

УДК 611.018.1—547.962.9

А. Б. Шехтер

РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ И МЕЖТКАНЕВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Учение А. А. Богомольца о соединительной ткани как о единой физиологической системе, обладающей своеобразными и сложными функциями, явилось важнейшим этапом в истории изучения соединительной ткани.

В последние десятилетия в связи с резким расширением методических возможностей в изучении соединительной ткани преобладал углубленный анализ молекулярной и антигенной структуры, биосинтеза и катаболизма входящих в нее белков и углеводов, гистогенеза, гистохимии, ультраструктуры и функций отдельных элементов. Однако в последнее время явно ощущается необходимость анализа соединительной ткани как целостной функциональной системы и ее роли в организме, без чего невозможны дальнейшие успехи в раскрытии механизмов адаптации и патогенеза. В связи с этим резко возрос интерес к классическому наследию А. А. Богомольца, который в своих исследованиях предвосхитил некоторые основные принципы так называемого **системного подхода**: 1) необходимость исследования процессов, связывающих элементы системы с ее целями (в данном случае функциями соединительной ткани); 2) изучение не столько структуры самих элементов (клеток и компонентов межклеточного матрикса), сколько взаимодействия между ними, т. е. структуры системы; 3) исследование процессов управления в системе и, прежде всего, механизмов саморегуляции, основанных на обратных связях.

Анализируя соединительную ткань как функциональную систему, можно выделить следующие основные свойства, сочетание которых отличает ее от большинства других органных и тканевых систем организма. **Универсальный характер**, связан с широчайшим ее распространением в организме млекопитающих, где она является составной частью (подсистемой) всех без исключения органов и тканей. **Специализация** соединительной ткани состоит в том, что она формирует ряд разнообразных органных структур скелета (кости, хрящи, сухожилия), кожные покровы, фиброзные капсулы, клапаны сердца, сосуды, ткани глаза, зубов и т. д. Все эти разновидности соединительной ткани различаются лишь количественным соотношением структурных и химических элементов, а также особенностями их взаиморасположения, т. е. микро- и макроархитектоникой.

Многокомпонентность дополняется таким важным свойством соединительной ткани как **структурно-функциональная гетерогенность** практически всех ее компонентов. Это относится к 1) тканевой специализации клеток, например, клеток фибробластического (фибробласты, хондробласты, остеобласты и др.) или макрофагального ряда (гистиоциты, купферовские клетки, остеокласты, макроглия); 2) наличию в одной ткани, особенно растущей, клеток с различной степенью дифференцировки и функциональной активности: малодифференцированных, юных,

зрелых фибробластов и фиброцитов; моноцитондных (незрелых), активированных, гиперактивированных, распадающихся макрофагов и гигантских клеток; незрелых, зрелых и дегранулированных тучных клеток; 3) существованию среди зрелых клеток каждой популяции структурно-функциональных вариантов, являющихся продуктами различных линий дифференцировки либо временными функциональными формами клеток: например, среди фибробластов — коллагенобластов, миофибробластов (близких по структуре к гладкомышечным клеткам), фиброкластов (резорбирующих коллагеновые фибриллы); среди макрофагов — гемосидерофагов, эритрофагов, некрофагов и т. д. Гетерогенность клеточных элементов, возможность функциональной переориентировки зрелых клеток и различной направленности дифференцировки клеток-предшественников и малодифференцированных форм создают значительный функциональный резерв ткани, реализуемый при реакциях адаптации и патологических процессах. Это лежит в основе еще одного важнейшего свойства соединительной ткани — **высокой способности к адаптации**, что неоднократно подчеркивал А. А. Богомолец.

Гетерогенность всех клеточных и внеклеточных (коллагена и протеогликанов) компонентов соединительной ткани значительно увеличивает разнообразие содержащихся в них элементов и связей между ними, что сочетается с важнейшим кибернетическим принципом сложных систем — «принципом необходимого разнообразия», по которому число различных взаимодействующих элементов должно быть больше числа возможных функций системы. В деятельности соединительной ткани проявляется также «принцип антагонистов» — наличие элементов с противоположными функциями, например, коллагеновых и эластических волокон, макрофагов и фибробластов, а также возможность антагонистических функций в одном элементе (выработка гепарина и гистамина в тучной клетке, продукция фибробластом коллагена и коллагеназы, возможность фагоцитоза коллагеновых фибрилл фибробластом). Реализуется также «принцип дублирования» (например, фагоцитоз осуществляется макрофагом, нейтрофилом и фибробластом; продукция коллагеназы, колонийстимулирующего фактора, фактора роста фибробластов несколькими типами клеток), что в целом повышает «надежность» функционирования системы. Все эти особенности значительно расширяют возможности саморегулирования системы и разнообразных ответов на внешние и внутренние стимулы.

