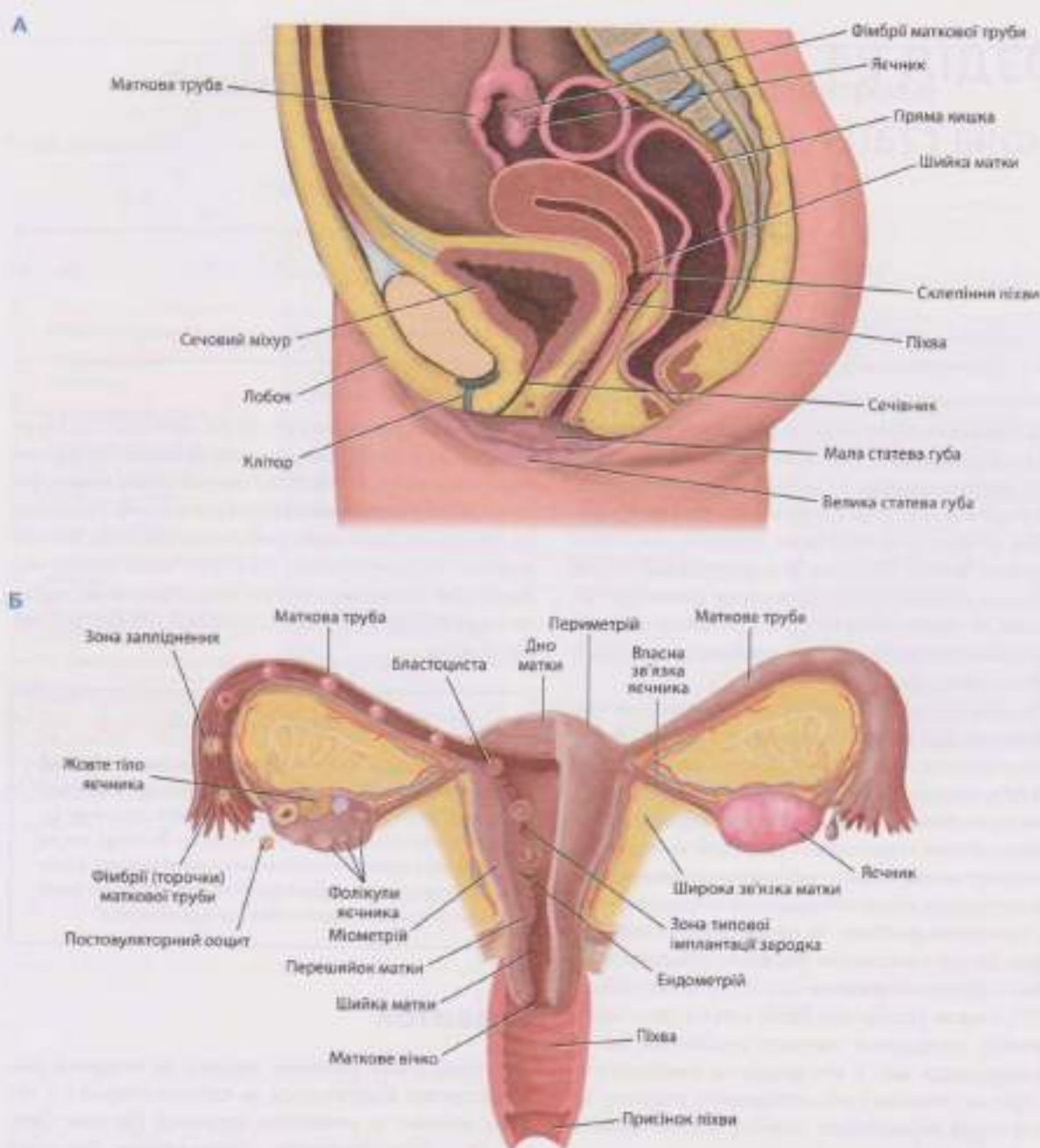


Рис. 24.1. Загальний план будови жіночої статеві системи: А – сагітальна проекція; Б – фронтальна проекція з відтворенням подій першого тижня ембріогенезу

бластів збільшується від 10–100 до 2500–5000. Целомічний епітелій статевих гребенів, врастаючи в мезенхіму мезонефросу, формують поверхневу – кіркову, і розміщену глибше – мозкову речовину індіферентних гонад. Індіферентна стадія розвитку гонад триває до 7-го тижня ембріогенезу.

На тлі відсутності у генотипі індивіда Y-хромосоми, яка несе у собі інформацію щодо синтезу тестостерону та антимюллерівської субстанції (SRY-ген), у кірковій частині індіферентних гонад ініціюється розвиток за жіночим типом: гоніоцитобласти трансформуються в овогонії, а відтак – у первинні ооцити, оточені одним шаром

Таблиця 24.1. Основні гормони жіночої статеві системи

Гормон	Джерело	Функція
Люталізаційний гормон – рилізинг-гормон (ЛГ-РГ)	Гіпоталамус	Стимулює вивільнення ФСГ та ЛГ базофілами передньої частки гіпофіза
Пролактин-релізінг-гормон (Пр-РГ)	Гіпоталамус	Стимулює вивільнення пролактину ацидофілами передньої частки гіпофіза
Пролактин-інгібіторний фактор (Пр-ІФ)	Гіпоталамус	Пригнічує вивільнення пролактину ацидофілами передньої частки гіпофіза
Окситоцин	Гіпоталамус (за посередництва нейрогіпофіза)	Стимулює скорочення гладких м'язів матки в часі оргазму або пологів; стимулює скорочення м'ясопліщальних клітин грудних залоз, сприяючи виділенню молока
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ)	Базофіли передньої частки гіпофіза	Стимулює розвиток вторинних та третинних овариальних фолікулів, секрецію естрогенів
Люталізаційний гормон (ЛГ)	Базофіли передньої частки гіпофіза	Стимулює овуляцію та утворення жовтого тіла, секрецію прогестерону та естрогенів
Пролактин (ПрП)	Ацидофіли передньої частки гіпофіза	Стимулює продукцію грудними залозами молока після народження дитини
Естрогени	Клітини гранулози овариальних фолікулів; гранулозо-теоцити жовтого тіла; плацента	Пригнічують вивільнення ФСГ та ЛГ-РГ; індукують зростання овуляторної частки ЛГ; стимулюють проліферацію та гіпертрофію міометрію, визначають розвиток вторинних жіночих статевих ознак, включаючи грудні залози та відкладення жирової тканини
Прогестерон	Клітини гранулози овариальної фолікули; тека-теоцити та гранулозо-теоцити жовтого тіла; плацента	Пригнічує вивільнення ЛГ-РГ гіпоталамусом та ЛГ базофілами передньої частки гіпофіза; стимулює потовщення ендометрія та регулює в'язкість слизу, продукованого залозами шийки матки; стимулює розвиток вторинних жіночих статевих ознак, включаючи грудні залози
ІнГн	Клітини гранулози овариальних фолікулів; гранулозо-теоцити жовтого тіла	Пригнічує секрецію ФСГ базофілами передньої частки гіпофіза
Антимюллерівський гормон (АМГ)	Клітини гранулози овариальних фолікулів (з пубертатного віку)	Регулює дозрівання фолікули, формування домінуючої фолікули, пригнічує вивільнення ФСГ
Активін	Ооцити	Стимулює проліферацію клітин гранулози овариальних фолікулів
Лютий хоріонічний гонадотропін (ЛХГ)	Плацента	Підтримує функціонування жовтого тіла; стимулює вивільнення прогестерону
Плацентарний лактоген	Плацента	Стимулює розвиток грудних залоз упродовж вагітності; стимулює лактогенез
Релаксин	Плацента, яєчники	Попеңдує пологи внаслідок розм'якшення вологокостого хряща лобового суглобу; розм'якшує шийку матки та полегшує її розширення в часі підготовки до пологів

плоских фолікулярних клітин. Так формуються примордіальні фолікули яєчників. Первинні ооцити перебувають у профазі першого поділу мейозу до початку першої овуляції, під час якої один з ооцитів завершує перший і вступає у другий поділ мейозу.

На тлі відсутності андрогенів мезонефральні (вольфові) протоки та мозкова речовина мезонефросів редукуються, перетворюючись у рудиментарні утво-

ри – над'яєчник (лат. *epoophoron*) та прив'язник (лат. *paroophoron*) відповідно. З кишень очеревини паралельно до мезонефральних (вольфових) проток, що підлягають редукції, формуються парамезонефральні (мюллерівські) протоки; із краніальних відтинків цих проток формуються маткові труби, їх каудальні сегменти зростаються з утворенням матки та верхньої частини піхви. Каналізація піхвової пластинки веде до утворення

стиційних клітин, які продукують естрогени. У ссавців означені клітини формують так звану інтерстиційну залозу яєчника; у яєчнику людини інтерстиційні клітини піддаються інволюції упродовж першого менструального циклу. Другим різновидом епітеліоїдних клітин мозкової речовини яєчника є так звані гілусні клітини, котрі синтезують андрогени.

Кіркова речовина яєчника оточує мозкову у вигляді підкови; вона відсутня в ділянці воріт яєчника. Кіркова речовина містить фолікули, серед яких розрізняють примордіальні, первинні, вторинні, третинні, зрілі (преовуляторні) та атретичні фолікули (рис. 24.2–24.4). Усі типи оваріальних фолікулів, за винятком преовуляторних, містять первинні ооцити, що зупинилися у профазі першого поділу мейозу (стадія диктіотени), в оточенні одного або кількох шарів фолікулярних клітин. Останні вважаються похідними клітин поверхневого епітелію, а також статевих тижів мезонефросу. Зовні фолікули оточені стромальними елементами – пухкою сполучною тканиною, що містить колагенові та еластичні волокна, а також велику кількість фібробластів. Окрім фолікулів, важливими структурними компонентами кіркової речовини яєчника є геморагічні, жовті та білуваті тіла.

Оваріальний цикл

Циклічні зміни у яєчнику статевозрілої жінки – оваріальний цикл – включає три фази (нижченаведена періодизація відповідає середньостатистичному циклу тривалістю 28 діб): (1) фолікулярну, яка охоплює перші 14 днів циклу; упродовж цієї фази примордіальний фолікул перетворюється на зрілий фолікул; (2) овуляторну, яка триває кілька годин; вона характеризується овуляцією – вивільненням з яєчника ооцита, завершенням ним першого поділу та вступ у другий поділ мейозу; (3) лютеальну, яка триває від 14 по 28 добу циклу; під час цієї фази постовуляторний фолікул перетворюється на жовте тіло, що продукує прогестерон – стероїдний гормон, під впливом якого матка готується до імплантації зародка.

Фолікулярна фаза: морфологія фолікулогенезу

Примордіальні фолікули складаються з первинних ооцитів, які оточені одним шаром плоских фолікулярних клітин. Діаметр примордіальних фолікулів становить 50 мкм, розмір ооцитів у їхньому складі – 25 мкм. Формування примордіальних фолікулів починається на 3-му місяці ембріогенезу. Після народження, коли новонароджена дівчинка позбавляється впливу материнських гормонів,

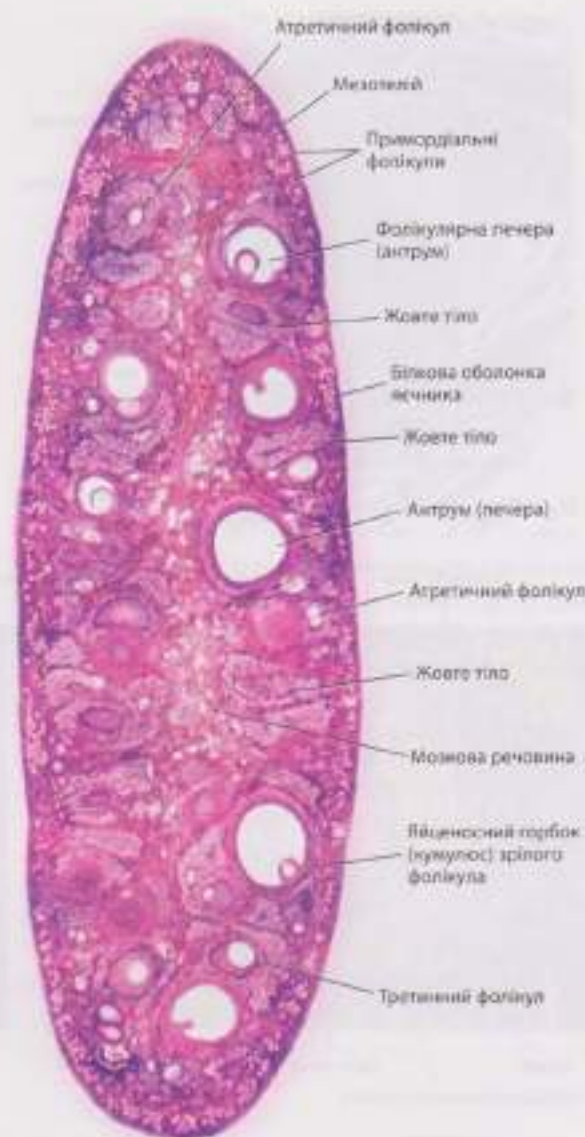


Рис. 24.3. Світлова мікрофотографія яєчника, середній зріз, $\times 125$ (панорамна зйомка)

переважна більшість (до 90%) примордіальних фолікулів піддається атрезії – ооцити у їх складі гинуть шляхом апоптозу. Решта (приблизно 400 тис. фолікулів) аж до початку статевого дозрівання (пубертатного періоду) залишаються єдиним структурним елементом кіркової речовини яєчника. У статевозрілої жінки примордіальні фолікули локалізуються на периферії кіркової речовини, під капсулою яєчника.

