

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

СИСТЕМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Современные представления о структуре и функции соединительной ткани в норме и патологии сформировались благодаря исследованиям И.И. Мечникова, А.А. Богомольца, А.А. Максимова, Е.А. Татарина, Н.Г. Хрущева, В.В. Серова и др.

«Соединительная ткань – ткань животного организма, развивающаяся из мезенхимы, выполняющая опорно-механическую, трофическую, защитную и репаративную функции» (БМЭ, 1984, т. 23, с. 481).

«Соединительная ткань – это комплекс клеток, волокон и основного вещества, которые объединяются общностью происхождения и выполняемых функций и представляют собой единое целое» (Н.Н.Зайко, 1996).

Соединительная ткань (СТ) составляет более 50% массы тела, является составной частью всех органов и систем, формируя вместе с кровью и лимфой внутреннюю среду организма. Широкое распространение СТ в организме определяет её важнейшую характеристику – универсальность. В её состав входят:

- 1) клеточные элементы – а) фибробласты, б) макрофаги (гистиоциты), в) тучные клетки (лаброциты). Гранулоциты, лимфоциты, плазмоциты проникают в СТ из крови;

2) внеклеточный матрикс (ВМ), включающий: а) волокнистые структуры (коллагеновые, эластические, ретикулярные волокна) и б) основное вещество – аморфный компонент, в который погружены клетки и волокна, содержащий углеводно-белковые комплексы – протеогликаны (соединения гликозаминогликанов с белками) и гликопротеиды. (Таблица 1).

Эти элементы в различных количественных соотношениях обнаруживаются во всех разновидностях СТ.

Количество СТ в разных органах широко варьирует: кожа и кости состоят в основном из СТ, а в головном и спинном мозгу ее почти нет.

Биосинтез основных макромолекул СТ происходит внутри ее клеток. Только после выхода этих макромолекул во внеклеточное пространство между ними возникают взаимодействия – образуются протеогликаны, а также комплексы между коллагеном, протеогликанами и коллагеновыми волокнами.

Основными низкомолекулярными компонентами СТ являются вода и ионы натрия. Последние нейтрализуют отрицательный заряд гликозаминогликанов, а основная часть воды в СТ образует гидратную оболочку ионов.

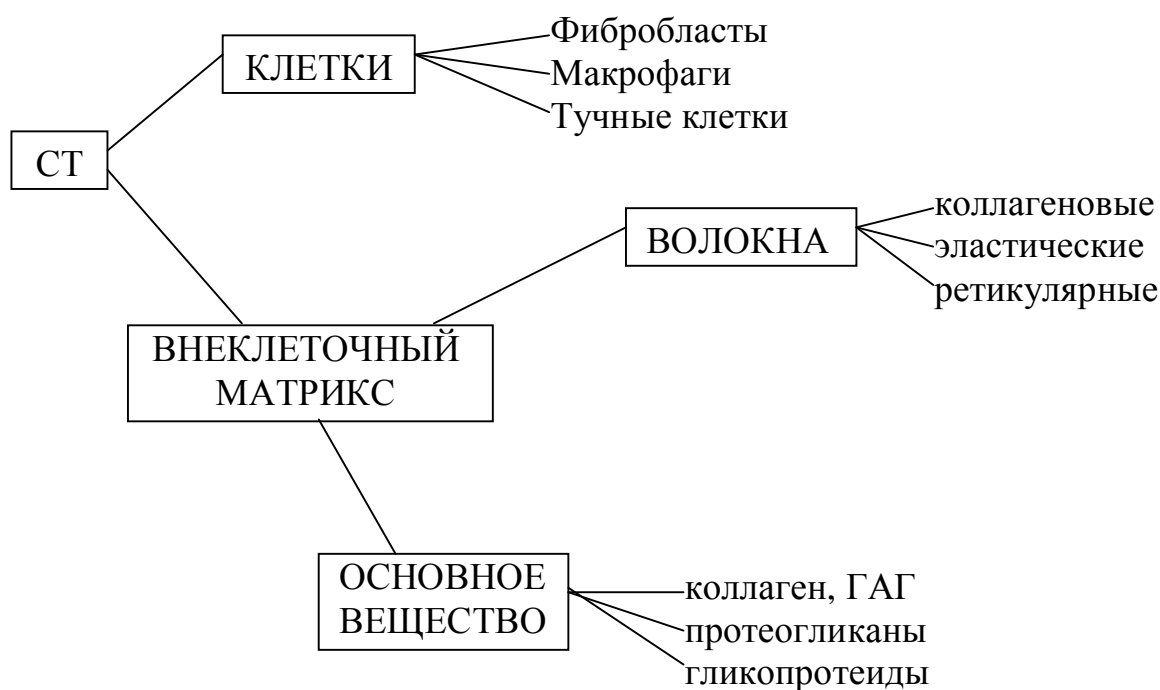
Разнообразие компонентов СТ и их особенностей обуславливают еще один признак ее – гетерогенность.

Общность происхождения элементов СТ и выполняемых ими функций определяют СТ как единую функциональную систему, все элементы которой находятся в тесной взаимосвязи и взаимозависимости. В связи с этим изменения любого компонента этой системы неизбежно отражается на других и, в

конце концов, приводят к изменению всей системы в целом.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



СТ – соединительная ткань

ГАГ - гликозаминогликаны

Представление о СТ как единой целостной системе, включающей ретикулоэндотелиальные элементы, впервые было сформулировано А.А.Богомольцем (1927), определившим СТ как «физиологическую систему соединительной ткани» и выделившим ее основные функции. К основным функциям СТ относятся защитная, трофическая, репаративная, опорно-механическая, морфогенетическая.

Защитная функция СТ проявляется в: неспецифической защите – фагоцитарной способности макрофагов, фибробластов, эндотелия сосудов поглощать

эндо- и экзогенные вещества; иммунологической защите организма, иммунном ответе (взаимодействие клеток СТ с лимфоцитами и плазмоцитами); противоопухолевой защите; создании механических барьеров (кожные покровы, серозные оболочки и капсулы внутренних органов, строма) и специализированных барьеров (глия в гематоэнцефалическом барьере, гематотестикулярный барьер), способности ограничивать поврежденную ткань от нормальной (образование грануляционного вала). Проявлением защитной реакции СТ на повреждение является и воспаление, отражающее реактивные возможности СТ. Кроме того, гликозаминогликаны, заполняющие тканевые промежутки, противодействуют распространению инфекции и токсинов, обладают способностью инактивировать бактериальные ферменты.

Трофическая (метаболическая) функция СТ заключается в обеспечении (вместе с проходящими в ней кровеносными и лимфатическими сосудами) питательными веществами всех других тканей, а также в депонировании различных веществ на длительное время. Например, депонирование липидов, гормонов, витаминов, меланиновых пигментов, гемосидерина и др., что имеет важное значение в процессах обмена веществ.

Опорно-механическая функция заключается в том, что СТ является каркасом тела (кости), внутренних органов (строма), мышц (фасции), сосудов (адвентиции), отдельных клеток (ретикулярные волокна). Основную роль в осуществлении этой функции играют коллагеновые волокна, обладающие наибольшей прочностью.

Репаративная (пластическая, приспособительная) функция проявляется в ликвидации дефектов ткани (заживление ран, язв), организации тромбов и некрозов, заместительной регенерации паренхиматозных органов.

Морфогенетическая (структурообразовательная) функция проявляется в эмбриональном и постнатальном периодах во влиянии клеток СТ на дифференцировку эпителиальных и мышечных тканей, рост сосудов, а также при регенерации.

Специализированная функция обеспечивается не только детерминированной в отношении этой функции структурой, но и ее клеточным микроокружением. При этом клеточная кооперация, обеспечивающая эту функцию «работает» на основе межклеточных взаимоотношений.

Так, кооперацию клеток СТ определяют медиаторно-рецепторные взаимоотношения, например, с фибробластом для репарации кооперированы три системы клеточной защиты – системы полиморфоядерного лейкоцита (ПЯЛ), моноцитарного фагоцита и лимфоцита, представляющих фагоцитоз и иммунные реакции (рис.1).

В реализации функций СТ принимают участие в разной степени все ее компоненты, как клеточные, так и неклеточные. С осуществлением их (в особенности защитной функции) связано участие СТ в явлениях реактивности и неспецифической резистентности организма. В качестве стимулятора функции СТ при заболеваниях, протекающих с пониженной реактивностью в свое время А.А.Богомолец предложил использовать антиретикулярную цитотоксическую

сыворотку (АЦС) – сыворотку лошади, иммунизированной тканью селезенки и костного мозга человека. АЦС содержит антитела, активные по отношению к клеткам этих органов, содержащих основную массу активных элементов СТ. Большие дозы этой сыворотки разрушают клетки СТ, малые – оказывают мощный неспецифический стимулирующий эффект выражающийся в активации фагоцитоза, усилении продукции антител, ускорении заживлении ран, трофических язв и переломов костей, повышении сопротивляемости организма при инфекциях и опухолях (сыворотка Богомольца широко применялась в годы ВОВ 1941-1945 гг.).

