

## Вопрос 1

### Введение. Гистология как наука. Предмет, объекты и методы исследований

**Гистология** изучает строение и функции тканей (*фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая закономерности развития, микроскопического строения, жизнедеятельности тканей и их взаимодействие в составе органов*). Относится к группе морфологических наук.

**Общая гистология** – наука о развитии, строении и жизнедеятельности тканей; **частная гистология** – наука о развитии, строении и взаимодействии тканей в составе органов.

Курс гистологии в медицинском ВУЗе традиционно включает в себя **цитологию** - учение о клетке, **эмбриологию** - учение о пренатальном (внутриутробном) развитии клеток, тканей и органов.

Сложный многоклеточный организм имеет несколько уровней организации: макромолекулы – органеллы – клетки – ткани – органы – системы органов – организм.

Основной **предмет изучения цитологии** – макромолекулы, органеллы, клетки, надклеточные структуры – симпласты и синцитии; и постклеточные структуры (эритроциты, тромбоциты, корнеоциты – роговые чешуйки эпидермиса).

**Основной предмет гистологии** - ткани, закономерности их гистогенеза (развития), морфофункциональной организации, реактивности и регенерации. Реактивность - способность адекватно реагировать на внешние воздействия; регенерация – восстановление повреждённых структур.

**Ткань** – система взаимодействующих клеток и неклеточных структур, сходных по происхождению, строению и выполняемым функциям. В организме человека различают 4 вида тканей: **эпителиальную, соединительную (ткани внутренней среды), мышечную и нервную.**

**Объекты исследования** – живые и мёртвые (фиксированные) клетки, ткани, фрагменты органов, а также их изображения, полученные с помощью различных микроскопов и фото- и телекамер; для получения этих изображений специально готовят гистологические препараты, мазки, отпечатки, соскобы или смывы.

Для прижизненной диагностики проводят **биопсию** – извлечение кусочка органа – биоптата, например, путём эндоскопии. **Аутопсия** – получение материала при патологическом вскрытии.

## Вопрос 2 Методы исследования

1. Широко распространённый метод – **световая микроскопия**. Световые микроскопы увеличивают изображение в 10 - 2000 раз. Дальнейшее увеличение ограничивает разрешающая способность (минимальное расстояние между двумя точками, которые видны как отдельные) – 0,2 - 0,4 мкм, которая зависит от длин волн видимого света. Ультрафиолетовая микроскопия уменьшает этот предел в несколько раз, рентгеновская – в 100 раз (что также ограничивается длиной волны пропускаемых лучей).

К основным характеристикам микроскопа относят:

- общее увеличение – произведение увеличения объектива на увеличение окуляра;
- разрешающая способность – наименьшее расстояние между точками, на котором они видны отдельно. Рассчитывается по формуле

$$D = \lambda/2A,$$

где  $d$  – разрешающая способность микроскопа;  
 $\lambda$  – длина волны видимого света (0,42 мкм);  
 $A$  – апертура объектива.

2. **Электронная микроскопия** увеличивает в  $10^5 - 10^6$  раз – изображение получают при пропускании потока электронов. Разрешающая способность – 0,1 – 0,7 нм. По разрешению к электронному микроскопу близок **атомный силовой**. Различают просвечивающую (трансмиссионную) и сканирующую электронную микроскопию.

3. **Цито- и гистохимические методы** подразумевают использование различных красителей и направлены на выявление в клетках и тканях конкретных химических веществ или химических групп, например, нуклеиновых кислот, аминокислот, белков, активность ферментов, липидов, углеводов, минеральных веществ.

4. **Иммуоцито- и иммуногистохимические методы** – при этом мазки и срезы обрабатываются сыворотками (антителами) к исследуемому антигену. Эти методы позволяют идентифицировать клетки, выявить рецепторы, изучать секреторные и синтетические процессы.

5. **Метод гибридизации *in situ*** позволяет изучить локализацию генов и продуктов их транскрипции.

6. **Метод автордиографии** основан на введении в ткань, клетку меченых радиоизотопов. Используется для изучения транспорта веществ, метаболизма клеток, определить локализацию рецепторов, изучить деление клеток и кинетику клеточных популяций.

7. Клеточное содержимое разделяют с помощью **ультрацентрифугирования, хроматографии, электрофореза**.

8. **Морфометрические методы** позволяют определить диаметр, высоту, толщину, площадь сечения, форму и количество объектов на единице площади – основной количественный метод.

9. **Методы исследования живых клеток и тканей:**

- с помощью **просвечивающих микроскопов**, например, выводят из брюшной полости брыжейку и изучают микроциркуляция крови, миграцию лейкоцитов.

- **метод трансплантации** – введение в организм стволовых клеток, колониеобразующих клеток красного костного мозга.

- **метод клеточных и тканевых культур** – выращивание на питательных средах и в специальных условиях, выделенных из организма клеток, кусочков тканей для трансплантации, синтеза биологически активных веществ.

- **витальное окрашивание** – введение в организм нетоксичных натуральных красителей (китайская тушь) для маркировки определённых клеток, например, фагоцитов крови, что можно увидеть в мазке.

- **суправитальное окрашивание** – специальная окраска органелл, клеток и межклеточного вещества сразу после извлечения из организма.

## I. Цитология (биология клетки, цитофизиология)

Определение и значение клетки следует из положений **современной клеточной теории:**

1. Клетка – это элементарная структурно-функциональная, генетическая единица живого организма; единица размножения (яйцеклетки и сперматозоиды) и развития (зигота – одноклеточный организм).

2. Все клетки имеют сходные химический состав, план строения, процессы жизнедеятельности.

3. Новые клетки образуются путём деления исходной материнской клетки.