Первинні фолікули містять ооцити в оточенні одного шару фолікулярних клітин; останні набувають кубоїдної форми і проліферують під впливом ФСГ гіпофіза та

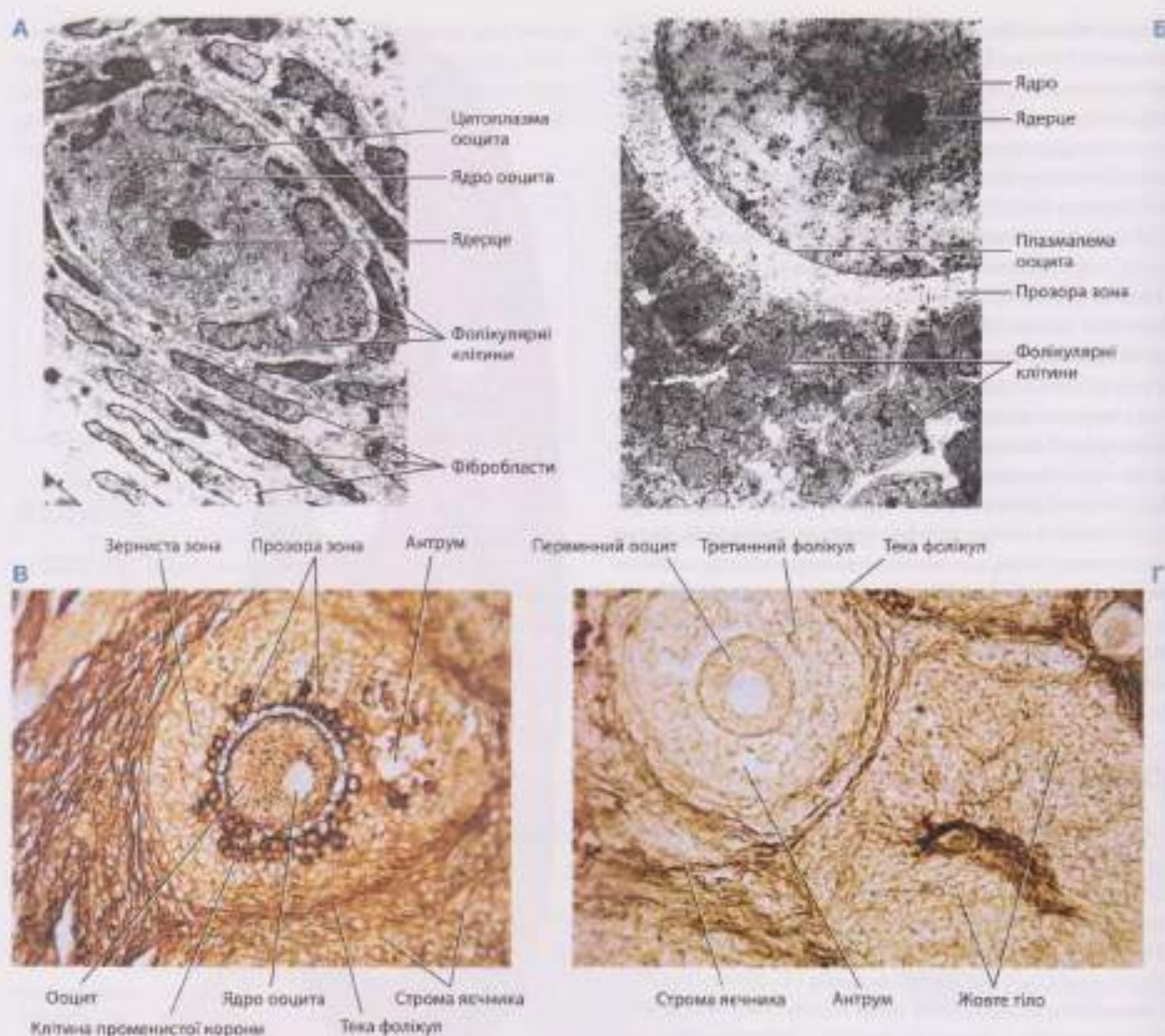


Рис. 24.4. Деталі мікроморфології яєчника: А – електронна мікрофотографія примордального фолікула, $\times 4000$; Б – вторинний фолікул, електронна мікрофотографія фрагмента ооцита з прилеглою прозорою зоною і фолікулярними клітинами, $\times 5000$. Світлові мікрофотографії третинних фолікулів (В, Г) і жовтого тіла яєчника (Г), виявлених методами лектинової гістохімії, $\times 400$

продукованого ооцитом гормону активіну. Оваріальні фолікули, у складі яких ооцит оточений двома або більше шарами фолікулярних клітин, мають назву **вторинних**. Ниткоподібні відростки (філоподії) внутрішнього, прилеглого до ооцита шару фолікулярних клітин проникають через прозору зону і утворюють комунікативні щільні контакти з ооцитом. Через них здійснюється постачання ооцита поживними та біологічно активними речовинами. Стромальні елементи навколо вторинного фолікула формують сполучнотканинну оболонку – **теку фолікула** (грец. *тека* – оболонка, футляр), яка

відмежована від фолікулярних клітин базальною мембраною.

Третинні фолікули. Багатошаровий фолікулярний епітелій у їхньому складі отримав назву **зернистої оболонки (гранульози)**. Під впливом ФСГ гіпофіза клітини гранульози починають продукувати фолікулярну рідину, внаслідок накопичення якої у складі фолікула формуються спочатку невеликі порожнини – так звані міжклітинні тільця Колпа – Екенера, які поступово, по мірі накопичення фолікулярної рідини, збільшуються у розмірах, а відтак зливаються з утворенням єдиної великої

порожнини – фолікулярної печери – антрума (грец. анτρον – печера). Фолікулярна рідина містить глікозаміноглікани, протеоглікани, стероїдзв'язувальні протеїни, а також жіночі статеві гормони – прогестерон, естрадіол, інгібін, активін та фоліостатин, які за принципом оберненого зворотного зв'язку регулюють вивільнення ФСГ та ЛГ гіпофізом (рис. 24.5).

Сполучнотканинна оболонка третинного фолікула набуває тришарової будови: вона включає базальну мембрану, внутрішню та зовнішню теки. Внутрішня тека містить судини, колагенові волокна, велику кількість нервових волокон, а також клітинні елементи – **текальні ендокриноцити**. На поверхні останніх є рецептори для лютеїнізуючого гормону, під впливом якого ці клітини здійснюють синтез попередників естрогенів. Зовнішня тека утворена щільною сполучною тканиною, в якій присутні клітинні елементи – **текальні фібробласти**.

Зрілий (преовуляторний, граафів) фолікул – це фолікул з однією великою порожниною, яка займає більшу частину його об'єму. Розміри преовуляторного фолікула



Рейнх де Грааф

(De Graaf R., 1641-1673) – голландський лікар і анатом, одним із перших описав і уявив зовнішню ряску сардальних фолікулів, апертуру утвару Лондонського Королівського Товариства на відеоскопічній діяльності Левенгука

людини досягають 2,5 см, а діаметр ооцита у його складі – 140–150 мкм. Кількість фолікулярних клітин упродовж фолікулогенезу збільшується від 50 у первинних

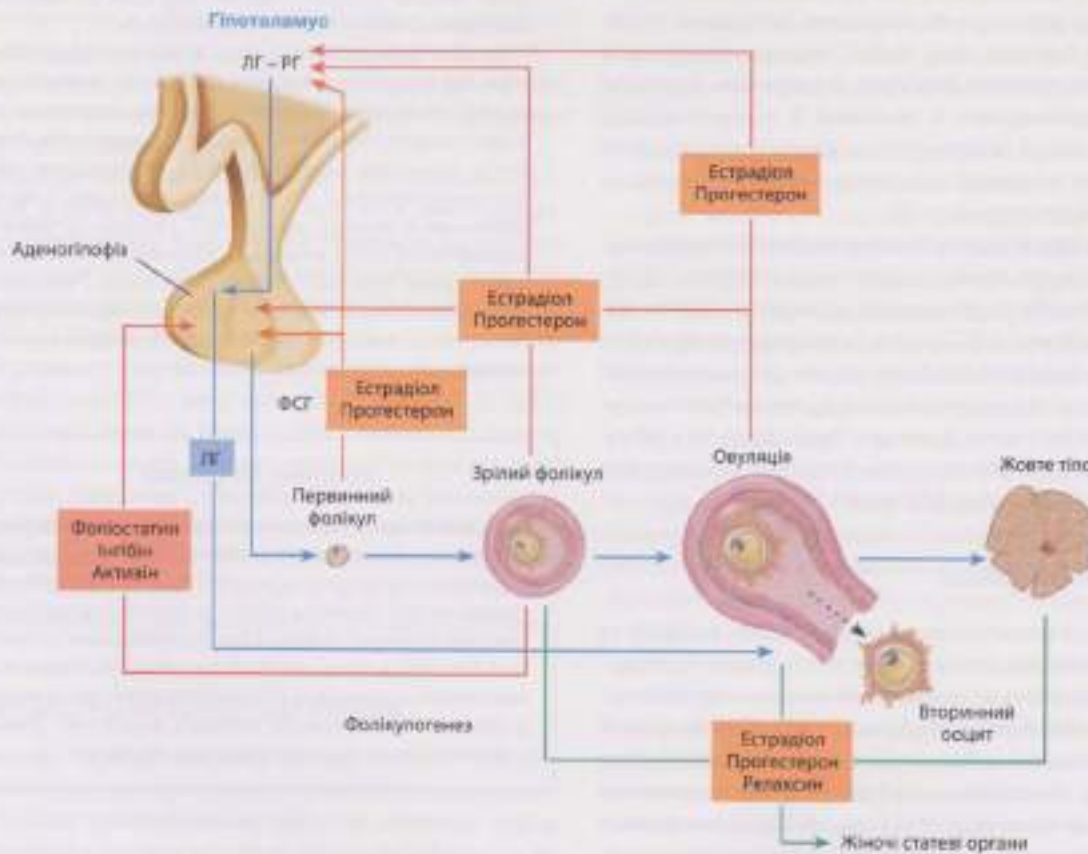


Рис. 24.5. Гормональні взаємодії між гіпоталамо-гіпофізарною віссю та яєчниками. Скорочення: ЛГ-РГ – лютеїнізуючий гормон – релізінг-гормон; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон. Інгібін та фоліостатин пригнічують, у той час як активін стимулює виділення ФСГ

фолікулах до порядку 50 мільйонів у зрілих преовуляторних фолікулах.

На внутрішній поверхні гранульози преовуляторного фолікула розрізняють **яйценосний горбок**, або **кумуляус** (лат. *cumulus oophorus*), у якому локалізується ооцит, оточений захисними оболонками – **прозорою зоною** та **променистою короною**. Остання утворена одним-двома шарами прилеглих до ооцита фолікулярних клітин, відростки яких утворюють з поверхнею ооцита численні комунікативні щільні контакти. По мірі росту фолікула він поступово зміщується ближче до поверхні яєчника, його стінка стає тоншою і внаслідок підвищення тиску фолікулярної рідини розривається – відбувається **овуляція**. Безпосередньо перед овуляцією, під впливом мейоз-індукуючої субстанції, первинний ооцит завершує перший поділ мейозу, перетворюючись на вторинний ооцит.

Атретичні фолікули виникають внаслідок того, що у процесі фолікулогенезу не всі фолікули, які вступили у фазу росту, досягають стадії зрілості. Частина з них редукується – проходить **атрезія** фолікулів. При атрезії ооцит гине шляхом апоптозу, а в центрі фолікула на деякий час залишається зморщена, потовщена та гіалінізована прозора зона. Атрезії піддаються первинні, вторинні та третинні фолікули. Розрізняють атретичні фолікули **дегенеруючі** й **текогенні**. В останніх клітини внутрішньої теки проліферують і продукують естрогени. Збільшення продукції естрогенів пригнічує виділення ФСГ і стимулює виділення ЛГ.

Процес атрезії фолікулів обумовлений білковим гормоном **інгібіном**, який, продукуючись клітинами гранульози фолікулів та гранульозо-лuteоцитів жовтих тіл, гальмує продукцію ФСГ, чим опосередковано пригнічує ріст інших фолікулів. Особливо активно процеси атрезії протікають після овуляції, коли в яєчниках припиняється ріст усіх третинних фолікулів. Роль гормонів у забезпеченні функціонування жіночої статеві системи ілюструють табл. 24.1, рис. 24.5 та 24.12.

Овуляторна фаза

Овуляція – процес розриву стінки зрілого фолікула та поверхні яєчника з вивільненням вторинного ооцита. У ділянці яєчника, де фолікул випинається над його поверхнею, тека, білкова оболонка і покривний мезотелій стають тоншими і набувають меншої щільності під дією ферментів, продукованих фолікулярними клітинами і лейкоцитами, що сюди мігрують. Ця обмежена ділянка поверхні яєчника, яка має вигляд світлого випинання, отримала назву **стигми** (грец. *стигма* – знак). Приблизно за 30 хвилин до овуляції кровоплин в ділянці стигми припиняється, що призводить до місцевого некрозу тканин.

Після розриву стигми ооцит, оточений клітинами променистої корони і невеликою кількістю в'язкої фолікулярної рідини, потрапляє у лічкову частину маткової труби, пальцеподібні відростки (**фімбрії**) якої охоплюють яєчник під час овуляції. Як правило, овуляція відбувається на 14 добу менструального циклу, а у випадку подовженого (30-добового) циклу – не пізніше як за 14 днів до початку чергової менструації. Якщо упродовж 24 годин постовуляторний ооцит не буде запліднений, він підлягає деградації шляхом автолізу та фагоцитозу клітинами макрофагічної системи.

Провідну роль у процесі овуляції відіграє лютеїнізуючий гормон гіпофіза, який виділяється перед початком овуляції у підвищеній кількості (так званий викид овуляторної квоти ЛГ). Помило овуляції, відповіддю на викид цього гормону служить синтез ооцитом мейоз-індукуючої субстанції, під впливом якої завершується перший поділ мейозу, внаслідок чого утворюються вторинний ооцит і перше полярне тілце. Вторинний ооцит отримує більшу частину (понад 90 %) цитоплазми первинного ооцита і вступає у другий поділ мейозу, який до моменту запліднення блокується на стадії метафази.

Клітини гранульози ростучих фолікулів продукують гормони естрогена (естрадіол, естрон та естріол). Текоцити синтезують невелику кількість естрогенів та андростендіон (андроген), який за посередництва ферменту ароматази (естрогенсинтази) фолікулярних клітин перетворюється на естрадіол (естроген). Синтез ароматази в яєчнику індукує ФСГ гіпофіза. Естрогени обумовлюють появу вторинних жіночих статевої ознак (розширення таза, ріст грудних залоз, матки і маткових труб, оволодіння за жіночим типом, початок менструації), а також зміни у статевих шляхах упродовж першої половини менструального циклу.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Полікістова яєчників – це комплекс клінічних симптомів, до найхарактерніших з яких належить відсутність овуляції з формуванням у яєчнику на місці атретичних фолікулів численних кіст. Означена патологія обумовлена порушенням двосторонньої взаємодії між фолікулярними клітинами й ооцитом, а також дисбалансом стероїдних гормонів – надлишком андрогенів та естрогенів (останні утворюються в результаті периферичної конверсії андрогенів). Жінки з полікістозом яєчників потерпають від безпліддя.

Лютеальна фаза

За кілька годин до початку овуляції з клітин гранульози і внутрішньої теки преовуляторного фолікула під впливом ЛГ гіпофіза починає утворюватися тимчасова ендо-

кринна запоза – жовте тіло (лат. *corpus luteum*). У своєму розвитку останнє проходить декілька стадій. Так, безпосередньо після розриву стінки зрілого фолікула відбувається крововилив з пошкоджених судин внутрішньої теки у фолікулярну порожнину, в якій формується кров'яний згусток. Новоутворена структура отримала назву **геморагічного тіла**. Поступово кров'яний згусток розсмоктується фагоцитами і замінюється сполучною тканиною з формуванням центрального рубця.

У подальшому відбувається процес **лютеїнізації**: під дією ЛГ гіпофіза клітини гранульози проліферують, накопичують жовтий пігмент лютеїн і перетворюються на залозисті клітини – **гранульозо-лютеоцити**. Це великі клітини (30–50 мкм) зі світлою цитоплазмою, які продукують гормон **прогестерон**. Із клітин внутрішньої теки утворюються **тека-лютеоцити**. Ці дрібні (15 мкм) темні клітини локалізуються на периферії жовтого тіла. Кількісне співвідношення гранульозо-лютеоцитів до тека-лютеоцитів складає 4:1. Тека-лютеоцити синтезують прогестерон, естрогени та андрогени. Останні конвертуються гранульозо-лютеоцитами в **естрогени**. Під впливом прогестерону проходить фаза секреції менструального циклу – матка готується до імплантації зародка. Цей гормон також необхідний для нормального перебігу перших 3–4-х місяців вагітності.

Якщо вагітність не настала, жовте тіло функціонує 12–14 днів, досягає розміру 1,5–2 см і має назву **менструаційного жовтого тіла**. Якщо ж жінка завагітніла, під впливом продукованого трофобластом зародка хоріонічного гонадотропіну функціонування жовтого тіла подовжується до 11–12 тижнів; таке жовте тіло досягає 5 см у діаметрі та отримало назву **жовтого тіла вагітності**. Дефіцит ЛГ гіпофіза наприкінці менструального циклу (27–28 доба) обумовлює регресію жовтого тіла – **лютеоліза**. Проявом останнього служить загибель лютеоцитів шляхом апоптозу та їх заміщення сполучною тканиною. Таким чином, формуються спершу **дегенеруюче жовте тіло**, а відтак – **білувате тіло**, яке протягом тривалого часу – до п'яти років – можна виявити у яєчнику. Після розсмоктування білуватого тіла на поверхні яєчника залишається рубець.