Многообразие функций, выполняемых СТ, сводятся, таким образом, в основном к поддержанию гомеостаза и определяют ее активное участие во всех процессах, происходящих в организме в условиях нормы и патологии (физиологическая и репаративная регенерация, воспаление, заживление ран, склеротические процессы и др.).

Регуляция состава, метаболизма и функций СТ построена по иерархическому принципу и осуществляется на всех уровнях биологической организации: центральными регуляторными системами (нейроэндокринной), гуморальной системой, внутритканевой регуляторной системой (межклеточные взаимодействия), внутриклеточной регуляцией. В основе взаимоотношений между этими системами и элементами СТ лежит механизм обратной связи. Нервная регуляция осуществляется рефлекторно, в том числе, и по механизму аксон-рефлекса, что подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями с

раздражением различных отделов головного мозга, перерезкой нервов, воздействием на симпатическую и парасимпатическую нервную системы. При этом отмечены изменения клеточного состава СТ, её метаболизма, сосудистой и тканевой проницаемости, реактивности, роста грануляционной ткани и др. Угнетение нервной системы (наркоз и др.) сопровождается уменьшением поглотительной функции элементов СТ в отношении красителей, микробов и др. частиц, торможением процесса заживления ран, воспаления и пр.; возбуждение нервной системы (фенамин, кофеин и др.) стимулирует указанные функции. Имеются данные о влиянии на СТ гормонов гипофиза, коры надпочечников, поджелудочной, щитовидной, паращитовидной, половых желез. Так, например, кортикотропин, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы угнетают пролиферацию фибробластов, задерживают развитие грануляционной ткани; соматотропин оказывает противоположный эффект – стимулирует размножение клеток и синтетические процессы в них; тестостерон стимулирует синтез гликозаминогликанов и т.д.

Внутриклеточная и клеточная регуляция обеспечивается межклеточными взаимодействиями и взаимоотношениями между клеточными и межклеточными компонентами СТ. Она осуществляется:

а) с помощью медиаторов, выделяемых в нормальных и патологических условиях макрофагами (лимфокины, монокины), фибробластами (фиброкины), тучными клетками (лаброкины), среди которых имеются специфические, для восприятия которых, имеются специальные рецепторы на клетках-мишенях и

неспецифические (простагландины, циклические нуклеотиды, кислые гидролазы, лизоцим, нейтральные протеазы и др.);

б) путем прямых межклеточных контактов посредством особого эффекторного вещества, связанного с мембраной клетки;

в) посредством «твердых» медиаторов (коллагена, структурных гликопротеидов, протеогликанов), оказывающих регуляторное влияние на клетки СТ;

г) с помощью продуктов распада клеток и коллагена (пептидов, аминокислот, РНК, ДНК и др.).

Медиаторные системы (кинины, простагландины, факторы хемотаксиса, факторы активации макрофагов, гепарин, гистамин и др.) проявляют свою регулирующую роль и в реакциях СТ при развитии воспалительного процесса.

Расстройство деятельности регуляторных механизмов на любом уровне влечет за собой разрыв взаимосвязей между элементами СТ, нарушение СТ как целостной системы, извращение её основных функций, развитие разнообразных патологических процессов.

2. КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ,

ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

2.1. Фибробласты.

Фибробласты являются важнейшими клетками СТ. Их главные функции:

- продукция углеводно-белковых комплексов основного вещества – протеогликанов и гликопротеидов;

- образование коллагеновых и эластических волокон (фибробласт синтезирует коллаген в виде предшественника проколлагена, который посредством секреторных гранул выводится в межклеточное пространство, где превращается в молекулы тропоколлагена, из которого происходит сборка коллагеновых фибрилл);
- регуляция метаболизма и структурной стабильности этих элементов, в том числе их катаболизма;
- регуляция своего «микроокружения» и эпителиально-мезенхимального взаимодействия;
- определение в комплексе с волокнистыми компонентами пространственной структуры СТ;
- участие в заживлении ран, инкапсуляции инородных тел, процессах регенерации;
- участие в воспалительном процессе; на разных этапах его развития, благодаря деятельности фибробластов разрушенные структуры замещаются соединительной тканью (в том числе рубцовой).

Пролиферация фибробластов начинается в первые часы после повреждения ткани и достигает максимума между 2 и 10 днем. Стимулом, регулирующим активность фибробластов, являются, в частности, монокины (интерлейкин-1). При хроническом воспалении (в том числе иммунообусловленном) фибробласты активно размножаются и вместе с продуцируемыми ими компонентами СТ (волокна и основное вещество) и новообразованными капиллярами

образуют грануляционную ткань, играющую при некоторых заболеваниях существенную роль в развитии и исходе патологического процесса. В частности, при ревматоидном артрите грануляционная ткань в полости сустава способна активно разрушать хрящ и кость (в этом процессе принимают участие и макрофаги, поступающие сюда по кровеносным сосудам).

Фибробласты могут принимать участие в генерировании воспалительной реакции; им присущи слабые фагоцитарные свойства. При стимуляции они способны выделять во внеклеточное пространство лизосомальные ферменты и нейтральные протеазы, интерлейкин-1 и 6, β -интерферон, факторы, стимулирующие дифференцировку стволовой клетки в колонии зрелых нейтрофилов и моноцитов. Адекватное тормозящее влияние на фибробласты может проявиться уменьшением выраженности хронического воспаления и процессов склерозирования.

2.2. Макрофаги

Макрофаги относятся к системе мононуклеарных фагоцитов.

Они чувствительны к гормонам и нейромедиаторам. Так, норадреналин и ацетилхолин изменяют реактивность макрофагов *in vitro*, что проявляется в модификации их поглотительной и секреторной функции.

Макрофаг функционирует как саморегулирующая система. Под действием того или иного стимула он переходит из спокойного состояния в активированное.

Основные свойства макрофагов:

- захват, переваривание и очищение организма от вредных и чужеродных веществ, что происходит в определенное время и учитывается по фагоцитарному клиренсу (скорости очищения организма от какого-либо вещества);
- синтез, секреция (при стимуляции различными агентами) физиологически активных веществ – монокинов, которые оказывают влияние на микроокружение, подавляя или стимулируя активность находящихся поблизости клеток;
- участие в естественном, противоопухолевом иммунитете; в специфическом иммуногенезе; не обладая иммунологической специфичностью (как Т- и В-лимфоциты) макрофаги действуют в качестве неспецифической вспомогательной клетки, обладающей способностью не только захватывать антиген, но и обрабатывать его так, что последующее распознавание этого антигена лимфоцитами значительно облегчается, что имеет значение для активации Т-лимфоцитов при развитии иммунных реакций замедленного типа и для продукции антител к тимусзависимым антигенам;
- участие в обменных процессах, в резорбции кости и хряща, в процессах регенерации;
- обеспечение гомеостаза;
- активация деления фибробластов и синтеза коллагена, секреция коллагеназы, взаимодействующей с коллагеном, продуцируемым фибробластами;
- участие в воспалительных реакциях, что обусловлено их способностью миг-

рировать в очаги воспаления, там пролиферировать, длительно функционировать в воспаленных тканях и поддерживать хроническое воспаление.

Значение макрофагов в поддержании воспалительного процесса определяется освобождающимися из них активными агентами (простагландины, лизосомные ферменты, нейтральные протеазы, колониестимулирующие факторы, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и др.). Макрофаги играют важную роль и в хронизации воспаления и могут рассматриваться как одна из главных «мишеней» антиревматической терапии.

Приведенные данные говорят о том, что фибробласты и макрофаги представляют собой содружественную клеточную систему, функционирующую при повреждении и структурном восстановлении СТ.

Активация макрофагов проявляется увеличением их размеров, большим содержанием ферментов, нарастанием способности к фагоцитозу и уничтожению микробов и опухолевых клеток.

Нарушение деятельности макрофагоцитарной системы (фагоцитарная недостаточность) может проявиться в нарушениях всех основных функций макрофагов. Выделяют первичные (наследственные, врожденные) и вторичные (приобретенные) нарушения функций макрофагов («болезни фагоцитов»).

К первичным нарушениям функций макрофагов относятся генетические дефекты лизосомальных бактерицидных систем и внутрилейкоцитарная бактерицидная недостаточность. Основные из них: а) **синдром Чедиака-Хигаси** – наследственная нейтропения, аутосомно-рецессивная наследственная аномалия

структуры и функции лизосом. В нейтрофилах таких больных нарушено выделение в фагосому лизосомальных ферментов; аномально большие лизосомы при фагоцитозе медленно сливаются с фагосомами, образуются дефектные фаголизосомы, содержащие пониженное количество кислых гидролаз и миелопероксидаз; неэффективно лизируются бактерии; б) **хроническая гранулематозная болезнь** – наследственный дефект лизосомальных ферментов (оксидаз), продуцирующих перекиси и надперекиси. Наследуется по рецессивному типу, сцепленно с X-хромосомой. При этом фагоциты захватывают, но не убивают большинство бактерий; последние растут внутри фагоцита, вызывают длительную местную воспалительную реакцию. Скопление активированных фагоцитов и пролиферация окружающих клеток приводят к образованию гранулемы. Заболевание смертельно. Больные погибают в детском возрасте от рецидивирующих аутогенных нагноительных процессов.