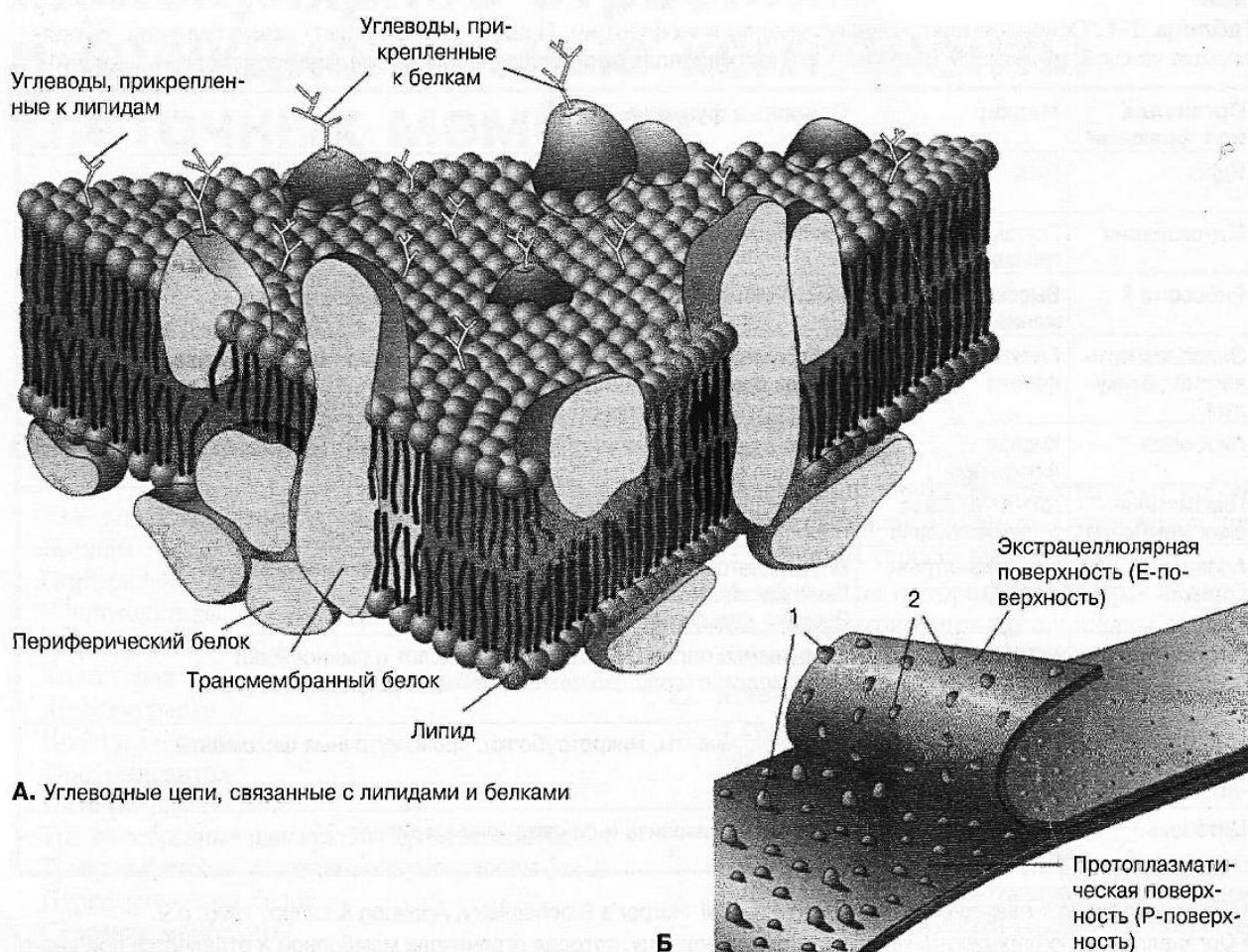
4. В многоклеточных организмах клетки связаны **межклеточными, гуморальными и нервными формами регуляции** и образуют ткани, из тканей – органы, которые образуют системы органов, аппараты и организм в целом.

**Клетка** – живая элементарная система, которая состоит из ядерного аппарата и цитоплазмы, ограничена активной мембраной, способна к обмену с окружающей средой. Все клетки построены из биологических мембран.

### **Вопрос 3 Молекулярная организация биологической мембраны.**

Описывается **жидкостно-мозаичной моделью**, предложенной в 1972 году Д. Николсоном и С. Сингером.

Мембрана состоит из двойного слоя фосфолипидов (а также холестерина и миелина), в который погружены различные белки (интегральные, полуинтегральные, поверхностные). Набор белков специфичен у разных клеток, у разных мембран и в разных мембранных участках. . Все биологические мембраны представляют собой тонкие слои (6-10 нм) липидов в комплексе с белками. На долю липидов в мембранах приходится 40%, белков – 50-60 %, на многих мембранах обнаружены углеводы – до 5-10 %.



**Функциональная классификация белков:**

- структурные белки,
- белки-ферменты,
- рецепторные белки,
- белки, участвующие в трансмембранном транспорте веществ (белки-переносчики, ионные каналы и насосы (помпы),
- белки, обеспечивающие межклеточные контакты.

Мембранные белки могут выполнять и несколько функций, например, АТФ-синтетаза, специфичная для внутренней мембраны митохондрий, является и ферментом и помпой.

Наружная мембрана называется плазмолемма (10 нм), внутриклеточные - цитоплазматические мембраны (5-7 нм).

**Вопрос 4 Свойства и функции биологических мембран**

Биомембраны обладают свойствами: **динамичность и текучесть, способностью растягиваться и сжиматься, самозамыкаться при разрыве.** Важнейшее свойство биологических мембран – это **избирательная проницаемость.**

Мембраны регулируют поступление веществ внутрь клетки и из нее: для жирорастворимых веществ – мембрана не является преградой – эти вещества свободно диффундируют через неё. Для водорастворимых веществ биомембрана – биологическое сито – способность проходить через мембрану регулируется диаметром молекул.

Цитомембраны разделяют клетку на участки (компарменты), различные по биохимическому составу. Так образуются мембранные органеллы клетки, которые выполняют разные функции (выработка энергии, синтез белков, расщепление макромолекул и т.д.).

Функции биомембраны:

- барьерная;
- разграничительная;
- каталитическая;
- рецепторная;
- транспортная;

**Вопрос 5****Структурные компоненты клетки. Поверхностный аппарат клетки**

Выделяют **три основных структурных компонента клетки:**

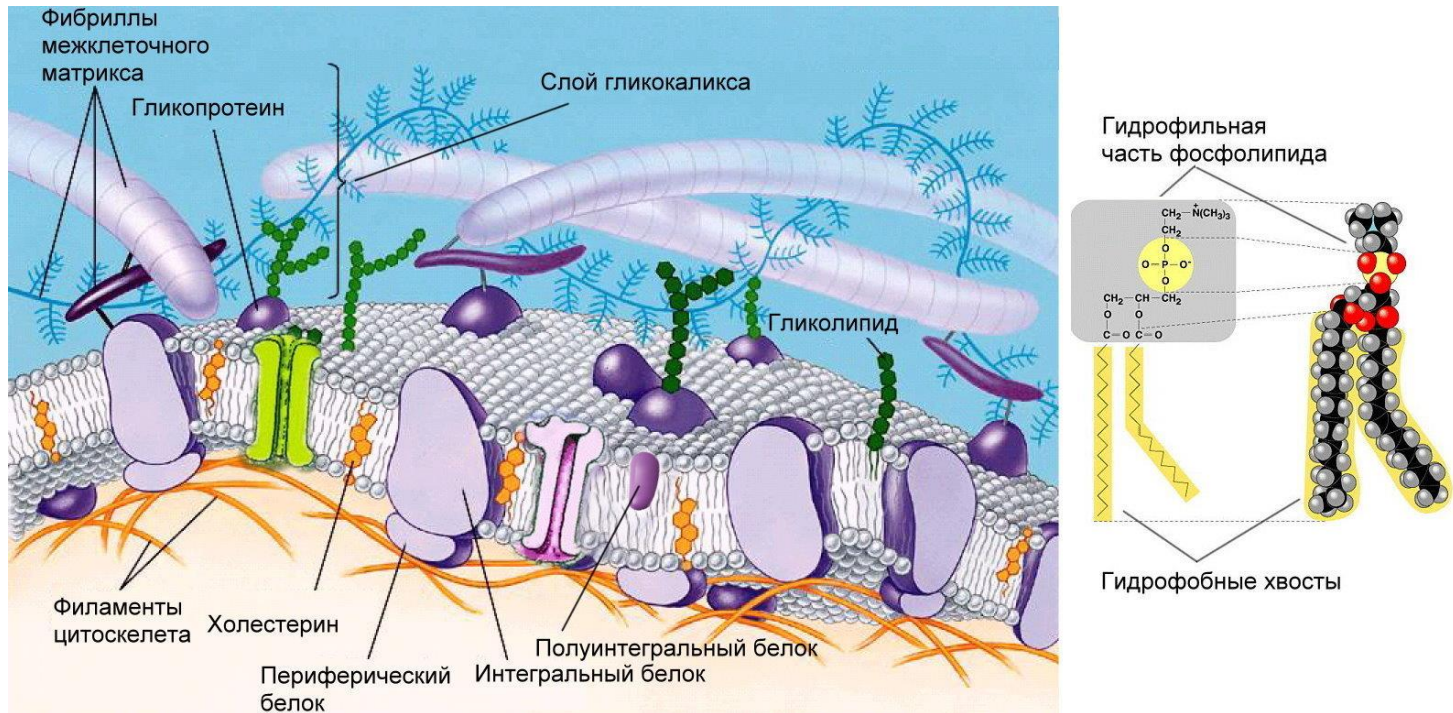
1. Поверхностный аппарат клетки
2. Ядро
3. Цитоплазма