Характеристика оогенезу

Оогенез – процес розвитку жіночих статевих клітин – включає три періоди: розмноження, росту і дозрівання.

Період розмноження триває в яєчниках зародка і плода з другого по п'ятий місяць ембріогенезу; він полягає у проліферації шляхом мітозу клітин **оогоній**. Оогонії утворюються з первинних статевих клітин **гоноцитобластів**, які зі стінки жовткового мішка зародка мігрують у зачатки гонад (статеві гребені мезонефросів),

взаємодіють з клітинами мезотелію поверхні останніх і перетворюються на оогонії. Оогонії, на відміну від гоноцитобластів, мають високу мітотичну активність. У результаті проліферації кількість оогоній в одному яєчнику до середини внутрішньоутробного (гестаційного) періоду розвитку досягає семи мільйонів. Паралельно з проліферацією, триває апоптоз оогоній, тому до моменту народження їх кількість значно редукується.

Період росту починається з третього місяця ембріонального розвитку і полягає в утворенні **первинних ооцитів**, у ядрі яких відбувається складна перебудова, що служить підготовкою до зменшення кількості хромосом. При цьому розміри ооцита збільшуються, він оточується фолікулярними клітинами, формуються примордіальні фолікули. Первинні ооцити вступають у профазу першого поділу мейозу і проходять стадії лептотени, зиготени, пахітени та диплотени. На цій стадії під впливом продукованого фолікулярними клітинами інгібітора дозрівання ооцитів їх мейотичний поділ блокується. Ця стадія заблокована на тривалий час профазі мейозу первинного ооцита має назву **диктіотени**. У людини та інших ссавців ооцити вступають у диктіотену мейозу ще під час внутрішньоутробного розвитку або одразу після народження і перебувають у цьому стані десятки років – до менопаузи.

З початком статевого дозрівання (пубертатний період) під впливом гонадотропних (ФСГ та ЛГ) гормонів гіпофіза ініціюється процес перетворення примордіальних фолікулів на первинні, вторинні, третинні та зрілі фолікули. Цей процес триває до менопаузи. У статевозрілої жінки на початку кожного менструального циклу у фазу росту одночасно вступають 6–12 первинних фолікулів, з яких до сьомого дня циклу залишається лише один – так званий **домінантний фолікул**, інші піддаються атрезії. Підраховано, що пересічно з 400 тисяч примордіальних фолікулів, присутніх у яєчнику на момент народження, лише близько 400 досягають стадії зрілого преовуляторного фолікула і підлягають овуляції. В середньому процес перетворення вторинного фолікула на домінуючий преовуляторний триває близько 100 днів.

Період дозрівання починається у зрілих фолікулах безпосередньо перед овуляцією, коли ооцити поновлюють мейоз, починаючи з метафази першого поділу. Розблокування мейозу відбувається під дією мейоз-індукувальної субстанції, яка синтезується ооцитом у відповідь на викид овуляторної квоти ЛГ. Перший поділ мейозу завершується утворенням двох клітин: **вторинного ооцита** – великої клітини, яка успадковує понад 90% цитоплазми первинного ооцита, і значно меншої клітини – **першого полярного тільца** (полоцита I). Кожна з вищезначених клітин отримує по 23 діади з хромосомного набору первинного ооцита.

Другий поділ мейозу починається одразу за першим, але теж блокується на стадії метафази. На цій стадії вторинний ооцит вивільняється з яєчника (відбувається овуляція). Пенетрація сперматозоїда активує процес завершення вторинним ооцитом другого поділу мейозу, у результаті якого знову утворюються дві клітини: велика – яйцеклітина (оотида), і мала – друге полярне тільце (полоцит II). Обидві означені клітини отримують по 23 монади. Оотида людини та ссавців після запліднення містить два відокремлених гаплоїдних елементи – жіночий та чоловічий пронуклеуси. Як тільки ці два елементи зливаються з утворенням єдиного диплоїдного скупчення хромосом, оотида перетворюється на зиготу.

Маткова труба

Маткова (фаллопієва) труба (лат. *tubo uterina*, грец. *сальпінкс*) (рис. 24.1, 24.6–24.8) – парний трубчастий орган, який починається від дна матки, проходить у складі широкої зв'язки матки до бічної поверхні малого тазу і закінчується біля яєчника.

Довжина маткової труби пересічно становить 10–12 см, причому права труба зазвичай дещо довша від лівої. У складі маткової труби розрізняють чотири частини: (1) маткову (інтрамуральну) – найвужчу ділянку (діаметр просвіту 0,5–1 мм), якою маткова труба, пронизуючи стінку матки, сполучається з порожниною останньої; (2) перешийкову – найближчу до матки рівномірно звужену ділянку (довжина 4 см, діаметр про-

світу 2–3 мм), внутрішню третину маткової труби; (3) ампулярну – розміщений латеральніше від перешийкової частини сегмент маткової труби (довжина 7–8 см), просвіт якого поступово збільшується у діаметрі до 6–10 мм; (4) лішкову – розширене закінчення ампулярної частини, краї якого утворюють численні пальцеподібні відростки – фібрії (лат. *fibrae* – «бахромі»), обоє торчачи, лише лішкова частина маткової труби в часі овуляції частково охоплює яєчник.

Одна з фібрій зазвичай довша за інші – в складі очеревини вона досягає поверхні яєчника і має назву яєчникової фібрії. На верхівці лішкової частини знаходиться округлий отвір діаметром 6–10 мм – черевне вічко маткової труби; через нього оотида потрапляє в ампулярну частину маткової труби, де відбувається запліднення.



Габріель Фаллопій

(Fallopio G., 1563–1642) – італійський анатом, описав маткову трубу і вегетативні гілки у репродуктивній системі



Рис. 24.6. Світлова мікрофотографія маткової труби, $\times 125$ (вставка $\times 500$)



Рис. 24.7. Електронна мікрофотографія епітеліального вистелення маткової труби, $\times 40\,000$

Стінка маткової труби утворена трьома оболонками: слизовою, м'язовою та серозною. Слизова оболонка складається з епітеліальної та власної пластинок. Епітелій слизової оболонки – одношаровий призматичний, містить війчасті, вставні (секреторні) та базальні клітини. Завдяки синхронному рухові війок епітеліоцитів зародок переміщається в напрямі порожнини матки – до місця майбутньої імплантації. Вставні секреторні клітини продукують в'язкий слиз, який полегшує виконання транспортної функції, а також відіграє роль поживного середовища для раннього ембріона. Базальні клітини – це малодифенційовані (стовбурові) клітинні елементи, що забезпечують фізіологічну регенерацію епітеліального вистелення маткових труб. Під епітелієм залягає сполучнотканинна власна пластинка. Слизова оболонка маткової труби утворює численні поздовжні складки, які у лійковій частині переходять у фімбрії.

М'язова оболонка маткової труби складається з двох шарів гладких м'язів – внутрішнього циркулярного і зовнішнього поздовжнього. В інтрамуральній матковій частині внутрішній шар стає поздовжнім, а зовнішній – циркулярним. Завдяки перистальтичним скороченням м'язової оболонки маткової труби полегшується переміщення сперматозоїдів до її ампулярної частини, де зазвичай відбувається запліднення. Серозна оболонка маткової труби складається зі сполучнотканинної власної пластинки і шару клітин поверхневого мезотелію, що вкриває її, як і всі інші серозні оболонки.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Позаматковою (ектопічною) вагітністю називають розвиток зародка поза порожниною матки. Статистика свідчить, що ектопічна вагітність складає 1–2% від загальної кількості вагітностей у популяції. Найчастіше (у 97,7%) ектопічна вагітність локалізується в матковій трубі; як казуїстичні випадки описано абдомінальну, цервікальну та яєчникову вагітність. При трубній вагітності імплантація бластоцисти відбувається в слизовій оболонці маткової труби: ворсинки хоріона проростають у слизову оболонку, м'язова оболонка маткової труби гіпертрофується.

Ембріон розвивається на зразок пухлини, спричиняючи сильний ангіогенез (утворення нових кровоносних судин). Проте жоден орган, за винятком матки, не здатний забезпечити умови, необхідні для розвитку зародка і плода, тому на четвертому-шостому тижні трубна вагітність переривається. Якщо імплантація бластоцисти відбулася в перешийковій або матковій ділянці труби, то вагітність порушується з розривом стінки маткової труби, що завжди супроводжується значною внутрішньою кровотечею і становить серйозну загрозу для життя жінки.

Причинами позаматкової вагітності можуть бути довгі, покручені маткові труби зі звуженим просвітом та недостатньою перистальтикою при інфантілізмі; додаткові або "сліпі" маткові труби внаслідок аномалій ембріонального розвитку. До найважливіших етіологічних чинників виникнення ектопічної вагітності належать інфекційні захворювання в анамнезі, хірургічні втручання на органах черевної порожнини, які призводять до запальних та дистрофічних змін у маткових трубах. Ці зміни проявляються у звуженні просвіту, перекручуванні, склеюванні дуплікатур слизової оболонки маткових труб тощо. Частота ектопічних вагітностей після перенесених в анамнезі сальпінгітів, штучного переривання вагітності, запальних процесів ендометрія сягає 10–15%.

Матка

Матка (лат. *uterus*, грец. *метра, гістера*) (рис. 24.1, 24.8–24.10) – порожнистий м'язовий орган, у якому відбувається імплантація та виношування зародка і плода. Матка розміщена в геометричному центрі малого таза – між сечовим міхуром і прямою кишкою, в серединній ділянці широкої зв'язки. Матка невагітної жінки має грушоподібну форму, розміри – $7 \times 4 \times 3$ см, масу – 70–100 г. Складається з дна, тіла та шийки. Порожнина матки через шийковий канал сполучається з піхвою, а в ділянці дна – продовжується в маткові труби.

Стінка матки, подібно до інших порожнистих органів, складається з трьох оболонок: слизової (ендометрія), м'язової (міометрія) та серозної (периметрія). Дно і тіло матки мають схожу мікроскопічну будову, шийка ж характеризується певними морфологічними особливостями.

Ендометрій

У дівчинки віком до 10 років ендометрій має товщину близько 0,15 мм, у статевозрілої жінки залежно від фази менструального циклу – від 2 до 7 мм. Ендометрій не утворює складок, просвіт матки має вигляд щілини. Побудований ендометрій з двох пластинок – епітеліальної та власної. Епітелій ендометрія одношаровий стовпчастий, висотою 20–30 мкм; складається з війчастих і секреторних клітин – маткових ектокриноцитів.

Епітеліальна пластинка утворює трубочкоподібні вросання у власну пластинку, формуючи **маткові залози**. Сполучнотканинна строма навколо залоз збагачена клітинними елементами; серед яких значний відсоток належить так званим зернистим клітинам (лімфоцитам-кілерам, NK-клітинам) та еозинофільним гранулоцитам; численні колагенові та ретикулярні волокна утворюють тут щільну сітку. З урахуванням особливостей гістофізіо-

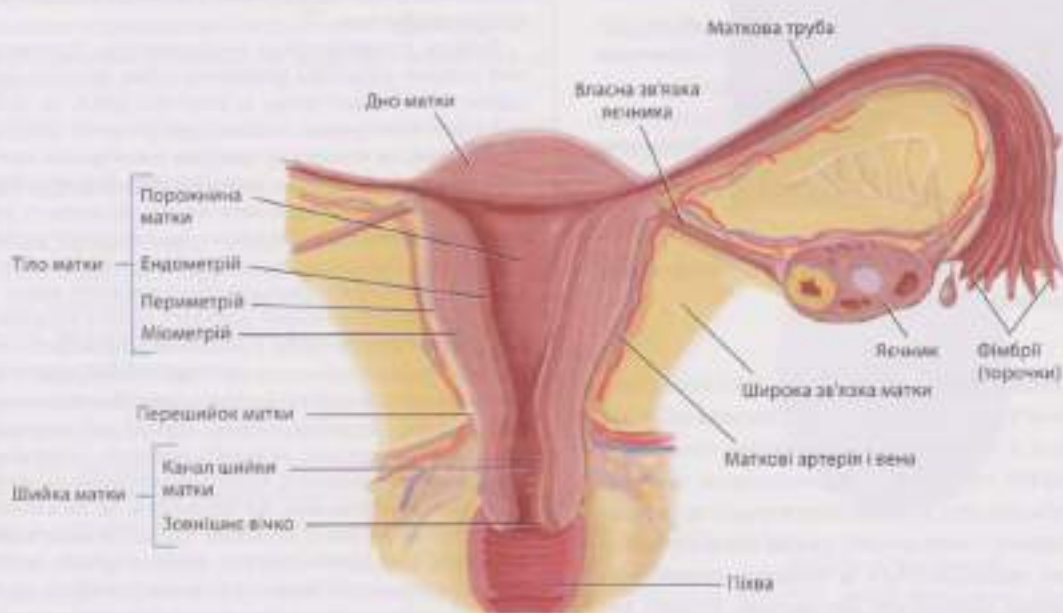


Рис. 24.8. Загальний план будови матки і прилеглих структур

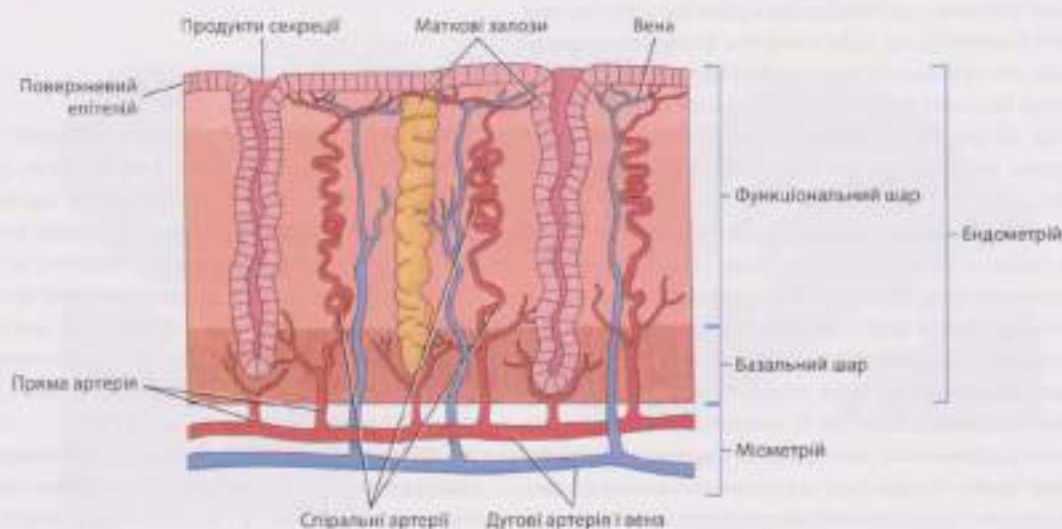


Рис. 24.9. Схема будови ендометрія

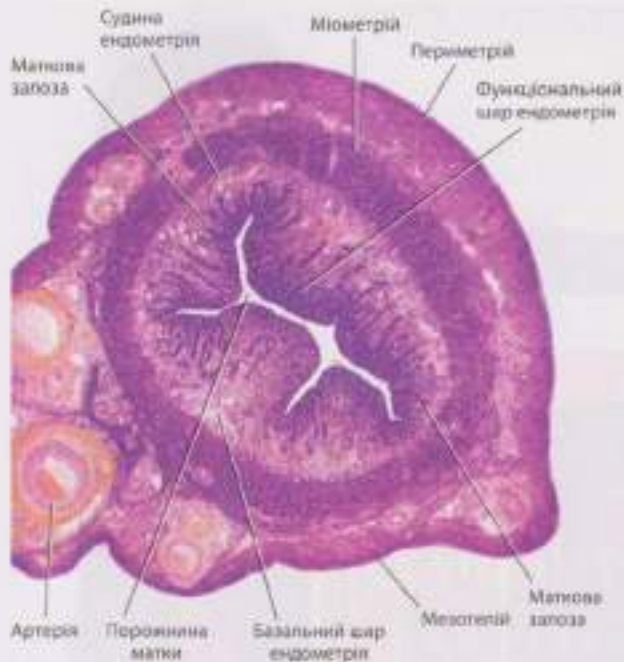


Рис. 24.10. Світлова мікроскопія матки, поперечний зріз, $\times 125$ (панорамна зйомка)

логії, у складі ендометрія розрізняють функціональний та базальний шари (рис. 24.9, 24.10). Функціональний шар складає близько 80% від загальної товщі ендометрія, він підлягає відторгненню в часі менструації внаслідок спазму спіральних артерій, котрі його живлять. Базальний шар, живлення якого здійснюється прямими артеріями, відторгненню не підлягає, забезпечуючи фізіологічну регенерацію ендометрія у міжменструальний період.