Описан клинический синдром, сходный с летальной гранулематозной болезнью, связанный с наследственной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом обнаруживается глубокий бактерицидный дефект, обусловленный резким уменьшением продукции перекиси водорода при фагоцитозе.

Летальная гранулематозная болезнь может возникнуть при наследственном дефиците бактерицидных систем, не связанных с пероксидазой – при отсутствии в гранулах фагоцитов лизоцима и лактоферина, что приводит к снижению их бактерицидной активности, и больные погибают от прогрессирую-

щей аутогенной бактериальной инфекции.

Вторичные (приобретенные) нарушения функции макрофагов наблюдаются при заболеваниях самой СТ; печени, почек, миэлолейкозе, нарушениях питания, отравлениях (например, азуром), вирусных заболеваниях, тяжелых интоксикациях («токсические нейтрофилциты»). Во всех этих случаях отмечается понижение (по сравнению с нормой), бактерицидная активность макрофагов, что приводит к резкому снижению неспецифической резистентности организма.

По механизму развития выделяют формы:

- а). Лейкопеническая, развивающаяся при действии ионизирующего излучения токсинов, цитостатиков, аутоантител (вторичные) или наследственной блокады деления и дифференцировки стволовой клетки (первичные).
- б). Дисфункциональная, возникающая в результате наследственных или приобретенных дефектов структуры фагоцитов, ферментопатий, мембранопатий, дисглобулинемий и др.
- в). Дисрегуляторная, появляющаяся вследствие нарушения регуляции фагоцитарной реакции биологически активными веществами – нейромедиаторами, гормонами и др. (чаще приобретенные).

2.3. Тучные клетки

Тучные клетки (лаброциты, тканевые базофилы, мастоциты) характеризуются способностью вырабатывать, хранить и выделять биологически актив-

ные вещества – гепарин (возможно и другие гликозаминогликаны), гистамин (или комплекс «гистамин-серотонин»), активные протеолитические ферменты и др.

Одним из способов выделения тучными клетками биологически активных веществ является дегрануляция – явление выброса из клетки единичных гранул или их полное рассыпание – морфологическое выражение активной секреторной деятельности клеток. Это процесс активный, происходящий с потреблением энергии АТФ. Усиленная дегрануляция является показателем повышенной функциональной активности тучных клеток и наблюдается при действии многих факторов физической, химической, биологической природы, при антигенных воздействиях. При этом увеличивается и количество тучных клеток. В естественных условиях дегрануляция не ведет к гибели клеток, а сопровождается процессом восстановления гранул. В результате дегрануляции окружающая среда обогащается гепарином и гистамином, стимулируется внутриклеточная регенерация. Количество, структура, функциональная активность тучных клеток определяется возрастом и состоянием нейрогормональной регуляции.

Механизм дегрануляции заключается в повышении проницаемости мембраны, отделяющей гранулы от матрикса цитоплазмы, в результате чего происходит усиленное поступление в перигранулярное пространство (в силу высокой осмотической активности гепарина и аминов) воды и ионов, что ведет к набуханию гранул и отделению от них гистамина. При массивном действии повре-

ждающих факторов происходит тотальная дегрануляция с гибелью тучных клеток. К таким дегранулирующим факторам относятся: ионизирующее излучение, гипоксия, ультрафиолетовое излучение, охлаждение, растворы солей; некоторые лекарственные препараты (рентгеноконтрастные, опиаты, кураре) органические соединения (красители тиазинового ряда, белки, полипептиды, амины), анафилотоксин (брадикинин, дистиллированная вода, гипотонический раствор). В последнем случае в основе разрушения тучной клетки лежит осмотический механизм. Выброшенные гранулы могут растворяться во внеклеточном матриксе, уноситься из зоны дегрануляции током лимфы, фагоцитироваться другими клетками СТ – макрофагами, фибробластами, эозинофилами, нейтрофилами. Однако, основным механизмом, приводящим к дегрануляции тучных клеток, является иммунный механизм, связанный с образованием циркулирующих антител. Эти антитела фиксируются на поверхности тучных клеток, которые имеют к ним специальные рецепторы. При последующем поступлении в организм соответствующего антигена последний реагирует с антителами, изменяя микроконфигурацию поверхности тучных клеток, что служит стимулом к их дегрануляции и поступлению медиаторов во внеклеточное пространство. Этот процесс лежит в основе анафилактического типа иммунных повреждений тканей.

Дегрануляция может осуществляться двумя основными механизмами, из которых ранее был известен лишь один, известный под названием *анафилактической дегрануляции* тучных клеток. Он лежит в основе патогенеза различ-

ных аллергических заболеваний и изучен наиболее подробно. Вторым механизмом, первоначально открытым в базофильных гранулоцитах морской свинки и человека связан с постепенным выделением небольших порций содержимого гранул в межклеточное пространство. Он реализуется путем переноса медиаторов тучных клеток из гранул к внешней клеточной мембране микровезикулами. Такой механизм получил название *постепенной дегрануляции* или *микровезикулярного транспорта*. Постепенная дегрануляция является основным механизмом выделений медиаторов для осуществления регуляции различных физиологических процессов, а также при различных заболеваниях. Анафилактическая дегрануляция развивается очень быстро – первые изменения отмечаются уже спустя 5 сек. после начала активации тучных клеток и резко нарастают в течение нескольких минут. В отличие от анафилактической дегрануляции постепенная дегрануляция длится сутками.

Поскольку тучные клетки содержатся в синовиальных тканях суставов в сравнительно большом количестве (3% от числа всех нормальных синовиальных клеток) полагают, что их персистирующая дегрануляция играет определенную роль в поддержании хронического течения артритов.

Множественность продуктов секреции и многонаправленность действия их создают полифункциональность тучных клеток; различают их локальные эффекты, ограниченные местом синтеза биоактивных веществ, их диффузии от клетки к клетке и отдаленные. Кроме основных их функций (депо гистамина и гепарина) им свойственны и ряд других:

- участие в регуляции гидрофильности тканей, обусловленное выделением гранул во всех случаях, когда содержание «свободной» воды в окружающей ткани оказывается повышенной;
- синтез и секреция гликозаминогликанов (от гепарина до гиалуроновой кислоты), непосредственно предназначенных для построения внеклеточных структур СТ;
- участие в процессах регенерации, в формировании основного вещества и коллагеновых волокон;
- ингибирующая роль в процессе коллагеногенеза – торможение развития грубой компактной коллагеновой ткани;
- влияние на процессы минерализации СТ;
- регуляция количества свободного сульфата в ткани (и, следовательно, и процессов синтеза гликозаминогликанов);
- продукция протеаз, которые могут секретироваться во внеклеточный матрикс и оказывать действие на его белковые компоненты: мукопротеиды, комплексы коллагеновых белков;
- образование основного вещества, влияние на его проницаемость;
- влияние на размножение, миграцию и функции фибробластов, эндотелиоцитов;
- участие в регуляции процесса свертывания крови;
- участие в регуляции жирового обмена;

- влияние на микроциркуляторное русло;
- участие в иммунных реакциях.

Тучные клетки – основные клетки-мишени аллергических реакций; принимают участие в реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Они вовлекаются в аллергическую реакцию посредством соединения фиксированных на клеточной мембране аллергических антител (реагентов) с аллергеном, что приводит к освобождению из тучных клеток биологически активных веществ, действующих на другие клетки и ткани и вызывающих проявление реакции гиперчувствительности немедленного типа (анафилаксии, бронхиальной астмы, крапивницы, отека Квинке, конъюнктивитов, ринитов и др.). Участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа осуществляется благодаря активации тучных клеток лимфокинами, выделяющимися при взаимодействии антигенспецифических Т-лимфоцитов с антигеном.

3. ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС, ЕГО НАРУШЕНИЯ И РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ

Морфофункциональные особенности СТ в значительной степени определяются составом внеклеточного матрикса. Чем плотнее внеклеточный матрикс, тем больше выражена механическая и опорная функция СТ, достигающая наибольшего развития в костной ткани. Трофическая функция обеспечивается в основном полужидким по консистенции внеклеточным матриксом (интерстициальная, окружающая сосуды СТ).

Внеклеточный матрикс представляет собой сеть связанных между собой макромолекул. Он служит не только универсальным биологическим «клеем», но и образует высокоспециализированные структуры, такие как хрящ, сухожилия, мембраны и, при вторичном отложении кристаллов фосфата кальция, зубы и кости.