Важнейшим свойством соединительной ткани как системы является ее **полифункциональность**, отражающая ее роль как регулятора гомеостаза в органе и организме. Как известно, А. А. Богомолец различал трофическую, пластическую, защитную и механическую (опорную) функции соединительной ткани. В настоящее время каждая из названных функций получила значительно более полное обоснование. Кроме того к ним прибавилась еще одна обнаруженная в последние годы важная функция соединительной ткани — морфогенетическая. Следует подчеркнуть, что каждая из общих функций системы не просто складывается из функций отдельных элементов, а **реализуется в результате взаимодействия этих элементов (клеток и межклеточных компонентов) между собой**.

Морфогенетическая (структурообразовательная) функция соединительной ткани наиболее интенсивно проявляется в эмбриональном периоде развития и при регенерации, благодаря сложному мезенхимо-эпителиальному и мезенхимо-мышечному взаимодействию. Накопилось большое число экспериментальных данных о том, что рост и дифференцировка эпителия глаза, почки, печени, поджелудочной, слюнной и мо-

лочной желез, кожи, а также ствия их с мезенхимой. При ные межклеточные контакты цитами, макрофагами, тучны биторы. Важнейшую роль и который, как теперь выясняе рост и дифференцировку ра вопрос об информативно-ре вається с гетерогенностью это органе и смене изомолекуля всего онтогенеза.

Следует отметить, что в процессов происходит дез взаимодействия, нарушение стромы и эпителия, поломк мов обратных связей. Стром от паренхимы, жертвуя в це ведет к развитию необра которым строма может про ренхиме.

Трофическая (метаболическая) функция соединительной ткани весьма разнообразна и опре веществ, а также в белков метаболизме. Эта функция клеток и межклеточных ко ми. Из межклеточных ком роль играют протеогликань мембран (IV типа), опре димость, причем гликозаминс ные вещества. Коллагенов ную роль, а также роль «и ких частиц».

Клетки играют главну тельной ткани, что связан щать и депонировать белки монов, витаминов, простаг различные ионы. Это относ клеткам, а лимфоциты сек на обменные функции друг

Защитная (барьерная) функция соединительной ткани проявляется в создании механического клетчатка), органов (фибр (гликозаминогликаны и д гранулоцитов, фибробласт ных чужеродных веществ действием макрофагов, ли тучных клеток и фибробл реакцией соединительной неразрывно связанное с од ция и организация так же проявлением защитной фу ных регуляторных механиз воспаления и необратимом

Биомеханическая функция соединительной ткани проявляется в том, что из нее сформиро

лочной желез, кожи, а также мышечной ткани зависят от взаимодействия их с мезенхимой. При этом имеют значение как непосредственные межклеточные контакты, так и секретируемые клетками (лимфоцитами, макрофагами, тучными и фибробластами) индукторы и ингибиторы. Важнейшую роль играют протеогликаны и особенно коллаген, который, как теперь выясняется, обладает регулирующим влиянием на рост и дифференцировку различных тканей. В связи с этим ставится вопрос об информативно-регулирующей роли коллагена, что связывается с гетерогенностью этого белка в разных органах и даже в одном органе и смене изомолекулярного состава (типов) коллагена во время всего онтогенеза.

Следует отметить, что в случаях далеко зашедших патологических процессов происходит дезинтеграция паренхиматозно-стромального взаимодействия, нарушение координации между клеточными системами стромы и эпителия, поломка сложившихся ауторегуляторных механизмов обратных связей. Строма в этих случаях как бы «отмежевывается» от паренхимы, жертвуя в целях самообеспечения интересами органа, что ведет к развитию необратимого прогрессирующего цирроза, при котором строма может проявлять агрессивность по отношению к паренхиме.