**Поверхностный аппарат** отграничивает клетку от внешней среды и включает:

1. Плазмалемму – самую толстую из клеточных мембран (10 нм).
2. Надмембранный комплекс – гликокаликс – совокупность остатков олигосахаридов на поверхности животной клетки, связанных с белками и липидами плазмалеммы. Функции гликокаликса:

– остатки олигосахаридов служат для распознавания сигналов, т. е. связываются с сигнальными молекулами (гормонами), другими клетками или волокнами межклеточного вещества;

- адгезия – прилипание – соединение клеток и удержание вместе;
- трансмембранный транспорт веществ;
- пристеночное пищеварение (за счёт ферментов, фиксированных в гликокаликсе эпителия тонкой кишки).



3. Подмембранный комплекс – тонкий слой цитоплазмы (кортикальный слой), где сосредоточены элементы цитоскелета. Цитоскелет поддерживает форму клетки, стабилизирует молекулы плазмалеммы и обеспечивает все изменения мембраны при образовании пузырьков, ложноножек, микроворсинок и т. д.

### **Вопрос 6. Функции поверхностного аппарата. Механизмы транспорта**

Итак, основные **функции поверхностного аппарата** клетки:

1. Отграничивает клетку от внешней среды, сохраняя клеточный гомеостаз;
2. Обеспечивает транспорт веществ в цитоплазму (эндоцитоз) и наружу (экзоцитоз).
3. Распознавание других клеток и межклеточного вещества и контакты с ними.
4. Рецепция.

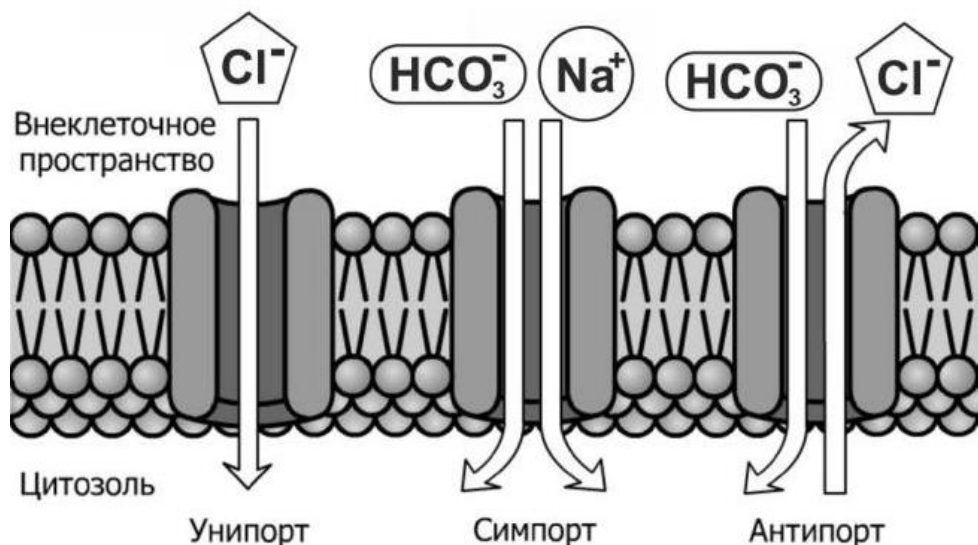
Известно несколько механизмов транспорта веществ внутрь клетки:

**1. Пассивный транспорт** (без затрат энергии по градиенту концентрации вещества):

- для мелких молекул и ионов в виде простой диффузии по градиенту концентрации (вода, газы, жирорастворимые вещества)
- облегченная диффузия, которую обеспечивают белки-переносчики (перенос глюкозы, аминокислот) или белки-каналы (ионные каналы – натриевые, калиевые,



кальциевые, хлорные; водные каналы – аквапорины), которые могут быть управляемыми (потенциалзависимые, механочувствительные, рецептор-зависимые, G-белок-зависимые, Ca-зависимые).