Внеклеточный матрикс участвует в поддержании целостности ткани и образует упорядоченный пространственный остов, внутри которого клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом; он играет активную роль в регуляции поведения контактирующих с ним клеток – влияет на их развитие, миграцию, пролиферацию, метаболизм. Внеклеточный матрикс состоит в основном из фибриллярных белковых структур, погруженных в гидратированный полисахаридный гель и содержащих три важнейших белка, образующих волокна – коллаген, эластин, фибронектин. Его макромолекулы секретируются находящимися в них клетками, в особенности многочисленными фибробластами.

Биосинтез и секреция внеклеточного матрикса – важнейшие специфические функции клеток СТ. Клетки осуществляют эти процессы, генерируя необходимую энергию и утилизируя низкомолекулярные метаболиты (свободные аминокислоты, моносахариды и др.). Наряду с этим клетки СТ участвуют в катаболизме внеклеточного матрикса. Основной внеклеточный фактор регуляции метаболической активности клеток СТ – состояние межклеточного матрикса.

В условиях патологии изменяются свойства внеклеточного матрикса. Эти изменения связаны, главным образом, с расстройствами микроциркуляции, со-

провожающимися венозным застоем, лимфостазом, отеками. При длительном отеке, в условиях развивающейся гипоксии повышается синтез коллагена фибробластами, увеличивается количество коллагеновых волокон. Резкое повышение проницаемости микрососудов ведет к диапедезным кровоизлияниям во внеклеточный матрикс.

Внеклеточный матрикс принимает непосредственное участие в воспалительном процессе, с ним связаны явления экссудации и эмиграции. При острых и хронических инфекциях во внеклеточном матриксе возникают гранулемы, развиваются местные аллергические реакции немедленного и замедленного типа. В опухолях мягких тканей, костей и одонтогенных внеклеточный матрикс преобладает над клеточными элементами.

Нарушения обмена СТ приводит к накоплению во внеклеточном матриксе различных продуктов метаболизма, которые могут приноситься с кровью и лимфой, быть результатом патологического синтеза, деструкции основного вещества и волокон СТ. При расстройствах обмена белков и гликозаминогликанов возникает дезорганизация СТ, что наблюдается при коллагеновых болезнях (см. ниже). Нарушения обмена гликопротеидов приводит к слизистой дистрофии. Наследственная несостоятельность основного вещества и волокнистых структур СТ отмечается при болезни Морфана. Накопление во внеклеточном матриксе липидов, главным образом, холестерина наблюдается при системных липидозах, в частности, при семейном гиперхолестеринемическом ксантоматозе. Во внеклеточный матрикс могут выпадать соли мочевой кислоты, например,

при подагре; соли кальция – при кальцинозе; пигменты – меланин при аддисоновой болезни и пигментной ксеродерме; гемосидерин – при анемиях, гемобластозах, интоксикациях гемолитическими ядами, некоторых инфекциях, переливании несовместимой крови и др.

3.1. Гликозаминогликаны. Нарушения их обмена

Гликозаминогликаны (по старой терминологии – кислые мукополисахариды) – сложные соединения, молекулы которых состоят из белкового компонента и ковалентно присоединенных к нему углеводных цепей, содержащих большое количество повторяющихся дисахаридных звеньев из гексуроновых кислот и аминсахаров. У млекопитающих известно 7 (по некоторым источникам 9) основных типов гликозаминогликанов, различающихся по химической структуре (набор аминсахаров, наличие или отсутствие сульфатных групп – сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны и др.), характеру связывания с белком, тканевой локализации. В СТ сульфатированные гликозаминогликаны существуют в виде **протеогликанов** - комплексных соединений с неколлагеновым белком. Они содержатся в коже, костях, синовиальной жидкости, хрящах, суставах, капсулах, стекловидном теле и роговице глаза, соединительно-тканых волокнах сосудов и сердца (таблица 2). Количество и соотношение различных протеогликанов зависит от типа СТ. Образуются они в фибробластах. Биосинтез углеводной части осуществляется серией высокоспецифических гликозилтрансфераз и сульфаттрансфераз; в этих клетках осуществ-

ляется и их деградация лизосомальными ферментами – гликозидазами, сульфатазами, пептид-гидралазами.

Таблица 2

Гликозаминогликаны, их распределение в организме

| Гликозаминогликан | Расположение в организме |
|---|--|
| 1. Гиалуроновая кислота (несульфатированный) | Различные соединительные ткани, кожа, стекловидное тело, хрящ, синовиальная жидкость |
| 2. Хондроитин-4-сульфат | Хрящ, роговица, кости, кожа, артерии |
| 3. Хондроитин-6-сульфат | Роговица, кости, кожа, артерии |
| 4. Дерматин-сульфат | Кожа, кровеносные сосуды, сердце, сердечные клапаны |
| 5. Гепаран-сульфат | Легкие, артерии, поверхность клеток |
| 6. Гепарин | Легкие, печень, почки, тучные клетки |
| 7. Кератан-сульфат | Хрящ, роговица, межпозвоночные диски |

От белковой части протеогликанов зависит их иммуногенность; выявлены разные типы антигенных детерминант – тканевоспецифические, видоспецифические, неспецифические. Функциональное значение протеогликанов определяется свойствами входящих в их состав гликозаминогликанов, структурой молекул и более сложных протеин-полисахаридных комплексов СТ; взаимоотношением их с волокнистыми компонентами.

Состав и пространственная структура протеин-полисахаридных комплек-

сов, способ их взаимосвязи с волокнистыми структурами определяет механические свойства СТ, прочность, упругость; они являются «опорными», «склеивающими» материалами. Важную роль гликозаминогликаны и протеогликаны играют в осуществлении репаративной функции СТ, регулировании процессов роста и дифференцировки клеток, фибрилlogenезе, оплодотворении и размножении.

Ионообменная активность гликозаминогликанов обеспечивает транспорт воды, солей, аминокислот, липидов и, тем самым, участие их в трофической функции СТ. Таким свойством, в частности, обладает представитель несulfатированных гликозаминогликанов – гиалуроновая кислота, характеризующаяся высокогидрофильностью, и которая связывает интерстициальную воду в межклеточных пространствах, что способствует резкому повышению противодействия тканей сжатию. Нарушение этого свойства может привести к дегидратации или гипергидратации. Наличие гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости обуславливает ее высокую структурную вязкость, в результате чего суставы способны выдерживать большую нагрузку.

Гликозаминогликаны могут образовывать комплексы с белками крови, подавлять или активировать ряд ферментов. Они участвуют в процессах кальцификации костной ткани.

Количественные и качественные особенности гликозаминогликанов имеют большое значение в клеточном взаимодействии, контактном ингибировании, в механизмах митоза, защите рецепторов на клеточной поверхности, пе-

реносе других молекул к клетке. Наконец, они выполняют барьерную функцию, образуя, так называемые «молекулярное сито» - упорядоченные сети с порами, обеспечивающими избирательную проницаемость для различных веществ, задерживая и освобождая всевозможные вещества, в том числе и вредные, а также участвуют в иммунных реакциях.

Изменения нормального обмена гликозаминогликанов происходит и при различных формах ревматизма, артрита, гиповитаминозах. При некоторых физиологических и патологических состояниях концентрация гликозаминогликанов в крови может изменяться в сторону уменьшения или увеличения. Увеличивается она при беременности, пролиферации или дистрофии тканей, различных инфекциях, облучении рентгеновскими лучами. Снижается при болезнях почек, поражениях паренхимы печени. При стрессовых ситуациях, особенно сопровождающихся повышением кровяного давления, в гладких мышечных клетках крупных сосудов возрастает образование сульфатированных гликозаминогликанов – гепарансульфата, дерматансульфата, хондриотинсульфата. Накапливаясь в стенках аорты и других сосудов, они связывают липопротеиды низкой плотности, что способствует образованию атеросклеротических бляшек.

При наследственных нарушениях обмена гликозаминогликанов, в частности, при недостаточности гидролитических ферментов – лизосомальных гликозидаз, участвующих в деградации гликозаминогликанов, в СТ происходит накопление неразрушенных или частично разрушенных протеогликанов и выведение их в большом количестве с мочой; в СТ различных органов обнаружива-

ются многочисленные клетки, аккумулирующие гликозаминогликаны. Развиваются тяжелые лизосомальные болезни накопления гликозаминогликанов – мукополисахаридозы.

Мукополисахаридозы (разновидность тезаурисмозов – болезней накопления) – группа заболеваний, связанных с генетическим дефектом ферментативного расщепления углеводной части молекулы гликозаминогликанов, сопровождающихся отложением их в СТ различных органов. Большинство из них наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В зависимости от того, дефицит какого фермента, расщепляющего определенный тип гликозамингликана, имеет место, в настоящее время различают 11 основных клинико-биохимических синдромов мукополисахаридозов (таблица 3).