Трофическая (метаболическая) функция соединительной ткани весьма разнообразна и определяется участием в диффузии питательных веществ, а также в белковом, углеводном, липидном и водно-солевом метаболизме. Эта функция также обеспечивается взаимодействием клеток и межклеточных компонентов между собой и с другими тканями. Из межклеточных компонентов в транспорте веществ ведущую роль играют протеогликаны основного вещества и коллаген базальных мембран (IV типа), определяющие сосудистую и тканевую проницаемость, причем гликозаминогликаны функционируют и как ионообменные вещества. Коллагеновые волокна, по-видимому, играют барьерную роль, а также роль «направляющих каналов» для движения мелких частиц.

Клетки играют главную роль в метаболической функции соединительной ткани, что связано с их способностью продуцировать, поглощать и депонировать белки, липиды и углеводные соединения, ряд гормонов, витаминов, простагландинов, циклических нуклеотидов, воду и различные ионы. Это относится к фибробластам, макрофагам и тучным клеткам, а лимфоциты секретируют вещества (лимфокины), влияющие на обменные функции других клеток.

Защитная (барьерная) функция соединительной ткани проявляется в создании механического барьера для организма (кожа, подкожная клетчатка), органов (фиброзные капсулы, серозные оболочки) и клеток (гликозаминогликаны и др.); фагоцитарной активности макрофагов, гранулоцитов, фибробластов и эпителия в отношении эндо- и экзогенных чужеродных веществ и иммунной защите с кооперативным взаимодействием макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и участием тучных клеток и фибробластов. В патологии трафаретной защитной реакцией соединительной ткани на повреждение является воспаление, неразрывно связанное с одним из видов иммунного ответа. Инкапсуляция и организация так же, как считал и А. А. Богомолец, являются проявлением защитной функции соединительной ткани «Полом» сложных регуляторных механизмов защитных реакций ведет к хронизации воспаления и необратимому склерозу.

Биомеханическая функция соединительной ткани обеспечивается тем, что из нее сформирован опорно-двигательный аппарат и «каркас»

паренхиматозных органов. Ведущую роль в осуществлении этой функции играют коллагеновые волокна, обладающие наибольшей прочностью ввиду своего уникального строения: спиралеобразного сплетения элементов на всех уровнях структуры (трехспиральной молекулы, первичного филамента, протофибрилл, субфибрилл, волокон и пучков). Эластичность (способность к обратимой деформации) определяется эластическими волокнами. Количественное соотношение и способ взаимодействия коллагеновых, эластических волокон, протеогликановых комплексов и структурных гликопротеинов определяют оптимальное соотношение прочностных и упруго-эластических свойств ткани. В полном соответствии с характером, величиной и направлением механической нагрузки находится и архитектура ткани (способ плетения волокон и клеток).

Влияние клеток на механическую функцию в основном (кроме гладких мышц сосудов и миофибробластов) является опосредованным, причем ключевую роль в этом играют фибробласты. Синхронизируя на разных этапах и координируя в пространстве продукцию коллагена, эластина, протеогликанов и гликопротеинов, а также ферментов внеклеточной модификации этих веществ и их катаболизма, фибробласты регулируют формирование единого межклеточного матрикса с уникальной для каждой разновидности соединительной ткани структурой.

В основе *репаративной (пластической) функции* соединительной ткани лежит ее высочайшая способность к адаптации. В отличие от высокодифференцированных тканей она реализуется не только в функциональной адаптации клеток, но и в миграции и пролиферации клеток-предшественников и выработке пластических субстанций. Благодаря этим качествам, соединительная ткань не только воспроизводит себя (заживление ран), но и участвует в заместительной регенерации других органов. В регуляции роста соединительной ткани важную роль играют ауторегуляторные процессы на основе обратной связи между распадом и синтезом коллагена, реализующиеся путем взаимодействия между клетками (прежде всего макрофагами и фибробластами), а также клетками и коллагеном. Нарушение механизмов ауторегуляции и нейро-эндокринного контроля ведет к развитию склероза или к незаживающим ранам и язвам.

Регуляция состава и перечисленных функций соединительной ткани обеспечивается оптимальным сочетанием внутритканевой (тактической, «горизонтальной») регуляции, основанной на кооперативном взаимодействии между всеми клеточными и неклеточными компонентами, и центральной, построенной по иерархическому принципу (стратегической, «вертикальной») нейро-эндокринной регуляции.