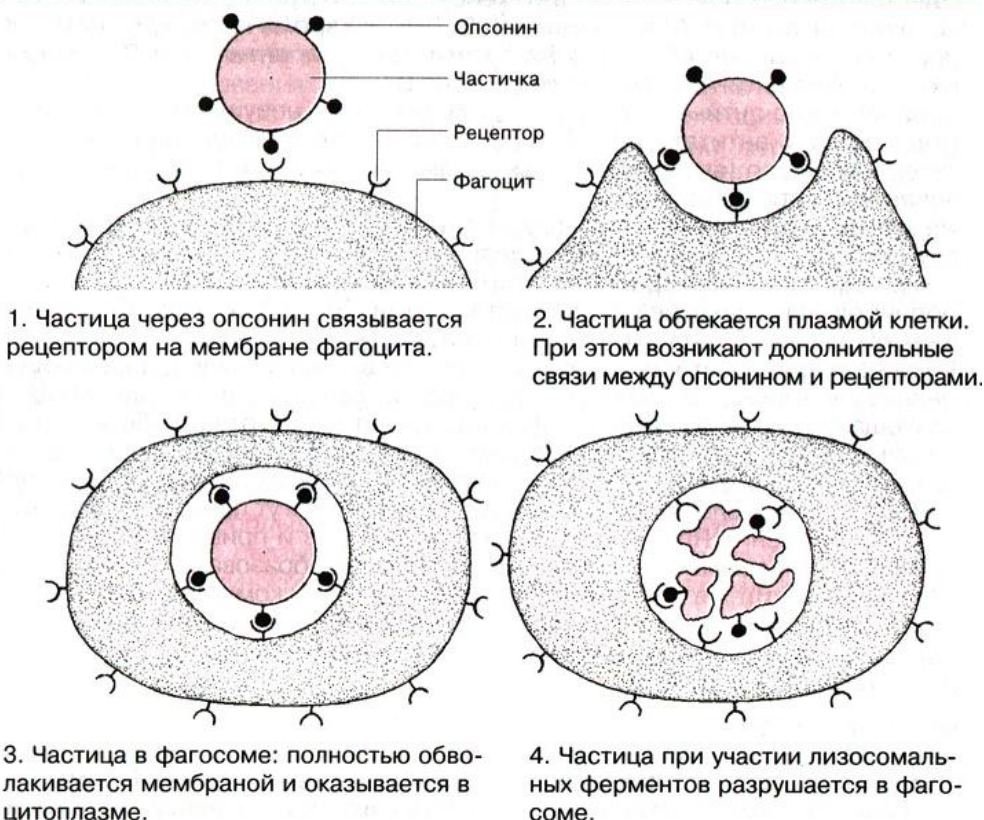


**2. Активный транспорт** идет против градиента и требует энергетических затрат. Он регулирует осмотическое давление и поддерживает мембранный потенциал.

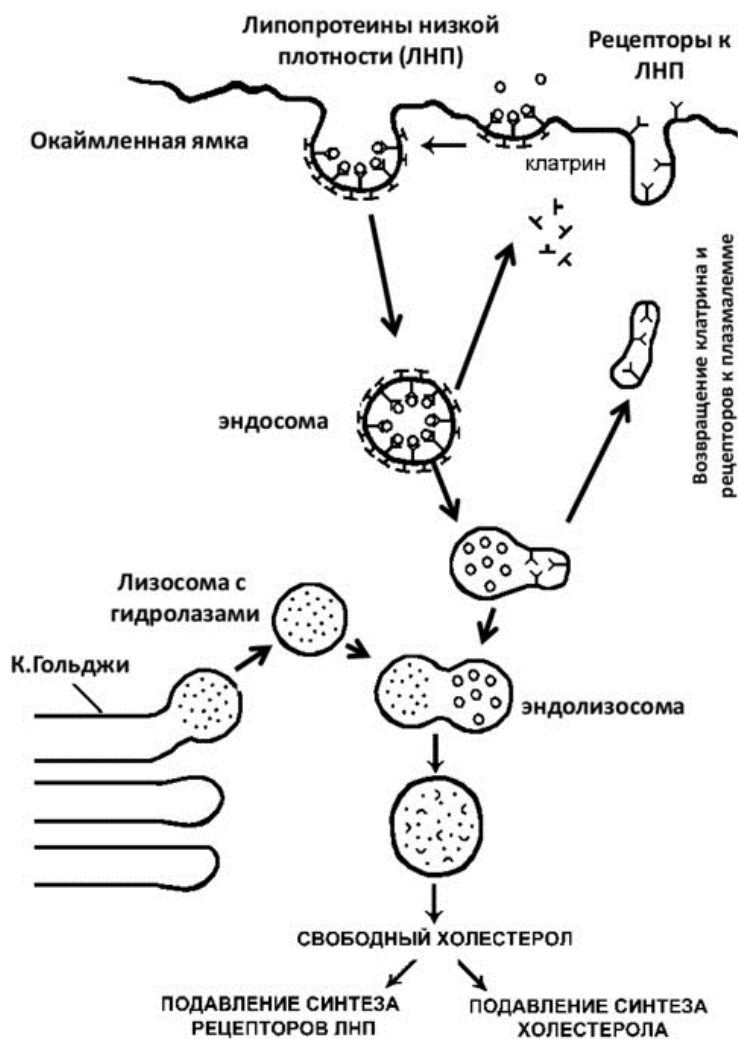
Активный транспорт ионов осуществляется АТФ-азами (например,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  - АТФаза в натриево-калиевом насосе, Ca-АТФаза).

Активный транспорт макромолекул - **эндоцитоз и экзоцитоз**. При эндоцитозе частица охватывается плазмолеммой, втягивается внутрь и оказывается внутри мембранного пузырька – эндосомы. Поглощение крупных частиц (макромолекулы, нерастворимые в воде) называют фагоцитоз, а каплю раствора (макромолекулы, растворимые в воде) – пиноцитоз.

Схематическое изображение отдельных этапов фагоцитоза



Особую разновидность представляет *эндоцитоз, опосредуемый рецепторами*. В этом случае частицы связываются со специфическими рецепторами плазмолеммы и процесс эндоцитоза идет активнее в **сотни раз**. Такие мембранные рецепторы могут концентрироваться в определенных участках мембраны. Образуется впячивание, окруженное со стороны цитоплазмы, оболочкой из белка **клатрина** – **окаймленная ямка**, которая затем превращается в **окаймленный пузырьрек**. Пока он окружен кластриновой оболочкой, он не сливается с другими мембранами и может транспортироваться внутри клетки. Эндоцитоз, опосредуемый рецепторами, осуществляется тирозинами щитовидной железы при захвате коллоида.



**Трансцитоз** – проведение веществ через клетку, объединяет эндо- и экзоцитоз. Характерен для эпителия сосудов, канальцев почек, эпителия кишечника.

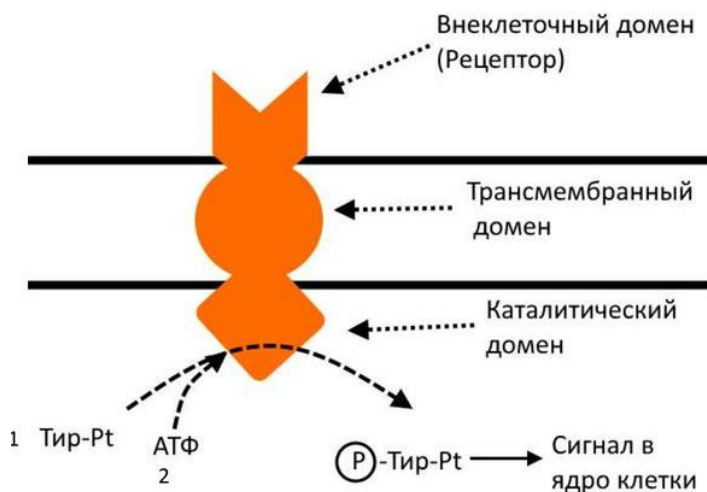
### Вопрос 7 Рецепторы клетки

Сигналы извне принимаются специфическими мембранными рецепторами, после этого в клетке развивается ответная реакция: изменяется обмен веществ, происходит сокращение, усиливается экзоцитоз, меняется электрический потенциал.

Клеточные рецепторы делят на 2 группы: рецепторы плазматической мембраны и внутриклеточные (цитоплазматические и ядерные) рецепторы.