Менструальний цикл

Упродовж репродуктивного періоду життя жінки, що триває пересічно від 9–15 до 40–50 років, ендометрій під впливом продукованих яєчниками естрогенів та прогестерону зазнає циклічних змін, які отримали назву менструального (лат. *mensis* – місяць), або місячного циклу. Останній триває переважно 28 днів (хоча варіантами норми прийнято вважати також 21–35-добові цикли), і включає чотири фази (рис. 24.11, 24.12): (1) менструації; (2) проліферації; (3) секреції.

Упродовж фази менструації, яка триває 4–5 днів, на тлі мінімального рівня естрогенів і прогестерону, внаслідок спазму спіральних артерій відбувається некроз і відторгнення (десквамація) функціонального

шару ендометрія. На початку менструальної фази у базальному шарі ендометрія розрізняють поверхневий – компактний, та глибокий – губчастий шари. Строма ендометрія інфільтрована лейкоцитами та еритроцитами. Менструація супроводжується втратою 30–50 мл крові.

Фаза проліферації триває від 6 до 14 доби: на тлі зростання секреції фолікулами яєчників естрогенів, за рахунок проліферації епітелію дна маткових залоз, відбувається епітелізація поверхні ендометрія. Як у складі епітеліальної пластинки, так і у стромі спостерігаються фігури мітозу. Маткові залози у цій фазі вузькі, прями і короткі. На 14 добу циклу ендометрій статевозрілої жінки досягає товщини 2–3 мм.

Фаза секреції (15–28 доба циклу) розвивається на тлі підвищення секреції жовтим тілом яєчника прогестерону, внаслідок чого ендометрій досягає максимальної товщини (5–7 мм). При цьому одношаровий стовпчастий епітелій поверхні ендометрія перетворюється на псевдобагатошаровий, залози видовжуються і набувають кільцево-спіральної форми, внаслідок чого на гістологічному препараті вони частіше потрапляють у поле зору. Просвіт маткових залоз розширений, характерної “зазубреної” конфігурації, його заповнює секрет, збагачений глікогеном та глікопротеїнами. У стромі з’являються так звані предецидуальні клітини. До завершення фази секреції в апікальних частинах поверхневих епітеліоцитів ендометрія накопичуються включення глікогену. Фаза секреції віддзеркалює підготовку ендометрія до ймовірної імплантації зародка. Якщо запліднення не відбулося, на тлі деградації жовтого тіла та зниження рівня продукованих яєчником гормонів (28 доба), розвивається спазм спіральних артерій та ішемія функціонального шару ендометрія: так ініціюється початок нового менструального циклу.

Зміни ендометрія при вагітності

При заплідненні оотида ендометрій служить місцем адгезії та імплантації зародка, забезпечуючи його живлення та захист упродовж вагітності. До дії естрогенів та прогестерону долучається продукований зародком хоріонічний гонадотропін: під впливом вищезначених гормонів відбувається подальша гіперплазія ендометрія. Упродовж розвитку вагітності функціональний шар ендометрія перетворюється на **децидуальну оболонку** (лат. *decidua* – відпадати), що складає материнську частину плаценти. Така, обумовлена вагітністю, трансформація ендометрія отримала назву **децидуальної реакції**. Клітинні елементи стромы нагромаджують включення ліпідів і глікогену, перетворюючись із предецидуальних клітин на децидуальні. Децидуальні клітини продукують низку біологічно активних

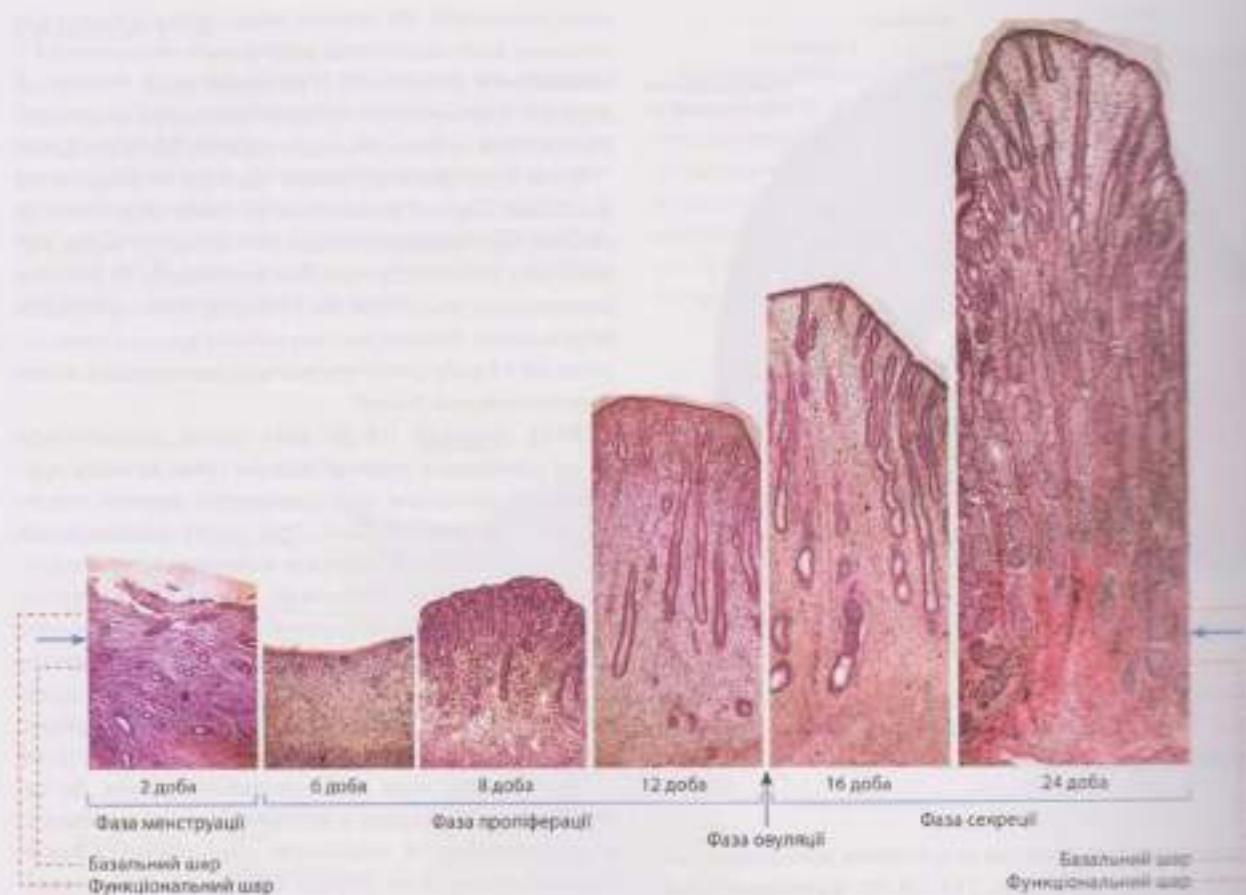


Рис. 24.11. Відтворення динаміки морфологічних змін ендометрія упродовж менструального циклу, світлові мікрофотографії, $\times 125$

речовин, серед них децидуальний пролактин, простагландини, релаксин.

Детальніше роль ендометрія в часі вагітності розглянута у розділах 4–5 "Основи ембріогенезу людини".

Міометрій

Міометрій – найтовща оболонка стінки матки. Його основна роль полягає в утримуванні та механічному захисті плода упродовж вагітності, а також забезпеченні пологової діяльності при народженні дитини. Міометрій дівчачки містить порівняно мало м'язових клітин. У статевозрілої жінки він добре розвинений, утворений гладкими міоцитами (лейоміоцитами), що формують численні відростки.

У складі міометрія розрізняють три шари: внутрішній, підслизовий – з поздовжньою орієнтацією м'язових клітин; середній, судинний – з циркулярною орієнтаці-

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ендометріоз – це патологічний стан, при якому тканини ендометрія локалізуються у різноманітних нетипових місцях тазової порожнини або інших частин тіла (наприклад, у складі яєчника, маткових труб, сечового міхура, очеревини тощо). Такі ектопічні ділянки ендометрія, зберігаючи чутливість до змін гормонального фону в організмі жінки, долучаються до менструального циклу, що супроводжується больовим синдромом і додатковою крововтратою. Капсульовані крововиливи в атипових місцях можуть служити джерелом розвитку кіст, рубців, спайок очеревини.

єю міоцитів; зовнішній, надсудинний, – з косо-поздовжньою орієнтацією клітин. Між окремими шарами міометрія залягають прошарки пухкої сполучної тканини, збагачені колагеновими й еластичними волокнами

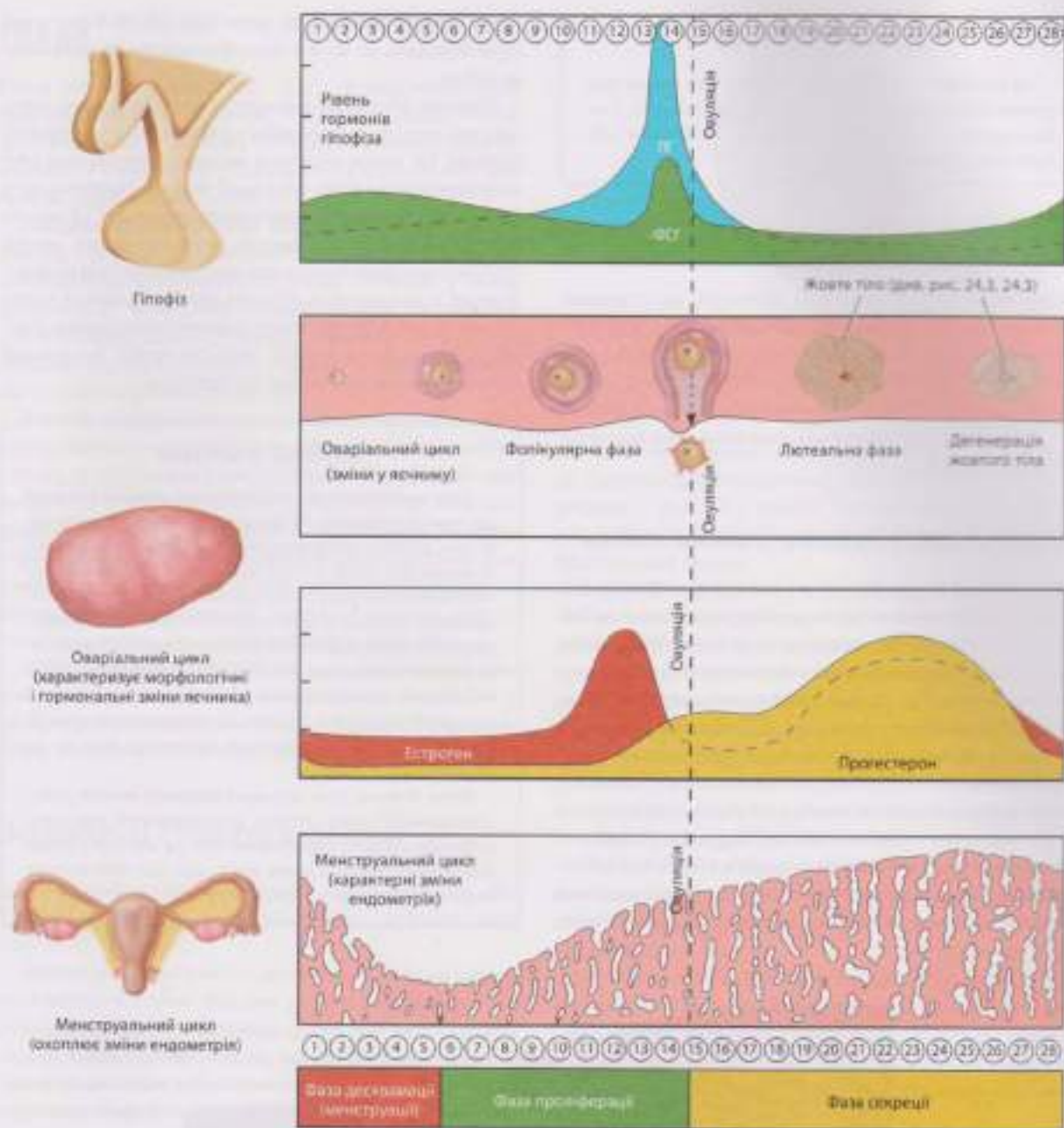


Рис. 24.12. Гормональний взаємозв'язок оваріального та менструального циклів. Скорочення: ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ЛГ – лютенізуючий гормон

і порівняно бідні клітинними елементами. Зовні міометрій оточений підсерозним прошарком, що складається з пухкої сполучної тканини та гладких м'язів. Під час вагітності міометрій піддається гіпертрофії. Скоротливу

діяльність матки в часі пологів модулюють гормони релаксин (пригнічує скоротливу діяльність) та окситоцин (посилює скорочення).

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Лейомиома – доброякісна пухлина, що найчастіше розвивається у жінок віком 30–40 років, походить з лейомиоцитів (гладких м'язів) міометрія. Інші назви – фібромиома, міома матки.

Периметрій

Периметрій – тилова серозна оболонка, що є продовженням очеревини широкої зв'язки матки; утворений пухкою сполучною тканиною, яку вкриває мезотелій. Невелику, прилеглу до сечового міхура, ділянку шийки матки вкриває сполучнотканинна оболонка – адвентиція. Зовні до матки прилягає навколوماتкова клітковина – параметрій.

Особливості будови шийки матки

Слизова оболонка шийки матки має низку особливостей. Так, її піхвова частина (так званий ектоцервікс), подібно до піхви, вкрита багатшаровим плоским епітелієм. Канал шийки матки (ендоцервікальний канал) вистелений призматичним епітелієм, у складі якого переважають високі секреторні епітеліоцити (мукоцити), із ядрами, зміщеними до базальної частини, та слизовим секретом, накопиченим в апікальній частині. Другим різновидом кліток, що вистеляють ендокервікальний канал, є війчасті епітеліоцити.

До настання пубертатного періоду всю поверхню ектоцервікса вкриває одношаровий епітелій, який з настанням статевої зрілості замінюється багатшаровим плоским. Ділянка заміщення епітелію має назву пере-

хідної (трансформаційної) зони (рис. 24.13). Саме з цієї зони походить до 95 % інтраепітеліальних пухлин шийки матки.