С этой точки зрения нами развиты представления о всех (а не только тучных) клетках соединительной ткани как о локальных короткодистантных регуляторах своего микроокружения (функционального элемента, микрорайона или региона). Регулирующая роль осуществляется благодаря обратной связи клеток с клетками своего вида (внутрипопуляционное взаимодействие), другими клетками соединительной ткани (межпопуляционное взаимодействие), паренхиматозными клетками, межклеточными компонентами и микроциркуляторным руслом.

Такие взаимодействия под контролем центральных механизмов регулируют численность, качественный состав и интенсивность функций каждой из клеточных популяций, координируют их деятельность и интегрируют всю систему соединительной ткани в единое целое, обуславливая ее адаптацию при физиологических сдвигах и патологических процессах.

Взаимодействие между растворимых медиаторов: макрофагов, фиброкинов — медиаторов тучных клеток; 1) локальные, синтезирующиеся на специфические, имеющие в них, и неспецифические (лизоцим, фибронектин, кис и др.); 2) путем межклеточное вещество, тесно связанное «предъявляется» клетке-мишденых» медиаторов (коллагеноканов), которые помимо структурно-регулирующее тельной ткани; 4) с помощью (пептидов, аминокислот, РН

В результате тесной в ткани воздействие на любые лами, в том числе патогены в результате которых соедин система. Изложенная концеп патологии соединительной регенерации, системных заб

И Московский
медицинский институт

THE ROLE OF CELL-CELL IN THE PHYSIOLOGIC

The functional system of the connective tissue is characterized by its broad representation within the organism and functional heterogeneity. The ability for adaptation and polyfunctional activity (morphogenetic, trophic, protective, regulatory) is realized by the interaction of various cell components. These interactions are based on feed-back mechanisms and are realized by the action of mediators (lymphokines, monokines, fibronectin, proteoglycans), direct and indirect. All the cells of the connective tissue are involved in the control of the environment.

The 1st Medical Institute, Moscow

Взаимодействие между клетками осуществляется: 1) с помощью растворимых медиаторов: лимфокинов, монокинов — медиаторов макрофагов, фиброкинов — медиаторов фибробластов, лаброкинов — медиаторов тучных клеток; они делятся на циркулирующие в крови и локальные, синтезирующиеся в незначительных количествах, а также на специфические, имеющие специальные рецепторы на клетках-мишенях, и неспецифические (простагландины, циклические нуклеотиды, лизоцим, фибронектин, кислые гидролазы, нейтральные протеазы и др.); 2) путем межклеточных контактов, при которых эффекторное вещество, тесно связанное с мембраной клетки, непосредственно «предъявляется» клетке-мишени; 3) посредством нерастворимых «твердых» медиаторов (коллагена, структурных гликопротеинов, протеогликанов), которые помимо структурной роли оказывают важнейшее информационно-регулирующее влияние на клетки паренхимы и соединительной ткани; 4) с помощью продуктов распада клеток и коллагена (пептидов, аминокислот, РНК, ДНК, нуклеотидов, фосфолипидов и др.).

В результате тесной взаимосвязи всех элементов соединительной ткани воздействие на любой из них внешними или внутренними стимулами, в том числе патогенными, неизбежно включает каскад реакций, в результате которых соединительная ткань реагирует как целостная система. Изложенная концепция представляется важной для анализа патологии соединительной ткани: воспаления, склероза, патологической регенерации, системных заболеваний и т. д.

И Московский
медицинский институт

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

A. B. Shekhter

THE ROLE OF CELL-CELL AND TISSUE-TISSUE INTERACTIONS IN THE PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF THE CONNECTIVE TISSUE

Summary

The functional system of the connective tissue differs from that of other tissues by its broad representation within organism, specialization of different forms, structural and functional heterogeneity of all the cellular and extracellular components, a high ability for adaptation and polyfunctionality. All the functions of the connective tissue (morphogenetic, trophic, protective, biomechanical and reparative) as well as its pathological processes are realized by means of cell-cell, collagen-cell and mesenchyme-epithelial interactions based on feedback reactions. Interactions are realized by soluble mediators (lymphokins, monokins, fibrokins and labrokins), insoluble mediators (collagen, fibronectin, proteoglycans), direct cell-cell contacts, products of collagen and cell degradation. All the cells of the connective tissues are short-distance regulators of its microenvironment.

The Ist Medical Institute, Moscow