**Поверхностные мембранные рецепторы** обычно являются интегральными гликопротеинами, которые могут специфически связываться с сигнальной молекулой

– *лигандом* или изменяться под действием специфического вида энергии. Мембранные рецепторы состоят из надмембранной части, которая и связывается с молекулой-лигандом, трансмембранной части и цитоплазматической части.



### **Их функции:**

1. регулируют проницаемость плазмолеммы, а следовательно, - транспорт веществ.

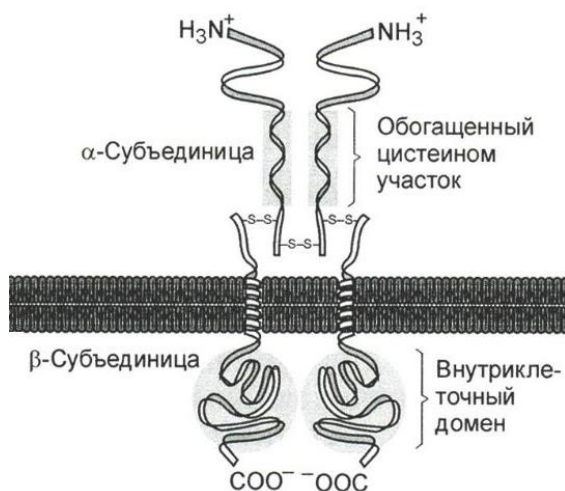
2. Принимают *внеклеточные* сигналы и превращают их во *внутриклеточные*, изменяя клеточный метаболизм.

3. Связывают молекулы *межклеточного вещества* с *цитоскелетом* клетки. Эти рецепторы называются *интегрины*. Они играют важную роль в формировании контактов между клетками и с межклеточным веществом.

### **Классификация рецепторов:**

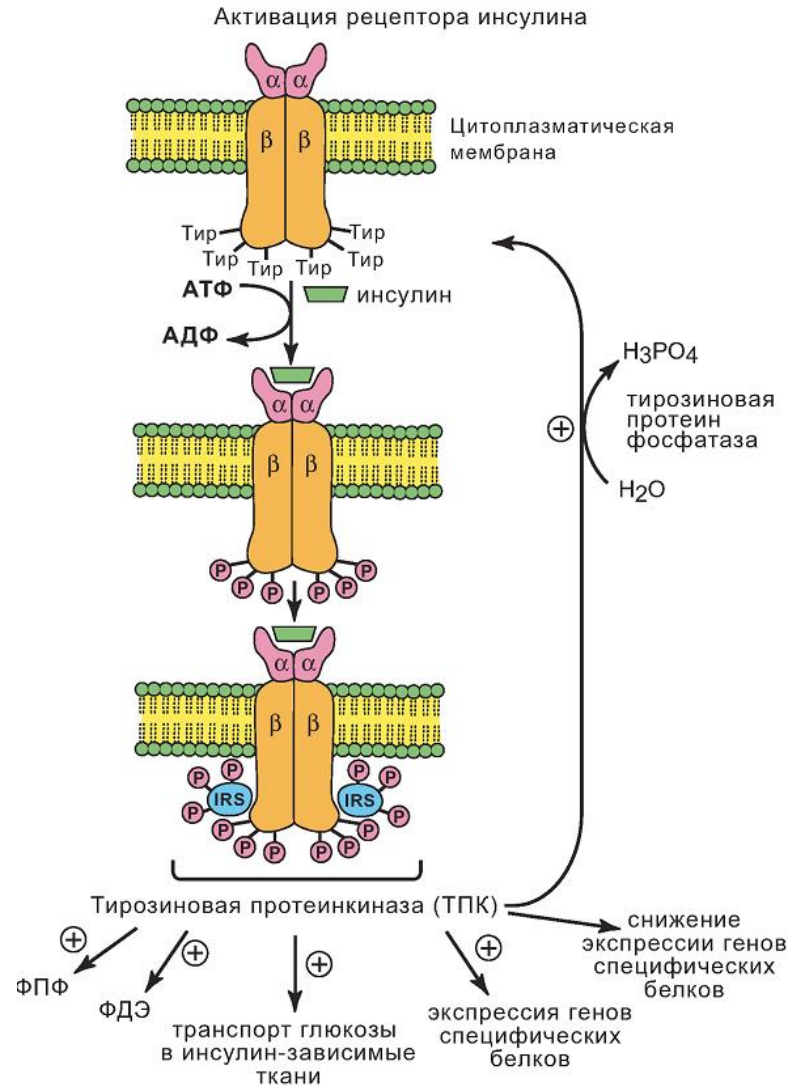
**Каталитические рецепторы.** Их *цитоплазматическая часть* функционирует как фермент, инициируя различные реакции внутри клетки (пример – рецепторы для гормона инсулина и факторов роста).

#### **Рецептор инсулина**

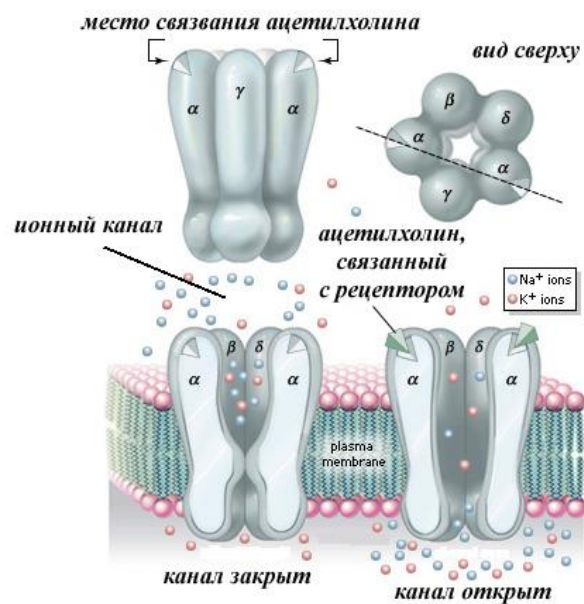




## КАТАЛИТИЧЕСКИЙ РЕЦЕПТОР



**Рецепторы, связанные с каналами**, взаимодействуют с сигнальной молекулой (например, нейромедиатором нервной клетки), которая временно открывает или закрывает ионный канал в рецепторном комплексе.