Слизова оболонка ендокервікального каналу утворює так звані пальмоподібні складки і два поздовжніх гребені. Тут також містяться численні розгалужені слизопродуючі залози. Слизовий секрет цервікального каналу отримав назву шийкового корка, рН і в'язкість якого змінюються упродовж менструального циклу, створюючи сприятливі умови для проникнення сперматозоїдів у часі овуляції. М'язова оболонка шийки матки утворена добре розвиненим циркулярним шаром гладких м'язів, який формує сфінктер матки. Внутрішній підслизовий шар міометрія тут відсутній.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Роль шийки матки в онкопатології жіночої статеві системи. Інфікування папіломавірусом людини, який належить до сексуально-трансмісивних інфекцій (зокрема, штамми HPV-16 та HPV-18), відносять до основних причин виникнення раку шийки матки. Серед перших ознак патології – дисплазія (дизорганізація) епітелію ектоцервікса, для якого характерне неупорядковане дотермінове злущення епітеліоцитів. Найчастіше ураженню підлягає епітелій перехідної зони. Нині існують вакцини, які дозволяють створити імунітет до папіломавірусу; необхідна передумова – здійснення вакцинації дівчини до початку статевого життя.

Кісти Набота. При обтурації вивідних проток ендокервікальних залоз, останні розширюються внаслідок затримки секрету, перетворюючись на кістозні утвори. Тоді вони отримують назву залоз, або кіст Набота (інша їхня назва – фолікули Монтомері).

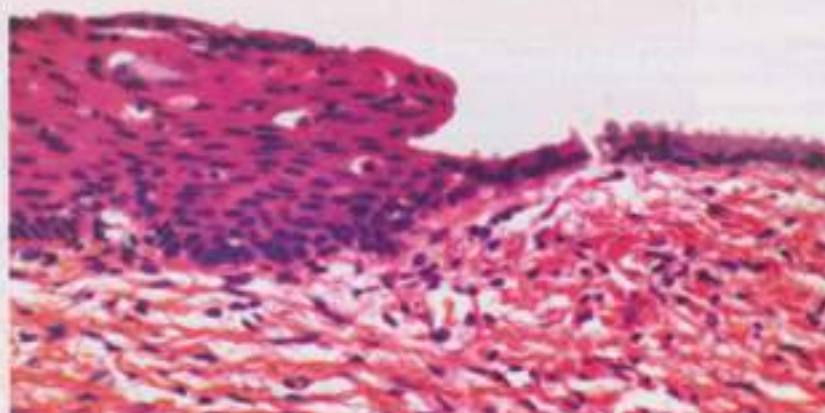


Рис. 24.13. Світлова мікрофотографія перехідної зони шийки матки: контакт багатшарового плоского епітелію з одношаровим призматичним, $\times 500$

Піхва

Піхва (лат. *vi/va*) (рис. 24.1, 24.8) – м'язово-фіброзний трубчастий орган, довжиною 7–9 см, діаметром 2–3 см, що локалізується у малому тазі між сечівником і прямою кишкою. У стінці піхви розрізняють три оболонки: слизову, м'язову та адвентиційну.

Слизова оболонка піхви має дві пластинки – епітеліальну і власну. Епітеліальна пластинка утворена багатoshаровим плоским незроговілим епітелієм, у якому розрізняють базальний, парабазальний, проміжний і поверхневий шари. Останній називають ще функціональним шаром, оскільки він піддається змінам залежно від фази менструального циклу.

Клітини поверхневого шару слизової оболонки піхви містять зерна жератогліну, вони також багаті на глікоген. Розпад останнього під впливом мікробної флори призводить до утворення молочної кислоти, тому слиз всередині піхви має кислу реакцію, що запобігає розвитку інфекції. Залоз у стінці піхви немає. Власна пластинка слизової оболонки формує сосочки, які врастають в епітелій, інфільтрована лімфоцитами. Еластичні волокна власної пластинки утворюють поверхневу та глибоку сітки.

М'язова оболонка піхви утворена поздовжніми пучками гладких м'язів, між якими є невелика кількість циркулярно розташованих м'язових елементів. Адвентиційна оболонка побудована з пухкої сполучної тканини.

Зовнішні статеві органи

До зовнішніх статевих органів жінки належать лобок, великі та малі статеві губи, клітор, присінок піхви (рис. 24.1).

Лобок (лат. *mons pubis*) – це найнижча ділянка передньої черевної стінки. Завдяки значному розвитку в цій ділянці підшкірної клітковини, лобок має вигляд підвищення, котре отримало назву горбка Венери. У статевозрілих жінок лобок вкритий волоссям із горизонтальною верхньою межею – це так зване оволошіння за жіночим типом. Ріст волосся вгору з конусоподібним звуженням його по середній лінії живота до пупка має назву оволошіння за чоловічим типом. У дівчаток, які не досягли статевої зрілості, волосся на лобку відсутнє; у літніх жінок після припинення менструацій оволошіння лобка зменшується. Зазначений ріст волосся на лобку пов'язаний із функціонуванням яєчників.

Великі статеві губи (лат. *labia pudenda majora*) – це дві вкриті волоссям поздовжньо орієнтовані шкірні складки із сполучнотканинною основою і жировим прошарком всередині, великою кількістю сальних і потових залоз, венозних сплетень. Обидві складки йдуть



Каспар Баролін

(Bartholin C., 1655–1738) – данський анатом, порожнищанає великі вестибулярні залози (1677)

від лобка вниз і назад, обмежують з боків статеву щілину. Довжина кожної з великих статевих губ складає 8 см, ширина – 2–3 см. У нижній третині великих статевих губ, глибоко під шкірою, розміщені великі вестибулярні (бартолінові) залози.

Бартолінові (великі вестибулярні) залози мають альвеолярно-трубчасту будову. Кожна залоза складається з кількох часточок, кожна з яких, у свою чергу, складається з декількох альвеол, вистелених асередині залозистим епітелієм. Вивідні протоки останніх з'єднуються в одну спільну вивідну протоку завдовжки 1,5–2 см, яка відкривається біля входу у піхву – на внутрішній поверхні малих статевих губ, біля їх злиття з великими статевими губами. Бартолінові залози виробляють прозорий секрет лужної реакції.

Малі статеві губи (лат. *labia pudenda minora*) – розміщені досередині від великих статевих губ у вигляді двох паралельних складок слизової оболонки й обмежують присінок піхви. Верхній їх кінець розщеплюється на дві складки. Одна з них йде над клітором і з'єднується з такою ж із протилежного боку, утворює крайню плоть клітора. Задні кінці малих статевих губ утворюють вуздечку. Між малими статевими губами знаходиться присінок піхви. У товщі малих статевих губ розміщені цибулини присінка піхви.

Клітор (лат. *clitoris*) складається з двох сполучених між собою печеристих тіл. Він має вигляд невеликого горбка у передньому куті статевої щілини. У ньому розрізняють головку і тіло, яке складається з печеристих тіл і ніжки, що прикріплюються до окістя лобкових і сідничних кісток. Клітор має велику кількість судин і нервів, а в його шкірі міститься значна кількість нервових закінчень. Сальні залози, на які багатий клітор, виділяють смегму. Функціонально клітор є органом статевого відчуття і відповідає дорсальній частині пруття.

Присінок піхви (лат. *vestibulum vaginale*) – це простір, вистелений багатoshаровим плоским епітелієм, об-

межений спереду клітором, ззаду – задньою спайкою, з боків – внутрішньою поверхнею малих статевих губ. Угорі він відмежований від піхви дівочою плівкою. У присінок піхви відкриваються зовнішній отвір уретри, вивідні протоки великих вестибулярних (бартолінових) залоз.

Грудні (молочні) залози (лат. *mammae*) за своїм походженням є видозміненими потовими залозами. Включають секреторні відділи та розгалужену систему вивідних проток (рис. 24.14). Секреторні відділи представлені альвеолами, які, у свою чергу, складаються з клітин галактоцитів; у протоковій системі розрізняють

внутрішньо- та міжчасточкові протоки, молочні протоки та молочні синуси. Окремі частки та часточки розмежовані прошарками жирової клітковини.

Регуляція функції грудних залоз в основному здійснюється двома гормонами – **пролактином**, який стимулює біосинтез компонентів молока галактоцитами, та **окситоцином**, який сприяє молоковіддачі. У свою чергу, секреція пролактину активується гіпоталамічним пролактин-релізінг-гормоном і пригнічується пролактин-інгібіторним фактором. Детальніша характеристика будови грудних залоз подана в розділі "Шкіра та її похідні".

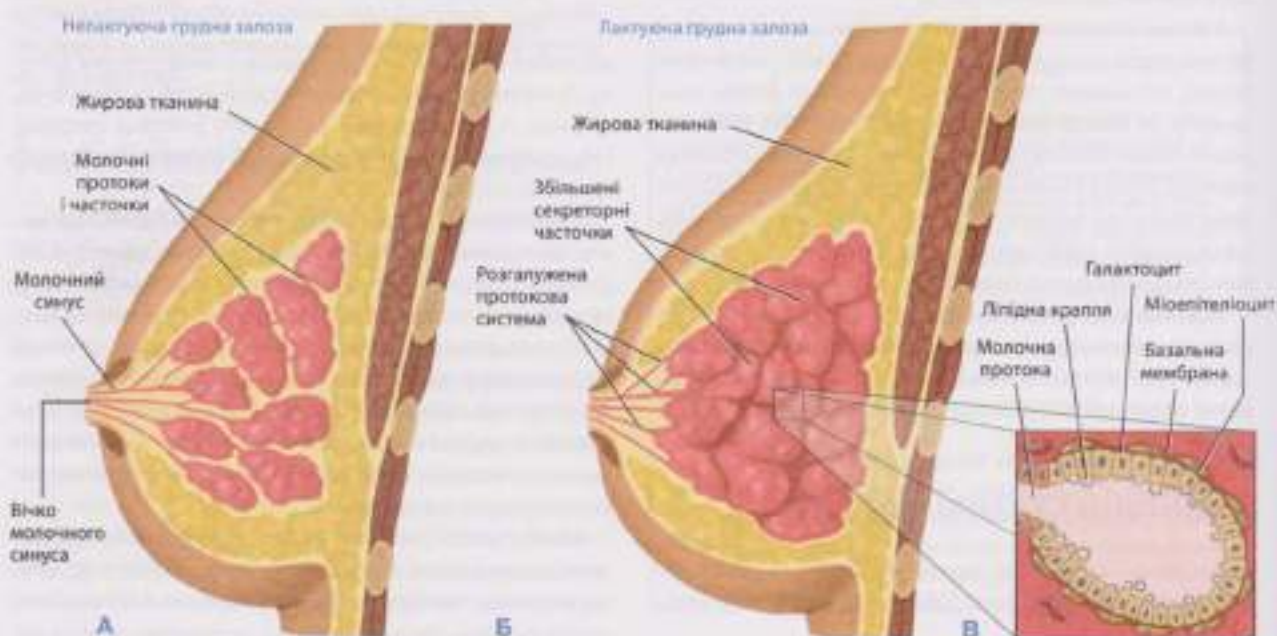
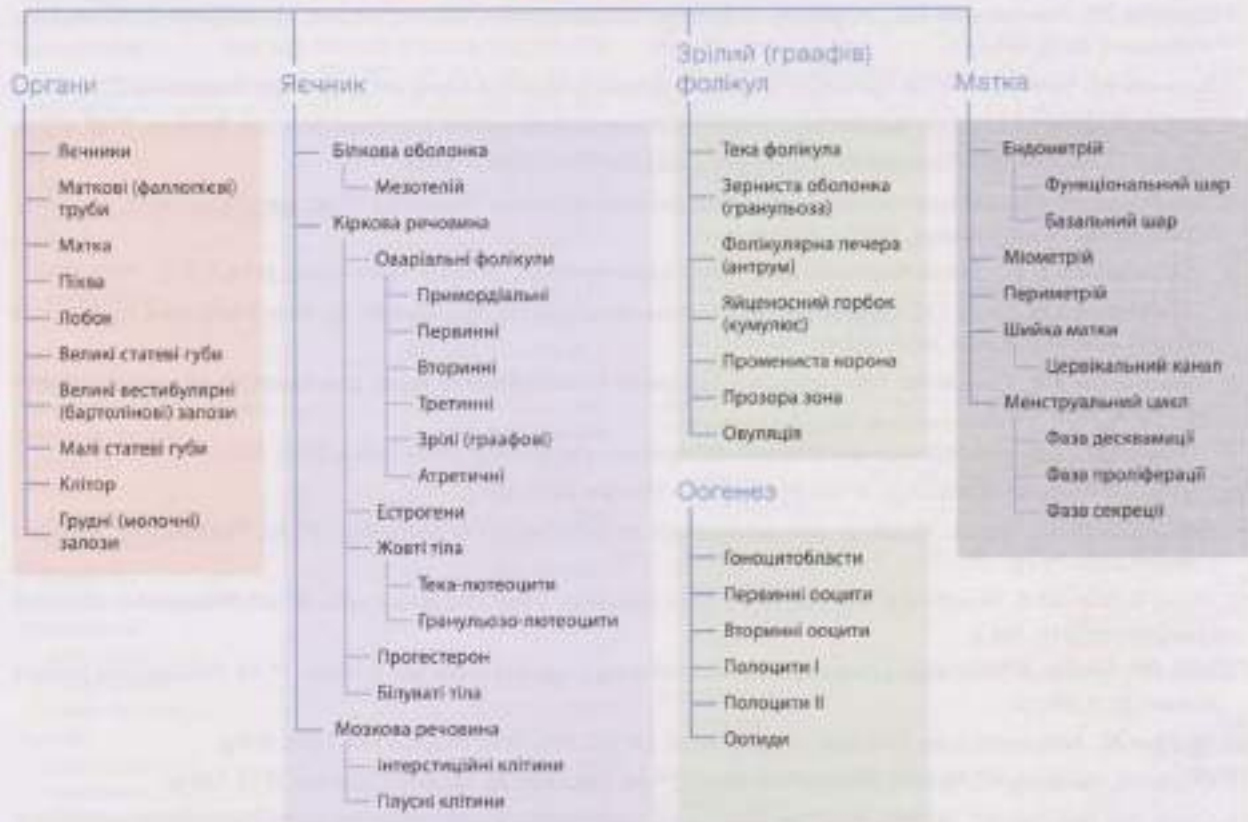


Рис. 24.14. Схематичне відтворення будови нелактуючої (А) та лактуючої (Б) молочної залози; деталь фрагмента секреторного відділу та вивідної протоки (В)

Терміни для запам'ятовування та самоконтролю

Граф 24.1

ЖІНОЧА СТАТЕВА СИСТЕМА



СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Баринов ЕФ, Чайковський ЮБ. Спеціальна гістологія і ембріологія внутрішніх органів: навчальний посібник. Київ: Медицина; 2013. 471 с.
2. Баринов ЕФ, Чайковський ЮБ. Цитологія і загальна ембріологія: навчальний посібник. Київ: Медицина; 2010. 216 с.
3. Конель В. Цветной атлас по цитологии, гистологии и микроскопической анатомии. Москва: Астрель; 2007. 533 с.
4. Садлер ТВ. Медична ембріологія за Лангманом. Львів: Наутілус; 2001. – 550 с.
5. Українсько-англійський ілюстрований медичний словник Дорланда (переклад 30-го, американського видання). У двох томах. Львів: Наутілус, 2007. – 2272 с.
6. Чайковський ЮБ. Гістологія. Короткий курс: навчальний посібник. Вінниця: Нова Книга; 2016. 335 с.
7. Чайковський ЮБ, Луцик ОД, редактори. Гістологічна термінологія: Міжнародні терміни з цитології та гістології людини. Київ: Медицина; 2010. 283 с.
8. Чайковський ЮБ, Сокурєнко ЛМ. Гістологія, цитологія та ембріологія: Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк: 2006. 152 с.
9. Чермасов ВГ, редактор. Міжнародна анатомічна термінологія. Вінниця: Нова Книга; 2010. 392 с.
10. Gartner LP. Textbook of histology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 656 p.
11. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and cell biology: an introduction to pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. 752 p.
12. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Wheater's functional histology: a text and colour atlas. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014. 464 p.
13. Ross MH, Pawlina W. Histology: a text and atlas with correlated cell and molecular biology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 992 p.
14. Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas. 13th ed. New-York: McGraw Hill; 2013. 559 p.
15. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's essential histology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. 536 p.
16. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's histology flash cards. Updated ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. 200 flash cards.
17. Lowe JS, Anderson PG. Steven's and Lowe's human histology. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2014. 448 p.
18. Moore KL, Persaud TVN. Before we are born. Essentials of embryology and birth defects. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 353 p.
19. Moore KL, Persaud TVN. The developing human. Clinically oriented embryology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 522 p.
20. Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincot Williams Wilkins; 2012. 384 p.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