Таблица 3

Краткая характеристика некоторых наиболее распространенных типов мукополисахаридозов (рис. 1-4)

| Тип Мукополисахаридоза | Название болезни (синдрома) | Гликозамингликан, накапливающийся в СТ органов |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| 1 | Синдром Гурлера | Дерматансульфат, Гепарансульфат |
| 2 | Синдром Хантера | - “ - |
| 3 | Болезнь Санфилиппо | Гепарансульфат |
| 4 | Болезнь Моркио | Кератансульфат |

Заболевание, обусловленное тяжелой наследственной патологией СТ, проявляющееся сочетанным поражением костно-суставной системы, глаз, внутренних органов, нервной системы – гаргоилизм (син. остеохондродистрофия). Название «гаргоилизм» происходит от французского слова «gargoille», которым называли фантастические фигуры с уродливыми лицами, украшавшие Notre Dame de Paris (собор Парижской богородицы) и другие строения готической архитектуры (в греческой мифологии «горгоны» - чудовищные существа, отличающиеся ужасающим видом: крылатые, покрытые чешуей, со змеями вместо волос, с клыками и т.п.). Термин предложен из-за характерного внешнего вида больных. К гаргоилизму относят **синдром Гурлера** и **синдром Хантера**. Синдром Гурлера (мукополисахаридоз, тип I) наблюдается чаще других мукополисахаридозов (1:10000 рождений); синдром Хантера (мукополисахаридоз, тип II, дефицит связан с X-хромосомой) – 1:200000 рождений (по данным ВОЗ).

В основе гаргоилизма лежат генетически обусловленные нарушения обмена гликозаминогликанов, связанные с нарушением их структуры, избыточным накоплением в тканях организма и повышенным выведением с мочой.

В норме с мочой выделяется около 15 мг гликозаминогликанов, при мукополисахаридозах их количество достигает 100 мг и более. Определенное значение в патогенезе имеет недостаток ферментов, участвующих в расщеплении гликозаминогликанов. Наблюдается дефицит β -галактозидазы в печени и повышение ее активности в плазме и моче больных. Гликозаминогликаны – дер-

матансульфат и гепарансульфат выделяются в разных соотношениях; с возрастом преобладает и усиливается экскреция дерматансульфата, высокая экскреция хондроитинсульфата.

Клинически заболевания проявляются в течение первых трех лет жизни. Наблюдаются различные черепно-мозговые аномалии: «башенный» череп, грубые черты лица с крупными губами и языком, запавшая переносица, макроцефалия, короткая шея, укороченное туловище, что создает уродливый вид, а также поражения костной системы (деформация позвоночника, грудной клетки), суставов (тугоподвижность, изменения формы), внутренних органов (гепато-спленомегалия, поражения сердца), изменения со стороны глаз (помутнение роговицы, застойные явления и атрофия зрительного нерва), глухота, изменения тонуса мышц, их гипотрофия, снижение сухожильных рефлексов, отставание в росте, нарастающая умственная отсталость. Летальный исход – наступает от заболеваний дыхательных путей и сердечной декомпенсации. Синдром Хантера протекает более благоприятно, больные доживают до 30 и более лет; при синдроме Гурлера – до 10-12 лет.

Синдром Санфилиппо (мукополисахаридоз, тип III) обусловлена недостаточностью ферментов, участвующих в обмене гликозаминогликана гепарансульфата (отсутствует гепарансульфатаза). Нарушение катаболизма гепарансульфата приводит к накоплению его в головном мозге, печени, селезенке. Проявляется в раннем детстве расстройством поведения, агрессивностью, нарушением речи, прогрессирующем снижении интеллекта, до глубокой умст-

венной отсталости. Изменения скелета и внутренних органов меньше, чем при других мукополисахаридозах. Диагноз ставится на основе данных исследования содержания ферментов, катализирующих расщепление гепарансульфата в фибробластах кожи, лейкоцитах, плазме крови и моче больных. Прогноз неблагоприятный.

Синдром Моркио (мукополисахаридоз, тип IV, деформирующая остеохондродистрофия) – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное нарушением катаболизма гликозаминогликанов вследствие дефицита фермента, расщепляющего кератансульфат. Характеризуется карликовостью, множественными поражениями скелета (деформация грудной клетки, позвоночника, конечностей), контрактурами в суставах, мышечной слабостью, внутричерепной гипертензией, центральными параличами и парезами, атрофией диска зрительного нерва, а также гротескностью черт лица, гипертелоризмом, седловидным носом, мегалоглоссией, кератансульфатурией. Психическое развитие нормально, более того больные могут проявлять выдающиеся интеллектуальные способности (случай Тулуза Лотрека). Прогноз неблагоприятный, большинство больных обречены на раннюю гибель.

3.2. Гликопротеиды, нарушения их обмена. Гликопротеиназы

К основным компонентам внеклеточного матрикса относятся и гликопротеиды – биополимеры, широко распространенные в природе, состоящие из ковалентно связанных между собой пептидного (белкового) и углеводного ком-

понентов. В составе углеводных компонентов обнаружено более 10 различных моносахаридов. Углеводные цепи гликопротеидов повышают стабильность молекул, в состав которых они входят и предохраняют их от действия протеолитических ферментов. Углеводный компонент гликопротеидов обладает высокой гетерогенностью. Даже в разных молекулах гликопротеидов одного типа, выделенных из одного источника, наблюдаются различия в числе и природе углеводных звеньев в цепи и самих цепей. Во внеклеточном матриксе имеются основных два вида высокомолекулярных гликопротеида: фибронектин, широко распространенный в СТ (и в крови) и ламинин, обнаруживаемый до сих пор лишь в базальных мембранах, а также основной компонент эластических волокон гликопротеид эластин. Молекулы эластина секретируются во внеклеточный матрикс, где образуют волокна, в которых отдельные молекулы связаны множеством сшивок в разветвленную сеть. Способность этой сети растягиваться и сжиматься придает матриксу упругие свойства.

Биологические свойства гликопротеидов (ферментативные, гормональные и иммунные) зависят от характера их белкового и углеводного компонентов. Особенности пептидной части гликопротеидов определяют деление их на группы на основе углеводно-пептидных связей. К гликопротеидам относятся некоторые гормоны, ферменты, иммуноглобулины (функциональные гликопротеиды); они входят в состав клеточной оболочки, внутриклеточных мембран (интегрированные гликопротеиды). Тесно ассоциированные с матриксом, нерастворимые в физиологических условиях гликопротеиды – структурные гли-

копротеиды – образуются в фибробластах. Нерастворимые гликопротеиды, выделяемые из различных видов СТ (кожи, хряща, сосудов, кости, сухожилий, роговицы, грануляционной ткани и др.) после предварительного удаления коллагена и протеогликанов, отличаются высокой органной специфичностью. Важнейшим компонентом гликопротеидов является нейраминовая кислота, которая чаще встречается в форме силановых кислот. Ряд гликопротеидов – гормонов (гонадотропин, фолликулостимулирующий) после удаления силановых кислот быстро исчезают из кровотока и, как сывороточные гликопротеиды, оказываются в печеночных клетках. В результате гормон не связывается с клетками-мишенями и его биологическое действие резко снижается.

Биологическая роль гликопротеидов велика, они выполняют многообразные функции:

- функция избирательного взаимодействия, высокоспециализированного узнавания, роль рецепторных систем для определения соединений и клеток. Так, например, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника снабжены рецепторами, специфически связывающими бактерии и вирусы; определенные гликопротеиды эритроцитарных мембран ответственны за избирательное присоединение вируса гриппа и др.;
- гликопротеиды, содержащиеся в различных слизях и слизистых покровах внутренних и наружных поверхностей тела выполняют защитную роль при действии факторов внутренней и внешней среды, предохраняя от проникновения бактерий;

- транспортная функция, например, трансферрин выполняет роль посредника железа, церулоплазмин – меди, транспортный – стероидных гормонов; гликопротеиды эритроцитарной мембраны участвуют в транспорте анионов и др.;
- каталитическая функция: углеводный компонент гликопротеидов обнаружен в составе некоторых ферментов – энтерокиназы, пероксидазы, сывороточной холинестеразы и др.;
- структурно-механическая функция, обусловленная вхождением гликопротеидов во внеклеточный матрикс;
- функции защитной смазки в суставах;
- входя в состав клеточной оболочки гликопротеиды играют важную роль в ионном обмене клетки, иммунологических реакциях, дифференцировке тканей;
- гликопротеид фибронектин способствует клеточной адгезии. Выявлено, что на поверхности фибробластов, подвергшихся опухолевой трансформации по сравнению с нормальными фибробластами резко снижено количество фибронектина; наблюдается корреляция между уменьшением фибронектина на поверхности культивируемых опухолевых клеток и их способностью к образованию опухолей, инвазии тканей и метастазированию после введения животным;
- структурные гликопротеиды определяют специфические морфологические особенности волокнистых структур – диаметр фибрилл, их расположение,

ориентировку в пространстве, соотношения между эластиновыми и коллагеновыми нитями;

- структурные гликопротеиды обладают антигенными свойствами и при микробной инфекции, находясь в мембранах микроорганизмов, могут вызывать образование антител.