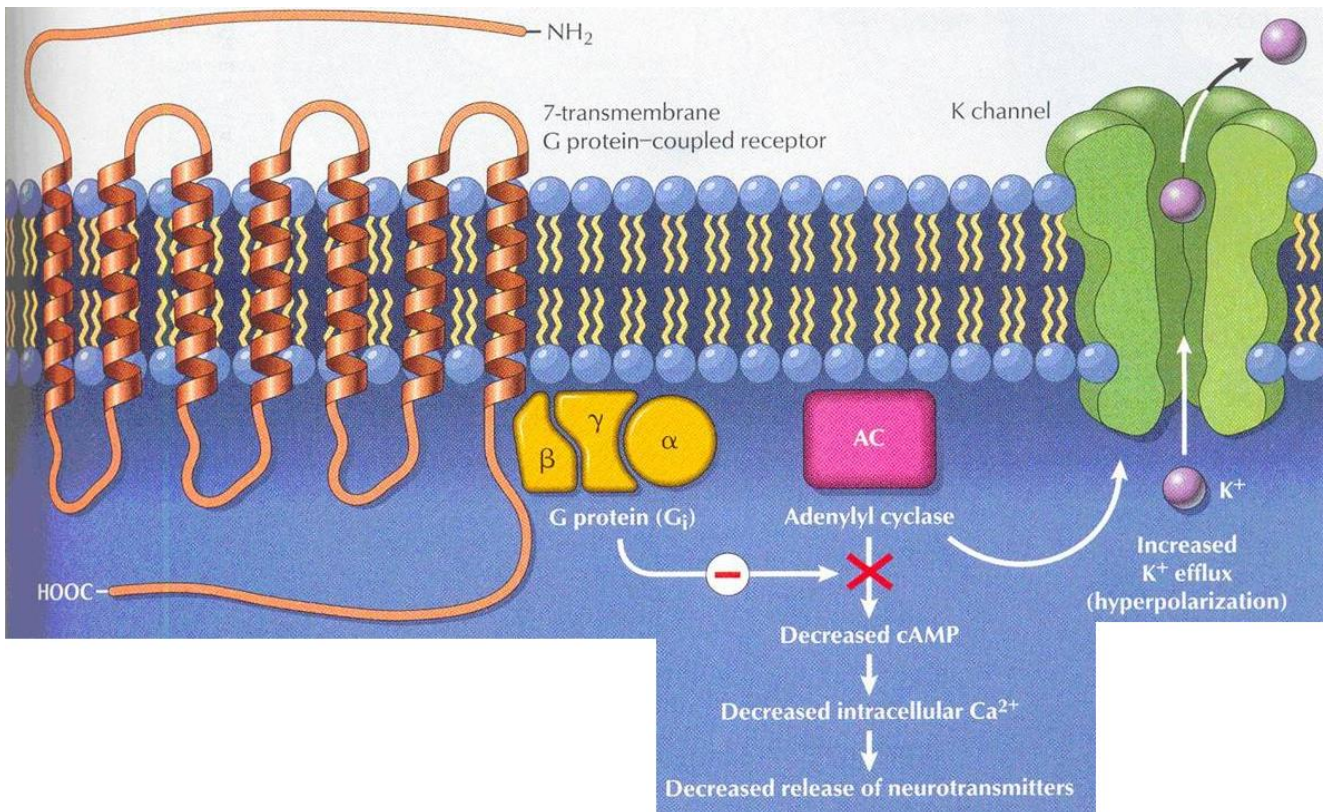


**Рецепторы, связанные с G-белками.** Это целый комплекс молекул, который включает:

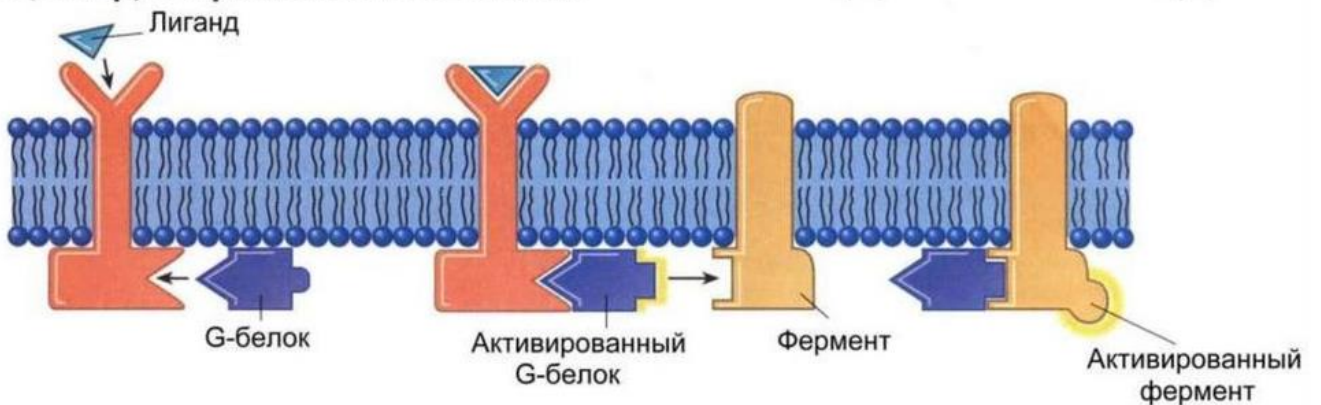
1) сам рецептор, взаимодействующий с сигнальной молекулой (первый посредник) – это интегральный белок, который 7 раз пронизывает плазмолемму, внутриклеточные петли этих рецепторов содержат центры связывания G-белка (например  $\beta$ -адренорецептор).

2) G-белок (гуанозин трифосфат - связывающего регуляторный белок, состоящий из нескольких компонентов), который передаёт сигнал на связанный с мембраной фермент (аденилатциклазу) или ионный канал, после чего активируется.

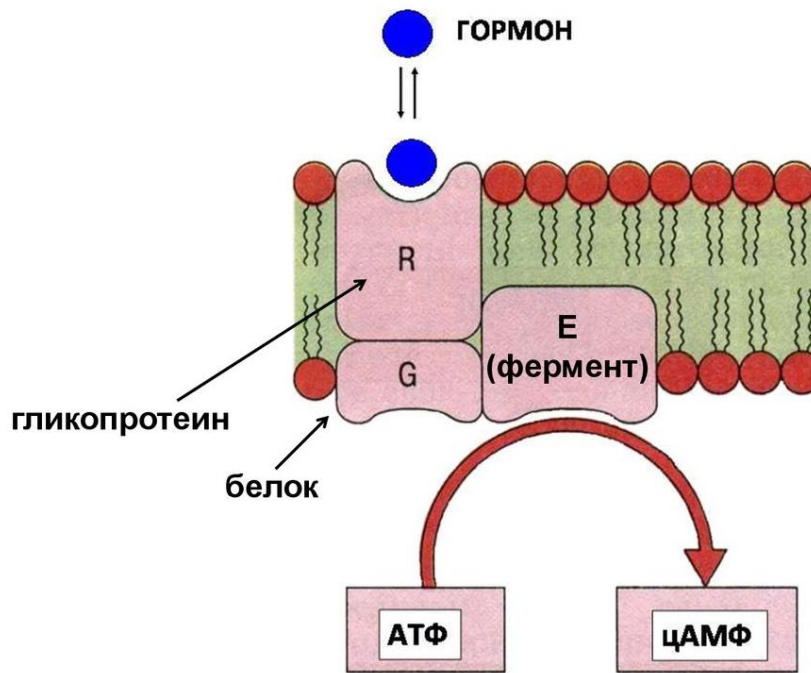
3) второй внутриклеточный посредник – чаще циклический АМФ или ГМФ (цАМФ, гАМФ) или  $\text{Ca}^{2+}$ .