- А**
- Агранулоцити 156, 162, 174
 - Агрегани 189, 202, 221
 - Адвентиція 259, 260, 261, 263–265, 269, 276, 539
 - Адгезія 98, 105, 164
 - Аденогіпофіз 244, 300, 303, 305–310, 312, 315, 319, 320, 325, 327, 330, 331, 407, 544, 567
 - Адипоцити 176–180, 193–197, 277, 288, 392, 450
 - Акросома 93–98, 550–552
 - Аксон 238, 240, 241, 246, 306
 - Аксонема 93, 95, 105, 552
 - Анцидентальна інволюція тимуса 280, 286, 299
 - Альбуміни 152, 174, 300, 435
 - Альвеолярні:
 - макрофаги 182, 198, 514, 517
 - мішечки 502, 510, 513, 517
 - хори 502, 510, 511, 513, 517
 - Альдостерон 325, 529, 531, 534
 - Амгули пірколових проток 388
 - Ампульні гребені 376, 378, 380, 388
 - Анізоцитоз 153, 174
 - Апарат:
 - вестибулярний 388
 - ноклеарний 388
 - Апудоцити 147, 331, 332, 462, 482
 - Арахноідальні грануляції 352
 - Ацидофільні:
 - аденоцити 331
 - гранулоцити 156, 158
 - паратироцити 332
 - Ацинус:
 - залозистий 449
 - легеневий 510, 513, 517
 - панкреатичний 448, 484, 485, 487, 488, 501
 - печінковий 495, 501
- Б**
- Базофіли 159, 160, 183, 298, 309–311, 563
 - Базофільні:
 - аденоцити 331
 - гранулоцити 5, 159, 197
 - еритробласти 170
 - Барабанна перетинка 371–373, 384, 385, 388
 - Бар'єр:
 - аерогематичний 514, 515, 517
 - гематоенцефалічний 344, 352
 - гематотимусний 282, 284, 285, 299
 - плацентарний 115, 117, 119, 563
 - фільтраційний 524, 525, 539
 - Барорецептори 392, 397–399
 - Бластомери 99, 105
 - Бластоциста 99–101, 103, 105, 562
 - Борозна:
 - спірально 388
 - ясенна 435, 498
 - Бронхи 139, 502, 503, 506, 509, 510, 517
- В**
- Вазопресин 10, 252, 307, 313, 331
 - Великі статеві губи 561, 564, 577, 579
 - Венули 261, 267, 284–289, 297, 299
 - Вестибулярні сходи 380, 383, 385, 388
 - Вії 370, 413
 - Вільні нервові закінчення 393, 399, 504
 - Водяниста волога 354, 357, 358, 380
 - Волонна:
 - еластичні 187, 188, 192, 228, 263, 269
 - елаунінові 188, 197
 - колагенові 185, 187, 192–197, 219, 394, 395, 444, 565
 - Корфа 436, 441–443
 - кришталіка 356, 358
 - міокарда 234, 274
 - мозочка ліанолодібні 340, 341, 352
 - мозочка моковиті 340, 341, 352
 - м'язові 128, 129, 226, 233, 234, 431, 557
 - м'язові білі 233
 - м'язові з ядерним ланцюжком 396
 - м'язові червоні 233
 - нервові 212, 246, 250, 272, 313, 340, 348, 396, 488
 - оксигаленові 188, 197, 451
 - Пуркінє 236, 271, 272, 274
 - ретиккулярні 128, 180, 188, 189, 287, 288, 346, 347
 - тангенціальні 447
 - циліарної зв'язки 361
 - Шарпеля 210, 211, 221, 446, 498
 - Волосся 373, 400, 402, 407, 413–416, 505, 577
 - Волоснячий:
 - матрикс 420
 - цибулина 400, 413, 420
 - Ворсинки судинних сплетень мозку 343, 352
 - Вставні диски 223, 234–236, 272
 - Вторинні:
 - оцити 579
 - сперматоцити 544, 545, 548, 560
 - Вузол (перетяжка) Рав'є 255
 - Вуха:
 - внутрішні 371, 374, 388
 - зовнішні 371, 372, 388, 425
 - середні 371, 373, 388
 - Вушна раковина (мушля) 371–373, 388, 422
- Г**
- Гаметогенез 92–94, 105
 - Ганглії(ї):
 - автономні 347, 352
 - вестибулярні 111, 372, 388
 - парасимпатичні 352, 424
 - симпатичні 111, 349, 352, 424
 - спинномозкові 111, 347, 352
 - спіральні 383, 388
 - Гемоглобін 43, 58, 152, 154, 169, 170, 294
 - Гепарин 117, 151, 159, 160, 183, 190, 191, 197
 - Гепатоцити 58, 169, 489, 492, 494, 501
 - Гермінативний (реактивний) центр 287, 289, 291, 292

Паломер	155, 156, 174
Палуронова кислота	190, 191, 197
Гідроксоапатит кальцію	221, 441–443
Плобаст	103–106, 119
Піодерма	402, 403, 412, 420
Піоній	418, 420
Піоталамус	14, 195, 300–304, 305–308, 312–315, 563
Піофіз	14, 304–312, 319–321, 561–563, 567–569
Пістамін	82, 158–160, 183, 197, 314, 387, 411
Пікозаміноглікани	96, 175, 190, 191, 197, 262, 266, 357
Плюбуліни	152, 174, 290
Плотка	421, 424, 455, 498, 499, 502, 517
Гонадні гребені	560
Гонадотропіцити	311, 331
Гонацитобласти (гоноцити)	542, 560–562, 579
Гормон(и):	
· адреналін	82, 300, 322–324, 329–333, 353
· адренокортикотропний (АКТГ)	311, 312, 331
· ангіотензин	182, 262, 300, 325, 330, 539
· антидіуретичний (АДГ, вазопресин)	300, 307, 331, 539
· гастроінтестинальні	300
· глюкогон	300, 447, 463, 483, 487, 488
· гонадотропні	97, 308, 314, 561, 569
· інсулін	39, 82–84, 300, 412, 463, 488
· кортизон	324, 327, 330, 332
· лютенізуючий (ЛГ)	311, 331, 544, 563, 567, 575
· меланоцитостимулюючий (МСГ)	311, 312, 331
· норадреналін	225, 262, 300, 314, 324, 329, 330, 453
· окситоцин	300, 307, 311, 313, 331, 563, 575, 578
· паратиреоїдний (паратгормон)	217, 300, 305, 321–323, 332
· прогестерон	83, 101–103, 118, 300, 561–563, 569
· пролактин (ПрЛ)	118, 300, 307–311, 331, 561–563, 578
· реліазинг	300, 307–315, 320, 330, 331, 561
· секретин	462, 463, 468, 476, 485, 487, 495
· соматотропний (СТГ, гормон росту)	308, 309, 312, 331
· стероїдні	58, 76, 82, 194, 300, 301, 304
· тироксин (Т ₄)	312, 316, 317, 319, 332
· тиротропний (ТТГ)	311, 312, 319, 331
· трийодтиронін (Т ₃)	312, 316, 317, 332
· тропні	300, 308
· фолікулостимулюючий (ФСГ)	311, 331, 563, 567
Гормональна регуляція	305, 456, 539, 561
Гортань	455, 502, 503, 506, 508, 517
Грануломер	155, 156, 174
Гранулоцити	32, 156–159, 166–170, 180, 410
Гранулоцитопоез	170, 174
Гранулоцито-лютеоцити	563, 564, 569, 579
Губа	382, 394, 424–426, 498, 562, 577

Д Дендрит	238–240, 242, 252, 338–340
Дентинілі	441, 442, 444, 447, 498
Дентин:	
· плацодвий	498
· юкстапульпарний	498
Дентинобласти	436–447
Дерево життя мозочка	340
Дерма	142, 186, 401, 403, 410, 411
Дермальна коренева півка	413, 420
Десмін	44, 45, 188, 229, 236
Дискоцити	153, 174
Дифузна лімфоїдна інфільтрація	299

Діади	234, 236, 569
Діафіз	209–211, 214–217, 219, 221, 278
Дотикові епітеліоцити (клітини Меркеля)	141, 393, 401, 404, 407, 408, 420
Дроблення	92, 99, 100, 101, 105, 113, 123, 553

Екзокринні панкреатоцити	484, 485, 501
Екзокриноцити:	
· головні	462, 499, 555
· кардіальні	499
· келихоподібні	465, 468, 476, 500
· парістальні	457, 460–462, 499
Екстерорецептори	392, 399
Еластин	175, 187–189, 190, 197
Елейдин	141, 409, 420
Емалеві призми	437, 443, 498
Емаль	111, 435–437, 440–444, 454, 498
Ембріобласт	99–102, 105, 106, 113
Ембріогенез	14, 539, 560
Енамелобласти	437, 438, 441, 498
Ендокриноцити:	
· ендокриноцити А	468, 487, 501
· ендокриноцити В	487, 501
· ендокриноцити D	488, 501
· ендокриноцити D ₁	501
· ендокриноцити EC	501
· ендокриноцити PP	501
· ендокриноцити PYY	501
Ендоміа	372, 375, 377–381, 388
Ендометрій	101–103, 572–573
Ендомізія	223, 224, 226, 234, 236, 254, 431
Ендоневрій	346, 347, 352
Ендост	211, 213, 217, 218, 221
Ендотелій	131, 136, 260, 266, 267
Ендотеліоцити	137, 169, 182, 186, 261–263, 266–270, 492–494
Ендохондральне скостеніння	221
Епендімоцити	238, 243, 244, 255, 343, 345
Епібласт	99, 103–105, 107, 119
Епідерміс	141, 142, 393, 394, 404, 409–411, 418–420
Епімізія	234
Епіневрій	345, 346, 352
Епінефроцити	111, 329, 332
Епітеліальна коренева півка Гертвіга	440
Епітелій:	
· багатозаровий	436
· віячастий	132, 140, 570
· залозистий	143, 302
· зроговілий	141
· кубоїдний	120, 139
· нейроепітелій	238, 352
· нішковий	399
· однозаровий	576
· перехідний (уротелій)	137, 138, 143
· пігментний	360–362
· плоский зроговілий	138, 139, 141, 500
· плоский незроговілий	138, 139, 141, 456, 559
· поверхневий	101
· поліморфноклітинний	500
· псевдобагатозаровий	137, 138, 143
· респіраторний	136, 517
· стовпчастий	139, 140, 573

- субкапсулярний	359
- целомічний	541
Епітеліорегікулоцити	281, 283, 284, 299
Епітеліоцити:	
- обмежувальні	382, 383, 388
- стовпці	381, 388
- фалангові	382, 388
Епітендіний	193
Епіфіз (залоза)	313–315, 331, 482
Епоніхій	418, 420
Еритропенія	174
Еритропоєз	166, 169, 170, 172, 174, 278, 291, 294, 518
Еритропоєтин	167, 169, 174, 534, 539
Еритроцит	151–154, 294–298, 492, 536
Еритроцитоз	153, 174

Ж Желатинозний (ампульний) купол	378, 380, 388
Жіночий проноклеус	105
Жовчі каналці	489, 501

З Завитка	374
Завиткова протока	375, 388
Залоза:	
- передміхурова	540, 543, 556
- підшлункова	302, 303, 462, 463, 483–488
- щитоподібна	315–317, 332
- шишкоподібна	313–315
- язикова	423, 447, 501
Залози:	
- альвеолярні	147–150
- апокринові	416, 417
- Бартоліна (великі вестибулярні)	577, 578
- Боумена (носові)	389
- бруннерівські (дуоденальні)	422, 474, 475
- бульбоуретральні (Купера)	540, 557, 558
- голокринові	146, 147
- Ебнера	432, 449
- екзоепітеліальні	147
- екзокринні	143, 144
- ендоепітеліальні	143
- ендокринні	143, 144, 302–305
- зовнішнього слухового ходу (церумінозні)	373
- кардіальні	423, 455, 462
- Ліберкіона	423, 467
- маткові	98, 572–574
- Мейбома (тарзальні)	368, 416
- мерокринові	416, 417
- Молля (потові, повік)	367, 416
- молочні (грудні)	561, 578
- мукоїдні (слизові)	195, 196
- надниркові	111, 322–330
- пілоричні	422, 460, 462
- привушні	421, 447, 449
- прищитоподібні	315, 321, 322
- пухирчасті	540, 555, 558
- слизові для мукоїдні	
- сливині великі	423, 426, 447, 448
- сливині малі	423, 426, 432
- статеві	541
- трабекулярного типу	144

- травні	421, 423
- фолікулярного типу	144
- Цейса (сальні повік)	368
- циркуманальні	500
- щитоподібна	315–320
Зпліднення	92, 97–99
Звивиста сім'яна трубочка	544
Зигота	92
Знищя	354
Зовнішній слуховий хід	371, 372, 373
Зона:	
- гіпертрофії хондроцитів	215
- ерозії хряща	215
- зимогенна	484
- кальцифікації хряща	215
- колоректальна	480
- маргінальна	291, 295
- клубочкова (надниркової залози)	324, 325
- піднебіння жирова	430
- піднебіння залозиста	430
- проліферації хряща	215
- пучкова (надниркової залози)	325, 327
- сітчаста (надниркової залози)	327
- скостеніння	215
- спокую хряща	215
- транзиторна (перехідна)	480
- фіброзна	430
- щокви максиллярна	429
- щокви мандибулярна	429
Зуб	424, 435–447
Зубна брунька	436
Зубний мішечок	436
Зубний сосочок	436

Ізогенні групи хондроцитів	199
Імплантація	101–103
Імунобласт	173
Інвазія бластоцити	101
Інтерлейкіни	82, 86, 167
Інтернейрони	338
Інтерорецептори	392
Інтерстиція	314, 315

Йодопсин	362, 364
----------	----------

Калитка (мошонка)	540, 542, 559
Камери ока:	
- задні	354, 358
- передні	354, 357
Канал:	
- Гаверса	209
- Фолькмана	211
- центральний спинного мозку	335
- цервікальний	576
Канальці Терінга	495
Канатини спинного мозку:	
- бічні	335
- задні	335
- передні	335
Капацитация	97