Нарушение синтеза структурных гликопротеидов ослабляет процесс регенерации, заживление ран. Известны болезни накопления гликопротеидов – гликопротеинозы, например, ксилоидоз. Заболевание связано с отсутствием фермента α -D-ксилоидазы, в результате чего происходит накопление в клетках ксилозосодержащих гликопротеидов; характеризуется тяжелыми нарушениями нервной системы, резким снижением интеллекта, нарушениями в скелете, потерей мышечного тонуса, судорогами. Смерть детей наступает до 3-4 лет, чаще от сопутствующих инфекций.

4. КОЛЛАГЕН. ЕГО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ПАТОЛОГИИ, РОЛЬ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ

Коллаген один из основных белков СТ, составляет 30 % общей массы белков тела. Подавляющая часть коллагена в тканях находится в составе коллагеновых водокон. Основная функция коллагена связана с формированием и поддержанием специфической структуры органов и тканей в процессе роста и развития организма. Наибольшее количество коллагена обнаружено в костях,

хряще, сухожилиях и коже.

Все известные коллагены разделяют на три группы:

- фибриллярные (интерстициальные), формирующие крупные макромолекулярные агрегаты – фибриллы;
- нефибриллярные коллагены (минорные), не формирующие крупные фибриллы;
- коллагены с неизвестной молекулярной формой.

Синтез коллагена происходит, главным образом, в фибробластах, во всех их типах кроме малодифференцированных форм, но преобладающей коллагенообразующей функцией обладает лишь один тип – коллагенобласт. Коллаген базальных мембран продуцируется также эндотелиальными и эпителиальными клетками. Коллаген синтезируется в клетке на полисомах, связанных с элементами эндоплазматического ретикулума в виде предшественника – проколлагена, который во внеклеточном пространстве превращается в коллаген и агрегирует в фибриллярную форму. Часть его (около 30 %) расщепляется коллагеназой и выводится из организма, а остальная часть превращается в нерастворимый коллаген. Процесс фибриллогенеза осуществляется при взаимодействии с гликозамигликанами, протеогликанами, гликопротеидами.

Коллаген – активно обновляющийся белок; уровень его обмена зависит от вида организма, типа ткани, возраста, условий питания. Активность метаболизма коллагена определяется соотношением процессов его биосинтеза и катаболизма. Эти процессы в зрелом организме находятся в динамическом равнове-

сии, причем оба противоположно направленных процесса осуществляются фибробластами.

Активность коллагенолиза определяется состоянием фермента коллагеназы, которая вырабатывается в форме неактивного зимогена – проколлагеназы; последнее отличается наличием «лишнего» пептида. Активация фермента происходит путем ограниченного протеолиза, т.е. отщепление части молекулы под влиянием лизосомальных ферментов нейтральной пептидазы или экзопептидаз. Активность коллагеназы ингибируется рядом сывороточных факторов, главным образом α_2 -макроглобулином. Таким образом, коллагенолиз регулируется сочетанием трех механизмов: а) стимуляцией синтеза коллагеназы в клетках гормонами, простагландинами, факторами, секретлируемыми тучными клетками, лимфоцитами и др.; б) активированием проколлагеназы; в) ингибированием активной коллагеназы. В регуляции этого процесса принимают участие все клеточные элементы СТ; степень их участия меняется в зависимости от состояния организма.

Существует генетически детерминированная гетерогенность коллагена. Из разных тканей выделены основные 19 генетически различных типа коллагена, отличающихся иммунологически. Эти типы различаются комбинацией в трехцепочечной молекуле пяти α -цепей, которые кодируются различными генами и имеют свои особенности первичной структуры, отличаются по набору аминокислот и другими признаками. Наиболее распространен коллаген I типа, он составляет 90% всего коллагена тела; коллаген II типа находится в хрящевой

ткани, стекловидном теле и др. тканях глаза, он синтезируется эпителием сетчатки; тип III содержится в коже эмбрионов и аорте, кишечнике, строме внутренних органов и в тех же тканях, что и тип I в различных с ним пропорциях. Он синтезируется в гладких мышцах наряду с коллагеном I типа. После секции во внеклеточное пространство молекулы типов I, II, III образуют упорядоченные полимеры, называемые коллагеновыми фибриллами; такие фибриллы группируются в большие пучки толщиной в несколько микрометров – коллагеновые волокна. Коллаген IV типа выделен из базальных мембран и капсулы хрусталика; типы V, IX, X, XI – из геалинового хряща. Так, в частности, базальная мембрана клубочка почки (БМК) – это трехслойный матрикс толщиной около 300 нм, состоящий из гликопротеидов, включая фибронектин, ламинин, коллаген типа IV и отрицательно заряженные гепарансульфатпротеогликаны. БМК содержит шесть разных вариантов цепей коллагена типа IV, обозначаемых соответственно от $\alpha 1$ до $\alpha 6$ коллагенов типа IV. Каждую цепь кодирует свой ген. Эти гены расположены парами на трех разных хромосомах. По крайней мере с двумя из цепей коллагена типа IV связаны важные клинические синдромы: синдром Альпорта и синдром Гудпасчера. Гены цепей $\alpha 5$ и $\alpha 6$ коллагена типа IV расположены на X-хромосоме. Мутация цепи $\alpha 5$ гена коллагена типа IV вызывает **синдром Альпорта** (т.е. наследственный хронический нефрит) – это клинический синдром с почечной недостаточностью, глухотой и нарушением хрусталика глаза. При этом заболевании со временем происходит распад базальной мембраны клубочка, улитки и хрусталика; более тяжелое поражение

отмечается у мужчин. Причина в том, что у мужчин есть только один ген для коллагена типа IV, $\alpha 5$, тогда как у женщин – два гена. Следовательно, женщины, в отличие от мужчин могут компенсировать ненормальную молекулу коллагена $\alpha 5$ типа IV. **Синдром Гудпасчера** развивается в случаях, когда у людей с правильным генетическим кодом образуются антитела к $\alpha 3$ цепи коллагена типа IV. Это приводит к иммуноопосредованной атаке на БМК и базальную мембрану легких, которая также содержит эти цепи коллагена. Последствием иммунной атаки является воспалительное разрушение стенки клубочковых капилляров, поступление крови в боуменову капсулу, нарушение клубочковой фильтрации и острая почечная недостаточность. Последствия в легких – это разрушение стенок альвеол, выход крови в альвеолы, нарушение газообмена и острая дыхательная недостаточность. Молекулы типа IV (главный коллаген базальных мембран) и V (его находят в небольших количествах в базальных мембранах и др. структурах) не образуют фибрилл, их организация в тканях неясна.

Кроме макрогетерогенности существует и микрогетерогенность коллагена – отличия внутри типов, что связано с тканевой специфичностью коллагена. Например, подвиды II типа характерны для гиалинового и фиброзного хряща; подвиды I типа – для кожи, сухожилий, роговицы. В процессе развития органов и тканей, а также в условиях патологии, может происходить смена типов коллагена. Так в грануляционной ткани у взрослых сначала преобладает коллаген III типа, который по мере созревания сменяется на коллаген I типа.

Макро- и микрогетерогенность первичной структуры коллагена играет

важную биологическую роль, определяя особенности коллагеновых волокон на более высоких структурных уровнях, характер их взаимодействий с другими компонентами СТ и тем самым, функциональные особенности разновидностей СТ. Тканевая (в том числе и иммунная) специфичность типов коллагена играет важную роль в патологии. Она во многом определяет преимущественную локализацию процесса при системных заболеваниях СТ (кожа при склеродермии, суставы при ревматоидном артрите, сердце при ревматизме и т.д.). Высокое содержание коллагена III типа наблюдается при хронических воспалительных процессах, фиброзе легких, циррозе печени, ревматоидном артрите, склеродермии, особенно в ранних и острых стадиях процесса. Полагают, что это связано с активацией фибробластов.

Изменения соотношения I и II типов коллагена обнаружено в атеросклеротической бляшке, при несовершенном остеогенезе, остеоартрозе и др. заболеваниях. Нарушение динамического равновесия между биосинтезом и катаболизмом коллагена лежит в основе многих патологических процессов в СТ. Патологические изменения коллагена, его обмена и структуры, биосинтеза или распада коллагеновых белков приводит к нарушению механических свойств коллагенового волокна и, следовательно, опорной функции СТ. Они возникают при системных заболеваниях СТ (ревматизм, склеродермия и др.). Биосинтез коллагена и образование коллагеновых волокон значительно усиливаются при патологических процессах, сопровождающихся разрастанием СТ (склеротические изменения сосудов и органов, хроническое воспаление, заживление ран,

переломов и др.).

Изменения коллагеновых волокон при воспалительных процессах выражаются в их набухании, фрагментарном распаде, растворении под влиянием протеолитических ферментов полиморфно-ядерных лейкоцитов и фагоцитов. При коллагеновых болезнях наблюдается отек и набухание коллагеновых волокон, затем их фибриноидное превращение. Избыточное образование коллагеновых волокон происходит при образовании келлоидных рубцов вследствие избыточного синтеза коллагена фибробластами. Недостаточный коллагеногенез обнаруживается при врожденной (генетически обусловленной) неполноценности коллагенового каркаса кожи, костей, сосудов, вследствие чего резко снижается их механическая прочность (синдром Морфана, несовершенный остеогенез) (рис. 5, 6).