### Рецептор, сопряженный с G-белком

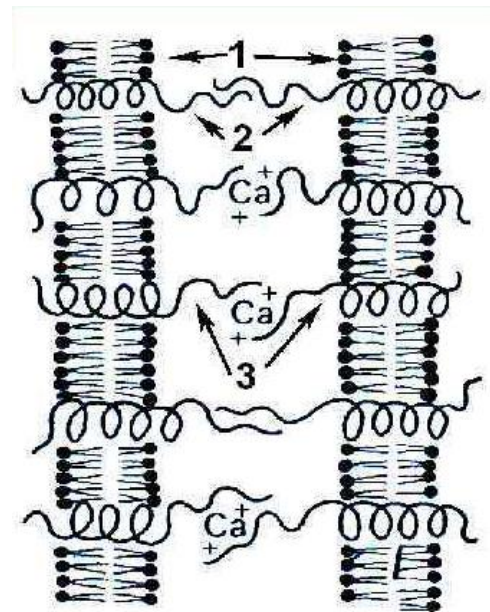
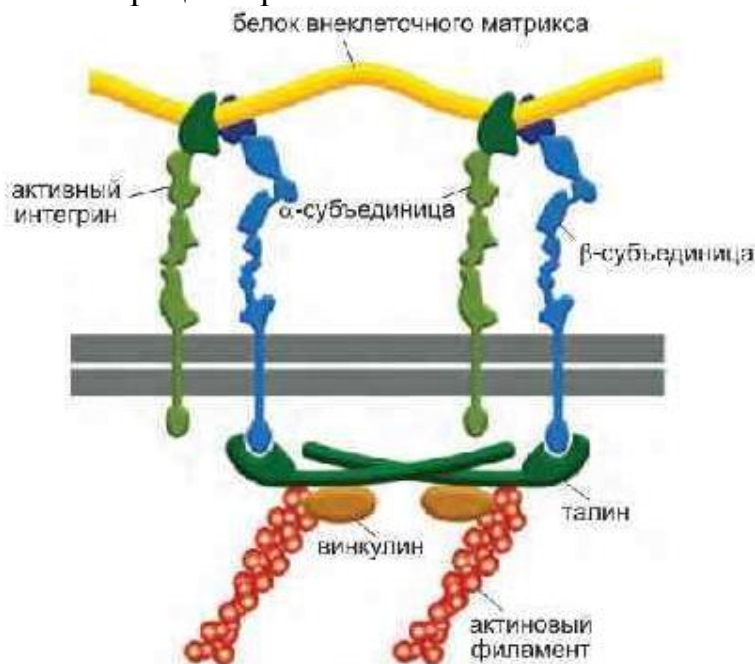




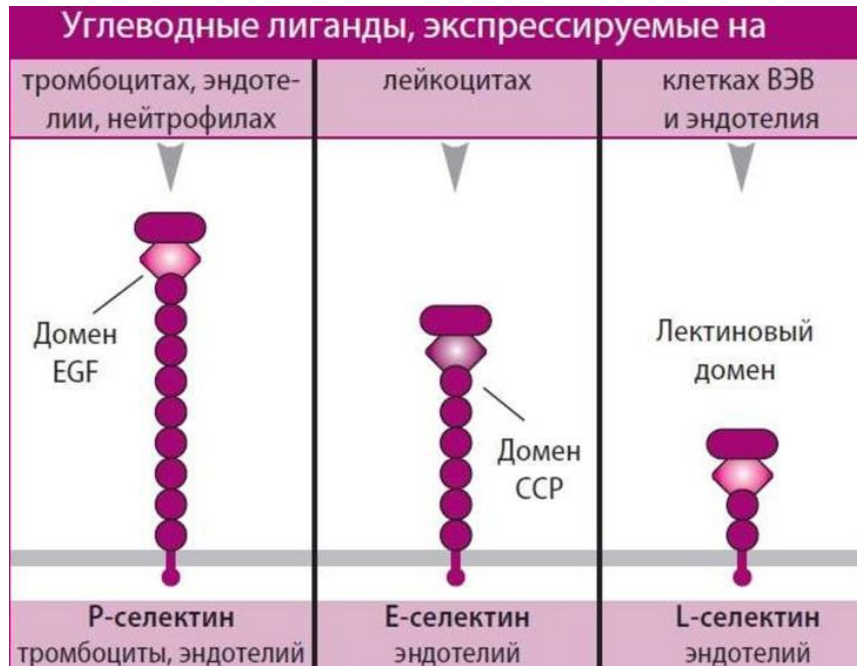


Через такие рецепторы реализуются эффекты 80 % нейромедиаторов, пептидных гормонов.

**Рецепторы клеточной адгезии.** Обеспечивают связь клеток друг с другом или с межклеточным веществом. Например, в составе плазмолеммы находятся **интегрины**, - трансмембранные белки, служащие для связи клеток с межклеточным веществом. К этой группе относятся **селектины** (при соединении селектинов лейкоцитов и поверхности капилляра, начинается процесс прохождения лейкоцита через стенку сосуда) и **кадгерины**, которые при наличии кальция обеспечивают формирование межклеточных контактов. Интегрины, селектины и кадгерины являются Ca-зависимыми рецепторами.



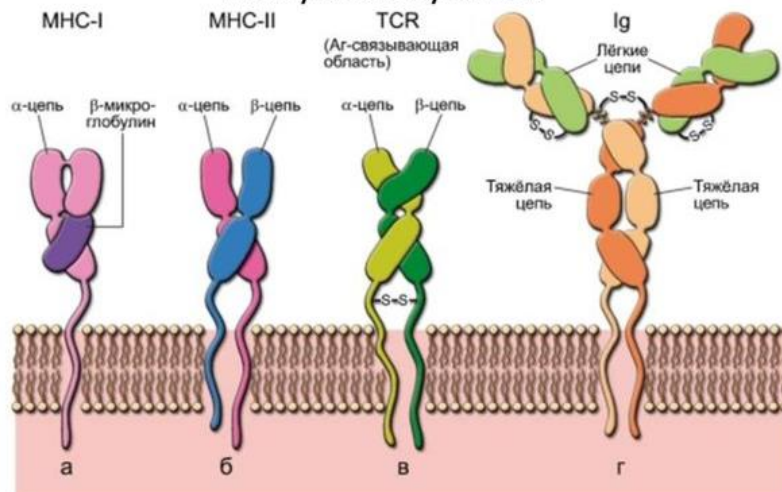
- 1 – плазмолеммы клеток;  
 2 – интегрины;  
 3 – кадгерины



**Иммуноглобулиновое семейство.** Обеспечивают межклеточные взаимодействия при иммунном ответе (антитела – иммуноглобулины – встроены в мембрану и связываются с антигенами, что необходимо для начала иммунного ответа), эти рецепторы характерны для В – лимфоцитов.