I

Й

К

- Капсула Шумлінського – Боумена 520–522, 524
- Кардіоміоцити:
- збуджувальні 234
 - провідні 234, 273, 274
 - секреторні 234, 274
 - скоротливі 234, 273
- Катехоламіни 252, 300, 323, 329
- Кератин 409, 414, 418
- Кератиноцити 404, 405–408
- Кератогалін 141, 408, 409
- Кишка:
- клубова 465, 468
 - ободова 476, 477
 - пряма 480–483
 - порожня 465
 - сигмоподібна 476
 - сліпа 474, 475, 477
 - товста 475–478
 - тонка 464–475
- Кістковий(і):
- лабиринт 374, 375
 - пластинки 374
 - сіалопроєїн 204, 205, 209
 - трабекули 215
- Кластер диференціації (CD) 165, 284
- Клітини:
- амфікринні 141
 - базальні 140
 - бача 242, 358
 - Бюшнера 382
 - відростчасті 182, 185, 195
 - війчасті 503
 - волоскові 376, 378, 384
 - вставні 140
 - Гензена 382
 - гліусні 565
 - гліальні 313
 - Гольджі 342
 - Гурмаггіа 533, 534
 - Дейтерса 382
 - дендритні 171, 182, 287, 291
 - децидуальні 118
 - ендотеліальні 258, 261
 - епітеліальні 131, 137
 - Ерліха (мастоцити) 183, 197
 - жирові (адипоцити) 56, 176, 178, 180, 181
 - залозисті 143, 144, 149
 - зірчасті 336–338, 340
 - інтердигітатні 287, 291
 - Іто 493, 494
 - Кашенка – Кахеля – Гофбауера 115
 - келихоподібні 140, 467, 468, 476, 487
 - Клари 503, 504
 - Клаудіуса 382
 - колонієтворні 167
 - кошчикові 338, 340
 - кровотворні 165
 - Кульчицького 331, 460, 504
 - Купфера 182, 494
 - Лангерганса 141, 401, 405, 426, 455
 - Лейдига 331, 541, 544
 - Марінотті 336, 338
 - Маршана 182, 266
 - мезенхімні 152, 175
 - Меркеля 141, 393, 407
 - мікроскладчасті (М-клітини) 468
 - Міллера 364, 368
 - напівстобурові 130, 178, 278
 - ніхові рецепторні 506
 - Панета 465, 467, 470, 477
 - пилкові 182
 - підтримувальні 383
 - пліорипотентні 98, 99, 101
 - Пуркіньє 340, 342
 - Сертолі 311, 544, 545, 548, 590
 - статеві 93, 96
 - стобурові кровотворні (СКК) 165
 - уніпотентні 167
 - фагоцитарні 182
 - хондроенні 199, 202, 213
 - центроацтинозні 484, 485
 - Шванна 245–247
 - щільної плами 533, 534
 - якстасломерулярні 533
 - якові (pit-клітини) печінки 493, 494
- Клітинний:
- пласт 131, 137, 139
 - цемент 444
- Клітор 361, 577
- Коваделько 371, 374
- Коллаген 175, 180, 185–187
- Колби Краузе 395
- Колбочки 362, 364, 367
- Колоїд 312, 316–318
- Колонієтворні клітини (одиниці) 167
- Кора (сіра речовина) мозку 335, 340
- Корінь:
- волоса 413, 414
 - нігтя 418
- Коронка 437, 437
- Кортикальні гранули ооцита 97
- Кортикотропоцити 311
- Кристалік 353, 355, 359, 360
- Кров 151, 152
- Круглі вікно 373
- Кутикула:
- волоса 414
 - емалі 437, 443
- Лактотропоцити 311
- Лакуни:
- Гаушпа 205
 - остеоцитів 209
 - хондроцитів 200
- Легеневі альвеоли 502, 503, 510–512
- Легеневі ацинуси 510
- Легені 502–504
- Лейкопенія 156
- Лейкоцити 156–158
- Лейкоцитоз 156
- Ліквор (цереброспінальна рідина) 243, 335, 343, 344

- Лімб:
 - звиткової протоки 375
 - очного яблука 353
 Лімфа 163, 270, 289
 Лімфатичні вузли 285–290
 Лімфатичні капіляри 270
 Лімфобласт 171, 173
 Лімфо-епітеліальне кільце Вальдеєра – Пирогова 423, 455
 Лімфодна тканина 277
 - бронхів (BALT) 277
 - кон'юнктиви ока (CALT) 277
 - сенових шляхів (UTALT) 277
 - слизових оболонок (MALT) 277
 - травної трубки (GALT) 277
 - шкіри (SALT) 277
 Лімфопоез 165, 171
 Лімфоцити 156, 160, 161, 164
 Ліній:
 - відхідниково-шкірна 481
 - зубчаста ока 362
 - контурна 439
 - неонатальна 441
 - супратранзиторна 481, 500
 - цементна 209
 Ліпотролін 311, 312
 Лобок 577
- М**
 Макрофаги 171, 181, 196, 494
 Малі статеві губи 577
 Мастоцити 183
 Матка 571
 Маткові труби 570
 Маточка 375
 Матрикс:
 - інтертериторіальний 201
 - кістковий 204
 - нігтьовий 420
 - територіальний 201
 - хрящовий 218
 Мегакаріобласти 171
 Мегакаріоцити 171
 Мегалоцит 166
 Мезаксон 246
 Мезангіоцити 524
 Мезенхіома 176, 199, 222, 401
 Мезодерма 110
 Мезонефральна протока 518
 Мезонефрос 518, 519, 541
 Мезотелій 139
 Меланін 185, 407
 Меланосоми 185, 406
 Меланофороцити 406
 Меланоцити 406
 Мембрана:
 - базальна 136, 266
 - базиллярна 371
 - Боумена 357
 - вестибулярна 380
 - внутрішня погранична 365
 - Десцемі 357
 - екзоцеломічна 103
 - еластична 260
 - зовнішня погранична 364
 - клоакальна 106
 - оточуюча 378
 - плацентарна 117
 - постсинаптична 251
 - пресинаптична 251
 - Рейснера 380
 - ротоглоткова 106
 - текторіальна (покривна) 384
 Менісний Меркеля 393
 Менструальний цикл 573
 Метамієцити 170
 Метанефрогенна бластема 519
 Мегафіз 209
 Мигдальні:
 - глотковий 296, 297, 298, 506
 - піднебінні 296, 297
 - трубні 296
 - язиковий 296, 297
 Мієлархітектоніка 339
 Мієлобласти 170
 Мієлопоез 165
 Мієлоцити 170
 Мікроанглії ентєральної нервової системи 349
 Мікроглоїти 245, 246
 Мієлітоцити 249, 250
 Міометрій 574
 Міосателіоцити 226
 Міосимпласт 225, 226
 Міофібрили 226
 Міофіброласти 180
 Міофіламенти:
 - актинові 45, 223
 - міозинові 231
 Міоцити 222
 Міхур:
 - жовчний 496
 - сечовий 536
 Мозкові оболонки 342, 343
 Мозкові промені Феррейна 520
 Мозок:
 - великий (кінцевий) 335
 - желатинозний кістковий 278
 - жовтий кістковий 278
 - слинний 335
 - черевний кістковий 277, 278
 Мозочок 239, 240
 Молоточок 374
 Моноцити 161, 171, 196
 Моноцитобласти 171
 Моноцитопоез 171
 Морула 99
 Мукоцити 449, 457, 460
 М'яз-випрямляч волосся 413
 М'яке піднебіння 430
- Н**
 Наднирники 322
 Небулін 229
 Нейроглофіз 312
 Нейроглія 243

- Нейроепітелій 238
 Нейролема 238
 Нейромедіатори 242, 251, 252
 Нейрони:
 - амакринні 365
 - біполярні 364
 - веретенноподібні 342
 - гальмієві 167
 - ГАМК-ергічні 338
 - гангліонарні 365
 - горизонтальні 365
 - дофамінергічні 307
 - зернисті 340
 - зірчасті 340
 - кошаркові 340
 - мультіполярні 241
 - пірамідні 242
 - псевдоуніполярні 241
 - рухові 335
 - уніполярні 342
 - фотосенсорні 362
 - чутливі 241
 - щіточкові 342
 Нейрофібрили 240
 Нейруляція 109
 Нейтрофіли 156
 Нервова трубка 238
 Нервовий гребінь 237
 Нервові закінчення 254, 349, 392
 Нефрони:
 - кіркові 523
 - юкстамедулярні 523, 536
 Нирка:
 - первинна (мезонефрос) 518
 - передня (пронефрос) 518
 - постійна (метанефрос) 519
 Ниркова(я):
 - артерія 534
 - вена 536
 - миска 519
 - піраміда 520
 - частка 520
 - часточка 520
 - чашечка 519
 Ниркове тільце Мальпігі 523
 Ниркові стовпи Бертені 520
 Ніготь 418
 Нігтьова(я):
 - ложе 418
 - луночка 418
 - пластинка 418
 Норепінефроцити 329
 Нормобластичне кровотворення 169
 Нормоцити 153
 Носоглотка 455
 Ноцицептори 393
 Нюхові цибулини 389
 - білкова 544, 564
 - зерниста (гранульоза) 566, 568
 - мілінова 246, 249
 - м'язова 423, 456, 462, 475, 537
 - м'яка мозкова 343
 - нюхова слизова 389
 - паутинна (арахноїдальна) мозку 343
 - серозна 423, 475, 478, 571
 - слизова 297, 389, 425, 457, 466
 - судинна ока 361, 362
 - тверда мозкова 342
 - фіброзно-м'язово-хрящова 505, 506, 508, 510
 Овальне вікно 373
 Овуляція 568
 Оксигемоглобін 154
 Окситоцин 313, 563
 Оксифільний нормобласт 169
 Олігодендроцити 244, 246
 Оогенез 569
 Ооліди 96, 573
 Осморецептори 397
 Остеобласти 205
 Остеогенний зачаток (кісткова бластема) 212
 Остеоїд 204
 Остеокальцин 204, 209
 Остеокласти 205
 Остеон 209
 Остеонектин 204, 209
 Остеопротегерин 205, 207
 Остеоцити 205
 Острівці Лангерганса 331, 486, 487
 Острівці гемопоезу 278
 Очне яблуко 353, 355
 Палички 362, 364
 Паратироцити 322
 Пейєрові пляшки 474, 475
 Пелікула емалі 444
 Первинний еритробласт 166
 Первинні ооцити 541, 562
 Первинні сперматоцити 548
 Перетинчастий:
 - лабіринт 375
 - остеогенез 212
 Перимаріон 238
 Перилімфа 375, 381
 Периметрій 576
 Перимізія 233, 431
 Перимеврій 345
 Перихондральне скостеніння 213
 Перихондрій 202
 Перисцити 182, 266
 Періанальна шкіра 481
 Періодонт 446, 447
 Періост 209
 Петля Генле 527, 529
 Печінка 488, 489
 Печінкові триади 489, 495
 Півколові канали 374
 Півколові протоки 375
- Оболонка:
 - адвентиційна 263, 423, 508

- Пігментоцити 185
 Під'язикові залози 447
 Пінеалоцити 314
 Піткоїцити 313
 Піхвіс:
 - волосні дермальні 414
 - волосні епітеліальні 414
 - періартеріальні лімфоїдні 291
 - періартеріоларні макрофагоцитарні 295
 Плазма крові 152
 Плазмоцити 184, 197
 Пластинка:
 - власна слизової оболонки 296
 - епітеліальна слизової оболонки 508, 510, 537, 572
 - метаепіфізарна росту 215
 - м'язова слизової оболонки 462, 474, 477, 481, 510
 - нервова 237
 - спіральна кісткова 384
 Пліма:
 - жовта 367
 - маточки 376, 378
 - мішечка 376, 378
 - сліпа 367
 Пневмоцити (альвеолоцити):
 - I типу 512
 - II типу 512
 Поверхніві мукоцити шлунка 457
 Поверхня:
 - гепатоцита білярна 489, 490
 - гепатоцита васкулярна 490
 Певка 367, 368
 Подоцити 524
 Пойкілоцитоз 153
 Поліхроматофільний:
 - еритробласт 169
 - нормобласт 169
 Полоцити:
 - I порядку 369
 - II порядку 370
 Полярна диференціація 131
 Порожнина:
 - кістково-мозкова 211
 - носова 505
 - ротова 424
 Портальні тракти 493
 Посмугована облямівка 467
 Предентин 441
 Прелімфоцит 171
 Придатки яєчок (над'яєчка) 553
 Прогестерон 563, 565, 569
 Проеритробласт 169
 Промениста корона 568
 Промілоцит 170
 Промоноцит 171
 Пропіорецептори 392
 Простагландини 534
 Простата 555
 Простір:
 - перисинусоїдний (Діссе) 493
 - субарахноїдальний 343
 - субдуральний 342
 Протеоглікани 189
 Проток:
 - Белліні 531
 - виводні яєчка 553
 - збірні ниркові 529
 - міжчасточкові жовчні 495
 - пірколові 375
 - придатка яєчка 553
 - сім'явивідні 554
 - сім'явивипорскувальні 554
 Прутьє (статевий член) 558
 Прямі судини 536
 Пульпа:
 - зуба 444
 - селезінки біла 291
 - селезінки червона 291
 Пульпоцити 444
 Райдужка 354, 359-361, 370
 Реакція:
 - акросомальна 98, 105, 552
 - кортикальна 98, 105
 Регенерація 150, 202, 203, 217, 218, 250, 330, 419
 Ренін 325, 447, 462, 524, 531, 534, 539
 Респіраторний відділ легень 502, 510, 517
 Респіраторні бронхіоли 502, 511
 Ретикулоцити 19, 169, 170, 174
 Ретикулярна сполучка тканина 299
 Рефлекторні дуги 333, 351, 352
 Рецептори 39, 50, 301, 349, 399
 Речовина:
 - мозку біла 335, 336
 - мозку сіра 335
 - Ніссля 239, 249
 - основна міжклітинна 33, 128, 177, 192, 197, 201, 441, 445
 Рого спинного мозку 336, 347
 Роговіка 111, 131, 186, 191, 353-357, 370
 Родопсин 362, 364, 370
 Сарколема 228, 230, 233, 235, 236
 Саркомер 227, 228, 230, 235, 236, 273
 Саркоплазма 223, 226, 230, 233, 235, 236
 Сателітні гліоцити 348, 352
 Себоцити 416, 420
 Селезінка 164, 166, 167, 277, 291, 292, 296, 299
 Середостіння яєчка 544, 560
 Серозні півмісяці (Джівануші) 448, 449, 452, 453, 501
 Сероцити 449, 450, 453, 501
 Сечівник (уретра) 537-540, 556, 559, 560
 Сечовід 139, 518, 519, 521, 539
 Синапси 41, 81, 251, 254, 255, 349, 365
 Синаптичні везикули 251-253, 255, 346
 Синус(и):
 - анальні 481, 500
 - венозний склери 358, 359
 - лімфатичного вузла 287, 299
 Синусоїди 294, 295, 299, 489, 490, 493, 494
 Синусоїдні гемокapіляри 279, 489, 493, 581
 Система:
 - дифузна нейроендокринна 331, 482, 498