Ряд заболеваний связан с нарушением деградации коллагена. Например, в суставах при ревматоидном артрите, в различных опухолях, в ткани ротовой полости при периодонтите, в коже при кожных заболеваниях в роговице при язвенных кератитах; в костях при остеопорозе и болезни Педжета обнаружено увеличение коллагенолитической активности. При циррозе печени, склеродермии, фиброзе легких – недостаточность коллагенолиза, что может вести к фиброзу, так же как и усиленный синтез коллагена. Установлено, что кортикостероиды и глюкокортикоиды вызывают раннюю дифференциацию и созревание фибробластов, что сопровождается нарушением коллагеногенеза, недостаточным образованием грануляций, их ранним созреванием с образованием слабого

рубца.

Недостаточность витамина С угнетает пролиферацию фибробластов, приводит к угнетению синтеза коллагена. Гипоколлагенез наблюдается при лучевой болезни, когда вследствие недостаточной дифференцировки фибробластов образуются тонкие, непрочные, или наоборот, грубые, утолщенные коллагеновые волокна.

Первичные дефекты метаболизма коллагена обнаружены при ряде наследственных заболеваний СТ. Среди них **несовершенный остеогенез** – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний этой группы (среднепопуляционная частота составляет 1:10000 живорожденных), при котором выявлены различные генетически детерминированные нарушения продукции, секреции и (или) функционирования коллагена типа I. Группа эта фенотипически полиморфная, генетически гетерогенная, проявляющаяся диспластическим процессом, повышенной ломкостью костей, нарушением развития черепа, позвоночника, врожденными пороками сердца, гиперподвижностью суставов, повышенной ранимостью кожи, нарушениями слуха. Нередко рождается мертвый ребенок из-за многочисленных переломов, произошедших еще во внутриутробном периоде, или рождается ребенок живой, но со сросшимися переломами. Из-за повышенной ломкости костей детей называют «стеклянными человечками». Любое, даже легкое прикосновение может вызвать переломы: поглаживание младенца по головке – она продавливается как яичная скорлупа, взятие на руки для кормления – перелом шейного отдела позвоночника и т.п. Больные имеют

характерный внешний вид: голубые склеры, рыжеватые волосы, увеличенный объем черепа, деформации опорно-двигательного аппарата, выпяченный живот.

Болезнь может проявиться и в 10, 12, 15 лет, но тогда количество переломов намного меньше. Главная задача – продлить детям жизнь. Известны случаи, когда больные доживали до 50-70 лет.

Обнаружено, что одинаковые мутации в различных участках гена, дают различную картину несовершенного остеогенеза.

Имеются две формы – рецессивная и доминантная. При доминантной форме прогноз более благоприятный.

Нарушение метаболизма коллагена имеет место при **синдроме Морфана** – наследственно обусловленном (аутосомно-доминантном) пороке развития СТ (несостоятельность основного вещества и волокнистых структур) с поражением опорно-двигательного аппарата, глаз, внутренних органов, а также **при синдроме Элерса-Данлоса** (Данло), основным признаком которого являются разболтанность суставов, кифосколиоз, грыжи, повышенная растяжимость кожи и др. (рис. 7). К настоящему времени накопились данные о том, в каких звеньях метаболизма коллагена происходят «поломки» при ряде врожденных и приобретенных заболеваний человека и животных. Некоторые из них представлены в таблице 6.

Нарушения обмена коллагена при некоторых заболеваниях

| Локализация нарушений | Болезни | |
|--|--|---|
| | Врожденные | Приобретенные |
| I. Внутриклеточная Трансляция | Несовершенный остеогенез Синдром Элерса-Данлоса IV | Ревматоидный артрит Болезнь Педжета |
| Пролил-гидроксилаза | Генетическая недостаточность | Цинга |
| Лизил-гидроксилаза | Синдром Элерса-Данлоса VI | Рахит |
| Галактозил- и гликозил-трансфераза | Несовершенный остеогенез | Сахарный диабет |
| II. Внеклеточная Лизил-оксидаза | Синдром Элерса-Данлоса V Аневризма мышечной ткани | Латиризм Недостаточность меди |
| Проколлаген-пептидаза | Синдром Менке Дерматоспараксис животных Дерматоспараксис человека (Синдром Элерса-Данлоса VII) | |
| Коллагеназа | Остеопетроз Пузырчатка (буллезный эпидермолиз) | Инвазивные процессы Заживление ран Ревматоидный артрит Газовая гангрена |
| III. Взаимодействие Протеогликаны Гликопротеины | Синдром Марфана Эластическая псевдоксантома Синдром кожных складок | Склеромикседема Эктопический кальциноз |
| Полимеризация Альдегид-блокирующие агенты | Алкаптонурия (охроноз) Гомоцистинурия | Ионизирующая радиация Д-пеницилламин |
| IV. Регуляция | Прогерия Синдром Вернера | Возрастные изменения Эндокринные нарушения Склеродермия Келоидный рубец Склероз, цирроз |

5. ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Патологические процессы, развивающиеся в СТ, обусловлены во многом нарушениями ее регуляции – общей нейрогуморальной и местной (клеточной). При нарушении локальной регуляции происходит диссоциация клеточных взаимоотношений, дезинтеграция самой системы СТ, что и является основой ее патологии.

Болезни СТ включают многочисленные врожденные заболевания, обусловленные морфо-функциональными дефектами различных структур системы СТ и приобретенные, главным образом, воспалительного характера, сопровождающиеся иммунологическими нарушениями.

Основное место в патологии СТ занимают системные ее поражения, которые обусловлены нарушениями обмена веществ или иммунного гомеостаза и отражают несостоятельность различных функций СТ. Существуют первичные и вторичные системные поражения СТ. Первичные поражения бывают врожденные и наследственные. Врожденные и наследственные первичные системные поражения СТ обусловлены пороками развития и нарушениями обмена веществ. К ним, в частности относятся мукополисахаридозы, синдром Морфана, несовершенный остеогенез.

Системные первичные поражения СТ приобретенного характера включают большую группу диффузных болезней СТ – коллагеновых болезней (коллагенозы), характеризующиеся генерализованным поражением СТ. Этиологическими факторами могут явиться: лекарственная непереносимость (антибиоти-

ков, сульфанидамидов), охлаждение, инфекция (чаще стрептококковая), чрезмерная инсоляция, вибрация, физическая или психическая травма. Определенное значение имеют нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и наследственная предрасположенность.

Заболевания систем СТ являются классическим примером органоспецифических аутоиммунных болезней. Об этом свидетельствуют:

- наличие аутоантител;
- обнаружение в очаге поражения комплексов антиген-антитело;
- скопление в пораженных тканях плазматических и лимфоидных клеток, имеющих отношение к продукции циркулирующих антител;
- гипергаммаглобулинемия;
- эффективность лечения иммунодепрессантами, в частности, кортикостероидами;
- сочетание с другими аутоиммунными болезнями (тиреоидитом Хасимото и др.).

Инициальным звеном процесса является стимуляция иммунокомпетентной системы каким-либо антигеном с участием аутоантигена, выработкой аутоантител и рядом иммунных нарушений. Появлению аутоантигенов способствует высвобождение кислых гидролаз в очаге дезорганизации СТ, усиление гидролитического расщепления тканей и клеток. Антитела образуются против всех элементов СТ и направлены против антигенов собственных тканей. Могут развиваться аутоиммунные синдромы, связанные с циркулирующими антителами

– аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, гломерулонефрит и др.

Возможен и второй механизм развития диффузных болезней – нарушение метаболизма коллагена, в частности, повышенная скорость его биосинтеза, формирование малоустойчивых коллагеновых структур с повышенным распадом, образование избыточного фиброза. Но и в этом случае повреждения коллагена могут быть обусловлены циркулирующими в крови комплексами антиген-антитело.

Несмотря на большое своеобразие отдельных нозологических форм диффузных болезней СТ все они объединены рядом общих признаков, из которых основной – иммунообусловленный системный воспалительный процесс. Кроме того, всем этим заболеваниям свойственны лихорадка, артриты, рецидивирующие полисерозиты, разнообразная висцеральная патология (миоэндокардиты, гломерулонефриты или амилоидоз почек, поражения печени, гепатолиенальные синдромы, генерализованная лимфаденопатия), в большинстве случаев рецидивирующее и прогрессирующее течение.

Иммунное повреждение тканей – основной компонент патогенеза диффузных болезней СТ. При различных нозологических формах оно выражено неодинаково, лишено строгой нозологической специфичности.