## Суперсемейство иммуноглобулинов

Структура белков суперсемейства  
иммуноглобулинов



В структуре всех этих молекул есть по меньшей мере один **консервативный иммуноглобулиновый домен**. Молекулы экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, и являются рецепторами иммунокомпетентных клеток.

Функции:

- ✓ распознавания и презентации антигенов
- ✓ рецепции цитокинов, факторов роста, молекул сывороточных иммуноглобулинов
- ✓ участвуют в процессах миграции и межклеточных взаимодействиях лейкоцитов

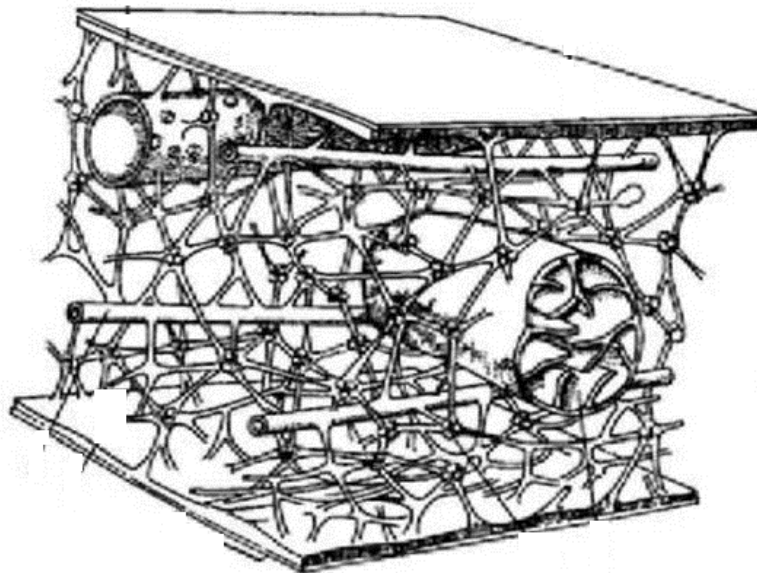
## Вопрос 8 Цитоплазма

Цитоплазма включает три основных компонента: гиалоплазму, органеллы и включения.

**Гиалоплазма** (цитозоль, клеточный матрикс) – важнейшая часть клетки, ее истинная внутренняя среда. Это коллоидная система, которая может быть жидкой или вязкой (состояние : золь – гель). Она содержит ферменты для синтеза белков и других веществ, промежуточные продукты метаболизма, здесь протекает гликолиз. Важным элементом гиалоплазмы является цитоскелет.

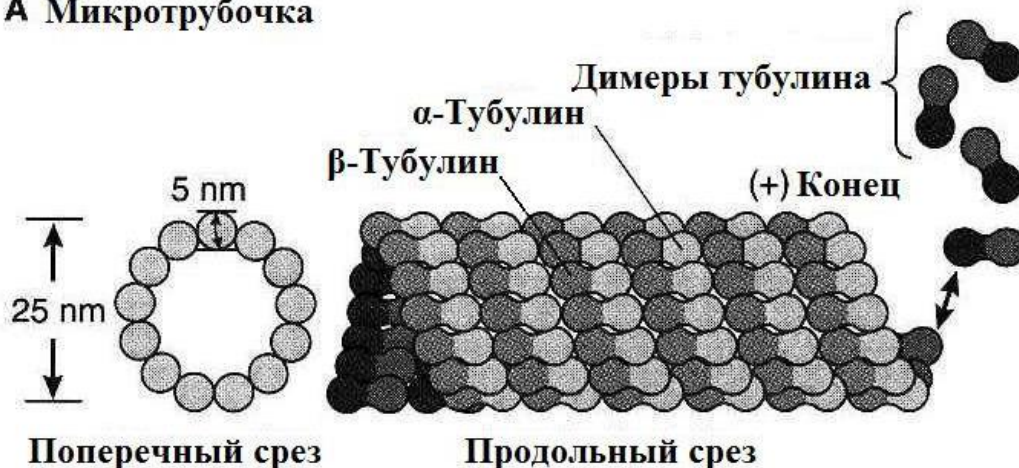
## Вопрос 9 Цитоскелет

**Цитоскелет** - это сеть белковых нитей, которая заполняет всю клетку. Цитоскелет определяет форму клетку, ее передвижение, а также перемещение внутри клетки органелл и крупных молекул. Нити цитоскелета разделяют на три типа: микротрубочки, микрофиламенты и промежуточные филаменты.



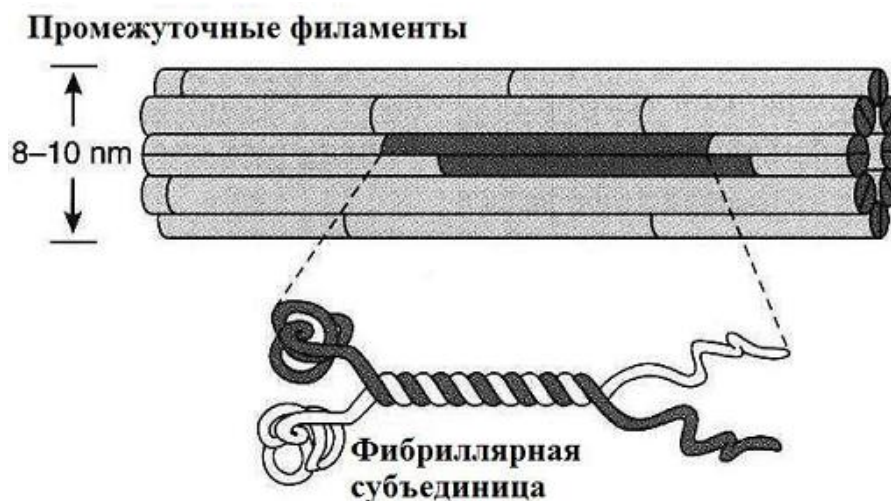
**Микротрубочки** - это полые трубочки, стенка которых построена из молекул белка тубулина. Длина микротрубочек быстро меняется. Они могут распадаться на отдельные молекулы и вновь собираться. Микротрубочки образуют нити веретена деления и ряд органелл – клеточный центр, реснички и жгутики.

### А Микротрубочка





**Промежуточные филаменты** наиболее стабильные структуры цитоскелета. Они имеют размер около 8-10 мкм. По составу белков они специфичны для разных типов клеток, поэтому их используют в качестве маркеров при диагностике опухолей. Эпителий – тонофиламенты из кератина; в фибробластах соединительной ткани – виментин; в мышечных клетках – десмин.



**Микрофиламенты** – тонкие нити (5-7 мкм), построенные из белка актина, миозина, тропомиозина,  $\alpha$ -актинина. Они образуют рыхлую сеть или пучки (в мышечных клетках, внутри микроворсинок). Это внутриклеточный сократительный аппарат, который обеспечивает токи цитоплазмы, движение митохондрий, деление клеток.