P

C

- дихальна 132, 256, 502, 503, 517
- ендокринна 82, 300, 304, 468, 467
- жіноча статеві 97, 118, 256, 416, 561, 579
- нервова 319, 333, 335, 345, 349, 352
- органи кровотворення та імунного захисту 277, 296, 506
- серцево-судинна 139, 182, 256, 258, 271, 276, 319
- сечова 132, 518
- судинна нирки 534, 536, 539
- травна 132, 326, 392, 421, 498, 499, 500, 504, 506
- чоловіча статеві 93, 128, 136, 143, 537, 540, 560
- Сім'яні тязі 541, 560
- Сітка:
 - вторинна (перитубулярна) капілярна 539
 - саркоплазматична 227, 230, 236, 273, 274
 - чудесна гілофіза 308
 - чудесна нирки 539
 - чудесна печінки 501
 - яєчка 540-543, 553, 560
- Сквіва 239, 354, 362, 363, 368, 370
- Склер 186, 193, 354, 355, 363, 367, 370
- Слухова труба 371-374, 385, 388
- Слухові кісточкі 113, 372-374, 388
- Смакова(і):
 - брунька 390-392, 399
 - епітеліоцити 399
 - пори 399
- Соматотропоцити 309, 311, 331
- Сосонки:
 - волосні 402
 - ниркові 534
 - сполучнотканинні 391, 429, 431
 - язика 392, 423, 431-433, 498
 - ясенні 433, 434
- Сперматиди 94, 544, 545, 548-551, 560
- Сперматогенез 93, 94, 105, 543, 545, 548, 549, 559, 560
- Сперматогонії 120, 544-546, 548-560
- Сперматозоїди 92, 93, 105, 544, 545, 556, 558
- Сперміогенез 548-551, 560
- Спікули 209, 213, 221
- Спіральна(ий):
 - зв'язка 380, 383, 388
 - лимб 381, 384, 388
 - орган (Корті) 375, 376, 381, 383, 388
- Сплетення:
 - Ауербаха 349, 352
 - Мейснера 349, 352
- Стовпчасті ентероцити 465, 467, 499, 500
- Стравохід 455-458
- Стреміще 371, 373, 374, 385, 388
- Стрижень волоса 400, 402, 413, 414, 420
- Судорифероцити 420
- Супратранзиторна лінія 481, 500
- Сурфактантний комплекс 517
- Т** Таніцити 255, 331
- Тверде піднебіння 424, 430, 498, 507
- Тека-лютеоцити 563, 564, 569, 579
- Тека фолікула 96, 564, 579
- Термінальні бронхіоли 502, 509, 517
- Терморцептори 393, 397, 399
- Тестостерон 82, 300, 312, 541, 544, 560
- Тимико-лімфатичний статус 286, 299
- Тимоцити 282, 283, 299
- Тимпанальні (барабанні) сходи 380, 383-385, 388
- Тимус 161, 166, 281-285, 299
- Тироглобулін 318, 319, 332
- Тиротропоцити 311, 312, 331
- Тироцити 316-319, 321, 332
- Тіло:
 - білувате 564, 568
 - жовте 102, 562, 564-567, 568, 575
 - циліарне (війкове) 354, 355, 358-361, 370
- Тільці:
 - Гассала 280-283, 285, 286
 - Геррінга 306-308, 310, 313, 331
 - дотикові Мейснера 393, 394
 - інкапсульовані тактильні 399
 - каротидні 263, 399
 - пластинчасті (Пачіні) 394, 395, 399, 400, 403, 481, 488
 - Руффіні 394, 395, 399
 - щільні 236, 246
- Тітин 229, 236
- Тканина:
 - епітеліальна 131, 182, 467
 - жирова 193-195
 - кишково-асоційована лімфоїдна 474, 498
 - кісткова 209-221
 - кісткова грубоволокниста 177, 197, 209, 221
 - кісткова губчаста 299
 - кісткова компактна 210, 219
 - лімфоїдна 174, 277, 281, 296, 299, 474, 498
 - м'язова 174, 178, 279
 - м'язова 222-225
 - м'язова гладка 222, 224, 465, 499
 - м'язова позмугована серцева 236
 - м'язова позмугована скелетна 236
 - нервова 129, 237, 255, 343
 - сполучна пухка 177, 178, 189, 197, 224, 362, 455, 486, 505, 508, 510, 554
 - сполучна щільна 192, 197, 202, 428, 440, 496
 - хрящова 199, 202, 221
- Т-кілери 161, 164, 173, 196, 299
- Т-кілітини пам'яті 161, 173, 299
- Т-лімфоцити 161, 287, 290
- Травна трубка 326, 498
- Трахеобронхіальне дерево 132, 140
- Трахан 139, 316, 350, 502, 503, 508, 509, 517
- Триади:
 - м'язової тканини 230, 236
 - печінки 493, 495
- Тромбоцити 155, 165, 166, 171
- Тромбоцитопоез 171, 174
- Тропонін 85, 227, 231, 232, 296
- Тробласт 100-104, 115-119
- Трубочка(и):
 - дентинні 441, 442, 444, 446, 498
 - дистальна звивиста 523, 528, 535, 539
 - дистальна пряма 523, 539
 - проксимальна звивиста 523, 525, 535, 539
 - проксимальна пряма 523, 539
 - сім'яні 540, 541, 543, 545, 548, 553, 560
 - спалучні 531

- тонкі 529, 532
 - Трубчасті структури 539, 543
 - Т-хелпери 161, 164, 173, 299
- У**
- Умбрелоцити 143, 144, 538, 539
 - Уретра 540, 555, 558–560
 - Уротелій 138, 143, 150, 536–539, 559
- Ф**
- Фактори колонієстимуляції 82, 119, 167, 169, 170, 174, 180
 - Фактор натрійуретичний 531, 539
 - Фенестрований ендотелій 266, 525, 526, 539
 - Фибрillin 188, 190, 191, 197
 - Фибриноген 152, 155, 174
 - Фібробласти 175–178, 186–190
 - Фибронектин 136, 191, 197
 - Фібродити 178, 180, 192, 193, 197
 - Фолікуліти:
 - агреговані лімфоїдні 299
 - арлії (граафії) 564, 565, 567, 579
 - ізольовані лімфоїдні 299
 - оваріальні 566, 579
 - тироїдні 332
 - Фолікулярна печера (антрум) 565, 579, 589
- Х**
- Хеморецептори 263, 397, 399
 - Холангіоли 495, 501
 - Холедистоцити 501
 - Хондробласти 199–202, 221
 - Хондроцити 200–203, 215–220
 - Хроматинні аденоцити 308, 331
 - Хрящ:
 - волокнистий 186, 197, 202–204, 221
 - гіаліновий 186, 197, 202, 221, 374, 509, 510, 511
 - еластичний 197, 201, 203, 221, 371, 506
 - суглобовий 202, 219, 221
 - Хрящова модель кістки 221
- Ц**
- Цемент:
 - безклітинний 440, 444, 498
 - клітинний 498
 - Цементобласти 185, 436, 438–441, 444, 446, 498
 - Центріолі 34, 48, 49, 67, 69, 70, 93, 105, 548, 552
 - Цементоцити 440, 441, 498
 - Центр скостеніння:
 - діфізарний 221
 - епіфізарний 216, 221
 - Цитоархітектоніка 338, 341, 352
- Ч**
- Частонка(и):
 - легенева 510
 - портална 495, 501
 - тимуса 280, 282, 299
 - яєчка 489
 - Червоподібний відросток 479, 480, 500
 - Чоловчий пронукус 105, 570
- Ш**
- Шар:
 - адломенальний 560
 - базальний 141, 403, 420, 427, 573
 - біліпідний 34–37, 59
 - блискучий 142, 403, 404, 409, 410, 420
 - внутрішній зернистий 337, 338, 352
 - внутрішній пірамідний 337, 338, 352
 - внутрішній стічастий 362, 363, 365, 367, 370
 - внутрішній ядерний 362–364, 367, 370
 - внутрішніх обвідних пластинок 211
 - губчастий 120, 272, 327, 573
 - зернистий 142, 337–341, 408, 410
 - зовнішніх обвідних пластинок 209, 211, 221
 - компактний 120
 - кортикальний 37, 38
 - мієліну 246–248, 346
 - молекулярний 337, 338, 340–342, 352
 - мультиформний 337, 338, 352
 - надмембранний 37
 - нервових волокон 362, 363, 365, 367, 370
 - остеонів 209, 221
 - остистий 141, 367, 393, 403, 404, 407, 410, 418, 420, 427
 - парабазальний 141, 577
 - пігментний 356, 362, 363, 367, 370
 - підендотеліальний 262, 263, 276
 - підмембранний 37
 - пірамідний 337, 338, 352
 - Пуркіньє 352
 - роговий 142, 393, 403, 404, 409, 410, 420, 427, 428
 - роз'єднаний 142, 403, 404, 409, 420
 - сітчастий 192, 362, 403, 410, 420
 - сосочковий 403, 410, 420
 - судинний 574
 - фотосенсорний 370
 - ядерний 362–364, 367, 370
 - Шийка метки 118, 562, 572, 579
 - Шийкові мюкоцити 460, 462, 499
 - Шкіра 401, 402, 403
 - Шлемів канал 354, 358, 359, 370
 - Шлунок 456, 457, 458, 462
 - Шляхи:
 - жовчовивідні 495, 496, 501
 - позитроносні 139, 222, 502, 503, 509, 517
 - позалінійкові жовчні 495, 496, 501
 - сечові 539
- Щ**
- Щілина:
 - передня середина 336, 352
 - синаптична 251–255
 - Щока 423, 428, 429, 498
- Ю**
- Юкстагломерулярний комплекс 533, 539
- Я**
- Ядерце 61, 64
 - Ядра:
 - аркуатні 331
 - вентролатеральні 335
 - дорсомедіальні 335
 - паравентрикулярні 331
 - підкркові (сірої речовини) мозку 340, 352, 353
 - супраоптичні 307, 331
 - супразізматичні 331
 - Ядро клітини 60, 61, 67
 - Яєчко (сім'яник) 94, 312, 540, 543, 544, 553, 560

Ясник 94, 101, 303, 312, 562, 564, 568, 570, 572, 579
 Язык 421, 424, 425, 431, 433, 498, 502
 Яйцеклітина (ооцит) 93, 96, 97, 105, 570

Яйценогий горбок (кумулюс) 96, 564, 565, 568, 579
 Яйкові клітини личинки (ріт-клітини) 494
 Яска 424, 428, 433, 434, 498

ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

Аббе Е.	25	Де Дюв К.	26	Нісль Ф.	240
Авіценна 12		Дейтерс О.	382	Паладе Д.	26, 262
Альошин Б.	14	Джіануцці Дж.	449	Пандер Г.	13, 24
Альтман Р.	25	Діссе Й.	494	Панет Й.	470
Арістотель 11, 12		Догель А.	242	Пачіні Ф.	394
Ауербах Л.	349	Дреббель К.	24	Пережежко П.	14, 226
Бартолін К.	577	Ебнер В.	432	Планнер Ю.	13, 14, 226
Бер К.	13, 24	Ейлер Л.	24	Портер К.	49
Беррес Й.	24	Ерліх П.	25, 183	Пуркінєс Я.	13
Бец В.	14, 25, 339	Еустахіо Б.	374	Рамон-і-Кахаль С.	242
Більрот Т.	295	Заварзін А.	129	Ранв'є Л.	246
Біша М.	24, 128, 129	Кашенко М.	17, 118	Ратке М.	308, 309
Бовері Т.	48	Клара М.	505	Рейснер Е.	382
Богомолець О.	16, 17	Ковалевський О.	17	Ретцус Г.	444
Боумен В.	522	Корті А.	382	Романовський Д.	151, 152, 155, 157
Браун Р.	26	Краузе В.	396	Ру Е.	17
Брунер Й.	474	Кульчицький М.	25, 467	Свамммердам І.	12
Бьютнер А.	382	Купер В.	558	Сервет М.	258
Вальдеср В.	25, 71	Купфер К.	25, 494	Сертолї Е.	545
Вірхов Р.	16, 24	Лавуазьє А.	502	Сінгер С.	36
Вольф К.	13, 24, 541	Лангерганс П.	405, 487	Страсбургер Е.	13
Гакслі Е.	231, 414, 415	Ландштейнер К.	154	Тіл Д.	165
Галлей Г.	24	Левенгук А.	12, 24, 567	Томс Ч.	439
Гарвей В.	12, 258	Лейдїг Ф.	129	Унна П.	185
Гассаль А.	24, 284	Ліберкюн Й.	467	Фаллопій Г.	570
Гаушпї Дж.	208	Лінберг Б.	510	Флемінг В.	13, 25, 61
Гейкель Е.	25	Лілперстей Г.	24	Фолькман А.	209
Гензєн Х.	382	Мак-Куллох Е.	165	Фонтана Ф.	13
Генле Ф.	529	Маклеод К.	26	Хлопін Н.	131, 222
Генле Я.	13	Максімов А.	25, 165	Хржонцевський Н.	13, 512
Герінг Е.	495, 496	Мальпігі М.	24, 524	Цехановєр 44	
Гертвіг О.	25, 438, 439	Маршан Ф.	183	Цинк Й.	354
Гертвіг Р.	25, 60	Мейснер Г.	393	Шарпей В.	446
Гіппократ 11, 12		Меккель Й.	16	Шванн Т.	13
Гіссон Ф.	489	Меркель Ф.	407	Шимонович В.	16
Гольдкі К.	25	Мечников І.	13, 16, 17, 25, 181	Шлейден М.	13
Горенінов П.	13	Мюллер Г.	365	Шлеми Ф.	359
Грааф Р.	567	Мюллер Й.	24	Шлеман Г.	108
Грю Н.	12, 24, 128, 129	Мюллер Ф.	25	Шумлянський О.	13
Гук Р.	12, 24	Нікольсон Г.	36		

РЕЄСТР ПОРТРЕТІВ УЧЕНИХ

Ауербах (розділ 15).....	349	Ебнер (розділ 20).....	432	Нісслє (розділ 11).....	240
Бартолін (розділ 24).....	577	Едвардс (розділ 4).....	96	Паладе (розділ 12).....	262
Бец (розділ 15).....	339	Ерліх (розділ 8).....	183	Панет (розділ 20).....	470
Більрот (розділ 14).....	295	Еустакіо (Еустакій) (розділ 17).....	374	Пачіні (розділ 18).....	394
Біша (розділ 6).....	129	Заваран (розділ 6).....	129	Пережеко (розділ 10).....	226
Бовері (розділ 2).....	48	Квцєнко (розділ 5).....	118	Пуркінєс (розділ 12).....	274
Боумен (розділ 22).....	522	Келлінер (розділ 6).....	129	Рамон-і-Кахаль (розділ 11).....	242
Бруннер (розділ 20).....	474	Клара (розділ 21).....	505	Ранв'є (розділ 11).....	246
Бьопшєр (розділ 17).....	382	Корті (розділ 17).....	382	Ратке (розділ 13).....	309
Вальдеєр (розділ 3).....	71	Краузе (розділ 18).....	396	Рейснер (розділ 17).....	382
Вірков (розділ 2).....	33	Кульчицький (розділ 21).....	467	Ретцус (розділ 20).....	444
Вольф (розділ 23).....	541	Купер (розділ 23).....	558	Романовський (розділ 7).....	152
Гакслі (розділ 10).....	231	Купфер (розділ 20).....	494	Сервет (розділ 12).....	258
Гарвей (розділ 12).....	258	Лавуазєє (розділ 21).....	502	Сертолї (розділ 23).....	545
Гассаль (розділ 14).....	284	Лангерганс (розділ 19).....	405	Стейнман (розділ 14).....	287
Гаушип (розділ 9).....	208	Ландштейнер (розділ 7).....	154	Тіп (розділ 7).....	165
Гензен (розділ 17).....	382	Лейдїг (розділ 6).....	129	Томс (розділ 20).....	439
Генле (розділ 22).....	529	Лібєркєн (розділ 20).....	467	Унна (розділ 8).....	185
Герінг (розділ 20).....	496	Лінберг (розділ 21).....	510	Фаллопій (розділ 24).....	570
Гертвіг О. (розділ 20).....	439	Мак-Куллох (розділ 7).....	165	Флемінг (розділ 3).....	61
Гертвіг Р. (розділ 3).....	61	Максімов (розділ 7).....	165	Фолькман (розділ 9).....	209
Гліссон (розділ 20).....	489	Мальпігі (розділ 22).....	524	Хлопін (розділ 10).....	222
Гольджі (розділ 2).....	51	Маршан (розділ 8).....	183	Хржонцевський (розділ 21).....	512
Грааф (розділ 24).....	567	Мейснер (розділ 18).....	393	Цїнї (розділ 16).....	354
Грю (розділ 6).....	129	Меккель (розділ 5).....	121	Шарпей (розділ 20).....	446
Дейтерс (розділ 17).....	382	Меркель (розділ 19).....	407	Шванн (розділ 2).....	33
Джанчущі (розділ 20).....	449	Мечников (розділ 8).....	181	Шлейден (розділ 2).....	33
Діссе (розділ 20).....	494	Мюллер Г. (розділ 16).....	365	Шлемм (розділ 16).....	359
Догель (розділ 11).....	242	Мюллер Й. (розділ 23).....	541	Шпєман (розділ 5).....	110