К диффузным болезням СТ относятся:

- ревматизм, характеризующийся преимущественным поражением сердца и сосудов;

- ревматоидный артрит – поражения, главным образом, суставов;
- симметричный полисиновит, приводящий к постепенной деструкции суставов;
- системная склеродермия – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерным изменением кожи, опрото-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат поражения СТ с преобладанием фиброза и сосудистая патология в виде облитерирующего эндартериита;
- системная красная волчанка, проявляющаяся поражением всей СТ, многих органов и систем;
- узелковый периартериит – системное поражение сосудов с вовлечением в процесс всех слоев сосудистой стенки (панартериит);
- синдром Гудпасчера – иммуновоспалительное заболевание мелких сосудов легких и почек, характеризующееся классической триадой – легочные кровотечения, гломерулонефрит, антитела к антигенам основной мембраны капилляров легких и почек (см. выше);
- болезнь Бехтерева – преимущественно поражение составно-связочного аппарата позвоночника, периферических суставов с вовлечением в процесс сердца, почек, аорты;
- синдром Шегрена («сухой синдром») – аутоиммунное поражение экзокрин-

ных (прежде всего слезных и слюнных) желез, сопровождающееся их гипofункцией, сочетающееся с системными иммуновоспалительными заболеваниями;

- ряд других болезней.

Смешанные формы диффузных болезней СТ, характеризуются наличием признаков двух или более болезней, как, например, синдром Шарпа. Этот синдром проявляется сочетанием клинических признаков свойственных системной красной волчанке, склеродермии, ревматоидному артриту и дерматомиозиту, а также высоким титром антител к ядерному рибонуклеопротеиду в сыворотке крови; прогноз синдрома относительно благоприятный.

К смешанным болезням СТ относят и саркоидоз – системное заболевание из группы гранулематозов, характеризующееся развитием эпителиоидно-клеточных гранул, дистрофией, деструкцией, склерозом различных тканей и органов с нарушением функции.

К локальным первичным нарушениям СТ врожденным и приобретенным относится большая группа заболеваний и патологических состояний, среди которых:

- болезнь Такаяши (болезнь отсутствия пульса, брахицефальный артериит) – неспецифический облитерирующий артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей (безымянной, сонных, позвоночных);
- височный артериит (болезнь Хартмана) – сосудистое заболевание с преимущественным поражением артерий черепа. На коже головы отмечаются жгу-

то-образные извитые красные полосы – воспаленные артерии; характерны постоянные жгучие, стреляющие, ноющие, пульсирующие боли;

- контрактура Дюпюитрена – хроническое рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением кисти, характеризующееся перерождением ткани ладонного апоневроза в фиброзную ткань, что ведет к образованию контрактуры пальцев;
- келоид – плотное разрастание соединительной ткани, приобретающее вид опухолевого образования и др.

Вторичные поражения СТ наблюдаются при самой разнообразной патологии – инфекционных процессах, гипертонической болезни, атеросклерозе, пылевых болезнях легких, эндокринных заболеваниях и т.д. (незаживающие раны, нарушения кровообращения, хроническое воспаление, прогрессирующий склероз, цирроз органов, гранулематоз, амилоидоз, различного рода дистрофии, некрозы и др.).

6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ БОЛЕЗНЕЙ

СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

6.1. Экспериментальные модели хронического артрита

а) Адьювантный артрит. Развивается у крыс через 10-15 дней после подкожного введения классического адьюванта Фрейнда. Адьювант Фрейнда – препарат неспецифически усиливающий иммунные реакции. Содержит микобактерии и минеральные масла, или его различных вариантов. Артрит длится в

течение месяцев и поражает несколько групп суставов – в основном голеностопные и предплюсневые, реже суставы пальцев и хвоста. Внесуставные его проявления – увеит и баланит. Основная роль в патогенезе – клеточные иммунные реакции. Адьювантный артрит может быть пассивно вызван у неиммунизированных здоровых крыс путем переливания им живых лимфоцитов из грудного протока, селезенки или лимфатических узлов больного животного. Удаление лимфоцитов из грудного протока или назначение антилимфоцитарного глобулина приводит к уменьшению воспалительного процесса в суставах. Если в течение первых пяти дней после введения адьюванта Фрейнда удалить регионарные (по отношению к месту инъекции) лимфатические узлы, артрит не развивается.

б) Стрептококковая модель артрита. Вызывается у крыс однократным внутрибрюшинным введением стерильного водного раствора фрагментов клеточной стенки стрептококка. В течение 2 дней после инъекции возникает острый артрит с последующим хроническим течением и склонностью к ремиссиям. Характерны эрозивные изменения суставов и стойкие фиброзные контрактуры. Комплекс пептидогликанов и полисахаридов вызывает продукцию макрофагами веществ (типа интерлейкина-I), стимулирующих синовиальные клетки к выработке активатора плазминогена. Активированный плазмин активирует латентную коллагеназу и фактор Хагемана, что ведет к деградации хряща и синовиту. У крыс с развившимся артритом в тканях сустава обнаружены компоненты клеточной стенки стрептококка, которые могли послужить пусковым

фактором воспаления.

в) Антигенная модель артрита. Вызывается у кроликов путем однократной подкожной сенсибилизации их белковым антигеном (фибрин, яичный альбумин) и последующей через 2-3 недели инъекции этого антигена в один или несколько суставов. При этом артрит развивается только в тех случаях, в которых были сделаны разрешающие инъекции.

г) Коллагеновый артрит. В качестве антигена используется гомологичный или гетерологичный коллаген II типа. Через 2 недели после подкожного введения его эмульсии в неполном адьюванте Фрейда у 40 % животных возникает артрит, продолжающийся до 2 мес. и приводящий к деструктивным изменениям суставов, а также к стойким фиброзным контрактурам и костным анкилозам. Заболевание сопровождается развитием клеточных и гуморальных реакций по отношению к коллагену II типа. Артрит можно вызвать пассивно у неиммунизированных животных путем введения им лимфоидных клеток или сыворотки от больных особей.

Анализ экспериментальных моделей артрита показывает, что в основе многих их проявлений лежит иммунный механизм (хроническое, часто рецидивирующее течение, множественные поражения суставов, инфильтрация воспаленной синовии иммунокомпетентными клетками, образование хрящевых и костных эрозий, фиброзных контрактур и анкилозов). При всех моделях (кроме собственно антигенного артрита) не требуется классической иммунизации (используется всего одна инъекция) и введение вещества непосредственно в сус-

тав.

6.2. Экспериментальная модель болезней коллагена

Экспериментальную модель болезней коллагена (латиризм) можно воспроизвести у животных скормливанием им растения – чины душистой или введением синтетических веществ – латиригенов. Возникает повышенная пролиферация фибробластов с продукцией патологически измененного коллагена, малоустойчивого к действию различных повреждающих факторов. Клинически заболевание проявляется нарушением роста костей, хрящевой ткани, деформацией позвоночника, грудной клетки, разболтанностью суставов, потерей эластичности сосудов.

7. ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ПРИ СТАРЕНИИ

В процессе старения в СТ происходят значительные изменения. Они обнаруживаются во всех ее компонентах. Глубокие инволюционные физико-химические сдвиги претерпевает внеклеточных матрикс; уменьшается общий объем клеточных элементов – фибробластов, тучных клеток; снижается их митотическая активность, метаболизм, падает способность образовывать антитела, структурные белки, ферменты, меняется соотношение волокнистых структур и основного вещества; уменьшается количество основного вещества, количество протеогликанов; меняется их качественный состав, способность к образованию

агрегатов, их взаимодействие с коллагеном, что отражается на трофике и механических свойствах тканей; уменьшается содержание гиалуроновой кислоты и увеличивается количество сульфатированных и нейтральных гликозаминогликанов, усиливается их полимеризация. Возрастает масса волокнистых структур; коллагеновые волокна утрачивают фибриллярность, гомогенизируются, увеличивается плотность «упаковки» коллагена, наряду с утолщенными волокнами появляются истонченные, изменяются их тинкториальные свойства; увеличивается содержание плохо растворимого коллагена («старческий коллаген»).

Резистентность коллагена к воздействию ферментов (трипсина, пепсина) повышается, но в очагах деструкции коллагеновых волокон возрастает чувствительность коллагена к коллагеназе. Уменьшается число эластических волокон, происходит их конденсация, фрагментация, набухание, разволокнение, повышается их сродство к солям кальция (эластокальциноз), нарастает чувствительность к эластазе, замедляется метаболизм эластина. Происходит разрастание СТ в сосудах и различных органах (сердце, печени, почках), развивается их склероз. Нарушается структура костной и хрящевой тканей, уменьшается прочность скелета, развивается его деформация («старческая осанка»).

Уплотнение СТ ведет к клеточной гипоксии, ухудшению питания и гибели паренхиматозных элементов.

С возрастом снижаются репаративные функции СТ, способность к регенерации, заживлению ран и переломов. Так заживление незагрязненной раны длиной в 20 см в возрасте 20-30 лет происходит в течение 30-40 дней, а в воз-

расте 60 лет и старше – в течение 100 и более дней.

«Человек имеет возраст своей соединительной ткани»

(А.А.Богомолец)